

Zeitschrift: Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft =
Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della
Società Elvetica di Scienze Naturali

Herausgeber: Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

Band: 109 (1928)

Artikel: Erreichte und erstrebte Ziele der Geschwulstforschung

Autor: Askanazy, Max

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-90363>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 18.02.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Erreichte und erstrebte Ziele der Geschwulstforschung

von

MAX ASKANAZY (Genf)

I. Einleitung

Es mag vermessen oder überflüssig erscheinen, dass ich nach dem vorjährigen Basler Berichte in der Medizinisch-Biologischen Sektion über den experimentellen Krebs schon ein Jahr später den ehrenvollen Auftrag übernahm, in der Allgemeinen Sitzung unserer Naturforschenden Gesellschaft die Ziele der Geschwulstforschung zum Gegenstande der Darstellung zu machen. Aber ich habe es nicht gewagt, mich dieser Aufgabe zu entziehen, weil das zu behandelnde Objekt und die verehrte Zuhörerschaft nicht ganz gleich geblieben sind. Es handelt sich bei dem heutigen Vortrag nicht nur um die Erfolge und Misserfolge der experimentellen Geschwulststudien, so sehr diese auch heute noch im Vordergrunde stehenbleiben müssen, sondern um weiterreichende Fragen, um die Wege und Leistungen der Tumorforschungen überhaupt. Es hat für mich ausserdem einen besondern Reiz, dieses Mal vor den Vertretern der Naturwissenschaften zu reden, die gerade der Krebsforschung das Interesse des Biologen zuwenden. Endlich kann sich auch der die Tagesmode fliehende Forscher gewissen Tagesströmungen nicht entziehen. Es muss schon einem innern Triebe der Menschen entsprechen, wenn das Geschwulstproblem — ich sage lieber die Geschwulstprobleme — alljährlich auf Allgemein- und Sonderkongressen erörtert werden und in den Tageszeitungen eine häufige Rubrik geworden sind. Diese öffentliche Behandlung der Geschwulstprobleme birgt Gefahren und Vorzüge in sich: Gefahren insoferne, als die Wissenschaft auf diesem oft studierten Felde nicht so schnell fortschreitet, dass sie alle paar Monate über neue gesicherte Tatsachen berichten könnte und sich daher oft vielmehr mit dem Kampf der Hypothesen zu beschäftigen hat, so dass der Nichtfachmann leicht den Eindruck der Unkenntnis der Fachleute

zurückbehält. Das stimmt nicht ganz, weil sich unter den Hypothesen auch der notwendige Vorläufer der Wahrheit befindet. Hat man doch gesagt, dass Newton und Galilei ihre Ansichten bereits fertiggebildet hatten, ehe sie den experimentellen Beweis für sie antraten. Eine weitere Gefahr dieser überreichen öffentlichen Behandlung der Krebsforschung ist die Züchtung der Krebsangst. Aber, nun kommen wir zu den Vorzügen des Verfahrens, ein Gegenmittel gegen diese Angst muss darin erblickt werden, dass auch der Nichtmediziner erkennen wird, was auf diesem Gebiete gerade im letzten Vierteljahrhundert an erfolgreicher Arbeit in theoretischer und in praktischer Hinsicht geleistet worden ist. Manche neuere Feststellung muss zur Beruhigung der Geister beitragen und zeigen, wie unrecht der Vorwurf von dem Versagen der Medizin auf diesem Gebiete ist. Als ich vor 1½ Jahren über einen ähnlichen Gegenstand vor der Wiener Krebsgesellschaft sprach, glaubte man in der Presse einen Seufzer der Erleichterung zu vernehmen. Wir wollen sehen, wie weit sich diese Auffassung rechtfertigen lässt. Um keinen falschen Optimismus und keine Überschätzung unseres wissenschaftlichen Besitztums aufkommen zu lassen, darf ich mir gestatten, Ihnen ein Bild von den erreichten und erstrebten, d. h. noch nicht erreichten Zielen der Geschwulstforschung zu entwerfen. Auch das noch nicht erreichte Ziel kann den positiven Wert haben, dass man sich darüber klar geworden ist, wo das Suchen aussichtslos erscheint. Wir werden dabei zum Teil dem historischen Wege folgen und zusehen, wie die leitenden Gedanken sich geklärt haben und wo neue Tatsachen gewonnen sind. Wenn man von erreichten Zielen spricht, so müsste man auch angeben, in welcher Frist diese Fortschritte gegen das Ziel erreicht sind, und gerade in dieser Hinsicht dürfen wir eine gewisse Befriedigung empfinden. Die Zeit, in der man sich den Zielen genähert hat, ist natürlich bei den verschiedenen Ergebnissen der Tumorforschung ungleich lang gewesen. So war sie eigentlich ziemlich gross, um dem nun zu besprechenden ersten Ziel näher zu kommen.

II. Man nähert sich dem Ziele, Umfang und Inhalt des Geschwulstbegriffes festzulegen

Hier zeigt sich ein erfreuliches Ergebnis. Während VIRCHOW in seinem grundlegenden Werk noch erklärte, niemand vermöge von den Geschwulsten wegen ihrer mannigfaltigen Natur eine De-

definition zu geben, sind wir zunächst in der Absteckung der Grenzen und damit in der Umschreibung ihres Umfangs ein gutes Stück weitergekommen. Daran festhaltend, dass die Geschwulstzelle eine in Wucherung eingetretene Zelle unseres Körpers, also kein eingedrungener Fremdling ist, galt es, diese Zellwucherung von den andern ähnlichen abzusondern. Alle trennen sie nicht nur von den Proliferationen ab, die als Regeneration, Hypertrophie oder Hyperplasie, als Metaplasie oder lokaler Gewebsumbau gekennzeichnet sind, sondern die meisten, was bedeutsam ist, auch von den sogenannten Entzündungsgeschwülsten und von Missbildungen durch überschüssige Anlage. In der unscharfen Absonderung gegen diese beiden Grenzgebiete lag ein Hemmschuh des Fortschritts. Die Missbildung per excessum muss auch beiseite geschoben werden, da sie als mikroskopische Gewebsmissbildung oder makroskopische Überschussbildung nur einen Gewebsexzess bedeutet, der als solcher bestehen bleibt, z. B. ein rudimentärer sechster Finger. Wir kommen damit zu einem weitern wichtigen gedanklichen Fortschritt, wenn wir in der Erkenntnis, dass die Gewebsmissbildung zum Ausgang einer Geschwulst werden kann, ganz allgemein eine Grenze ziehen zwischen dem Geschwulstkeim und der Geschwulst selbst. Was das Leben des Menschen gefährdet, ist nicht sowohl der Keim, als sein Eintritt in schrankenloses Wachstum. Die heutige Geschwulstlehre beschäftigt sich also mit den Keimen und ihrem Wachstum. In diesem Sinne kann man mit Recht sagen, die Frage nach der Entstehung des Krebses ist ein Wachstumsproblem. Das ist aber ein Anfang und nicht das Ganze einer Definition. Denn Wachstumsproblem ist jede pathologische Proliferation. Aber nur die Geschwülste sind Wachstumsexzesse ohne Ende. Was die Geschwulstlehre zu enträtselfn hat, ist die Herkunft der Keime, die Bedingungen ihrer Wachstumsform und die protozoenartige Unsterblichkeit der Tumorzelle. Geht man in dieser Hinsicht auf den Inhalt des Geschwulstbegriffes ein, so wird er, wie jeder Begriff, durch die Gesamtheit seiner wesentlichen Merkmale bestimmt. Als solche sind bekannt: 1. Die selbständige Existenz, sogenannte Autonomie der Geschwulst als pathologische, meistens organartig angelegte Bildung mit Selbstzweck. Ferner 2. die Beherrschung der Funktion der Geschwulstzellen durch ihren Wucherungstrieb und 3. ihr Aufbau aus einem Gewebe, das von dem der normalen Gewebe und Organe mehr oder weniger abweicht. Die geringere Abweichung in der

Struktur zeigt sich meist bei gutartigen, langsam wachsenden Geschwulsten, die stärkste bei den bösartigen, tödlichen. Die Geschwulstforschung muss auf beide als verschiedene Phasen Rücksicht nehmen, hat sich aber mit guten Gründen mit Vorliebe an die malignen gehalten, weil wir unter den gutartigen Tumoren noch nicht überall klarsehen. Nun hat sich aber mehr und mehr herausgestellt, dass diese drei Merkmale der Geschwülste zur Erschöpfung des Begriffsinhaltes der Tumoren unbefriedigend sind, wenn die ätiologischen und pathogenetischen Faktoren nicht mehr aufgehellt werden, während diese bei den meisten andern pathologischen Wucherungen gewöhnlich bekannt oder wenigstens dem Prinzip nach fassbar sind. So ist der Ruf nach ätiologischer Klarstellung der Gewächse ein theoretisches und praktisches Postulat geworden. Wir haben das Ziel noch nicht erreicht, die Geschwulstnatur vollinhaltlich definieren zu können, ehe wir in die Bedingungen des Wachstumsprozesses nicht tiefer eindringen. Um diesem Ziele zuzusteuern, hat man sich mehrfacher Methoden bedient.

III. Eröffnung neuer Forschungswege und Erkenntnis ihrer Leistungsfähigkeit

Die Methode, der die Geschwulstlehre ihre grösste und heute beherrschende Stellung in der Diagnostik der Tumoren verdankt, ist die morphologische. Dabei darf nicht vergessen werden, dass dieses Studium der Morphologie zugleich einen tiefen Einblick in die Abstammung der Geschwulstgewebe ermöglicht und auch ein Urteil über die Funktion der Tumorzellen gestattet. Es ist nicht richtig, wenn man Morphologie und Funktionslehre als völlige Antipoden hinstellt. Wir werden alsbald zu betrachten haben, wie weit die rein morphologische Analyse in der Frage nach der Geschwulstentstehung geführt hat. Das Ziel, mehr Forschungswege als früher anzubahnen, ist mit verheissungsvollem Eifer verfolgt worden. Als solche neue Erkenntnismöglichkeiten sind fünf zu nennen: Der Weg des Tierversuchs, die physikalische und chemische Untersuchung der Geschwülste und Geschwulsträger im Laboratorium und in der Klinik, die Züchtung der Geschwulstzellen im Vergleich mit nicht neoplastischen Zellen in den Gewebskulturen, die vergleichende Pathologie der spontanen Tiergeschwulste, nachdem sich herausgestellt hat, dass fast alle Tiere Geschwulsträger sind, ja dass man selbst Pflanzentumoren in eine gewisse

Parallele stellen kann. Endlich darf die statistische Methode nicht unerwähnt bleiben, wenn sie auch mehr Anregungen als ätiologisch entscheidende Antworten erteilt. In bezug auf die statistischen Erhebungen sei bemerkt, dass erst die Vorfrage die Schaffung zuverlässiger Todesstatistiken zu erledigen ist, damit genauere Ergebnisse zutage gefördert werden. Gegen die häufige, aber von manchen (PELLER, SCHRIDDE, BLUMENTHAL, WERNER) bestrittene Angabe, dass die Zahl der Krebse in der letzten Zeit zugenommen hat, ist bekanntlich und nicht ohne Grund der Einwand erhoben worden, dass die Diagnosen sich verbessert und vertieft haben. Anderseits ist die Statistik ein geeigneter Weg, gewissen Fragen nachzugehen, z. B. inwieferne in verschiedenen Ländern gewisse Organe häufiger krebsig erkranken als in andern. Wir haben diese Untersuchung angeregt, nach der Erfahrung, dass besondere vorausbestehende Leiden diese ungleiche Verteilung der Organkrebse bedingen, wie in der Schweiz der Kropf die gesteigerte Zahl der malignen Schilddrüsentumoren und die Lebercirrhosen in Genf die Zunahme der primären Leberkrebse zur Folge haben. In Bologna sollen viel Pankreastumoren zur Beobachtung kommen. Manche Krebse, wie die Bronchial- und Lungenkrebs, sind aber nach mehrfacher Feststellung an vielen Orten in Zunahme begriffen aus später zu erörternden Gründen. Wir müssen es als einen Fortschritt buchen, dass diese mannigfaltige Methodik ein Material zutage fördert, das in verschiedenem Masse die grossen Fragen der Ätiologie und die auf ihr fussende Bekämpfung lösen helfen wird.

IV. Eine schärfere Trennung zwischen Ätiologie und Pathogenese wird durchgeführt

Kehren wir zu den Problemen der Geschwulstentstehung zurück ! Wir sagten, dass man zuerst die Bildung der Gewächse rein morphologisch zu erklären versuchte an der Hand der makroskopischen und histologischen Untersuchung der Gewächse. Da die Geschwulstdiagnostik seit Beginn der mikroskopischen Aera Unübertreffliches mit kleinsten Mitteln leistet — ein kaum mit blossem Auge sichtbares Partikelchen genügt oft zur Sicherung der Krebsdiagnose — hat man dieser Methode auch in Fragen der Geschwulstentstehung Vertrauen entgegengebracht. Was nun den Fortschritt verlangsamt hat, war die ungenügende Unterscheidung zwischen Ätiologie und den Fragen der Pathogenese, zwischen den Fragen der Entstehung

und der Wachstumsbedingungen der Tumoren. Gewiss, die Geschwulst entsteht durch Wachstum von Stammzellen, aber wie 1. die Gesetze der Wachstumsform, so sind auch 2. die förderlichen Faktoren des Wachstums überhaupt von denen zu trennen, die wir 3. als entscheidende Bedingung der Entstehung der Geschwulstzelle mit ihrer im Prinzip unendlichen Vermehrungsfähigkeit ansehen müssen. Das sei zunächst an der Hand einer kurzen Betrachtung über die Gestalt der Tumoren dargelegt. Eine Geschwulst kann sehr mannigfache Gestalt annehmen. Wir wollen zeigen, dass es im Grunde nur die gewöhnlichen Bedingungen der Entwicklungsmechanik alles Lebendigen sind, die hier zum Ausdruck gelangen. Die bunte Formenwelt der Geschwülste lässt sich aus der allgemeinen Anatomie und Biologie durch erblich biologische und histomechanische Richtlinien erklären, wie sie W. Roux mit den Begriffen der Selbstdifferenzierung und abhängigen Differenzierung gegeben hat. Das zeigt sich zunächst in der Gebundenheit der Form an die sie aufbauende Gewebsart. Warum hat die Plazenta einen zottigen Bau und die Gefässgeschwulst dieses Organes keinen solchen? Weil zwischen Epithel und gefässhaltigem Bindegewebe der Plazenta abhängige Differenzierung zum Zottenbau besteht. Da im Angiom das die Zottenstruktur bedingende Epithel nicht vorhanden ist, entsteht ein einheitlicher abgerundeter Knoten. Den erblichen Anlagen der Selbstdifferenzierung entspricht es, wenn in den drüsigen Organen Adenokarzinome gelegentlich mit cystischer Erweiterung entstehen, wenn das Neuroepithel in Geschwülsten wieder Röhren und Blasen bildet, wenn in der Harnblase und Tube Zottengeschwülste wachsen, weil ihr Epithel bei seiner Selbstdifferenzierung keine erblichen Anlagen zum Drüsengebäude mitbringt. Auch manche Formunterschiede zwischen Sarcom und Karzinom sind von der erblichen Neigung des Epithels zur Auskleidung von Oberflächen und Spalten bestimmt. Wir wissen, dass manchmal aus dem gleichen frühembryonalen Gewebsmaterial verschieden zusammengesetzte Geschwülste herauswachsen können und erklären das durch das Roux-Prinzip des Kampfes der Teile im Organismus, d. h. dadurch, dass die Entwicklung eines Gewebes die des andern in Schach hält oder unterdrückt. Noch eines Beispiels sei gedacht. Man hat es mit Unrecht so dargestellt, als läge der Ausgangspunkt einer Geschwulst genau in ihrem Zentrum, als ob sie sich immer gleichmäßig nach allen Seiten ausdehne. Auch hier besteht

aber abhängiges Wachstum von der Dichte und dem Druck der nachbarlichen Medien. Ein gutes Beispiel gibt eine von Krebsknoten durchsetzte Leber: In ihr sind die zentralen Knollen von kugliger Gestalt, während viele oberflächlich gewachsene Metastasen durch den Gegendruck abgeplattet werden, manchmal geradezu zu Halbkugeln. Wir haben in der Auffassung von dem Wachstum der Geschwülste Fortschritte erzielt, indem wir ihre Morphogenese durch die Wirksamkeit der Gesetze deuten, die allem Wachstum Form und Wege weisen. Aber ebenso wichtig ist, diese Analogien zwischen Entwicklungsart der Tumoren und normaler Gewebe bzw. Organe nicht dazu zu benützen, auf die analogen ätiologischen Entwicklungsbedingungen zu schliessen. Die Ätiologie der Geschwülste ist kein einfaches Entwicklungsproblem, wie die des befruchteten Eies. Es ist selbstverständlich, dass sich bei ihr, wie bei allen pathologischen Wucherungen, nicht nur die Gesetze, sondern auch der Modus der embryonalen Entwicklung wieder erkennen lassen. Aber diese Morphogenese sagt wenig in kausaler Hinsicht. Damit ist natürlich nicht gemeint, dass die Morphologie nicht orientierende Hinweise, in positiver und negativer Hinsicht, für die weitere Erforschung der Ätiologie und Pathogenese liefert. Ein makroskopischer Befund gibt einen ersten Fingerzeig. Das ist die *Farbe* der meisten Geschwülste, mit der man sich bisher wenig beschäftigt hat. Wenn man davon absieht, dass es einige besondere Tumoren mit spezifischen Färbungen (schwarze Melanome, grüne Chlorome usw.) gibt, fällt auf, dass die Mehrzahl der Tumoren weiss ist, oft im Gegensatz zur Farbe der Organe, aus deren Elementen sie sich entwickeln. Wir erblicken die Erklärung hierfür in der Jugend der Bildungen, die noch keine Stoffwechselprodukte anhäufen konnten und noch nicht die Differenzierungen erfuhren, die die Parenchymfarbe bestimmen. Diese Tatsache findet ihren histologischen Ausdruck in der *Besonderheit der Geschwulstzelle*, auf die wir nun kurz einzugehen haben.

V. Fortschritte in der Kenntnis von der Struktur der Krebszelle

Wie bei allen Zellen, so unterscheiden wir auch bei ihr eine morphologische, eine physikalische und eine chemische Struktur als Ausdruck ihrer Biologie und Funktion, aber bei wenig Zellen sind diese Züge mit solcher Aufmerksamkeit verfolgt worden. Die

morphologische Eigenart ist oft so ausgesprochen, dass man beim ersten Blick auf diese in Protoplasma, Kern, Kernkörperchen vergrösserten Elemente den Verdacht des Blastoms schöpft. Und wenn es auch im Wechsel der Bilder nichts absolut Bezeichnendes gibt, hat man die eigenartige Zellveränderung doch als „Anaplasie“ (von HANSEMANN) gekennzeichnet, weil die Tumorzellen wie eine Embryonalzelle ohne spezifische funktionelle Differenzierung erscheinen und auch wie diese namentlich der Proliferation obliegen können. Diese Ähnlichkeit mit den Fetalzellen kann darauf beruhen, dass es wirklich noch Reste fetalen Gewebes sind, die den Geschwulstkeim liefern. Es steht anatomisch sicher fest, dass Missbildungen des Embryonallebens Geschwulstkeime schaffen und die Zahl solcher Beobachtungen nimmt immer noch zu. Andererseits ist es sicher, dass auch Zellen des extrauterinen Lebens Tumoren mit dieser Anaplasie erzeugen und da müssen wir annehmen, dass die Tumorbildung mit einer Funktionsverschiebung im Gewebe einhergeht, indem die Brutzellen in den Organen, die auch normalerweise den Nachschub besorgen, in allen Stadien, in denen es noch nicht zur Ausreifung der Arbeitszelle kam, in neoplastische Wucherung eintreten und der Fruchtbarkeit meist auf Kosten der spezifischen Zelleistung leben. Man hat in dem sehr richtigen Verlangen, aus der Morphologie möglichst viel für die Biologie, also hier für die pathologische Biologie herauszulesen, die Ursache dieser Proliferation in dem Verlust der spezifischen Ausreifung erblicken wollen, da sich Funktion und Mitosebildung ausschliessen sollen (PETER). Die durch Ausfall der Funktion freiwerdenden Kräfte sollten als Teilungsreiz wirken. Diese Annahme Peters ist aber unzureichend, denn in der Epidermis treffen wir Mitosen in pigmentierten Basalzellen, im Knochenmark Mitosen vornehmlich in granulierten Myelozyten und im Basalzellkrebs mit seinen unspezifischen Oberhautzellen ist die Malignität geringer als im verhornten Krebs, beim Speiseröhrenkrebs und Karzinom der Harnwege kann die Differenzierung des Krebsepithels bis zur Überdifferenzierung (zur Prosoplasie) gehen. Die vegetative Hypertrophie und Hyperplasie der Geschwulstzelle ist ebenso wie die funktionelle Minderwertigkeit eher die Folge ihrer pathologischen, neoplastischen Einstellung infolge der zu erörternden Entstehungsursachen. Dass die Geschwulstzelle mit der Embryonalzelle manches Gemeinsame hat, ist auch durch die Gewebskultur gezeigt worden, aber ebenso, dass selbst die spontan

oder experimentell zu Tumorzellen gewordenen Embryonalzellen sich anders verhalten als die normalen. Gezüchtete Embryonalzellen von Hühnern können erst auf bestimmte Zusätze (siehe später) zu Sarkomzellen werden, dann verhalten sie sich progressiv, aggressiv im Gewebe und wachsen nicht nur in künstlichen Kulturen eine Zeitlang weiter. Wie ich demonstrieren werde, gelang es uns, zu zeigen, dass man durch Verpflanzung zu Brei verriebener Rattenfeten auf erwachsene Ratten oft geschwulstartige Knollen (Teratoide) erzeugen kann, die sich aber nicht oder nur als Rudiment weiter verimpfen lassen und, wenn sie auch persistieren, doch nur selten zu echten Geschwülsten werden, wenn man nicht zu besonderen Reizen greift (siehe später). Die morphologische Eigenart der Geschwulstzelle lässt sie gewissermassen mit einer üppig geblühenden, aber schnell verblühenden Tropenpflanze vergleichen, denn zu ihrem Wesen gehört auch die Störung im Verhalten des Chromatins und in der Dauer, im Ablauf des Zellebens, die so oft zur Nekrose grosser Geschwulstteile führt. In ihrem Verhalten bei der Ex- und Transplantation äussern die Tumorzellen schon mehr als die morphologischen Charaktere. — Andere Besonderheiten liessen die physikalische und chemische Prüfung erkennen, was als weiterer Fortschritt zu begrüssen ist. Die Oberflächenanspannung der Geschwulstzelle ist vermindert, ihre Permeabilität erhöht, die Zellkolloide finden sich in hochdisperser Lockerung. So wird auch ihre amöboide Beweglichkeit verständlicher. Der elektrische Widerstand des Geschwulstgewebes ist geringer als in normalen Geweben, die Radioaktivität des Karzinomgewebes wurde erhöht gefunden (L. BARLOW). Nach WATERMAN, der sich viel mit den physiko-chemischen Erscheinungen im Tumorparenchym beschäftigt hat, soll die Herabsetzung des elektrischen Widerstandes beim experimentellen Krebsversuch durch Teerpinselung mit dem Auftreten des atypischen Epithels einsetzen. Bemerkenswert ist ferner eine Reihe von chemischen Änderungen im Stoffwechsel der Tumorzellen. Zunächst fällt auf, dass der Kaligehalt steigt und der Kalziumgehalt sinkt, so dass WATERMAN den Quotient $\frac{K}{Ca}$ als Maßstab für die Malignität der Geschwülste verwerten will, indem dieser bei gutartigen Tumoren niedriger ausfällt. Nach unsren allgemeinen Erfahrungen verdünnt, verflüssigt K die Zellmasse, während Ca sie verdichtet. Auch hat man bei Versuchen beobachtet, dass K

bei Verpflanzungen von Tumoren stimulierend wirkt, während Ca-Zufuhr das Wachstum hemmt. Wir wissen auch aus der pathologischen Histologie, dass turgeszente Tumorzellen sich oft in schnellwachsenden Geschwülsten finden, im Gegensatze zu den dürftigen Elementen mancher skirrhöser Krebse. In bezug auf Lipoide hat man mehrfach eine Zunahme der Phosphatide gegenüber der Sterinen schon in jungen Tumorelementen beobachtet. Mit Recht hat man den fermentativen Leistungen der Tumorzellen ein besonders eifriges Studium gewidmet. Krebszellen lösen in Kulturen Fibrin auf, bauen überhaupt fremdes Eiweiss ab im Gegensatz zur Embryonalzelle, besitzen ein starkes proteolytisches Vermögen. Quantitative Veränderungen der Wirkung der Geschwulstzellen sind für manche Fermentwirkungen festgestellt, die sich teils in Vermehrung (Proteolyse, Peptolyse, Glycolyse), teils in Verminderung (Lipolyse, Catalase) äussern. Besonderes Aufsehen hat die Feststellung von WARBURG erregt, dass die Krebszellen zu fast O_2 — freiem Wachstum befähigt sind, einen Gärungsstoffwechsel besitzen, zehnmal mehr Zucker spalten als eine normale Epithelzelle. Die reichliche Milchsäurebildung ist als Mittel angesehen worden, das nachbarliche Bindegewebe leichter zu durchdringen. Man hat auf Grund dieser und einiger weiter noch zu erwähnenden, den Gesamtkörper betreffenden Befunde behauptet, das Krebsproblem sei früher irrtümlich für ein morphologisches gehalten worden, nun müsse es im Gegensatz dazu als ein Stoffwechselproblem hingestellt werden. Diese Gegenüberstellung ist ein Irrtum, denn die Krebsprobleme sind teils morphologischer, teils chemischer Art. Das Entscheidende unter all diesen pathogenetischen Problemen wird das morphologisch-biologische bleiben. Nur mikroskopisch kann die Entscheidung getroffen werden, ob wirklich und welcher Tumor vorliegt. Das ätiologische Problem bleibt daneben zunächst theoretisch gesondert bestehen, die Ätiologie muss den Schlüssel bieten zur Eingangspforte in die pathogenetischen Fragen und ihre gegenseitigen Beziehungen, wie sie es für so viele andere Krankheitsgebiete getan hat. Es muss jedenfalls als ein erreichtes Ziel geschätzt werden, dass unsere Kenntnisse über die Eigenschaften der Geschwulstzellen schon so umfangreich sind, denn sie werden uns auf die Wege hinführen müssen, wie sich die Umwandlung der Körperstelle in die Tumorzelle vollzieht.

VI. Fortschritte in der Geschwulst-Ätiologie durch Beobachtungen am im- und explantierten Embryonalgewebe

Da man bis zum Beginn unseres Jahrhunderts von äussern Einflüssen, die zu Geschwulstbildung führen könnten, nichts Bestimmtes wusste und die kleine Zahl von Beobachtungen, die zu denken gaben, höchstens anekdotenhaft in die Darstellung einzuflechten pflegte, lenkte sich die ganze Aufmerksamkeit auf innere Umstände, die die Geschwülste hervorrufen könnten. Einer grossen Beliebtheit erfreute sich die Hypothese COHNHEIMS, der die Geschwülste von unbenützten oder versprengten Keimen der fetalen Entwicklung herleitete. Diese Hypothese wurde nicht nur histogenetisch geschätzt, weil sie Geschwülste aus ortsfremden und embryonalen Geweben verstehen lehrte, sondern sie schien auch ätiologisch wegen der Wucherungsfähigkeit embryonaler Gewebe verführerisch. Dass die Tatsache des Vorkommens solcher Tumoren ausser Frage steht, wurde schon früher erwähnt, aber es hiess experimentell prüfen, ob der Charakter der embryonalen Zellen als solcher die Gewächse aus dieser Quelle hinreichend erklären kann. Man ist hier auf zwei Wegen vorgegangen, zuerst durch Verpflanzung von Embryonen und Embryonalteilen auf erwachsene Tiere, sodann durch den Vergleich der Kulturen der Embryonal- und Geschwulstzellen. Für diese Tierversuche haben sich nach meinen mich selbst überraschenden Befunden besonders die Ratten als geeignet gezeigt, während zu Kulturversuchen besonders Hühnerembryonen Verwendung finden. Die Verimpfung von Embryonalbrei hat nun in zahllosen variierten Versuchen das gleiche prinzipielle Ergebnis geliefert. In einem grossen Prozentsatz kommt es zur Bildung von knolligen Tumoren, die in der Bauchhöhle grösser sind als unter der Bauchhaut. Von der Gesamtheit der Organe und Gewebe des Embryo gehen manche regelmässig zugrunde, nämlich die, die sich auch sonst nicht transplantieren lassen. Dagegen bleibt gewöhnlich ein aus Knorpel, Knochen, Knochenmark, Haut und Teilen des Verdauungskanals in bunter Mischung zusammengesetztes Gebilde dauernd bestehen, das makroskopisch wechselnd aussehen kann. Aber all diese Teile reifen heran und wachsen nur so weit, als das auch in der Norm kommt, vornehmlich durch Anhäufung von Sekretionsprodukten. Das ist blastomähnlich, blastoid, aber keine echte progressive Neubildung. Nur in drei Fällen gelang es mir, im ersten Jahrzehnt

dieser Experimente, zweimal ein Karzinom und ein Sarkom, das sich verpflanzen liess, nach Jahresfrist auf dem Boden dieser Bildungen entstehen zu sehen, ein Zeichen, dass man auf diesem Wege weiterkommen müsste. In das gleiche Gebiet gehört von MEYENBURGS Beobachtung der Sarkombildung auf dem Boden eines in der Bauchhöhle eingeschlossenen Fetus beim Kaninchen. Aber die Versuche haben zugleich bewiesen, dass die Ausschaltung embryonaler Gewebe an sich nicht zur Entstehung maligner Geschwülste genügt. Die Erzeugnisse ähneln weit mehr den Missbildungen per exzessum, z. B. den sogenannten Dermoiden des Ovariums. Die Versuche mit Kulturen fetaler Hühnerorgane und -gewebe (THOMPSON, A. FISCHER u. a.) ergaben, dass verimpfte Organe sich als Ganzes weiterentwickeln, Organteile dagegen ein starkes Wachstum der Embryonalgewebe, besonders der Fibroblasten ergaben, die man in den Kulturen durch Jahre fortzüchtete. Allein es lässt sich trotz dieser unendlichen Kultur durch den negativen Tierversuch zeigen, dass dadurch noch keine Geschwulstzellen entstanden sind. Es hiess jetzt, da nach Ausweis der menschlichen Pathologie nicht daran zu zweifeln war, dass fetales Gewebe den Geschwulstkeim abgeben kann, weiterzuforschen, durch welche Umstände die Wachstumssteigerung zu erzielen war. Diese Einwirkung im Tierversuch konnte durch Umstimmung des Impfmaterials im Sinne chemischer Strukturveränderung oder des Versuchstiers angestrebt werden. Behandelt man den Fetalbrei mit gewissen, namentlich lipoidlöslichen Stoffen, so werden die Tumoren oft grösser, aber ohne das Blastom sicherzustellen. Auffallend war das Ergebnis, dass man die Tumoren bei den inokulierten Muttertieren grösser bis zur Blastomgrenze antraf. Das konnte nur daran liegen, dass die Konstitution des schwangeren und laktierenden Tieres der Entwicklung der Knoten förderlich war. Benutzen wir diese Beobachtungen als Anstoss zur Erörterung des ersten Faktors, der heute von allen Seiten als eine Vorbedingung für das Entstehen von Geschwülsten angesehen wird, nämlich das Verhalten des Gesamtkörpers, der konstitutionelle Einfluss.

VII. Die Bedeutung des konstitutionellen Faktors für die Geschwulstentstehung wird genauer umschrieben

Man unterscheidet bekanntlich die erbliche Konstitution und die erworbene. Die ängstliche Frage, ob die Krebse des

Menschen erblich sind, kann man auf Grund mancher Statistik mit beruhigender Skepsis beantworten. Geschwülste sind nie erblich, nur die Disposition zu ihnen kann erblich sein. Auch für Empfänglichkeit zu Impftumoren wurde die Erblichkeit in Abrede gestellt (MORPURGO und DONATI). Gewisse multiple Geschwulstformen anatomischer Systeme sind beim Menschen erblich, aber selten, und es ist beachtenswert, dass auch in den Familien, in denen man Krebse öfter feststellt, das Leiden sich gerne an ein Geschlecht, an das gleiche Organ hält, was mit der allgemeinen Tatsache zusammenfällt, dass in Familien ein Organ minderwertig entwickelt und gegebenenfalls eher zur Krebsbildung geneigt sein kann. Sehr beachtet sind die Beobachtungen von Miss MAUDE SLYE an 75,000 Mäusen, bei denen es ihr durch Kopulation zu Krebs disponierter Mäusestämme gelang, die Mortalität von Krebs auf 100 Prozent zu treiben. Die Erblichkeit folgt den MENDELSCHEN Regeln. Aber auch hier handelt es sich mehr um eine erbliche Organdisposition, denn meistens betraf das Karzinom die Mamma. Bei anderen Stämmen bestand erbliche Disposition zum Gesichtskrebs, wenn die Gesichtshaut eine Verletzung erlitten hatte. Für bösartige spontane Schilddrüsenkrebs stellte Miss SLYE rezessive Vererbung fest. Ferner hat die ganze experimentelle Geschwulstära die Geschwulstbereitschaft gewisser Tierarten, nämlich von Ratten und Mäusen, gelehrt, erstere sind mehr zum Sarkom, letztere mehr zum Karzinom geneigt. Neben dieser erblichen Speziesdisposition und Familien-disposition besteht aber noch eine individuelle Resistenz, die eine erfreuliche Tatsache für belastete Familien, aber eine grosse Erschwerung der ursächlichen Geschwulstforschung bedeutet. Bei Prüfung auf die pathogene Bedeutung der Infektionskeime kann man bei disponierten Tieren 100 Prozent Erfolg erzielen. Bei Versuchen mit Geschwulstbildung muss man bescheidener sein. Wir haben hier noch die seit langem bekannte Altersdisposition zu erwähnen. Es ist von jeher als Regel angesehen worden, dass Krebse besonders in den höheren Lebensdezennien entstehen. Nun schien die Erfahrung, dass man im Experiment auch mühelos bei jungen Tieren Krebse hervorbringen kann, diese Regel umzustossen. Allein die Tierversuche beweisen doch nur, dass man die krebserzeugenden Faktoren kumulierend in solcher Form anwenden kann, dass sie der Altersdisposition spotten. Anderseits ergibt auch der Tierversuch, dass die sensible Periode für die Tiere oft erst nach

Jahresfrist eintritt, was für Laboratoriumstiere schon ein Alter bedeutet. Die pathologische Anatomie hat die Neigung zu Tumorbildung im höhern Alter noch in einer andern Beobachtungsreihe dargetan. Seit man sich mit der Tatsache genauer beschäftigt, dass viele Menschen nicht nur einen, sondern manchmal ein halbes Dutzend und mehr verschiedenartige gut- und bösartige Geschwülste darbieten können, hat man wahrgenommen, dass diese Vielheit der Geschwülste sich mit dem Alter des Menschen vermehrt. Die wissenschaftliche Forschung hat nun aber in der Konstitutionsfrage noch in anderer Hinsicht aufklärend gewirkt. Sie hat für einzelne Fälle gezeigt, dass dem Serum etwas fehlt, um den Krebs zu entwickeln oder in andern Fällen zu verhindern. So zeigte CARREL, dass das Hühnersarkom bei Enten nicht angeht, weil im Entenserum Stoffe fehlen, die das Wachstum der Hühnersarkomzellen in Kulturen ermöglichen. FREUND und KAMINER fanden wieder, dass im Serum des Krebskranken Substanzen mangeln, die bei normalen Menschen das krebsbildende Epithel aufzulösen vermögen. Beachtenswert sind ferner die Untersuchungen von DE COULON und anderen, die die Bedeutung der H-Konzentration im Serum für die Tumorbildung dartun, in dem Azidose sie fördert. Stoffe, die pathologisches Wachstum (Teer) hervorrufen, setzen die Oberflächenspannung im Serum herab. So kennt man Anzeichen für das besondere Verhalten des Gesamtkörpers bei Geschwulstkranken. Dann hat man eine wichtigere prinzipielle Frage der Lösung nahegebracht. Es stellen sich immer einige Ärzte auf den Standpunkt, dass der Krebs eine primär-konstitutionelle Krankheit sei und die Geschwulst an irgend-einer Stelle nur der örtliche Ausdruck dieser Konstitution. Die Erfahrungen im Tierversuch und in der Gewebskultur zeigen, dass man normale Tiere und normale Körperzellen krebsig machen kann, und das Tierexperiment lehrt, dass der Krebs dort entsteht, wo man die Schädlichkeit hinbringt. Nun ist aber betont worden, dass die durch gewisse Gifte, z. B. Teer, auch an Stellen der Haut oder an inneren Organen aufschiessen, die mit dem Gift nicht in Berührung traten, während der ganze Körper unter der Wirkung leidet. Gerade hier haben die jüngsten Arbeiten Klärung gebracht. Die auf die Haut und Schleimhaut applizierten Gifte werden in dem Körper aufgenommen, und was konstitutionelle Wirkung schien, ist als Äusserung hämatogen allgemein verschleppter oder in bestimmten disponierten Organen (Haut, Magen, Lungen) ausgeschie-

dener Giftteile erkannt worden. Wie wir bemerken, spielt selbst unter den Einflüssen des ersten zur Tumorbildung führenden Faktors, nämlich des konstitutionellen, die örtliche Disposition erblicher Anlage eine gewisse Rolle. Aber eine Auswirkung der körperlichen Veranlagung zu Neoplasmen ist überhaupt ohne örtliche Bereitschaft nicht möglich.

VIII. Fortschritte in der Erkenntnis von dem Wesen der örtlichen Disposition zur Tumorbildung

Hier musste anatomische Untersuchung und Experiment einsetzen, um die Natur dieses krebsfähigen Terrains zu erkennen. Das Vorhandensein eines embryonalen Gewebsmaterials als Geschwulstkeim ist für einige Fälle sichergestellt, aber in manchen anderen ist schon nach der Entwicklung des Leidens ein solcher Ursprung höchst unwahrscheinlich. Man sah die Geschwulstbildung auf dem Boden erworbener Leiden erwachsen, mit oder ohne Brückensymptome in Jahren oder Jahrzehnten in das Tumorleiden übergehen. Für diese vorausgehenden Krankheitszustände ist der Ausdruck präcancerös geprägt und vielfach in Gebrauch. Aber leider ist er in verschiedenem Sinne angewendet worden. Zuerst verstand man darunter verschiedenartige chronische Krankheiten, meistens entzündliche und geschwürige Prozesse von längerer Dauer, die durch spezifische und nichtspezifische Infektionserreger hervorgerufen werden und sich nur ausnahmsweise mit Krebs vergesellschafteten oder im Narbenstadium in Krebs endigten. Dann wurde die Bezeichnung präcancerös für die nicht selten in solchen Krankheitsherden nachweisbaren etwas unregelmässigen Epithelwucherungen, die als Geschwulstkeime in Betracht kommen können, gebraucht und späterhin für solche Epithelwucherungen, die schon krebsverdächtig erschienen, ohne sicheres Karzinom zu bedeuten. Dann wurde der Begriff präcancerös auf weitere pathologische Vorgänge ausgedehnt, so für knotige Hypertrophien in Organen, für Metaplasien, ferner für gewisse Epithelwucherungen, die in kein Schulkapitel der progressiven Gewebsbildung recht hineinpassen, wie für die häufigen kleinen Zystenbildungen in der Mamma. Man konnte folgerichtig auch sagen, dass viele gutartige epitheliale Neubildungen präcancerös sein können. Man mass den präcancerösen Stadien und Krankheiten aber nicht nur Bedeutung bei als Quelle des Tumormaterials, sondern auch im ätiologischen Sinne,

indem man meinte, dass die Chronizität dieser Leiden als solche das Karzinom erzeuge. Man sprach davon, dass es infektiöse prä-canceröse Leiden gibt und liess dabei durchblicken, dass die Infektionserreger in letzter Linie Krebserzeuger würden, was bedenklich ist. Wenn infolge der Grippe, wie wir in der Schweiz zeigen konnten, das Flimmerepithel der Luftwege sich oft als Schutzmassregel gegen die eindringenden Bakterienmengen in derbes Pflasterepithel umwandelt und dieses pathologische Epithel unter besondern Umständen eines Tages den Gewebskeim für Krebs der Bronchien abgibt, so wird der Grippeerreger dadurch noch kein karzinogenes Agens. Er ist ebensowenig der Anlass zu diesem tragischen Ereignis wie eine Person, die einen Nagel in die Wand schlägt, schuldig wird, wenn sich später jemand an diesem Nagel aufhängt. Aus der Gesamtheit dieser örtlichen pathologischen Zustände, die man mit Recht höchstens gegebenenfalls präcancerös nennen darf, haben sich nun doch Gedanken und Vermutungen ergeben, die für die Pathogenese und auch Ätiologie in den letzten Jahren zu dem Ziele wichtiger Ergebnisse geführt haben. Allen diesen Zuständen ist gemeinsam, dass sie das ortsbeständige Epithel verändern und zwar im Sinne der progressiven Entwicklung. Sie schaffen ein neues Epithel, das vegetativ aktiv und damit Wachstumserregungen zugänglich wird. So ist der Gedankenkontakt mit der embryonalen Tumorgenese und die funktionelle Verbindung mit dem embryonalen Gewebe hergestellt, dessen wesentliche Funktion ja lange Zeit im Wachstum besteht. Es ist aber nicht richtig, wenn zu den pathologischen Prozessen, die zu einem solchen krebsfähigen Epithel führen, nur Regenerationen gezählt werden. Gewiss sind Regenerationsbestrebungen häufig wahrzunehmen, aber wir müssen, um nicht einseitig zu verfahren, ebenso entzündliche Proliferationen oder Proliferationsreste anderer Natur, hypertrophische und hyperplastische, z. B. polypoide Bildungen, Metaplasien, verpflanzte Gewebe miteinbeziehen, wenn wir krebs-fähige Keimbezirke des extrauterinen Lebens zusammenfassen. Man ist nun aber in der Überschätzung der Regenerationsvorgänge bei diesen Vorkrebskrankheiten noch weitergegangen und hat den Krebs selbst als entgleiste Regeneration gedeutet. Das ist die Regenerationstheorie der Geschwulstentstehung zunächst in histogenetischer Hinsicht. Als Bild ist diese Fassung in manchen Fällen zulässig, aber Regeneration bedeutet Wucherung zur Wiedererzeu-

gung von Gewebsverlust und wenn diese Funktion nicht nur nicht erreicht, sondern durch die geschwulstige Wucherung verhindert wird, so handelt es sich eben nicht mehr um Regeneration, sondern um ein anderes Kapitel der Gewebswucherungen. Die ätiologische Frage tauchte auf, und weil in vielen Fällen eine von fast allen als Reizwirkung gedeutete Entzündung vorausgeht, wurde schon von VIRCHOW die Reiztheorie der Geschwülste aufgestellt. Dabei muss aber bedacht werden, dass VIRCHOW noch Tuberkulose, Syphilis und verwandte Infektionskrankheiten mit den Geschwülsten behandelte. Hier hat nun die experimentelle und zum Teil auch die Gewebskulturforschung mit Erfolg eingegriffen. Wir kommen damit zu dem dritten Faktor der Geschwulstentstehung, der beim disponierten Individuum den örtlich vorbereiteten, erregungsbereiten Gewebskeim zur Geschwulstbildung veranlasst. Erst hier setzt die eigentliche ätiologische Forschung in dem komplexen Vorgang der Tumorbildung ein.

IX. Das Ziel der beliebigen Erzeugung experimenteller Geschwülste durch äussere Reizmittel ist erreicht

Richtunggebend musste wie immer die Erfahrung der menschlichen Pathologie sein. Aber was die Beobachtung am Kranken als möglich oder wahrscheinlich hinstellte, weil die Zahl der positiven Fälle immerhin klein erscheint, wurde durch die Forschung erreichtes Ziel. Es gibt äussere Reize, die zu malignen Geschwülsten führen. Dieses Mal handelt es sich nicht um überimpfte Geschwülste von Tier zu Tier, die man mit den menschlichen Primärgeschwülsten nicht gleichstellen konnte, sondern das Problem der Erzeugung primärer Geschwülste beim Tier durch planvolle Eingriffe war zum erstenmal methodisch geglückt. Es ist interessant, dass es zuerst als Wirkung des tierischen Parasitismus gelang. 1900 konnten wir in Ostpreussen primäre Leber- und Gallengangskrebse mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die in ihnen schmarotzenden Trematoden (*Opisthorchis felineus*) zurückführen und etwas später wurden die Krebse der Harnblasenschleimhaut durch in ihr abgelagerte Trematoden-Eier (*Bilharzia*-Eier) in Ägypten allgemeiner bekannt. Wir selbst haben davon drei Fälle bei jüngeren Leuten (20—38 J.) untersucht. Dazu kamen später die Darmkrebs durch die in Japan heimischen Trematoden, deren Eier in die Darmwand abgelegt werden. Es bestand also räumliche Be-

ziehung zwischen Parasitismus und Krebsentwicklung. Ehe unsere eigenen Tierversuche wegen Mangels an Fischmaterial, indem die Larven eingekapselt liegen, Ergebnisse brachten, erzeugte FIBIGER Krebs durch einen Rundwurm im Magen der Ratte mit 50 Prozent positiven Erfolgen. Die Annahme des zooparasitären Krebs war als richtig erwiesen, was heute allgemein anerkannt ist, obwohl die Wiederholung dieser Versuche schwierig ist, teils weil die Parasiten nicht überall vorhanden sind, teils weil in anderen Fällen die Erfolge ausblieben. Als weitere Stütze der Existenz eines zooparasitären Neoplasmas kam dann die ältere Beobachtung BORELS zu der bestätigenden Feststellung der Amerikaner, dass man mit einer Taenien-Finne bei der Ratte ein Sarkom erzeugen kann und zwar mit etwa 24 Prozent Erfolg, so dass kein Zweifel übrigblieb. Der Versuch gelang in Kopenhagen und Berlin (BEOTTI) nicht und auch in Genf sahen wir weder die Cysticerken-Sarkome spontan noch in einer kleineren Serie nach Verfütterung der Eier auftreten. Das beweist, dass tumorerzeugende Parasiten nicht in allen Vertretern derselben Parasitenart zu erblicken sind. Allein die positiven Befunde bleiben sichere Dokumente. Man kennt keinen Mikroparasiten des Menschen oder der Tiere, der eine so auffallende karzinogene Wirkung entfaltet. Und nun präzisiert sich der zooparasitäre Wirkungsreiz gegenüber den bakteriologischen. Diese tierischen Parasiten rufen geringe Entzündungen hervor, fast möchte man sagen planmäßig, wie es ihr ganzer oft raffinierter Invasionsmodus ist, denn sonst könnten sie nicht ruhig umherziehen, um ihre Eier im Gewebe abzulegen und den Geweben Nahrung zu entnehmen. Die Irritation kann bei der Eiablage des Schistosomen etwas stärker sein, was die Beförderung der Eier zur weiteren Entwicklung in die Aussenwelt mit den katarrhalischen Exkreten begünstigt. Aber ich war neulich erstaunt, in einer mit Bilharzia-Eiern durchsetzten Harnblase trotz der Untersuchung zahlreicher Wandstellen jede Spur von Entzündung zu vermissen. Wir sehen in dieser mangelhaften entzündlichen Reaktion zunächst eine wichtige Analogie mit der bekannten Tatsache, dass Krebsentwicklungen meistens ohne erhebliche Entzündungserscheinungen einhergehen, was für den Kranken oft ein Unglück bedeutet, da die Alarmsymptome fehlen. FIBIGER hat auch für den Wurmkrebs des Rattenmagen betont, dass kein Parallelismus zwischen Entzündungsstärke und Krebsbildung vorhanden ist. Und wenn wir auch

in der menschlichen Pathologie andere Krebse erleben, in denen die vor dem Tumor bestehende Entzündung weiter fortschreitet wie bei Lupuskarzinom, so können wir häufiger sehen, dass die vorausgehende Entzündung abgelaufen, der Prozess lange vernarbt ist, ehe der Tumor in die Erscheinung tritt. Der Reiz, der den Tumor entstehen lässt, ist quantitativ schwächer, aber länger wirksam. Er ist aber auch im gewissen Sinne qualitativ bestimmt, ein Selektionsreiz, denn nach unserer bisherigen Kenntnis sind es nur gewisse Parasitenklassen, z. B. bei Menschen die Trematoden, die in Betracht kommen. Wir können aus diesen Erfahrungen noch entnehmen, dass die Parasiten normales Gewebe in den aktiv-vegetativen Zustand versetzen, so dass die Karzinom- oder Sar-kombildung ermöglicht wird. Die weitere Frage erhebt sich nun, ob damit das Dauerwachstum der Krebszellen verständlich gemacht ist. Ich habe schon beim Distomenkrebs des Menschen den Parasiten nur eine mittelbare Rolle zugeschrieben, weil man in den Metastasen stets parasitäre Elemente vermisst, was sich in den experimentellen zooparasitären Krebsen bestätigt hat. Hier könnte man im Gegensatze zu den infektiösen Metastasen noch an toxische Nachwirkung denken, da die parasitäre Einwirkung zum guten Teil an den Stoffwechsel der Würmer gebunden sein dürfte. Diese Erklärung der exogenen Reizwirkung wird aber immer schwieriger, wenn FIBIGER seinen Rundwurm-Krebs in vier Generationen auf Mäusen fortzüchten konnte, ohne dass Parasiten zugegen waren. So eröffnet sich schon hier die Notwendigkeit, die Reizwirkung in die äussere und in die dauernd fortwirkende innere, endogene, den vierten Faktor darstellende zu trennen. Während bei dem parasitären Krebs die toxische Beeinflussung erst Hypothese ist, wurde das Karzinom durch Giftwirkung unumstößliche Tatsache, seitdem die Japaner 1915 den experimentellen Teerkrebs entdeckten. Auch hier gab den Anstoss die Serie klinisch-pathologischer, zunächst ziemlich verstreuter Beobachtungen, dass Produkte des Steinkohlenteers durch direkte Einwirkung auf den menschlichen Körper manchmal Karzinome zu verursachen schienen. Man kannte den Schornsteinfegerkrebs am Skrotum, den Paraffinkrebs an den Extremitäten, den Blasenkrebs der Arbeiter (bei 2 bis 5 % der Arbeiter in Anilinfabriken), einzelne Fälle von Pech- und Teerkrebs. Der Ausdauer der Japaner (YAMAGIVA und ISCHIKAWA) ist das forcierte Experiment gelungen, durch monatelange

Bepinselung der Haut des Kaninchenohrs Karzinom der Haut zu erzielen, ebenso durch Teereinspritzung in die Mamma Krebs der Milchgänge. Diese Resultate sind in zahllosen veröffentlichten und unveröffentlichten Versuchen bestätigt und haben besonders im Verein mit dem Studium über den Teerkrebs der Mäuse ein grosses Beobachtungsmaterial geliefert. Dass in dem Teerkrebs wieder eine besondere Stoffwirkung, ein Selektionsreiz vorliegt, kann nicht geleugnet werden, und wenn es sich auch um ein in sich ungleiches buntes Stoffgemisch handelt, so gelang es doch BLOCH, zu zeigen, dass die bei hohen Temperaturen (bei 275—284°) siedenden Bestandteile die kanzerogenen Komponente enthalten. Auch dieses Mal ist die Wirkung nicht unfehlbar, denn es hängt vom Teer und vom Tierstamm ab, ob überhaupt eine Epithelwucherung oder ein Papillom oder nur ein sich zurückbildendes Karzinoid (BORST) oder Krebs mit Metastasen zustande kommt. Auch wir haben am Kaninchenohr Teerkrebs mit Lymphdrüsen-Metastasen erhalten. Bei Tierarten, deren Oberhaut für Teerreize nicht empfänglich ist wie bei Ratten, entwickelt sich anscheinend durch Einatmung ein Bronchialkrebs, wobei zu bemerken ist, dass die Ratten zu Bronchialleiden, wie Bronchektasien, neigen, also ein erregbares Bronchialepithel besitzen. Von MEYENBURG und BLUMENTHAL beobachteten als Seitenstück Lungenkrebs bei Coiffeuren, die Teerseife herstellten. Man sieht auch sonst Fälle von Bronchialkrebs, in denen lange Zeit Einatmung von Teerderivaten stattfand. Erwähnt wurde schon früher, dass man durch kutane und subkutane Teerzufuhr Krebsbildung erzeugen kann an Stellen, die dazu physiologisch oder pathologisch prädisponiert sind. So entsteht nach wiederholter Teereinführung in den Mastdarm Magenkrebs, nach Fütterung der Mäuse mit Teer oder nach parenteraler Zufuhr begegnet man Epithelwucherungen bis zu Karzinomen in der Haut, im Magen, in den Harnwegen oder in den Lungen, also an bekannten Stätten der Ausscheidung von hämatogen verbreiteten Teerderivaten. Dabei blieben die Eintrittspforten des Teers in diesen Versuchen verschont. Interessant ist, dass man die Krebsorte wählen kann, indem man den Tieren eine Läsion beibringt. So sah man nach intravenöser Einspritzung Krebs an der Ohrmarke der Tiere oder an Skarifikationsstellen oder an Stellen, wo man Brandwunden gesetzt hatte. (DELMANN und VAN ERP, FISCHER-WASELS und BUENGELER.) Man war geneigt, hier anzunehmen,

dass der Teer nur die Konstitutionsschwäche bedingt, auf deren Basis schon ein wiederholter Regenerationsakt als der ausschlaggebende karzinogene Faktor genügt. Aber es ist viel einleuchtender, den Vorgang so zu deuten, dass die im Blute kreisenden Teerderivate das durch Entzündung oder Trauma vegetativ aktivierte Epithel zur Karzinombildung veranlassten. In diesem Falle würde die hämatogene Teerwirkung dem „endogenen“ Momenten entsprechen, an das man nicht immer denkt. Auch der industrielle Teerkrebs entwickelt sich gerne bei Arbeiten mit Neigung zu Hauterkrankungen, wie Ekzema. Man vermag nun Teerkrebse auf Mäuse zu verpflanzen, und zu berücksichtigen ist auch die Angabe CARRELS, dass sich ein Teersarkom beim Huhn (aus Fetalgewebe) weiter übertragen liess. So endigen wir auch hier mit der Annahme eines vierten, dem Tumorgewebe mitgegebenen, endogenen Faktors. — Die Schattenseite dieser so bedeutungsvollen Teerversuche bleibt die chemische Unbestimmtheit und ungenügende Dosierbarkeit des Krebs erzeugenden Giftes. Beide Schwierigkeiten werden vermieden, wenn wir uns den allerdings nicht so prompt eintretenden Arsentumoren zuwenden. Die klinischen Beobachtungen, denen diese Untersuchungsreihen ihren Ursprung verdanken, sind die seit HUTCHINSON festgestellten Fälle von Hautkrebs nach As-Behandlung bei Hautkranken; ferner der SCHNEEBERGER Lungenkrebs, der bis heute bei Arbeitern in Bergwerken beobachtet wird, wo neben Wismut und Kobalt Arsen gewonnen wird. Bei unsren As-Versuchen an der Ratte verwandten wir das in seiner Wachstums-tendenz unbestrittene Embryonalgewebe der gleichen Tierart. Entscheidend war die Höhe der Dosis. Man musste sich an die Erfahrung halten, dass As in kleinen Dosen die Blutbildung fördert, in grossen sie vernichtet. Wie stark die Verdünnung gehen muss, zeigen Versuche mit Paramaecien, die in Lösungen von 1 : 40 Millionen eine stärkere Vermehrung zeigen. Die Ergebnisse der As-Zufuhr waren in unseren Versuchen schon auffallend, wenn man ganz schwache As-Lösungen in oder neben das verpflanzte Fetalgewebe monatelang einspritzte. Die teratoiden Knollen wurden grösser, in ihrem Gewebsmaterial reicher und unter vier zeigte einer beginnende Plattenepithelkrebsbildung. Auch in anderen gleichartigen Versuchen trat die Wachstum fördernde Eigenschaft des As zutage. Nach einem anderen Verfahren impfte ich nun ein fetales Magendarmpaket in die Magenwand erwachsener Ratten

und fütterte die Ratten monatelang mit schwachen As-Dosen. Während zahlreiche Kontrollen ohne orale As-Zufuhr erkennen liessen, dass das fetale Implantat sich in wenigen Monaten resorbiert, blieben bei den mit As gefütterten Ratten die Knoten oft bestehen und wuchsen bis zu Adenocystombildungen oder zu Sarkomen am Orte der Gewebsinokulation. Dass aber das Arsen auch auf nicht fetales Gewebe so wirken kann, ergab sich in Versuchen, die ich mit Mlle. GIROD ausführte. So entstanden Sarkome um einen Zystizerkus in der Bauchhöhle und an nicht inokulierten Stellen, z. B. im Knochen. Das As wirkt ja nicht nur örtlich, sondern auf den ganzen Körper, in dem es sich speichern kann. In diesem Sinne sprechen auch Versuche, die B. FISCHER-WASELS im Anschluss an unsere Experimente veröffentlichte. Behandelte er Mäuse allein mit Einspritzungen von Scharlachgranugenol in die Mamma, so entstand keine Geschwulst; injizierte er lediglich verdünnte As-Lösungen unter die Haut, so kam es auch zu keinem Tumor. Verband er aber beide Verfahren, so erhielt er bei 4 von 18 nach 17 Monaten noch lebenden Mäusen ein Adenokarzinom der Mamma. Tumoren waren bei anderen As-gespritzten Mäusen auch dann in eineinhalb Jahren nicht aufgetreten, wenn die Haut durch Schnitt- oder Brandwunden aktiviert war, also abweichend von der allgemeinen Teertoxikose. LEISH hat einmal unter 100 Mäusen einen Hautkrebs durch Arsenpinselungen erzeugt. (Mit As-Lösungen zu 1,2 %.) Man hat aber auch As auf Gewebskulturen einwirken lassen, und zwar auf Embryonalzellen der Hühner (CARREL) und auf sog. Markrophagen der Milz (A. FISCHER) und beobachtete in beiden Fällen Entwicklung von Sarkomzellen, die bei Hühnern Sarkome lieferten. Auch bei Hühnern hat CARREL durch Zusatz schwächster As-Lösungen zum Fetalbrei Sarkom erzeugt, was WHITE bestätigte. Mehrere Autoren, die den Versuch wiederholen wollten, konnten keine sarkomatöse Umwandlung der Embryonalzellen finden, so dass CARREL besonders geeignetes Material zur Hand gehabt haben muss. Neuerdings gelang es aber (HAAGEN) durch Aufschwemmung von Hühnermonozytenkulturen in 1 : 100.000 As₂O₃ nach Einspritzung in den Brustmuskel von Hühnern viermal unter sechs Versuchen Sarkome zu erzeugen. Wir haben unser durch As- und Zystizerkenwirkung gewachsenes Bauchhöhlensarkom in dreissig Generationen fortgepflanzt; heute wächst es ohne experimentelle As-Zufuhr mit 100 % Impferfolg. CARREL erblickt in Arsen

noch nicht das eigentliche Agens der Sarkombildungen, denn die Filtrate seines Arsen-sarkoms liessen sich auch in Generationen ohne Sarkomzufuhr beim Huhn fortzüchten. Die Überlegenheit unserer Versuche liegt darin, dass sie beim Säugetier gelangen, zumal dem Hühnersarkom von den meisten Seiten eine Sonderstellung unter den Geschwülsten eingeräumt wird. Sehr wesentlich ist aber, dass auch CARREL die Geschwulst bildende Wirkung nur bei Anwendung ganz schwacher As-Lösungen erzielte, genau wie wir es vor CARREL aus theoretischen Erwägungen bei Ratten versuchten und zum gleichen Resultat gelangten, ohne sein Ergebnis zu wissen. Schliesslich müsste man auch hier das Einspringen eines endogenen dauernden Reizfaktors annehmen, wenn As in den Geschwülsten nicht mehr nachweisbar ist. Man muss aber im Auge behalten, dass geringe As-Mengen auch aus der Nahrung stammen können, die von dem Tumor mit Beschlag belegt werden könnten.

So ist für chemische Einflüsse zooparasitären Ursprungs, für Teerprodukte und Arsen nachgewiesen, dass sie eine sichere Rolle in der Entstehung gewisser Krebse und Sarkome spielen. Ich möchte hier hinzufügen, dass uns bisher Versuche mit Metalloiden, die dem Arsen nahestehen, auch mit Wismut keine Geschwulstbildungen ergaben. Die in relativ wenig Jahren errungenen Erfolge haben bei vielen zur irrtümlichen Ansicht geführt, dass man die Art der Substanzen für nebensächlich, weil zu zahlreich, halten darf. Nur bestimmte Stoffe in gewisser schwacher Reizdosis sind aber bisher als karzinogen erkannt, freilich solche, die nicht gerade selten in der Natur und Industrie anzutreffen sind. Auf ihre weitere Beziehung zur Erzeugung der Krebszellen kommen wir alsbald zurück. Die Versuchung lag nun nahe, auch für die in der menschlichen Pathologie in Einzelfällen beobachteten Tumoren nach Einwirkung physikalischer bzw. physikalisch-chemischer Agenzien experimentelle Beweise anzustreben. Hier seien zunächst die Strahlenkrebs erwähnt, von denen man früher nur die Seemannskrebse und die Geschwülste auf dem Boden des Xeroderma pigmentosum kannte, die man den Sonnenstrahlen zur Last legte, letzteres bei erblicher Disposition der Haut. Die Stunde hat wohl geschlagen, wo man auch an derartige Experimente herantreten kann, seitdem man die Strahlen im Ultraviolett kennt, die GÜRWITSCH als mitogenetische, d. h. als Mitosen erzeugende bezeichnete. Für die karzinogene Leistung der Röntgen- und Radium-

strahlen haben wir tragische Beweise in den Opfern des Radiologenberufes. Mit Radiumemanationen schwächster Dosis habe ich in zwei Fällen eine erhebliche Wachstumssteigerung des implantierten Embryonalgewebes erzielt. Auch hier wird man weiterkommen, wenn man die Emanationsquelle erneuert, denn die Emanation in den eingeführten Röhrchen vermindert sich schnell und ist in einem Monat gleich 0. DAELS sah unter zwanzig Ratten, denen er Radiumsalze unter die Haut brachte, zweimal Sarkombildung eintreten. Weiter haben die Experimente mit Röntgenstrahlen geführt. Bei der Ratte haben CLUNET und nach ihm andere transplanteable Sarkome erzeugt, während BLOCH in zwei ausdauernden vierjährigen Versuchen am Kaninchenohr Karzinom hervorbrachte, der erst neun und zehn Monate nach dem Ende der Bestrahlung begann. Bei Mäusen erzeugte JONKKOFF durch Röntgenstrahlen in vier Fällen eine maligne Geschwulstbildung, meist Carcinoma sarkomatodes. Es war auch hier wieder zu erkennen, dass der Reiz nicht zu stark und nicht in zu häufigen Perioden einwirken darf, in analoger Weise, wie wir das für die parasitären und toxischen Tumorreize feststellten. Anderseits kommt auch hier wieder die geheimnisvolle Latenzzeit zwischen der Einwirkungsdauer des exogenen Reizes und dem Ausbruch des Karzinoms zur Geltung. Auch hier schliesst sich an den exogenen Reiz eine innere Auswirkung an, die die Karzinomzellen ins Leben ruft mit ihrem Dauerreizzustand. Da man nun ferner aus der menschlichen Pathologie entnommen hat, dass unter den physikalischen Einflüssen auch mechanisch-traumatische Momente in Anschlag zu bringen sind, sind auch Experimente in diesem Sinne unternommen. Man hat durch Einführung von Kiesel- oder Gallensteinen Krebsbildung in der Gallenblase und anderen Organen bei verschiedenen Laboratoriumstieren erzeugt. Öfter hat man wiederholte Traumen als Mittel benutzt, um die Lokalisation der Geschwulst bei allgemeiner Disposition zu bestimmen. Diese Versuche können nur etwas Licht auf die traumatischen Krebse werfen, denn beim Menschen genügen entsprechende Traumen allein in der Regel nicht, Geschwulstbildung herbeizuführen.

Fassen wir kurz das Vorausgehende zusammen, was in den drei letzten Jahrzehnten für das Verständnis der Geschwulstätologie erreicht ist. An erster Stelle ist der Wert des konstitutionellen Momentes besser umschrieben. Erblichkeit besteht nur im be-

schränkten Masse. Die erworbene Konstitution ist zum Teil chronische Vergiftung. Die Tierversuche werfen den Satz nicht um, dass die Krebsbereitschaft mit dem Alter steigt. Das Karzinom ist keine primär konstitutionelle, sondern eine primäre Lokalerkrankung. Entscheidender als der erste Faktor der Allgemeindisposition ist der zweite der örtlichen Disposition. Ihr Wesen liegt in der Anwesenheit eines Geschwulstkeimgewebes, das fetal oder extrauterin geschaffen ist. Aber die genauen Erfahrungen haben gelehrt, dass die als dritter Faktor zu würdigenden äusseren Tumorreize sich selbst den Boden bereiten können. Alles, was im geschwulstfähigen Terrain vor sich ging, bedeutet Bereitstellung eines unter Umständen geschwulstfähigen Gewebes. Vertreter aller Kapitel pathologischer Wucherungen können dieses aktivierte Gewebematerial liefern, nicht nur die Regeneration, wenn Regenerate unter den ursprünglichen Sprossungen auch häufig im Spiele sind. Aber wie selten erzeugen die oft wiederkehrenden Regenerationsprozesse, z. B. der Hautdecken, Karzinome! Schon danach ist die Formel, dass die Krebszelle ausser der fetal Ursprungs eine entgleiste Regenerationszelle ist, unbefriedigend. Überforderungen an die Regeneration führen eher zur Erschöpfung der Neubildung als zu Karzinom. Zu seiner Entstehung gehören besondere Impulse. Die Übersicht über die heute erwiesenen äusseren Reizfaktoren beweist, dass diese keine Einheit darstellen. Es gibt keinen spezifischen Krebsreiz, aber es gibt unter allen Möglichkeiten doch Selektionsreize. Und ein indifferenter Reiz wie ein dauerndes Trauma, wirkt oft wohl nur, weil noch ein anderer, nicht erkannter Faktor dahinter steckt. Die Gesamtheit der bisher erkannten primären, exogenen Reize lässt als gemeinsame Züge erkennen: Lange Einwirkungszeit, die Reizdosis ist von ganz geringer oder mässiger Konzentration, bisweilen so schwach, dass man sie früher als unwesentlich vernachlässigt hätte, weil man den Entzündungsreiz gewissermassen als Gradmesser für Reizwirkung ansah und vielleicht eher geneigt war, den Geschwulstreiz für potenziert zu halten. Mit dieser kanzerogenen Reizstärke steht in Einklang, dass schon der exogene Reiz oft unter der Schwelle der Entzündungswirkung bleibt, eine Proportionalität zur Intensität der entzündlichen Gewebsreaktion keinesfalls besteht, im Gegenteil die durch starke kanzerogene Reize erzeugten Geschwüre die Krebsbildung erschweren. Ferner ergibt sich, dass der exogene Reiz innerlich

gespeichert hämatogen wirken kann. Nun hat sich ferner als erreichtes Ziel feststellen lassen, dass diese exogenen Tumorreize für die Ätiologie der meisten Krebsfälle nicht ausreichen. Nicht nur, weil solche in vielen Fällen bisher nicht nachgewiesen sind, sondern weil die Krebse sich auch bei Abwesenheit der Primärreize weiterentwickeln; endlich weil zwischen der Wirkung des Primärreizes und der Geschwulstbildung eine lange Latenzzeit bestehen kann.

X. Am Scheidewege: Für oder gegen endogene Krebsreize

Hier stehen wir nun am Scheidewege zweier Strömungen in der heutigen Geschwulstforschung, Strömungen, die beide mit Hypothesen arbeiten. Für die einen besteht überhaupt zwischen den Selektionsreizen und den banalen exogenen Krankheitsfaktoren, die ehemalige entzündliche und besonders regenerative Prozesse auf dem späteren Krebsterrain auslösten, kein Unterschied. Auch diese karzinogenen Reize seien nur Erzeuger präkanzeröser Zustände. Durch chronische Tuberkulose, Lues, wie tierische Parasiten und Teer entstände eine dauernde Regeneration oder Proliferation überhaupt, die zu einer bisher unerklärlichen, aber einfachen Wachstumsgesetzen folgenden primären Abartung der Zellstämme und zu der Geschwulstzelle mit ihren besonderen Eigenschaften führe. Diese neuen Zellen seien nach den einen gar nicht pathologisch, nach den anderen doch pathologisch durch Zellmutation entstanden. Dabei wird anerkannt, dass die Zelle natürlich eine menschliche Zelle bleibt, aber sie habe eine grundsätzliche Veränderung zu Ungunsten der Gewebsspezifität erfahren. Auch in dieser Phase ist die Geschwulstzelle aber dem Gesetze der Spezifität der Gewebe unterworfen. Diese interessante Mutationshypothese ist eine pathogenetische, keine ätiologische. Sie steht also der Reiztheorie nicht gegenüber. Sie verzichtet zunächst auf die Erklärung, warum unter längere Zeit wuchernden Zellen unter Umständen wenige zu Tumorzellen mit ihren besonderen Eigenschaften werden und diese sich nun erblich fortpflanzen mit unbegrenztem Leben des neuen Zelltypus. Die Analogie mit der Mutation von Keimzellen bei Erzeugung neuer Rassen ist nicht fernliegend. Die Mutation ist auch früher schon zur Erklärung des Auftretens pathologischer erblicher Eigenschaften herangezogen. Man nimmt da eine quantitative und qualitative Abänderung des Gen- und Chromosombestandes der Eizellen an. Man hat nun ex-

perimentell durch Röntgenstrahlen Mutationen bei niederen Lebewesen erzeugt, die allerdings meist zum Untergang führten. Weiterhin hat man den Mutationsbegriff auf die Körperzellen ausgedehnt, und so haben schon mehrere Autoren die Krebszelle als Folge der Mutation somatischer Zellen aufgefasst, als Folge veränderter Gene in den Chromosomen oder ganzer Chromosomen. Diese Mutation sei aber eine ganz besondere; denn nicht jede Mutation an Körperzellen führe zu Geschwülsten. Die Reichlichkeit der Mitosen, wie die pathologischen Formen der Mitosen, begünstigt die Möglichkeit der Mutation. Nach BAUER sollen manchmal exogene, manchmal endogene Faktoren dafür den Ausschlag geben, dass die Geschwulstmutation eintritt. Auch er spricht von einer Entgleisung, aber nicht der Regeneration, sondern der Zellteilung.

Wir sagten schon, dass wir den exogenen Tumorreizen gegenüber den banalen chronischen Entzündungsreizen doch eine Selektionsstellung zumessen. Anhänger der sogenannten Regenerationstheorie halten die Reiztheorie für zu nichtssagend, weil der Reizbegriff für allerlei gebraucht werden könne. Demgegenüber ist zu bemerken, dass die Reiztheorie nach der Entwicklung der Geschwulstforschung des letzten Jahrzehntes doch einen bestimmten Inhalt bekommen hat, indem sie sich mehr ätiologisch einstellt. Sie besagt: Es ist bewiesen, dass es Reize gibt, die leicht Krebse erzeugen, die wir den dritten Faktor nannten. Lohnt es sich, weiter der Frage nachzugehen, ob nun dieser primäre Reiz von einem neuen, substanzial fassbaren Dauerreiz (vierter Faktor) gefolgt wird, der in der Tumorzelle aktiv ist und das Werden oder die unheimliche Dauerhaftigkeit des Geschwulstzellstammes erklärt? Gibt es solche Stoffe und woher stammen sie? Wenn man davon absieht, dass in manchen Fällen der primär exogene Reiz im Organismus kanzerogen fortwirken kann, muss man für den Dauerreiz einen endogenen Ursprung annehmen. Natürlich nehmen diejenigen eine Ausnahmestellung ein, die in dem Dauerreiz einen Parasiten, ein belebtes Virus erblicken. Da die Diskussion über diese Frage sogar durch die Zeitungen gegangen ist, kann ich mich kurz fassen. Grobe tierische Parasiten können einen Krebsreiz darstellen; es ist aber nicht der gesuchte eigentliche Krebsreiz, unser Dauerfaktor 4. Dass Hyperparasitismus vorliegt, d. h. dass in den Würmern noch Mikroparasiten stecken, wie BORREL, SAMBON u. a. wollen, ist bisher unbewiesen. Theoretisch ist die Existenz eines lebenden Virus für

Karzinome nicht undenkbar, das dann intrazellulär wie gewisse Sporozoen leben müsste, an eine Zellart adaptiert. Das Fehlen der Kontagiosität spricht nicht absolut gegen ein infektiöses Agens. Alle Versuche, ein Virus zu finden, sind aber fruchtlos geblieben. Dann entdeckte Rous im Hühnersarkom eine Geschwulst, die sich durch Ultrafiltrate beim Huhn wiedererzeugen liess. Aber fast alle haben sich darüber geeinigt, dass das filtrierbare Agens nicht einem Virus entspricht. Wir stehen freilich hier vor der unsicheren Grenze zwischen Enzym und filtrierbarem Virus. Seit man aber aus Hühnerembryonalzellen in Kulturen durch Zusatz von chemischen Stoffen (As, Teer) Sarkome erzeugt hat, ist die Rolle eines Virus vollends unwahrscheinlich geworden. Die Aufgabe lautet nun: Gibt es Anhaltspunkte für das Vorhandensein von chemischen enzymartigen Stoffen, die der Geschwulstzelle Dasein und ihrem Stamm protozoenartige Dauerfähigkeit verleihen? Es ist zu beachten, dass auch dieser Reiz unter der Schwelle der Entzündung wirksam sein müsste, wie man so oft am Krebs in den Lymph- und Blutgefäßen erkennt. Derartige Agenzien suchte man aus Geschwülsten zu gewinnen, zunächst in Anlehnung an die Beobachtung CARRELS, dass man aus gewissen Körperzellen Makrophagen, Stoffe extrahieren kann, die förderlich auf das Wachstum von Gewebskulturen wirken, die CARREL „Treshold“, CENTANNI „Blastine“ nannte. Es bedeutet einen Schritt weiter, wenn BISCEGLIE aus Karzinomen Filtrate gewann, die das Wachstum von Krebszellen sowohl in der Kultur als im Tierkörper steigerten. Dazu kommt, dass man in Gewebskulturen aus Monozyten des Hühnerblutes durch Filtrate von Teerkrebsen und sogar von Säugetertumoren (CARREL, A. FISCHER) Sarkomzellen entwickelte. Ebenso verwandelte BISCEGLIE Embryonalzellen der Hühner mittels Filtraten von Mäusekrebsen in Sarkome. Des weiteren gelang es RHODA ERDMANN, bei Ratten mit zellfreiem Filtrat des sogenannten FLEXNER-JOBLING-Tumors 12mal positive Impftumoren (unter 30 Versuchen) zu erzeugen, die den Bau des Ausgangstumor aufwiesen. Von diesen 12 durch Filtratimpfung entstandenen Geschwülsten wurde Tumorbrei auf Ratten verimpft, der in zehn Fällen wieder zum typischen FLEXNER-JOBLING-Tumor führte. Übrigens wird angenommen, dass das chemische Agens nicht immer eine Geschwulst vom Charakter des Ausgangstumors zu erzeugen braucht. Um zu sehen, ob Karzinom oder Sarkomgewebe zugleich mit fetalem Gewebe verpflanzt, das letzte neoplastisch umwandelt, habe ich EHRLICHs virulente Mäuse-

tumorstämme mit Embryonalgewebe von Mäusen auf Mäuse und Rattensarkom mit Rattenembryonen auf Ratten verimpft; aber ich beobachtete in keinem Falle eine sarkomatöse, bzw. krebsige Umwandlung der Embryonalgewebe, die als solche wie Knorpel, Knochen usw. kenntlich waren. Die lebende Tumorzelle verschlingt das Fetalgewebe. Wenn man aber statt des Tumorgewebes Extrakte aus den Geschwülsten anwendet, kann man positive Befunde erheben. So erzielte BURROWS mit Extrakten aus dem Jensen-Sarkom und Fetalbrei-Gewebe bei Ratten mehrere Male Sarkom- und Karzinombildungen und BISCEGLIE bei Hühnern durch Mäuse-Krebsextrakt und Embryonalbrei Sarkome. Auf die emsigen Versuche HEIDENHAINS deuten wir nur kurz hin. Er hat bei Tieren, denen er Frischbrei und Autolysate menschlicher und tierischer maligner Geschwülste einspritzte, nach längerer Frist, aber nur seltener an der Injektionsstelle in 5—6 % der Fälle bösartige Geschwülste entstehen sehen, die er als Folge eines infektiösen Agens ansieht. Diese Annahme ist unbewiesen; aber selbst die Frage, ob die Geschwülste der Tiere nicht spontan gewachsen sind, ist nicht leicht zu entscheiden, da sie sich eben gewöhnlich nicht an der Impfstelle bildeten. Ist der chemische Reizfaktor nur im Tumor selbst vorhanden? Dagegen werden Bedenken geäussert, die aber scharf zu analysieren sind. Rous-Tumoren hat man durch Verimpfung von Blut oder Milz von Sarkomhühnern erhalten. BLUMENTHAL hat mit AULER dreimal lymphatische Ergüsse von Krebskranken mit Kieselgur zugleich auf Ratten mit dem Erfolge verimpft, dass einmal ein Sarkom, einmal ein Karzinom und einmal eine Geschwulst entstand, die dem FLEXNER-JOBLING-Tumor ähnelte. Allein es ist nicht sicher, dass die benützten Flüssigkeiten des Menschen krebszellfrei waren. Denn einmal war ein Pleuraerguss von Mammacarcinom verimpft, der erfahrungsgemäss Krebszellen enthält, zweimal Ödem vom Arm bei Mammakrebs, bei dem die Krebszellen in den Lymphbahnen des Armes weiter vordringen können, als es makroskopisch den Anschein hat. Es ist empfehlenswert, das Suchen nach wirksamen kanzerogenen Agenzien in dem Tumor selbst fortzusetzen.

Nun hat eine Erörterung darüber eingesetzt, ob Entstehung und Wachstum der Geschwulstzellen von dem Tumorparenchym oder dem Geschwulststroma angeregt wird. Die Einteilung des Geschwulstkörpers in Parenchym und Stroma, also wie im normalen Organ, geht auf BICHAT zurück und hat sich bis heute mit Recht durchgesetzt. Nun wird der Begriff des Geschwulststromas

doppelsinnig gebraucht, von den einen nur für sein gefäßhaltiges Bindegewebsgerüst, von andern für alles, was das Geschwulstparenchym umfasst und trägt, also auch für das alte, nicht neoplastische Organparenchym. In beidem Sinne ist die Stromareaktion sehr mannigfaltig. Die die Krebszellen einschliessenden Gewebe können sich mehr aktiv oder passiv verhalten. Am meisten interessiert der Zustand des gefäßhaltigen Bindegewebes, des Stomas im engeren Sinne, weil die Wucherung der Geschwulstzellen oft mit Gefäss- und Bindegewebsneubildung verbunden ist. Auch beim implantierten Tumor stammt das Stroma vom Wirtstier. In diesem Verhältnis wiederholt sich das histogenetische Spiel der Entwicklung. Aber in dieser Grenzzone läuft eine Reaktion ab, die, wenn nicht Nekrosen, Geschwüre, Infektionen das Bild sekundär verändern, in einer meist geringen Zellinfiltration aus Lymphocyten, Plasmazellen, einer gewissen Aktivierung der Stromazellen besteht, die nur selten sarkomähnliche Bilder vortäuscht. Eine Zahl von Eosinophilen und etwaige Fremdkörperriesenzellen können das Bild vervollständigen. Welches ist die Bedeutung dieser Stromareaktion, in die man viel hineingedeutet hat? Sie erklärt sich durch mehrere Bedingungen: Durch Hemmung der Lymphströmung, durch mechanische Zerrung der Gewebe, durch chemische Wechselwirkung zwischen Geschwulstzellen und Stromazellen. Stromamenge und -art hängen vom Epithel und Bindegewebe ab. Dass ein Stoffaustausch stattfindet, geht schon aus der Eosinophilie, dem gelegentlichen Eindringen von Wanderzellen in die Epithelnester hervor. Sicher hat die Aktivierung der Stromazellen ausser der Stromaneubildung auch reinigende Filtrierarbeit, Resorptionsvorgänge zur Basis. Können die Zellen der Stromareaktion nicht die Heilbestrebungen des Organismus unterstützen, indem sie gegen die aggressiven Tumorzellen gerichtet sind? Das hat man zuerst von der lymphozytären Reaktion gemeint; allein dieser lymphozytäre Wall hat noch kein Karzinom aufgehalten und in den Lymphdrüsenmetastasen ist auch nichts von einer solchen Wirkung zu bemerken. M. B. SCHMIDT hat die interessante Tatsache, dass in die Lungenarterien verschleppte Krebszellen in dem den Thrombus organisierenden Bindegewebe zugrunde gehen, als Heilwirkung des jungen Bindegewebes gedeutet, und Roussy will den Heilerfolg der Strahlenbehandlung nach der Art der Stromareaktion beurteilen, indem kernarmes Bindegewebe als günstiges Zeichen bewertet wird. In beiden Fällen ist es nicht leicht, Ursache und Wirkung zu unterscheiden. Es ist ja nicht

ausgeschlossen, dass das Krebsepithel schwindet, weil seine Virulenz gelitten hat und an seine Stelle narbiges Gewebe tritt. Die Studien der Gewebskulturen haben in der letzten Zeit dem Stroma einen ungünstigen Ruf verschafft. A. FISCHER fand, dass Tumorzellen in Kulturen aus dem Kontakte mit normalen Zellen anderer Art Wachstumsfaktoren, „einen Accelerator des Zellaufbaus aus Serum“ gewinnen und verdächtigt die Zellen der Stromareaktion als solche Förderer. Die Rolle der Aktivierung der Krebszellen durch das Stroma ist auch von RHODA ERDMANN behauptet worden, als sie beobachtete, dass Tumorzellen in Kulturen nur bei Mitkultivierung von Stromazellen ihre virulenten kanzerogenen Eigenschaften bewahren. Aber die Versuche von A. FISCHER und seinen Schülern haben dann doch wieder gezeigt, dass es bei veränderter Methodik gelingt, die Krebszellen allein in Dauerkulturen mit erhaltener Virulenz fortzuzüchten. Man kann die Stromazellen mit Stoffen beladen, die teils aktivierend, teils, wie man sagt, blockierend wirken, indem man z. B. Farbstoffe ins Blut spritzt. So hat man bei mit Trypanblau injizierten Mäusen verimpfte Sarkome und Karzinome langsamer wachsen sehen als bei Kontrolltieren, und sogar bei Menschen Besserung des Leidens nach Einspritzungen von Trypanblau festgestellt. Übertreibt man die injizierte Menge von Tusche oder Trypanblau, so kann die Tumorenempfänglichkeit sich steigern. Auch auf die Art des einverleibten Stoffes kommt es an. Übrigens handelt es sich nicht nur um eine lokale Wirkung, sondern um eine Beeinflussung des Stromaapparates (Retikuloendothelapparates) im allgemeinen, z. B. auch in den blutbildenden Organen, unter denen die Milz schon lange als relativ gefeit gegen Geschwulstansiedlung gilt. Wir können von dem gesamten Stromaapparat sagen, dass er manchmal das Geschwulstwachstum fördert, manchmal hemmt, aber dass es sich wohl um Einflüsse auf das Wachstum, kaum aber um die Umstimmung der Epithelzelle zur Krebszelle handelt. Ist sie einmal entstanden, so übertragen sich ihre Eigenschaften erblich ohne zwangsmässige Abhängigkeit vom Stromaapparat. Das lehrt die Kultur, wie es die Wucherung von Krebszellen in freien Körperhöhlen schon nahelegt. Natürlich brauchen Krebszellen in den Körperhöhlen wie in der Kultur Stoffe zum Vegetieren, und da sie sowohl hier wie dort Plasma zur Verfügung haben, ist Zufuhr aus allen Körperprovinzen ermöglicht. Alle Wuchsstoffe erzeugt die Geschwulststelle nicht selbst, der Wachstumstrieb liegt in ihr stofflich gebunden.

Ausser den Elementen des Stromas hat man noch andere Quellen als Ursprung des Geschwulstwachstums in Anspruch nehmen können, wobei man aber leider nicht immer eine Grenze einhieilt zwischen den beiden Fragen, welche Einflüsse eine Geschwulstzelle schaffen und welche ihr Wachstum anregen. Dass die Wachstumsdrüsen, wie sie das Inkretsystem darstellt, hier Beachtung verdient, ist klar. Besonders zu nennen sind die Erfahrungen über den Einfluss des Ovariums, weil schon früher LOEB und neuerdings MURRAY beobachteten, dass man bei Mäusestämmen mit hoher Disposition zum Mammakrebs die Zahl der Erkrankungen durch Kastration erheblich (von 100 % auf 10 %) herabdrücken kann. MURRAY fand ferner, dass virginale Mäuse ebenfalls nur in 10 % statt 100 % krebsig werden und dass die zum Mammakrebs nicht veranlagte männliche Maus nach Hodenextirpation — die allein keinen Krebs zur Folge hat — und nach Ovarienimplantation an Mammakarzinom erkranken können. Ebenso kennen wir das Wachstum der Myome unter dem Einfluss der Eierstockfunktion. Aber hier handelt es sich wohl mehr um Förderung des Wachstums als um Schaffung der Blastomzelle. Ähnlich dürften die Verhältnisse für den Einfluss der Ernährungsfaktoren des Körpers, einschliesslich gewisser Aminosäuren liegen, ebenso für die Hemmung des Wachstums des Mäusekrebses durch lipoidarme Kost, für die Steigerung des Wachstums des Teerkrebses durch Cholesterinzufuhr. Auch die Beobachtungen, dass die Durchschneidung des Halssympathikus den Teerkrebs an Kaninchen fördert (TSUNODA), erscheinen durch gesteigerte Nahrungszufuhr der erweiterten und vergrösserten Strombahn verständlich. Allein andere Autoren (HEIM und TINOCCHI) wollen nach Durchschneidung des Sympathikus, sowie nach Nebennieren-Exstirpation gerade einen hemmenden Einfluss auf das Tumorwachstum bemerkt haben. Alle diese Versuche sind Zeugen der Bestrebungen, endogene Agenzien für die Entstehung und das Wachstum der Geschwülste ausfindig zu machen. Das zu erstrebende Ziel bleibt, aus Geschwülsten Stoffe zu gewinnen, die methodisch aus nicht neoplastischen Zellen Geschwulstzellen herstellen.

XI. Hypothetische Brücken. Prophylaktische Fortschritte

Dass man sich solche chemische Prinzipien, die aus einer vegetativ aktivierten, erregungsbereiten Zelle unseres Körpers eine Geschwulstzelle machen, hypothetisch gern enzymartig vorstellt,

liegt daran, dass man so am ehesten das Fortwirken des Agens ohne Erschöpfung begreifen würde und ebenso sein Gebundensein an den Leib der Tumorzelle. Mit dieser Formel würde aber auch eine Art Verbindungsbrücke zu jener pathogenetischen Auffassung geschlagen sein, die sich in der Mutationshypothese darstellt. Diese Einkleidung der Gene der Tumorzelle als eine Zellabartung durch Mutation, rechnet mit Veränderungen der Gene, der Erbinheiten. Nun stellen sich mehrere Erblichkeitsforscher auf den Standpunkt, dass die Gene wahrscheinlich Enzymcharakter besitzen. Die Mutationshypothese muss also, wenn man sie für die Abkömmlinge somatischer Zellen in der Krebsentstehung überhaupt zulassen will, mit dem Dominantwerden gewisser als Gene funktionierender Enzyme rechnen. — Unabhängig von dieser Hypothese kann und muss man fragen, welches die Pathogenese der Tumorzellen unter der Einwirkung der Agenzien ist. Zellprotoplasma und Zellkern reagieren, weil beide beeinflusst werden; ausschlaggebend ist der Kern. Der Gedanke, dass die Tumorreize eine Störung der Regulationsmechanismen in der Zelle auslösen, würde sich im gewissen Sinne mit der Verschiebung der Zellfunktionen in Einklang befinden; aber wir sahen schon früher, dass die spezifische Zellfunktion trotz der gesteigerten Ernährung und Fortpflanzung erhalten sein kann. Die Übertreibung der vernichtenden Fruchtbarkeit der Geschwulstzelle soll erklärt werden. Man könnte einmal fragen, ob nicht eine „formative Reizung“ annehmbar sei, die aktivierend auf den intrazellulären Zentrosomen- und Chromosomenapparat wirkt. Auch Vertreter der Mutationshypothese sprechen von intrazellulären Teilungsreizen. Eindringender scheint uns eine andere Deutung, dass die Reize auf Kern und Protoplasma physikalisch-chemisch wirken, so dass der Kern zuerst durch Größenzunahme und Polymorphie und dann wegen gestörter Kernplasmarelation zur Kernteilung schreitet. Jeder Pathologe weiß, dass die Kernelscheinungen uns oft als erstes Signal an die Blastome denken lassen, und dass wir ihr markantes Auftreten in vorher gutartigen Bildungen als beunruhigend betrachten. Das ist erst jüngst wieder für die verschiedenen Stadien der Teerpinselung der Haut betont. So könnte man sagen, dass die Geschwulst den Wachstumsexzess eines Gewebsexzesses durch Chromatinexzess darstellt. Wir sehen in der Reiztheorie den Vorzug der ätiologischen Einstellung und hoffen, dass die endogenen Reize halten werden, was die exogenen versprachen. Dieses Ziel ist aber noch nicht erreicht.

Ein letztes Ziel, dem wir uns aber nähern, ist die Aufgabe der Krebsbeseitigung und Krebsprophylaxe. Die Erfolge des chirurgischen Eingriffs sind bei frühzeitiger Operation unbestreitbar. Wir erlebten schon einige Male folgenden Fall: Bei der Sektion fand sich eine alte operative Vereinigung zweier Darmlumina, die zunächst unerklärlich erschien. Dann hörten wir, dass der Patient vor (bis 17) Jahren wegen eines von uns diagnostizierten Darmkrebses operiert war. Die Operation hatte jede Krebsspur ausgelöscht. Auf die Wirkungen der Strahlentherapie kann die Medizin nicht mehr verzichten. Durch die Röntgenbehandlung ist die früher ernsteste Knochengeschwulst, das kleinzellige Rundzellsarkom, in eine therapeutisch dankbare Krankheit verwandelt worden. Gegen Impfgeschwülste kann man Resistenz durch Behandlung mit Tumor- und Fetalgeweben schaffen, aber nicht gegen Spontangeschwülste. Aber auch hier scheint ein Fortschritt möglich, wenn man an die relative Resistenz des Krebskranken gegen einen zweiten Krebs denkt. Wichtiger als Heilen ist Vorbeugen. Hier ist ein Fortschritt erreicht worden. Vor eineinhalb Jahrzehnten hätte man melancholisch gelächelt, wenn man von einer Krebsprophylaxe gesprochen hätte. Heute können wir gegen die drei genauer erkannten Faktoren der Geschwulstentstehung vorgehen. Gegen die nicht sehr grosse Gefahr der Erblichkeit durch Vermeidung konvergenter Erbfaktoren, d. h. von Ehen zwischen Kindern aus krebsreichen Familien, zumal wenn die Geschwulst das gleiche Organsystem betraf. Gegen die örtliche Geschwulstbereitschaft ist ein Kampf in dem Sinne angezeigt, der die Zerstörung solcher Gewebe oder die schnelle Heilung der örtlichen Vorkrankheit anstrebt. Wir sind aber auch ätiologisch gewappnet, um gegen die Reize einzuschreiten, die als Selektionsreize für Krebsbildung erwiesen sind. Der Krebs ist zum Teil eine Berufskrankheit, Gewerbekrankheit und Industriekrankheit geworden. Mehr wie bisher müssen wir diesen Punkt bei den Erkrankungen und Sektionen im Auge behalten, uns nicht mit dem bisher unerreichten Ziel der endogenen Ursachen abfinden, sondern nachforschen, ob nicht ein exogener Faktor sich nachweisen lässt, der sich wegen seiner unter der Reizschwelle der Entzündung liegenden Intensität bisher verborgen hat. Der Krebs bleibt ein schweres Leiden, seine tiefere Ätiologie und glückliche Behandlung muss als zu erstrebendes Ziel weiterstudiert werden. Aber wir haben in der Medizin noch kein Vierteljahrhundert erlebt, das die Erforschung der Geschwulstprobleme so gefördert hätte wie das verflossene.