

Über Bau und Funktion, Differenzierung und Entdifferenzierung des Epithels im normal-anatomischen Zellgewebe und im isolierten Zustand

Autor(en): **Wenger, F.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **60 (1918)**

Heft 11

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591900>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

SCHWEIZER ARCHIV FÜR TIERHEILKUNDE

Herausgegeben von der Gesellschaft Schweizer. Tierärzte

LX. Bd.

November 1918

11. Heft

Über Bau und Funktion, Differenzierung und Entdifferenzierung des Epithels im normal-anatomischen Zellgewebe und im isolierten Zustand.*)

Zugleich ein Beitrag zur Ätiologie und Genese des Carcinoms unter besonderer Berücksichtigung der Keimisolierung Ribberts und der Anaplasie v. Hansemanns in der Form einer begründeten Hypothese.

Von P. D. Dr. F. Wenger, Kreistierarzt, Frutigen.

Wir verweilen mit Absicht länger bei den Vorbemerkungen, als vielleicht nötig erscheinen mag. Ich lege aus verschiedenen Gründen Wert darauf,

I. Zweck und Veranlassung

zu vorliegender Arbeit kurz anzugeben, besonders deshalb, weil dem gewissenhaft Prüfenden der fast gänzliche Mangel eigener Untersuchungen an Präparaten — kleiner Versuch an drei Objekten chemischer Natur — auffallen wird. Deshalb möchte ich mich rechtfertigen, und ich hoffe, dass die Studie selbst ihre Berechtigung endgültig dartun möge.

Der Ursprung liegt in meiner vorhergehenden Arbeit „Über die Beziehungen zwischen der Intensität der Körperbewegung und der Ätiologie der Tuberkulose bei den Haustieren und vergleichend bei dem Menschen. Eine kritische Betrachtung im Lichte funktioneller Anpassung“. Dort hatten mich in erster Linie die anatomischen und physiologischen Abwehrvorrichtungen des Organismus im allgemeinen und im speziellen gegen den Tuberkelbazillus interessiert, die Art der Verteidigung und die Bedingungen des Erfolges und des Misserfolges. Der in der Regel langsame Verlauf der Tuberkulose lässt die körperliche Eigenart der Kämpfenden — Organismus und Krankheitskeim — leichter erkennen, deren gegenseitige Beeinflussung leichter

*) Habilitationsschrift.

studieren, besonders angesichts der zahlreichen Untersuchungen in der reichhaltigen einschlägigen Literatur. Mich interessierte mehr das Verhalten des Organismus dem Tuberkelbazillus gegenüber als umgekehrt die heutzutage noch häufigere Betrachtung des Einflusses des Tuberkelbazillus auf den Organismus. In der eigenartigen Lebensweise der verschiedenen Tiergattungen lag der Ursprung jener Arbeit, und eben diese eigenartige Lebensweise der verschiedenen Tiergattungen schien mir ätiologisch eine Hauptstütze für die dort dargelegte Auffassung zu sein. So bereitete sich der Boden vor, in welchem äussere Einflüsse (Gespräch, anfänglich zufällige Lektüre über Krebs) und Interesse für entwicklungsmechanische Fragen schliesslich die Veranlassung auslösten, näher an das Wesen des Karzinoms und später an die Karzinomgenese selbst heranzutreten. Ausgangspunkt war das in der Literatur wohlbekannte starke Schwanken im Verhältnis des die Krebsgeschwulst zusammensetzenden epithelialen Anteiles zum bindegewebigen Anteil. Es regte sich nämlich in mir die Vermutung — sie hielt sich bei näherer Durchsicht der Literatur aufrecht —, dass es sich bei diesem Schwanken des epithelialen und bindegewebigen Anteiles ebenfalls um ein Anzeichen, vielleicht sogar um die Wirkung des Kampfes zwischen dem noch nicht unbestritten bekannten Krebskeim und dem Organismus bzw. dem betroffenen Zellgewebe sei. Die Frage nach dem Wesen des Krebskeimes, dem Gegner des Organismus, lag nahe.

Da ein Parasit als Ursache der Krebswucherungen ausgeschlossen erscheint (Ribbert, lit. 1, S. 60 u. a. O.), und da die Krebsgeschwulst immer vom Epithel ihren Ausgang nimmt (Kitt 1, S. 394), ferner da es (nach Ribbert 1, S. 31 und 99) keine bösartigen Zellen gibt, so lässt sich die Betrachtung unseres Problems mit Fug und Recht auch auf den wohlbegründeten und fruchtbaren Boden der Entwicklungsmechanik stellen. Ich hebe hervor, dass uns diese Neubildungsform, ebenso andere Tumoren, nicht in erster Linie als pathologische Gebilde interessieren, sondern eben als Produkte organischer Entwicklung. Es wird versucht, aus deren zahlreichen Experimenten und Untersuchungsergebnissen das herauszugreifen, was für die Beantwortung der im Verlauf der Studie sich erhebenden Fragen sich als zweckdienlich erweist. Das ist die eigentliche Absicht der Arbeit.

Die speziellen Untersuchungen und Experimente über Karzinom und Karzinomgenese und seine Literatur gelten als

fast unübersehbar zahlreich; die in den letzten Jahrzehnten fleissig betriebenen, im weiteren Sinne einschlägigen bzw. mir hier verwendbar erscheinenden entwicklungsmechanischen Arbeiten sind ebenfalls zahlreich. Eine für unsere Betrachtung sinn- und zweckgemässe Auslese ist daher schon von äussern Gründen beeinflusst. So mag es verzeihlich erscheinen, dass ich mich nicht einmal der einen Illusion hingebende, alle notwendig herbeizuziehenden Experimente, Untersuchungen und Theorien berücksichtigt zu haben. Indessen habe ich — das darf ich ruhig sagen — eine stattliche Anzahl von Schriften verschiedener Disziplinen durchgegangen und meine Gedanken gewissenhaft an deren Für und Wider gemessen. Ich habe dabei den stetig sich festigenden Eindruck bekommen, dass die darzustellende Hypothese von keiner Seite abhaltende Widerlegung erfahren hat, und dass sie sich anderen Auffassungen gut einflechten liess und zumeist ergänzend wirkte. Das Literaturverzeichnis vorliegender Arbeit enthält nur diejenigen Schriften, die zur Darlegung meiner Auffassung dienten, d. h. die im Text zitierten. Das erscheint um so eher zulässig, wenn man die vorliegende Arbeit als das auffasst, was sie sein möchte: Eine begründete Hypothese.*)

Derselbe Gedanke war massgebend für die Fassung des Textes, d. h. nur das anzuführen, was mir für die Erklärung und die hinreichende Begründung notwendig erschien. Bei hypothetischen Ideen besteht die Gefahr ganz besonders, weit-schweifig oder stellenweise zu oberflächlich zu werden, stellenweise zu knapp sich auszudrücken. Klar erfasste und gut begriffene Tatsachen und Gedanken lassen sich in der Regel auch kurz fassen; andererseits verlangt aber eine hypothetische Arbeit, die ernst genommen werden möchte, eine möglichst feste Fundamentierung, und das ging ohne ein stoffliches Minimum nicht ab, mit andern Worten nicht ab ohne vielseitige Beziehung von Untersuchungen und deren Ergebnissen, meist in Form von Zitaten, d. h. Bausteinen, die dem neuen Zusammenhang an passender Stelle eingefügt werden müssen. So werden wir trotz dem guten Willen zur stofflichen Beschränkung zu einer etwas ausführlicheren Darstellung kommen, um so mehr, als wir (nach

*) In diesem Sinn habe ich ein Gebiet besonders im Auge: die innere Sekretion (vgl. Biedl, lit. 1). Ich werde weiter unten in einer Nachschrift (in bezug auf diese Arbeit) meine Stellung zu dieser auch für die Entwicklungsmechanik vielversprechenden Lehre darlegen, worauf hier ausdrücklich verwiesen sei.

Roux 1, S. 349) unsern bisherigen Kenntnissen nach Denkmögliches nicht von vornherein, also ungeprüft, ausschliessen dürfen.

Nun zur Sache selbst. Unsere Hypothese ist, wie schon der Titel angibt, in der Keimisolierung Ribberts verankert, und wer letztere verwirft, wird auch diese Schrift verwerfen; wer sich aber als deren Anhänger fühlt, den wird — so nehme ich an — auch vorliegende Schrift interessieren. Zu einer Keimisolierung — nämlich aus dem normalen organischen Zusammenhang — gehört auch die Isolierung von der normal funktionierenden Reizleitung der ehemals — vor der Isolierung — zugehörigen Nerven bzw. Nervenendigung. Würde der normale Nervenkontakt (mit dem Zentralnervensystem und dem Sympathikussystem) bestehen bleiben, so würde auch der Begriff der Keimisolierung dahinfallen müssen. Dies meine Voraussetzung; von da ging ich aus. Im Einklang mit dieser Auffassung konnte ich in keiner einzigen mir zu Gesicht gekommenen Schrift etwas über Nervenfasern überhaupt oder genauer gesagt über Nervenreizleitung in Krebswucherungen finden, weder in Wort noch Figur. Das ist aber noch kein Beweis dafür, dass wirklich keine Nervenreizleitung oder keine Nervenfasern überhaupt im Karzinom vorhanden seien. Wenn jemand bis zum Beweis des Gegenteils*) anzunehmen geneigt ist, dass die Nervenreizleitung in den Epithelien des Karzinoms sich gleich verhalte wie in den normalen Epithelien, so kann ich diese Auffassung durch keine zwingenden Argumente bekämpfen.

Unsere Fragestellung beschäftigt sich also mit der ursprünglichen Ursache der Entstehung des Karzinoms, mit dem Sein und Werden des Krebskeimes. Alles erste Wirken bei einem Geschehen ist aber — so sagt Roux (6, S. 39/40) — sei es chemisch oder physikalisch, unsichtbar, für uns überhaupt nicht wahrnehmbar, und deshalb können wir dieses primäre, eigentliche Wirken nur erschliessen. „Aus dem unwahrnehmbaren ersten ‚Wirken‘ kann wahrnehmbares sekundäres Geschehen: die ‚Wirkung‘ als das Ergebnis des Wirkens entstehen.“ ... „Bei der Entstehung allen sichtbaren Entwicklungsgeschehens muss erst die Grenze des Unsichtbaren überschritten wer-

*) Den positiven oder den negativen Beweis dafür zu leisten, ist wohl kaum eine einfache Sache; der experimentelle Weg verspricht wahrscheinlich am ehesten wirklichen Erfolg. Mir persönlich fehlen die nötigen äusseren Umstände (Hilfsmittel, Zeit), um mich in diesen und ähnlichen Dingen zu beschäftigen. Dies ist mit ein Grund für den Mangel an eigenen Untersuchungen dieser Arbeit.

den. In welchen Perioden des Wirkens dies geschieht, darüber ist noch nichts formuliert“ (Roux 1, S. 348). Kitt (3, S. 555) gibt uns dafür eine praktische Bestätigung: „Mikroskopische Kennmale von Stoffwechselstörungen und des Absterbens tierischer Gewebe sind zum Teil in leicht greifbarer Form aufzufinden, zum Teil aber geben sich schwere unheilbare Schädigungen der Lebensfähigkeit einer Zelle mikroskopisch gar nicht kund“. Darin liegt ein weiterer Grund, weshalb ich meine Arbeit eine Hypothese nenne. Die Beweisführung kann demgemäss nur ein Wahrscheinlichkeitsbeweis sein. Wenn wir den Beweis für eine Darstellung des Karzinoms und seiner Genese als ein Zusammenreihen von ursächlichen Kettengliedern uns vorstellen, so werden wir wohl einzelne Glieder als gefunden anerkennen; für die fehlenden Glieder aber haben wir vorläufig theoretische Hilfsglieder einzufügen. Auf diese Weise betrachtet, wird in dieser Schrift versucht, ein wichtiges fehlendes Kettenglied theoretisch zu bilden und die Kette an einer Lücke theoretisch zu schliessen, welche tatsächlich noch zwischen der Erkenntnis des Wachstums der normalen Epithelien und dem Wachstum der Krebsepithelien klafft; theoretisch scheint sie mir aber durch die von Ribbert dargelegte Histogenese, dessen Keimisolierung und durch die Anaplasie von Hansemann schon zum grössern Teil gefüllt. In diesem Sinn und Zweck möchte meine Arbeit gerechtfertigt sein.

Das Zwischenglied, das wir durch diese Schrift einfügen möchten, behandelt die Frage: Warum und unter welchen Bedingungen? Also die Ätiologie. Meiner Auffassung nach ist der Weg von den klinisch als ursächlich wirkend erkannten Momenten (Ribbert 1, S. 568) bis zur Keimisolierung Ribberts bzw. der Anaplasie von v. Hansemann nicht so weit, wie es noch scheinen mag, eben wenn wir den Unterbruch der normalen Nervenreizleitung und deren auf natürliche Art erklärbare Ursache näher betrachten. Die individuelle, von der Norm abweichende Lebensweise möchte ich grossenteils dafür verantwortlich machen, und zwar, wenn auch keineswegs ausschliesslich, so doch für eine überwiegend grössere Zahl von Krebsfällen.

II. Die Hypothese

stellt in der unten gegebenen Form die Denkmöglichkeit meiner Auffassung dar, für die ich im folgenden Kapitel den Wahrscheinlichkeitsbeweis zu leisten versuchen werde.

Das Karzinom besteht aus Epithelien und Bindegewebe. Die Wucherung der Epithelien gilt als das Wesentlichere. Wenn auch die Ursachen bzw. die Bedingungen der Krebswucherung tatsächlich noch nicht bekannt sind, so hat doch die Auffassung Ribberts vom „Selbständigwerden“ von Epithelzellen, die „Keimisolierung“,*) viele Anhänger. Ich zähle mich zu ihnen, und Ribberts Idee ist denn auch der Ausgangspunkt meiner Hypothese.

Die Einzelzelle, die Epithelzelle besonders, hat grosse Selbständigkeit. Ernährung, Fortpflanzung, Bewegung und Empfindung, die Kennzeichen der tierischen Lebewesen, sind ihr eigen, so gut wie dem Gesamtorganismus. Selbstassimilation, Selbstdifferenzierung, Selbstregulation werden ihr zugeschrieben. Trotzdem steht sie mit dem Zentralnervensystem bzw. dem Sympathikussystem in Kontakt und deren Nervenendigungen haben normalerweise — soweit uns bekannt — funktionell einen beherrschenden, regulierenden Einfluss auf die Funktion und den Bau der Einzelzelle. Die Nervenfunktion, so wie sie zwischen Nervenendigung und Einzelzelle vor sich gehen muss (in einer uns noch nicht näher bekannten Weise), besorge — so nimmt die Hypothese an — den von Boll angenommenen „idealen Ausgleich“ im „Gränzkampf zwischen Epithel und Bindegewebe“. Die normale Nervenfunktion habe also die regierende Oberleitung über die im übrigen selbständig arbeitenden Einzelzellen, weshalb diese sich dem Wohl des Gesamtorganismus unterziehen, „altruistisch“ gestimmt werden.

Beim Karzinom sei einerseits — so nimmt die Hypothese an — die normale Nervenreizleitung unterbrochen bzw. anormal geworden, andererseits sei auch die angenommene gegenseitige direkte Beeinflussung der Nachbarzellen in einem Zellgewebe unter sich aufgehoben. Der Begriff der Keimisolierung Ribberts bedingt stillschweigend — sonst wäre es keine Isolierung — die Loslösung einer Epithelzelle nicht nur von allen ihren Nachbarzellen, sondern auch von der Nervenreizleitung, das totale Unabhängigwerden des Krebskeimes; der „Altruismus“ D. von Hansemanns (Roux 3, S. 11) wird aufgehoben; der Egoismus ist unbeschränkt, wirkt blindlings. Statt des normalen Wachstums des Epithels und seiner bindegewebigen Unterlage inner-

*) Nach Ribbert wächst der Krebs lediglich aus sich selbst heraus (Ribbert, Petersen, Borrmann), nur durch Vermehrung seiner eigenen Zellen, nicht dadurch, dass angrenzende Elemente zu Tumorbestandteilen werden (Ribbert 1, S. 545).

halb beschränkter Grenzen, bestimmt durch Plan und Ziel des Zentralnerven- und Sympathikussystems, entstehe eine planlose, zügellose Tätigkeit an sich normaler Lebensäußerungen der Epithelien, wenigstens in den Anfangsstadien der Krebswucherung. Zunächst werde die Funktion des Epithels — nach stattgefundener Isolierung — anormal, atypisch (eben weil die funktionsregulierende Nervenreizleitung fehlt). Veränderte Funktion bedingt aber veränderten Bau (Leuckart, zitiert nach Rubeli 1, S. 3). Atypische Funktion der Zelle bedingt (mit der Zeit) atypischen Bau der Zelle. Damit wird die Entdifferenzierung von Hansemanns (1), der Rückschlag Ribberts (1), die indifferenten Wachstumszentren (Schaper und Cohen, 1), die rückläufige Entwicklung Fischels, die umkehrbaren Entwicklungsprozesse Schultz (3), das Embryonalwerden von Zellen und andere verwandte Begriffe in bestimmten, näher zu erörternden Zusammenhang gebracht.

Trotz des Unterbruchs normaler Nervenreizleitung vermöge die nunmehr unabhängig gedachte, lebensfähige Epithelzelle, der Krebskeim, die gleichen oder nur wenig veränderten baulichen und funktionellen Eigenschaften ihrer Mutterzelle zu äussern, obschon diese letztere innerhalb des normalen Zellverbandes verblieben ist, also normale Nervenreize empfängt. Die isolierte Tochterepithelzelle habe ihre einer normalen Epithelzelle zugehörigen Eigenschaften von ihrer normalen, nicht isolierten Mutterzelle ererbt. Diesem Gedanken liegt die später zu besprechende Annahme einer Vererbung der Mutterzelle auf die Tochterzelle zugrunde, analog der Vererbung im allgemeinen von Organismen auf ihre Nachkommen.

In den spätern Stadien der Krebswucherung klänge aber in den Krebsepithelien der Einfluss der Vererbung auf ihre Eigenart allmählich ab, bei den einzelnen Fällen schneller oder langsamer, verschieden je nach „Lebens“- und „Widerstandskraft“ der isolierten Epithelzelle. Die ererbten Eigenschaften äussern sich allmählich verschwommener, weil dieselben nicht mehr durch beständige Übung, dazu veranlasst und geleitet durch die normale Nervenfunktion, in ihrer typischen Eigenart erhalten und nicht mehr womöglich noch weiter ausgebildet, ausgeprägter, typischer werden, sich nicht noch mehr differenzieren. Das Gegenteil trete ein: die isolierten Epithelzellen werden in Funktion und Bau schwächer; sie sinken allmählich von ihrer (durch normal regulierte Übung) in die Höhe getriebenen Entwicklungsstufe herab, entdifferenzieren sich.

Der weitere Verlauf dieses Herabsinkens führe schliesslich zur progressiven Degeneration, die durch Unterernährung des Krebsgewebes beschleunigt werden könne.

Dem Selbständigwerden einer lebensfähigen Epithelzelle, der Keimisolierung, geht ein sogenanntes Vorstadium voran, das zwischen dem normalen Zellenleben und dem des „krebsig entarteten“ liegt. In dieses Vorstadium werden die „noch nicht näher bekannten“ Vorbedingungen verlegt, die Ribbert für die Karzinomgenese verantwortlich macht. Ich nenne es das Übergangsstadium der Zellockerung, welche als direkte Folge qualitativer und quantitativer Schädigung der Interzellulärsubstanz, des Zellgewebeskittes, entstanden zu denken sei. Alle drei Stadien (normales Zellenleben, Zellockerung, Krebswucherung nach erfolgter Keimisolierung) gehen ganz allmählich ineinander über; die Unterscheidung ist nur theoretisch, gemacht nur zum Zweck der Erklärung. Die Lehre von den Ursachen und Bedingungen, welche diesen Werdegang (vom normalen Zellenleben zur Zellockerung und dann zur Krebswucherung) veranlassen, nennen wir die Ätiologie des Karzinoms. Alle diese ätiologischen Momente scheiden wir — wiederum theoretisch — in chemische und physikalische, letztere zumeist mechanische. In der Regel sei es — so nimmt die Hypothese an — zuerst ein chemischer Stoff, der zur Hauptsache die Zellockerung bedinge. Das mechanische Moment bewirke in der Folge die Auslösung der Krebswucherung.

Als chemische Stoffe, welche Zellockerung (infolge Qualitätsverschlechterung des Zellgewebeskittes) bedingen, kommen in Betracht: Normale, aber stagnierende bzw. zu langsam fortgeschaffte Zellstoffwechselprodukte bei gleichzeitig zu langsam herangeschafftem Zellennährstoff infolge zu langsamer Zirkulation von Blut und Lymphe, womit ein chronischer Zellgewebshunger*) verbunden sei; pathologische Zellstoffwechselprodukte bei Entzündungen und Katarrhen, die um so stärker wirken, je „chronischer“ der Zustand ist; stagnierende Sekretions- und Exkretionsprodukte drüsiger Organe, die als Zellreize „von aussen“ wirken; ferner eigentliche äussere Zellreize bzw. Zellgifte, wie Alkohol, Tabak, Paraffin, Scharlachöl und andere chemische Reizstoffe organischer und anorganischer Natur.

*) Dem lokalen chronischen Zellgewebshunger wird als aetiologisches Moment für die Zellockerung (aber nur für diese und nicht direkt zu Krebsbildung führend) viel Bedeutung zugemessen.

Diese Zellgifte oder Zellreize wirken auf das Zellempfinden. Sie können — müssen es aber nicht unbedingt — Juckreiz und schmerzhaft oder schmerzähnliche Gefühle veranlassen. Als direkte — aber nicht gesetzmässige — Folge sind mechanische Insulte verschiedener Art gedacht: Kratzen, Reiben, Quetschen und ähnliches. Im normalen Zellenleben sind diese Einflüsse nützlich, denn sie schaffen die Ursache (manchmal mittels des Juckreizes) durch Massage — durch Förderung des lokalen Zellstoffwechsels — fort. Treffen derartige mechanische Einflüsse aber während längerer Zeitdauer, periodisch, das Zellgewebe, so könne das — so sagt die Hypothese — schliesslich keimisolierend wirken: zuerst nur zellockernd, dann loszerrend, bis es schliesslich einmal zum Losreißen von den Nachbarzellen und ihrer Nervenendigung kommt oder zu fortgesetzter mechanischer Schädigung der nervenreizleitenden Substanz. Diese mechanischen Vorgänge also bezeichnen wir als das auslösende Moment, das aber auch zellockernd wirken könne. Z. B. Pyloruskarzinom: ungenügendes Kauen — faulende Zähne — Mangel an Zähnen — schlechtes Kauen — zu grobe und unverdaute Nahrungspartikel im Magen — Reiben und Kratzen und Verletzen und Weiterkratzen der Pylorusschleimhaut — Keimisolierung — Krebswucherung. Karzinome an den Flexuren des Darmes infolge Obstipation und Kratzen und Schürfen durch verhärtete Kotmassen. Weitere Beispiele später.

Damit sei die Keimisolierung vorläufig als tatsächlich hingenommen.

Nun aber kommen derartige chemische und physikalische Einflüsse im täglichen Leben der Organismen sehr häufig vor, und zwar ohne Krebsbildung zu veranlassen. Zum Gedeihen des Krebskeimes sind noch mehr Bedingungen nötig:

Die isolierte Epithelzelle müsse mehr „Lebenskraft“ haben bzw. wiedererlangen als das benachbarte Zellgewebe. Es sind dazu vor allem nötig: Genügende Versorgung mit Nährstoffen durch Blut und Lymphe, Ererbung „lebenskräftiger“, widerstandsfähiger Eigenschaften der Ernährung, Fortpflanzung, Empfindung und Bewegung der isolierten Epithelzelle. Hat das umliegende Zellgewebe mehr „Lebenskraft“, bzw. das vorbeiströmende Blut und Lymphe, so wird es die isolierte Epithelzelle mit Erfolg als „fremden Eindringling“, als „Fremdkörper“ behandeln. Entzündliche Vorgänge allgemeiner Art, also nicht spezifischer Natur, und Phagozytose werden den „Krebskeim“ bekämpfen, auffressen; es wird kein sichtbares Zeichen eines

glücklich verlaufenen Kampfes übrigbleiben; ein zufälliges mikroskopisches Bild würde Zelldetritus zeigen; bei einem günstig verlaufenen Kampf ernsterer Natur wäre Abszessbildung zu erwarten. Als nächstfolgende sichtbare Phase des Kampfes werden fibröse und fibroepitheliale Tumoren betrachtet, ferner als bestimmte Abarten das benigne und maligne Adenom und das Adenokarzinom. Die weiter folgenden Kampfstadien gehören schon zu den unerlösen Krebswucherungen: Es sind die bekannten Krebsformen vom Scirrhus an bis zum Carcinoma colloidalis, dem Gallertkrebs. Je grösser der bindegewebige Anteil einer Krebswucherung, um so grösser stellen wir uns die Abwehrkraft des Organismus und seines Zellgewebes vor, das den Kampf ausficht; je grösser der epitheliale Anteil, um so grösser müsse die Lebensenergie und Fortpflanzungsfähigkeit des Krebskeimes, um so geringer die Widerstandskraft des befallenen organischen Zellgewebes sein.

Im jugendlichen Alter ist der Organismus lebenskräftiger, der Zellverband fester; Blut und Lymphe kreisen infolge grösserer Intensität der Körperbewegung lebhafter, lokaler chronischer Gewebshunger kann weniger leicht und weniger lang dauernd eintreten, die normalen oder in irgendeinem Sinn pathologischen Zellstoffwechselprodukte haben weniger Gelegenheit, zellockernd zu wirken, so dass mechanische keimisolierend wirkende Einflüsse (Kratzen, Reiben, Quetschen usw. irgendwelcher Art) weniger häufig die auslösende Rolle für Krebswucherung zu spielen vermögen. Im höhern Alter schwindet mit der Lebensenergie des Gesamtorganismus auch die Lebensenergie der ebenfalls alternden Einzelzellen, so dass — so nimmt die Hypothese an*) — die Epithelzelle — wenn sie isoliert würde — nicht mehr die nötige Energie aller notwendigen Lebensäusserungen und Lebensbedingungen hätte (vor allem genügende Versorgung mit Nährstoff, genügende Energie der Zellorgane für die Ernährung und Assimilation und der Fortpflanzung), um noch für eine Krebsneubildung die nötigen Kräfte in sich zu tragen. Im sogenannten Krebsalter indessen treffen die genannten „inneren Kräfte“ und „äusseren Einflüsse“ am häufigsten in geeigneter, „disponierender“ Weise zusammen.

*) Wir wissen nur wenig Bestimmtes über das Alter und die Alterserscheinungen der Zellen (Ellenberger-Scheunert I, S. 17) bzw. der Epithelzellen; das Wenige aber, das wir wissen, glaube ich indessen in diesem Sinn verwenden zu dürfen.

Auf die offenbleibende Frage, inwiefern das Regenerationsvermögen der vom Endorgan, der Epithelzelle, losgelösten Nervenendigung eine Rolle spiele, bzw. ob die normale Nervenreizleitung während oder kurz vor der Krebsbildung wiederhergestellt werden könne, ob gar nicht oder ein oder mehrere Male, werden wir im folgenden Kapitel kurz zurückkommen.

Nachschrift.*)

Schon bei der Materialsammlung bin ich mehrmals auf die innere Sekretion gestossen. Nach ernstlicher Erwägung habe ich dieses Gebiet nicht in den Kreis meiner Betrachtung gezogen. Weshalb, soll eben hier gerechtfertigt werden. Es lag mir daran, meinen Gedankengang möglichst rein zur Darstellung zu bringen — angesichts des hypothetischen Charakters dieser Schrift — und um zu einer geschlossenen Gedankenkette zu kommen und um nicht durch Hereinbeziehung anderer Ideen und Gedankengänge diesen Eindruck zu verwischen, solange keine oder nicht genügend festgestellte Tatsachen oder begründete Ideen im Sinne von Für oder Wider meinen Gedankengang angreifen oder unterstützen. Einerseits bot mir die mit vollem Recht (auch für Fragen der Biologie und der Entwicklungsmechanik) stetig an Bedeutung gewinnende Lehre von der inneren Sekretion (vgl. Biedl, Lit.) heute noch zu wenig Material für unsere Frage, um mich darauf zu stützen oder um das Gefühl eines wirklichen Angriffes zu haben, andererseits will die vorliegende Schrift keineswegs andere begründete Hypothesen bekämpfen, solange sie nicht selbst eigenes Material beizusteuern vermag. Dies gleichwohl tun wollen, hiesse die textliche Fassung unnötig verlängern. Somit ist die Hereinbeziehung der innern Sekretion und der Hormone unterblieben.

Nach Einsichtnahme des fertiggestellten Manuskriptes ist mir dann von einem Humanpathologen in wohlwollendem Sinne der Rat erteilt worden, ich möchte die innere Sekretion und die Hormone doch auch berücksichtigen. Diesem Rat will ich nun Folge leisten und fasse meine Bezugnahmen aus praktischen Gründen in einer Nachschrift zusammen. Ich bitte den Leser, dieselbe jeweilen gegebenenorts bei der Lektüre mitberücksichtigen zu wollen.

Im Vorwort zur 1. Auflage zu Biedl (Lit.), schreibt Prof. Rich. Paltauf:

„Die Pathologie gewann ferner (neben neuen Gesichtspunkten für „Konstitutionskrankheiten“ und „Vegetationsstörungen“) positive Beweise für die Existenz bioplastischer Wachstumsreize und Hemmungen, die den eine Zeitlang fast negierten formativen Reizen Virchows entsprachen; so erlitt die fast ausschliesslich mechanische Vorstellung von pathologischen Wachstumsvorgängen einen argen Stoss, und allmählich wurde auch auf anderen Gebieten der formativen Reizwirkung chemischer Substanzen Rechnung getragen... Auffallend ist gewiss die bei dieser Gelegenheit auch zu erwähnende Tatsache, dass man bei ausgesprochenen Neoplasien

*) Nach Beendigung des Manuskriptes geschrieben.

der innersekretorischen Organe, bei Karzinomen (der Schilddrüse, Hypophyse, Pankreas), bei Tumoren der Nebenniere, ja selbst des Hodens die Folgen einer Übersekretion beobachtet hat, welche bei eventueller Exstirpation verschwanden, dass also die Tumorzellen noch spezifisch sezernierten, wofür wir früher nur wenige unzweifelhafte morphologische Beweise hatten (Kolloid in Schilddrüsenkarzinomen, Gallenproduktion in Leberadenokarzinomen).“ (Vgl. dazu am Schluss der Arbeit den Abschnitt über Funktion der Karzinomepithelien.)

Daran anschliessend, will ich vorerst einige weitere Zitate folgen lassen (aus Biedl, Allgemeiner Teil, Die Wirkungsweise der Hormone, S. 11):

„Neben der nervösen Verknüpfung, welche offenbar in erster Reihe zur rascheren Durchführung von Anpassung dient, besteht eine chemische Korrelation, indem jedes Organ, jedes Gewebe und in letzter Reihe jede Zelle des Organismus durch den eigenen Chemismus, durch spezifische Sekretionsprodukte unter Vermittlung des zirkulierenden Blutes auf die übrigen Teile einen bestimmten Einfluss ausüben kann.“

Neben der morphogenetischen Hormonwirkung (stofflich vermittelte, funktionelle Abhängigkeit zwischen den einzelnen Organen ausschliesslich in Veränderungen der Struktur zutage tretend) wird eine zweite Gruppe der funktionellen Korrelationswirkungen der Hormone unterschieden. Hier handelt es sich um (S. 26) „Abänderungen der Funktion entfernter Organe entweder im Sinne einer Steigerung oder Minderung ihrer Tätigkeit. Bei der Betrachtung dieser funktionellen Reizwirkungen im positiven oder negativen Sinne ist allerdings zunächst die Frage zu beantworten, ob die Hormone als chemische Boten die differenten Funktionen im Organismus durch eine direkte chemische Beeinflussung der differenten Gewebe modifizieren oder ob die Funktionsänderung nicht etwa indirekt durch Vermittlung des Nervensystems zustande kommt. Etwas schematisch hätten wir dann zu unterscheiden:

1. eine rein hormonale Korrelation durch Abänderung des Chemismus der Gewebe;

2. eine neurochemische oder vielleicht richtiger hormoneurale Korrelation, wobei die Modifikationen der Organfunktionen durch den abgeänderten Nerveneinfluss bedingt werden, der aber seinerseits durch einen veränderten Nervenchemismus herbeigeführt wird. Diesen beiden würde sich

3. die schon lange bekannte neurale Korrelation anreihen, deren Grundlagen sich zwar bei näherer Betrachtung gleichfalls als chemische erweisen, die aber, nachdem die letzteren unserem Nachweise vorläufig unzugänglich sind, schon aus methodischen Gründen eine gesonderte Besprechung beansprucht. Als eine Untergruppe dieser nervösen Korrelationen wäre der neurohormonale Mechanismus anzuführen, durch welchen auf nervösem Wege Abänderungen in der Produktion und Abgabe der einzelnen Hormone ausgelöst werden, die dann erst auf den früher genannten ersten zwei Wegen in den Erfolgsorganen Wirkungen entfalten.

Wir sind heute noch weit davon entfernt, die funktionellen

Wechselbeziehungen aller Hormonorgane in das hier aufgestellte Schema klassifizieren zu können. Schon zur Entscheidung der Frage, ob eine Hormonwirkung eine direkte oder indirekt durch das Nervensystem vermittelte ist, bedarf es vieler und eingehender Studien*), wie uns die bewunderungswürdige Summe von Detailarbeiten lehrt, welche bei einem Hormon, dem Adrenalin, zur Feststellung seines Wirkungsmechanismus aufgewendet werden musste.“

Schiefferdecker will die spezifische innere Abscheidung in den Funktionen des Nervensystems tätig sehen in dem Sinne, dass (S. 11) die Einwirkung, welche die von der Nervenzelle ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte während der einfachen Ernährungstätigkeit auf die andere Nervenzelle oder auf die Zelle des Endorganes ausüben, als „trophische“, die Einwirkung, welche die während der spezifischen Tätigkeit ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte ausüben, als „Erregung“ oder „Reiz“ zu betrachten wären, und Biedl schliesst den betreffenden Abschnitt „Geschichtliche Einleitung“ mit dem Satz: „Früher galt jede Organkorrelation für nervös, heute werden sogar die nervösen Beziehungen als chemisch vermittelte betrachtet“ (Biedl, S. 11).

Worch, der die Kastration und ihre Wirkungen auf den Organismus beschrieb und dabei „den gegenwärtigen Stand nach der Frage von der inneren Sekretion“ in dieser Hinsicht untersuchte, äussert sich über die Frage, ob die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale von der Ausbildung der Geschlechtsdrüsen allein abhängig sei, wie folgt (S. 49): „Fassen wir das Ergebnis aller dieser Untersuchungen zusammen, so ist besonders durch die einwandfreie Untersuchung von Nussbaum festgestellt, dass bei dem Abhängigkeitsverhältnis der sekundären Geschlechtsmerkmale von den Keimdrüsen es sich nicht um eine direkte durch Nerven vollzogene Weiterleitung der in den Geschlechtsdrüsen auftretenden Erregungen nach Rückenmark und Gehirn handeln kann, sondern dass diese Wirkungen durch Säfte bedingt sind, welche die Hoden und die Eierstöcke abgeben. Ob aber diese Wirkung eine direkte, die Vermehrung und das Wachstum der Zellen anregende ist oder ob sie durch Vermittlung zentrifugaler Nerven**) geschieht, diese Frage ist einwandfrei noch nicht festgestellt, wie wir gesehen haben.“

Aus diesen Zitaten lesen wir zweierlei heraus: Nervenfunktion und innere Sekretion stehen zweifellos in engem Zusammenhange, und es ist wohl möglich, dass die spezifische Nerventätigkeit als Reizleitung auf Hormonwirkung beruht, wie Biedl und Schiefferdecker vermuten. Ferner: Absolut feststehendes Material vermögen wir für unsere Arbeit heute noch nicht herauszuholen (vgl. Biedl's Schematisierung der funktionellen Korrelationswirkungen).

Ausserhalb des Kreises des Feststehenden und innerhalb des Gebietes der Deutungen von Experimenten und (meist klinischen) Beobachtungen möge hier folgendes Erwähnung finden:

*) Von mir gesperrt. F. Wenger.

**) Einen Einfluss zentripetaler Nerven vermochte Nussbaum bei seinen Versuchen auszuschalten, was zwar von Pflüger bestritten wird, da Nussbaum keine Angaben über die Gefühllosigkeit des Daumenballens (Nervendurchschneidungsversuche an Fröschen) gemacht hat.

Man stellt sich vor, dass in besonderen Organen bzw. drüsigen Geweben aus Blut und andern Körpersäften Stoffe bereitet werden, die nicht durch bleibende oder zeitweilig sich bildende Ausführungsgänge, sondern einfach durch „Heraussickern“ (Kölliker) aus dem Gewebe abgeführt werden, und dann in dieser oder jener Weise dem Organismus zugute kommen.

Der Einfluss der Keimdrüsen und der Kastration auf die sekundären Geschlechtsmerkmale sind bekannt und sind gleichzeitig ein Beweis für die tatsächliche Wirkung der Hormone. Ebenso ist erwiesen, dass Schilddrüsensekret und Stoffwechsel in Zusammenhang stehen (Rolle eines dissimilatorischen Hormons, indem es eine verstärkte Dissimilation und eine Steigerung normaler Tätigkeiten auslöst); gleichzeitig scheint das Schilddrüsensekret auch ein assimilatorisches Hormon zu enthalten, indem es das Knochenwachstum und die Entwicklung der Keimdrüsen fördert; es besteht also Beziehung zwischen Wachstum und einzelner Organe und Schilddrüsensekretion. Der Einfluss vieler innersekretorischer Organe bzw. ihres Sekretes auf Veränderung des Gefäßlumens (Vasokonstriktoren und -dilatoren) und Blutdruck ist bekannt. Wir begegnen der Frage, ob die Hormonwirkung eine direkte sei oder unter Vermittlung des Nervensystemes zustande komme? Auch das Thymusdrüsensekret beeinflusst Wachstum und Entwicklung der Knochen, der Keimdrüsen und beeinflusst in bestimmter Weise die Funktion des zentralen und peripheren Nervensystems. Interesse erweckt uns ferner die Auffassung Nussbaums (S. 432): „Wir kennen die Vergrößerung der Muskeln und Drüsen durch die Übung. Bei den Brunstorganen fällt während der Vergrößerung jede Gebrauchsmöglichkeit aus; die Schwellung der Teile wird von einem bis jetzt unbekanntem Sekret der Hoden angeregt. Vielleicht gelingt es auch, die Gebrauchshypertrophie auf Stoffe zurückzuführen, die in den Muskeln selbst gebildet werden und in ähnlicher Weise durch Vermittlung des Nervensystems wirken wie das bei den Brunstorganen des Frosches nachzuweisen ist. Man darf sogar erwarten, dass an allen Stellen, wo Wirkungen der inneren Sekretion auftreten, der Vorgang derselbe sein werde, wie bei dem Einfluss der Geschlechtsdrüsen auf die sekundären Geschlechtscharaktere. Das ins Blut aufgenommene Sekret wirkt, wie ein spezifisches Gift es tut, auf bestimmte Nervenzentren, die durch ihre zentrifugalen peripheren Nerven in den zugehörigen Teilen einen veränderten Zustand herbeiführen, wie an den Brunstorganen des Frosches nur bei gesunden Nerven durch das Hodensekret ein auffälliges Wachstum zustande kommt.“

Dies einige Beispiele über die Wirkung von zwei Hormonorganen.

Man kennt ferner den Einfluss der Thyreoidea- und der Hypophysenerkrankung auf Riesenwuchs und Zwergwuchs. Die bisherigen Studien der Pathogenese führen zum Schlusse, dass wir beim Riesenwuchs die Folgen eines Hyperpituitarismus, einer gesteigerten Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens vor uns haben. (Biedl, II, S. 173.)

Im allgemeinen besteht die Wirkung der Extrakte von Hormonorganen (Beeinflussungsorganen [Schiefferdecker]) bei Experimen-

ten in der Hemmung oder Steigerung von an sich sonst normaler Tätigkeit der beeinflussten Organe (Erfolgsorgane) Muskelkontraktion, Drüsensekretion.

Eigentliches Material in Bezug auf unsere Arbeit (Epithelwachstum und -wucherung) ist nicht zahlreich vorhanden und betrifft in der Regel die Hormonorgane selbst, (Hypophyse, Thyreoidea, Nebenniere u. a. innersekretorischer Organe). Unter dem Titel parathyreoideale Krankheitsbilder beim Menschen werden von Bauer und Erdheim Fälle von Epithelkörperchentumoren bei Osteomalazie erwähnt. Über andere nicht endokrine Organe ist das Material an Beobachtungen und gedanklichen Ausführungen in Bezug auf unser Gebiet spärlich.

Wir werden erst noch spätere Forschungen über den Einfluss der Hormonwirkung auf Epithelwachstum und -wucherung und auf Tumorenbildung abzuwarten haben. Ein Fall interessierte mich noch besonders bei Biedl, ein von Erdheim beschriebener Fall von Metastase eines Mammakarzinoms in ein Epithelkörperchen, d. h. in ein innersekretorisches Organ.

Hingegen vermag auch ich keine Gegen Gründe anzuführen gegen eine Theorie, wobei das Fehlen oder die Anwesenheit der Hormone einen mitbestimmenden oder ausschlaggebenden Einfluss auf das Epithelwachstum im organischen Zusammenhang oder im isolierten Zustand hätte; es scheint mir aber, die Lehre von der inneren Sekretion spreche nicht gegen die oben dargelegte Hypothese. Dass die innere Sekretion sicher Einfluss hat auf das Wachstum von Organen und den Organismus als Ganzes, scheint mir kein Gegen Grund zu sein.

Vielleicht könnten die Hormone wirken durch Fixation von im Körper kreisenden Giften, normalen wie anormalen Stoffwechselprodukten und deren Deposition in gewissen Körperorganen, also Wirkung im Sinne von Entgiftung, wodurch auch die schädlichen Einflüsse der Tumorstoffwechselprodukte beseitigt oder gehemmt werden könnten.

Es ist anzunehmen, dass die Hormone sich im Blut verteilen und nicht in den einen Blutbahnen stark vermehrt und verstärkt, in andern stark vermindert und abgeschwächt auftreten. Man könnte sich nun vielleicht fragen, ob unter Umständen normalphysiologische und pathologische Epithelwucherung in Geweben entstehen könnte, wo die Durchmischung der Körpersäfte mit Hormonen, event. gewisser Organe eine abnorme wäre, entweder in bezug auf Quantität oder Qualität. Es wäre andererseits auch denkbar — ein leiser Gegen Grund — dass bei supponiertem direktem Einfluss von Hormonen auf Gewebsneubildungen dieselben, als pathologisch-anatomische Gebilde betrachtet, angesichts der ebenfalls anzunehmenden Verteilung im Blutkreislauf herum in diffuserer Form auftreten müssten und nicht so scharf umgrenzt, wie gewisse Gewebsneubildungen es trotz ihrer oft reich verästelten Form nach Ribbert sind. Doch das sind Äusserungen, die schon ins Gebiet der ungestützten Vermutungen gehören und weitgehender Forschung bedürfen.

Kurz zusammengefasst, stelle ich mich vorläufig noch zur Frage der inneren Sekretion, wie in der Einleitung angetönt ist:

Die Begründung meiner Auffassung beschäftigt sich in erster Linie mit der Ausarbeitung des eigenen Gedankenganges und bearbeitet Für und Wider anderer Gedankengänge erst dann, wenn sie das Für und Wider des eigenen Gedankenganges betreffen oder wenn ich eigenes sachliches Material dem Für und Wider anderer Auffassungen beizufügen vermag. Dies scheint mir heute weder im einen noch im andern Sinn in dem Masse zuzutreffen, um die textliche Fassung der vorliegenden Arbeit abzuändern. Dazu bewegen wir uns hier heute noch zu sehr auf den Randgebieten wirklichen Wissens. So habe ich es auch mit der bedeutungsvollen Lehre von der innern Sekretion gehalten.

III. Begründung der Hypothese.

Das Allgemeine über Karzinom wird als bekannt vorausgesetzt.

Über Metastasenbildung.

Die Zahl der Autoren, die eine Infektiosität irgendwelcher Art (Bakterien, Sprosspilze, Protozoen) annehmen, ist weit weniger zahlreich als die, welche sie leugnet. Statt auf eine Auseinandersetzung einzutreten, verweise ich auf die verneinenden Gründe Ribberts (1, S. 58 ff.) und Kitts (1, S. 399 ff.), durch welche ich mich gerne überzeugen liess.

Wir wenden uns der Metastasenbildung zu, um auf diesem Weg zur Begründung der vorgenannten Denkmöglichkeit (Wahrscheinlichkeitsbeweis) überzuleiten. Das Allgemeine über Metastasenbildung wird als bekannt vorausgesetzt. Die Bildung eines sekundären Krebsknotens (Metastase) ist leichter verständlich als die Bildung des Primärknotens, dessen Genese eben das eigentliche Problem ist. Und doch muss in der Bildung des ursprünglichen und des verschleppten sekundären Knotens etwas Verwandtes, Ähnliches, Gleichartiges liegen. Der im Zusammenhang mit der Metastase geläufige Ausdruck des „Disseminierens“ erinnert uns an das anschauliche Bild vom Samen, vom Keim und vom Saatfeld. In unserm Fall ist die von einer primären Krebsgeschwulst losgeschwemmte Karzinom-epithelzelle oder ein Komplex mehrerer Zellen also der Same, das neu betroffene organische Gewebe desselben Individuums das Saatfeld (z. B. primäres Magenkarzinom — sekundäres Leberkarzinom). Das ist eine geläufige Auffassung. Das Bild vom Samen (dem Keim) und dem Saatfeld wirkt noch anschaulicher bei den Übertragungsversuchen: Transplantationen von Krebsgeschwulstzellen eines Individuums auf ein anderes (Hanau, Moraus, Jensen, zitiert nach Kitt 1, S. 400). Die Transplantation spielt als Forschungsmethode in der Ent-

wicklungsmechanik eine bedeutsame Rolle. Auch die Metastase können wir entwicklungsmechanisch derart auffassen, und zwar als autoplastische Transplantation (Roux 5, S. 414). Diese letztere nimmt nach Roux eine Sonderstellung ein: „Funktionelle Transplantation oder Implantation (W. Roux), wenn das Transplantat infolge Erfüllung der Bedingungen von Roux' Theorie: raschen und „genügenden“ Ernährungsanschlusses (also auch unter Eliminierung der biochemischen Differenz) und Reizanschlusses dauernd erhalten bleibt und seine Gewebefunktion ausübt. Dies ist bei Erwachsenen bis jetzt nur bei autoplastischen Transplantationen bei Säugern möglich“ (Roux, Ges. Abhandl. I, 404, zitiert nach Roux 5, S. 415). Wir halten diesen einen Punkt fest, dass Zellen (oder ein Zellkomplex) bei Verschleppung an einen andern Ort in ein und demselben Organismus die günstigsten Lebensbedingungen findet und selbst seine Gewebefunktion erhalten bleiben kann.

Dieser Satz gilt zwar wohl nur für Gewebe normaler Herkunft und darf ohne weiteres nicht oder besser noch nicht auf Krebs-Geschwulstgewebe übertragen werden. Die allgemeine Geltung auch für Krebszellen müsste zuerst auch experimentell erwiesen werden. Derartige Versuche — künstliche Metastasenbildung — sind mir bis jetzt keine bekannt. Indessen dürfen wir in diesem Sinn andre Transplantationsversuche vergleichsweise heranziehen, von einem Individuum auf ein anderes, aber derselben Tierart (Überpflanzung auf ein artgleiches Individuum (Homoiotransplantation). Wir gehen — nur scheinbar — vom Thema der Metastasenbildung ab. Bekannt dafür sind die Transplantationsversuche bestimmter Krebsformen bei Ratten und Mäusen (Hanau, Moraus, Jensen), die geglückt sind im Gegensatz zu zahlreichen gleichartigen Versuchen von Trasbot, Duplay, Cazin, Cadiot, Gilbert u. a. Transplantationen artfremder Tiere sind stets missglückt; nicht einmal ein von C. O. Jensen kultivierter Tumor, von einer dänischen Maus stammend, liess sich auf eine Berliner Maus überimpfen (zitiert nach Kitt 1, S. 400 und S. 341). Es zeigt sich vom ersten Tage ab eine Abwehrreaktion (demarkierende Entzündung, welche die implantierten Geschwulstzellen zerstört). Bei arteigenen Geschwulstübertragungen verschwindet hingegen das deponierte Geschwulstmaterial, ohne Anzeichen einer Reaktion des benachbarten Körpergewebes, und nach einer Latenzzeit von mehreren Tagen oder Wochen oder Monaten tritt die Wucherung der implantierten, in geringer Zahl in loco zurückgebliebenen Geschwulstzellen ein (A. Sticker, zitiert nach Kitt 1, S. 341). Bei diesen kurz skizzierten Übertragungsversuchen von Geschwulst und Karzinomzellgewebstücken erinnern wir uns an die entwicklungsmechanischen (nicht mit pathologischem Gewebe gemachten) Transplantationsversuche von v. Hansemann, die er unternahm beim Studium der Bastardierung zur Transplantation (Verpflanzung von

Hautstücken.) Nach v. Hansemann wächst fremdartige Haut unter keinen Umständen an, z. B. Hund auf Katze, aber noch vom Hasen auf das Kaninchen, d. h. die Transplantation gelang ihm bei Tieren, die imstande sind, untereinander Bastarde zu bilden. Er kommt zu dem, auch für uns wichtigen Schluss, dass es ganz unzweifelhaft ist, dass etwas Verwandtes darin liegt zwischen der Befruchtungs- und Transplantationsmöglichkeit und dass beides zurückzuführen sei auf die chemische Gleichartigkeit der Ernährungsflüssigkeiten und der Zellen der beiden Tierarten. Diese Erscheinung wird weiter gestützt durch die modernen Untersuchungen über Hämolysine und Präzipitine.“ (v. Hansemann, (2) Bd. 42, S. 126.)

Wenn wir nach diesen Zitaten auch noch keinen endgültigen Beweis durch speziell darauf gerichtete Untersuchungen haben, so werden wir doch mit Bestimmtheit auf den Gedanken geführt, dass für eine Körperzelle die günstigsten Lebensbedingungen in ihrem eigenen Mutterorganismus liegen müssen und dass der Grund dazu in der biochemischen Gleichartigkeit (im Gegensatz zu der oben erwähnten biochemischen Differenz) zu finden sei (I. Satz).

Damit kommen wir wieder auf die Metastasenbildung zurück. Von diesem Gesichtspunkt aus erscheint uns das Besäen eines Saatfeldes (krebsfreies Organengewebe) mit einem Krebskeim am leichtesten möglich in dem Mutterorganismus des Krebskeimes, und dies ist eben die Metastasenbildung. Für die Metastase ist eine oder einige disseminierte Epithelzellen des Primärkrebstumors der Krebskeim. Bau und Verhalten der sekundären Herde sind in der Regel dem ursprünglichen Krebsherd sehr ähnlich und gleichartig, manchmal so sehr, dass man nur schwer auch bei multipler Metastasenbildung den primären, ursprünglichen Krebstumor zu erkennen vermag. Der Gedanke, dass im Ursprung des primären Herdes und im Ursprung der Metastase etwas Verwandtes, Gleichartiges liegen müsse, liegt nicht weit abseits vom Weg einer ätiologischen Betrachtung.

In gewissem Sinn lassen sich die Übertragungsversuche von Krebs- und Tumorgewebe auf andere Individuen ebenfalls als Metastasen betrachten, als artifizielle, experimentelle Metastase. Nach obigen Ausführungen wären dieselben um so leichter möglich, je kleiner die biochemische Differenz ist (Artgleichheit, Blutsverwandtschaft). Doch spielen hier noch andere Momente mit (Widerstandsfähigkeit des „besäten“ Organismus bzw. dessen Zellgewebes in loco und im allgemeinen, Lebensenergie des „Samens“, d. h. des Krebskeimes bzw. der Krebszelle). Wir werden in anderm Zusammenhang auf diese, auch für die Erblichkeit wichtigen Fragen zurückkommen.

Bemerkenswert sind ferner auch für unsern Zweck die chirurgischen Transplantationen von Hautstücken, die gelingen können, wenn die Bedingungen des raschen und genügenden Ernährungsanschlusses und Reizanschlusses gegeben sind.

2. Über „Kulturversuche“ mit Organgewebesteilen.

Noch eine weitere Möglichkeit des Weiterlebens bzw. Überlebens von isolierten Gewebsteilen ist für uns wichtig: Die Kultur von organischem erwachsenem Gewebe ausserhalb des Organismus. Wir denken dabei an die Kulturversuche von Ross Harrison, Alexis Carrel und Burrows Montrose T. Es war Harrison gelungen, Nervenzellen eines Froschembryos in einem Fibrinklumpen zu kultivieren. Dasselbe gelang auch Burrows Montrose T., und im weitern gelangen ihm die Versuche auch mit Gewebe von Hühnerembryonen (bei einer Temperatur von 39°, Burrows Montrose T. 1, S. 291) und mit Alexis Carrel später auch von erwachsenem Gewebe (bei 37°) der Konjunktiva, von Knorpel, Knochenmark, Haut, Peritoneum, Gefässendothel, Milz, Niere, Thyreoidea, Nebenniere, Ovarium und Lymphdrüse (ganglion lymphatique).

„Tous ces tissus ont pu végéter en dehors de l'organisme dans le milieu plasmatique. La végétation est plus ou moins hâtive et abondante suivant l'âge de l'animal, la nature du tissu et plusieurs autres facteurs.“ Alexis Carrel & Burrows Montrose T. (2, S. 293.)

Aber auch mit pathologischem Geschwulstgewebe gelangen ihre Kulturversuche und zwar vom Sarkom beim Hühnchen. „Les cultures primaires végétaient avec une extrême rapidité, presque sans période latente.“ ... „Ces résultats montrent que le tissu sarcomateux peut végéter abondamment en dehors de l'organisme, qu'une seconde génération de cellules s'obtient facilement et que toutes les étapes de la croissance du nouveau tissu peuvent être observées à chaque instant sous le microscope.“ Was für uns besonders bemerkenswert ist, betrifft die Natur des Substrates, bzw. des Nährmaterials: „La nature du plasma avait une influence marquée sur la croissance du sarcome. Dans sept cultures, on se servit du plasma d'un poulet normal. Deux résultats seulement furent positifs. Dans six cultures témoins, on employa le serum de l'animal porteur de la tumeur. Il y eut six résultats positifs.“ (Carrel & Burrows Montrose T., 2, S. 333.) Wir finden hier eine entschiedene experimentelle Bestätigung einerseits für die Selbstständigkeit des Wachstums von isoliertem organischem, auch pathologischem Zellgewebe, andererseits für die Bedeutung der biochemischen Differenz bzw. Gleichartigkeit. Kurze Zeit später gelang diesen beiden Autoren auch die Kultur „in vitro“ eines menschlichen Sarkoms und zwar ebenso leicht wie beim Hühnchen. *)

*) Man gestatte mir, eine anschaulich beschriebene Episode aus dem Leben einer derartigen Sarkomzelle zu zitieren, die zwar mehr allgemeines, entwicklungsmechanisches Interesse hat und nicht direkt an unserm Wege liegt (Carrel & Burrows Montrose T., 3, S. 367). Zwei Tage nach der Tumorexstirpation waren in den Kulturen spindel förmige Zellen mit langen Schwänzen, Rundzellen (des cellules rondes) und einige multipolare grosse Zellen zu sehen. Diese Zellen sprosssten in einer dünnen Schicht von Plasma, welche die Platte (lamelle) be-

Noch drei Tage später vegetierten die Kulturen lebhaft. Fünf Tage später waren die meisten Kulturen tot oder fixiert. Eine einzige überlebte den sechsten Tag in gutem Zustand. (Carrel & Burrows Montrose T., 3, S. 367.) Diese Untersuchungen behalten ihre Bedeutung auch für unsern Zweck bei trotz der von J. Jolly mit Recht erhobenen Einwände gegen deren „Kulturen“: Es handle sich nicht um „Kulturen“, sondern nur um Erscheinungen des „Überlebens“, um einen „effort ultime de quelques cellules“. Es seien keine Kulturen, „parce que les phénomènes de destruction existent toujours à côté des phénomènes de multiplication et que ces derniers s'atténuent peu à peu; mais elles me semblent, aujourd'hui encore, constituer les faits les plus sérieux qui aient été donnés en faveur de la possibilité d'obtenir la culture des tissus animaux. (J. Jolly, 1, S. 473.)

Ob derartige „Kulturversuche“ auch mit Krebsgewebe an- gestellt wurden, ist mir bis heute unbekannt; doch glaubte ich aus den erwähnten Versuchen herauslesen zu dürfen, dass sowohl normales Gewebe, wie Geschwulstgewebe eine gewisse Zeitlang zu vegetieren imstande sei, selbst unter relativ ungünstigen Lebensbedingungen, vollkommen isoliert vom tierischen Organismus (2. Satz).

Dass nach verschieden langer Dauer des Vegetierens die „Gewebskulturen“ zugrunde gehen, vermag diese eine Tatsache nicht zu widerlegen. Nebenbei sei bemerkt, dass es J. Jolly gelang, Leukozyten $4\frac{1}{2}$ Monate lang in vitro am Leben zu erhalten (Ranvier 25 Tage, Cardile 12 Tage). Jolly J. (2, S. 87).

deckte. Man konnte sie also leicht mit dem Immersionsobjektiv beobachten. „... Le but de cette communication est seulement de montrer que tous les détails des cellules peuvent être observés à chaque minute de leur évolution. En voici un exemple: Pendant que nous regardions une large cellule fusiforme, ses attaches se rompirent sous l'influence d'un léger choc donné à la lame. Aussitôt elle se transforma en une petite boule granuleuse. A 9 heures, elle était une masse parfaitement sphérique et composée de protoplasma densément granuleux. A 9 h 3, elle devint ovoïde. A 9 h 6, l'ovoïde s'allongea. Peu à peu, les granulations de sa partie antérieure devinrent moins denses. A 9 h 18, l'extrémité postérieure s'allongea en pointe. En même temps, une tache claire apparut à la place où les granulations étaient moins nombreuses. A 9 h 20, une grande activité se manifestait dans les granulations de la partie postérieure de la cellule. Quelques-unès s'écoulèrent dans le plasma sous la forme d'une courte queue. A 9 h 22, la tache claire devint un réel noyau avec des bords bien définis. Un nucléole plus opaque y apparut bientôt. La cellule avait beaucoup augmenté de volume. A 9 h 30, une très longue queue se développait à l'extrémité postérieure de la cellule. Mais l'extrémité antérieure était encore très courte et large. Elle s'allongea ensuite de façon progressive, et, à 9 h 45, la cellule avait repris le volume et l'aspect qu'elle présentait avant 9 h.“

3. Über die Lebensdauer isolierter Zellen bzw. Zellkomplexe und Krebskeime.

Anschliessend daran streifen wir kurz das Schicksal und die Lebensdauer von Transplantaten (normalen Gewebes) und von Geschwulstmetastasen bzw. das Auftreten von Rezidiven. Über das Schicksal transplantiertes Gewebe oder Organteile schreibt Alfred Fischel (1, S. 5):

„Sie können einheilen, und auch in der fremden Umgebung eine Funktion ausüben; oder aber sie gehen mehr oder minder rasch zugrunde, wobei sie von Wanderzellen durchwachsen oder von Bindegewebe eingekapselt werden. Ihre Individualität geht hierbei verloren, ihr normales Zellgefüge wird zerstört und sie verfallen allmählich der Resorption.“ Bezüglich der Metastasen, bei denen die Abstammung und Isolierung vom Primärtumor unzweifelhaft feststeht, wurden Fälle beobachtet, „in denen sich nach einem extirpierten Tumor die Metastasen erst nach vielen Jahren, sogar erst nach 20 Jahren und mehr entwickelt haben.“ V. Hansemann, 1, S. 133.*)

Ribbert schreibt — in Übereinstimmung mit seiner „Keimisolierung“ — der embryonalen Entwicklung von Geschwulstkeimen grössere Bedeutung zu:

„Entwicklungsstörungen, Missbildungen als Ursache von Schleimhautpolypen, aus denen, „vielleicht weit häufiger als wir bis jetzt annehmen“, Karzinome des Magendarmkanales sich entwickeln; . . . als wachstumauslösendes Moment beschuldigt der Autor entzündliche Prozesse; ferner zitiert er die „branchiogenen Karzinome“ (Brünet), aus Resten der Kiemenfurchen hervorgehend. „In solchen und anderen Fällen wird es sich darum handeln, dass Epithelkeime, die bis dahin ruhig liegen geblieben waren, die aber als versprengte Gebilde ohnehin schon mehr oder weniger ausgeschaltet sind, durch entzündliche oder andere auslösende Prozesse zur Wucherung gebracht wurden.“ Hier wirkt also die Entzündung als wachstumsauslösendes Moment und nicht ein mechanischer Insult. (Ribbert, 1, S. 566 und 567.)

Die Dauer der Keimfähigkeit (Proliferationsfähigkeit) des „Krebskeimes“ muss also stark verschieden sein und längere Zeit sich erhalten können, und zwar nicht nur bei dem embryonalen, sondern auch bei dem erwachsenen Mutterorganismus (3. Satz).

*) Solche und ähnliche Beobachtungen sind mit ein Grund, dass man der Karzinomgenese nicht ein eng umschriebenes Feld von Entwicklungsmöglichkeiten offen lassen darf, sondern dass es naturgemässer ist, den Ursachen und Bedingungen einen weiteren Spielraum zu lassen. So handelt es sich für ein praktisches Interesse darum, für eine grössere Zahl von Fällen eine gemeinsame Ätiologie zu finden und anderen denkbaren ätiologischen Momenten ihre Berechtigung zuzulassen.

4. Über das natürliche Vorkommen isolierter Zellen speziell der Epithelzellen im Organismus.

Wir betrachten an dieser Stelle nur das Vorkommen isolierter Zellen im allgemeinen im Organismus. Auf die eigentlich auch hierhergehörende Betrachtung über Zellalter, embryonalen Charakter, Stadien der Differenzierung, bauliche und funktionelle Veränderungen, Rückbildung, Zelltod, d. h. deren Eigenschaften, kommen wir später zurück. Das freie Vorkommen von Epithelzellen im Organismus bzw. in seinen Exkreten ist hinlänglich bekannt, z. B. bei Blasenkatarrh finden sich im Harn der Haustiere grosse Plattenepithelien, längliche, schlanke oder auch backenzahnähnliche Epithelzellen (Hutyra und Marek 1, 1. Bd., S. 1030).*) Auch in den Alveolen der Milchdrüse lassen sich Epithelien finden.

„Von den in den Alveolarlumina enthaltenen Zellen mögen manche abgestossene Epithelien sein.“ (Julius Arnold, Über Plasmastrukturen, 1914, zitiert nach Guillebeau 1, S. 2. . . ., f) Überhaupt wird eine Anhäufung von Drüsenepithelien in den Alveolen jedesmal zu erwarten sein, wenn bei einem milchenden Tier eine plötzliche Ablenkung des Blutes von den Drüsenalveolen zustande kommt.“ . . . „In der blutdurchströmten Milchdrüse lösen sich die neugebildeten Zellen schon im Stadium der Kuppen (Vorstufe der Zellteilung) sofort auf. Bei pathologischer Blutarmut erfährt diese Auflösung eine Verzögerung, die uns einen Einblick in die Einzelheiten der Zellverflüssigung gestattet.“ Guillebeau, 1, S. 13.

Diese Zitate gelten zwar für die milchproduzierende Drüse; für unsern Zweck lesen wir nur das wirkliche Vorkommen von Epithelien (besonders bei pathologischer Blutarmut) in den Drüsenalveolen und die Tendenz der Milchdrüse, Drüsenepithelien abzustossen, heraus. Ferner können im Kot auch Pflasterepithelien, bei Katarrh der afterseitigen Darmteile reichliche Epithelien (meist verschollt) gefunden werden. Marek, 1, S. 611 und 612. Das Vorkommen von Epithelien in Se- und Exkreten des Organismus dürfen wir wohl als erwiesen hinnehmen; die Lebens- und Keimfähigkeit von abgelösten und im Körper zurückgebliebenen Epithelien jedoch können wir nur als mehr oder weniger wahrscheinlich hinnehmen und sind in dieser Hinsicht auf Analogieschlüsse, Schlussfolgerungen oder auch nur auf Vermutungen angewiesen. Vgl. auch Zitat Kitt, S. 501.

Wir stehen hier am Rand des sichtbaren Geschehens und an der Grenze vom sichtbaren und unsichtbaren Wirken (vgl. Zitat Roux, S. 500). Wir können nur soviel sagen, dass Epithelien, also nicht nur Zelltrümmer, den Organismus verlassen, dass solche also in ihm vorkommen und dass wenigstens die

*) Den hypothetischen Zusammenhang mit dem Harnblasenkarzinom (vgl. Kitt 2, Bd. II, Fig. 169) erörtern wir später.

Möglichkeit der Lebens- und Keimfähigkeit von im Körper isoliert zurückgebliebenen Epithelzellen vorhanden ist. *) (4. Satz.)

Nachdem wir nun kurz an Hand von Experimenten und Beobachtungen vier notwendige Grundlagen für das Leben der isolierten Zelle im Organismus zu geben versuchten, treten wir nun auf das Zellenleben in und ausserhalb des Organismus ein.

5. Über den Grenzkampf zwischen Epithel und Bindegewebe. (Boll).

Im Hinblick auf unsere Hypothese interessiert uns vor allem das Leben und der Bau der Epithelzelle und deren Zellgewebe innerhalb und ausserhalb des normalen Zellverbandes. Der erstere Fall, das normale Zellenleben, ist uns ziemlich weitgehend bekannt, der letztere Fall wird experimentell vertreten durch die Explantationen Harrisons, Carrels, Burrows, Roux', Oppels u. a., durch die Transplantationsversuche mit normalem und mit Geschwulstgewebe, und theoretisch durch die Keimisolierung Ribberts und seiner Anhänger, denen sich unsere Hypothese anschliesst. Wir stellen das Zellenleben innerhalb und ausserhalb des normalen Zellverbandes, sagen wir der Kürze halber Fall 1 und Fall 2, in Gegensatz.

Der tierische Organismus baut sich aus vier Gewebsarten, Epithel, Grundsubstanzen, Nerven und Muskeln, auf, und die beiden Körpersäfte Blut und Lymphe bieten die Nahrung dar. Beim Ex- oder Transplantat oder bei der Keimisolierung im Mutterorganismus (Fall 2) haben wir einerseits das isolierte Material, z. B. Epithelgewebe, und andererseits sein Substrat, das Nährplasma oder Nachbarzellen, diese anfänglich aber als etwas Fremdartiges. Dies ist das Wesen des Unterschiedes. Wir nehmen nun an, dass die Lebensbedingungen anfänglich in beiden Fällen gleich günstig seien (innere Lebens- und Keimfähigkeit des betrachteten Gewebes, günstige Ernährungsverhältnisse, optimale Temperatur usw.). Vergleichen wir nun die dadurch veranlassten Lebensäusserungen in beiden Fällen, und zwar der Reihe nach in ihren vier Haupteigenschaften der Ernährung, Fortpflanzung, Empfindung und Bewegung:

*) Weshalb besonders bei den Tieren nicht häufiger Karzinome auftreten, trotz des freien Vorkommens von Epithelien im Körper, hängt mit später zu erörternden Bedingungen zusammen.

Bei Fall 1: Die Epithelzelle bzw. das Zellgewebe nimmt in gewohnter, normaler Weise seine Nahrung auf, assimiliert und scheidet aus, pflanzt sich in „normalem Rahmen“ fort, bei Substanzverlusten und -defekten tritt vermehrte Zellteilung ein bis zur Ausheilung des Defektes, sie empfängt in „normaler“ Weise ihre Reize, verarbeitet sie und reagiert in geordneter Weise, oder leitet sie in „normaler“ Weise weiter, übt ihre normale „Funktion“ aus bzw. liefert ein „zweckentsprechendes“ Sekret, sie führt dabei die notwendigen Eigenbewegungen (Volum- und Formveränderungen, Protoplasmaströmungen, Veränderungen in der körnigen Struktur, Wanderungen und Formveränderungen des Nukleus) aus, vollführt so bei möglichst grosser Stoff- und Kräftersparnis ihre, wenn nötig, grösstmögliche Leistung; sie bietet uns so den Eindruck der „höchsten Zweckmässigkeit“ dar, die immer im Interesse des Wohles des Ganzen liegt; während dieser ihrer „gemeinnützigen“ Arbeit hat unsere Epithelzelle assimiliert und dissimiliert, sich geteilt, ihr Zellempfinden liess sie von aussen kommende Einflüsse aufnehmen oder abwehren und Reize weiterleiten, sie vollführte äussere Formveränderungen und Protoplasma-Strömungen in ihrem Innern; sie war imstande auszuwählen: sie scheidet z. B. Zinnoberkörnchen, Kohlenpartikelchen, Tuschekörnchen unbenutzt wieder aus. Vgl. auch *Leben der Zellen*, S. 5 ff. in *Ellenberger-Scheunert*. Über Selbstdifferenzierung und Selbstregulation (Roux) siehe unten. Roux (2, S. 661) sagt aber selbst — das sei hier besonders betont — dass er „die abhängige Differenzierung in letzter Instanz als die einzige Quelle wahrer Differenzierung erkannt habe.“

Bei Fall 2 (Zellenleben ausserhalb des normalen Zellverbandes: Im Explantat („Kulturversuche“ Carrels und Burrows, s. Zitat S. 515 ff.) vermochten sich isolierte Gewebe Tage und Wochen am Leben zu erhalten, das eben in den vier Hauptlebensäusserungen besteht, besonders aber für Ernährung und Fortpflanzung bestimmte Schlüsse zulassen. A. Oppel (1), sah an der explantierten Kornea von Hund und Katze, also ausserhalb des Organismus an in Blutplasma bei 37° im Wärmeofen 6 bis 24 bis 30 Stunden aufbewahrten Gewebsstücken aktive spezifische Epithelbewegung, die verschieden ist von der Amöboidbewegung der Leukozyten, und welcher Oppel z. B. „eine weit wichtigere Rolle“ zuschreibt als dem Wachstum durch Zellvermehrung beim entwicklungsmechanischen Gestaltungs- und Erhaltungsgeschehen und obschon auch passive Epithelbewegung vorkomme. „Die aktive Epithelbewegung erfolgt in zwei Richtungen, parallel zur Basis der Epithelzelle und senkrecht zu derselben. Erstere bewirkt Überkleidung von Flächen und durch Zytarme (NB. das von Roux analytisch erwiesene Vermögen zur flächenhaften Selbstzusammenfügung der Zellen untereinander (Roux, 5. S. 83) Anschluss an Nachbarepithelzellen; letztere bewirkt die Bildung mehrreihiger und geschichteter Epithelien (Oppel, 1, S. 452). „Sämtliche Epithelzellen (manchmal sogar die Drüsenzellen) können sich in der transplantierten Froschhaut (*Rana pipiens*) mitotisch teilen.“ (Uhlenhut, Bd. 42, S. 199.) — Leo Loeb, (1), gelang es, Haut fast ausgetragener Föten vom Meerschweinchen in koaguliertem Blutserum oder in Agar versenkt und unter der Haut eines andern Meerschweinchens verwahrt.

am Leben zu erhalten. Er fand, dass das Epithel in den Agar hineinzuwachsen vermag, „eine gewisse Zeit lang“, auch ohne Bindegewebe. „Also das Epithel braucht das Bindegewebe zum Wachstum nicht.“ „An andern Stellen war vorher Bindegewebe an diesen Stellen vorhanden gewesen, es wurde aber von dem wachsenden Epithel verdrängt. Also das Epithel besitzt die Fähigkeit, Bindegewebe zu verdrängen und die einzelnen Bindegewebszellen einzuschliessen.“ Was die Ursache ist, dass die ausserhalb des Epithels anscheinend nicht geänderten Bedingungen nicht mehr zur Fortsetzung dieses Wachstums genügen, wie es für eine gewisse Zeit in der Tat ohne Verbindung mit einem andern Gewebe im Agar geschah, muss erst auszufinden versucht werden. Löb, (1, S. 500). Auf die Transplantationen auf andere Individuen treten wir hier nicht ein, weder auf die Versuche mit normalem noch mit krebsigem Gewebe, einerseits weil die Eigenschaften der vollkommen isolierten Gewebe sich im Explantationsverfahren keiner zu erkennen geben und die regulatorischen Wirkungen des Ganzen auf die Teile auch beim Transplantat nicht ganz wegfallen; am stärksten, d. h. normalerweise vollkommen sind sie im normalen Zusammenhang mit dem Individuum. (Über das Schicksal des Transplantats siehe das kurze Zitat von Fischel, S. 517.)

Aus der allgemeinen Physiologie der Einzelzelle und der Organzelle im Vergleich mit den Befunden der Explantationsmethode, aus welchen wir einige knappe Zitate soeben erwähnt haben, geht hervor, dass die hauptsächlichsten Lebenserscheinungen bis zu einer gewissen Zeit und bis zu einem gewissen Grad sich gleichartig verhalten, nach Loeb's Versuchen und besonders denjenigen von Ooppel sogar in ziemlich weitgehendem Masse. Zu einem eine längere Zeitdauer normal bleibenden Weiterleben, eigenen Wachstum und ihrer Art entsprechenden Funktion explantierten Epithelgewebes ist aber wenigstens bis heute keinem Versuch gelungen.

Mit dieser Feststellung leiten wir zu Boll's Grenzkampf zwischen Epithel und Bindegewebe über. Wir kommen auf die normalen Gewebe zurück und knüpfen eingedenk der kurzen Gegenüberstellung des (Epithel)gewebes innerhalb und ausserhalb des Organismus an folgendes Zitat Roux' an (4, S. 191): „Im „Kampf der Teile“ legte ich zunächst (auf S. 142—158) ausführlich dar, dass die Gewebe sich selber aktiv ernähren, dass sie aktiv assimilieren und wachsen und sich normalerweise die dazu nötige Nahrungsmenge direkt durch Anziehen aus der Lymphe, sowie durch von ihnen aus vermittelte nervöse und morphologische Selbstregulation der Gefässweite selber verschaffen“. Wir legen die Betonung diesmal auf den zweiten Satzteil. Dem zu erörternden normalen Epithel kommt seine Nahrung in letzter Linie, denn auch die Lymphe entstammt

dem Blut, durch die Blutgefäße zugeströmt. In der dritten der vier kausalen Hauptperioden der Ontogenese, des Vorherrschens des funktionellen Reizlebens oder der funktionellen Anpassungsgestaltung, der Periode der funktionellen Anpassung, beherrscht die Funktionsvollziehung bzw. die funktionellen Reize die weitere Gestaltung des Gewebes. Je mehr Funktion, je mehr Nahrung ist in der Regel nötig; je weniger Funktion, um so mehr wird die Nahrung (zugunsten anderer Gewebe) gespart. Nach obigem Zitat regulieren die Gewebe selbst das Zuströmen von Nahrung durch Regulation der Gefässweite. Das Mittel zum Zweck sind die Nerven (Vasokonstriktoren, Vasodilatoren). Was wird geschehen, wenn die normale Regulation der Gefässweite einmal ausbleibt? Diese überleitende Frage durch das Experiment zu beantworten, wird schwierig sein, aber es gibt pathologisch-anatomische Fälle, die von Schülern Guillebeaus dadurch erklärt wurden, dass die Gewebe entweder mit zu wenig oder mit zu viel Blut versorgt wurden:

Z. B. Die fetale Riesenniere und ihre Beziehungen zur Entwicklungsgeschichte der Niere von G. Schenkl, S. 257. „Da die Gefässbüschel des Markes absolut fehlen, so muss der vaskuläre Teil der Niere als stark verkümmert bezeichnet werden; seine Reduktion führte zu einer Abnahme der Gewebsspannung im Organe, so dass das Missverhältnis zwischen der Entwicklung des glandulären und vaskulären Abschnittes der Niere den Anlass zur riesenhaften Grösse gab [15—22faches der normalen Grösse]. Dennoch haben wir es in unserm Fall mit einer Hemmungsbildung zu tun. Die zahlreichen unfertigen Labyrinthknospen beweisen, dass im Augenblicke des Todes das Organ noch in vollem Wachstum begriffen war.“ Willies, O., S. 24: Die Rachitis der Kiefer bei den Haustieren ist eine für den jugendlichen Knochen spezifische Anomalie, die durch eine ungenügende Blutzufuhr veranlasst wird. Diese Anämie bedingt eine gesteigerte Resorption des Knochengewebes und eine ausserordentliche Zunahme des Bindegewebes des häutigen Skelettes, das erst durch eine nachträgliche Vaskularisation die Fähigkeit zur Ossifikation von neuem erwirbt. Die Rachitis der Kiefer setzt sich somit zusammen aus insuffizienter Blutzirkulation, Hyperresorption des Knochens, Hyperplasie des Bindegewebes des Vorskelettes.“ Beck Karl fand in sieben seiner untersuchten Fälle über Befunde an den Nieren mit gehemmter Entwicklung drei Fälle, bei denen er Überwiegen der Gefässe konstatierte. (Hochgradige Aplasie einer rechten Niere bei ungewöhnlich starker Entwicklung der Blutgefässe.) „Der frühe Stillstand in der Entwicklung ist durch das Ueberwiegen des Gefässanteiles bedingt.“ In einer andern linken Niere überwog der Gefässanteil ausserordentlich stark, der drüsige Teil war auf ein Minimum reduziert, ebenso bei einer dritten Niere. Über Hyperplasie der Hüllen an den Nerven der Haustiere (Bossert): Wir zitieren Bossert, O., S. 15: Die Tumorentheorie müsste indessen als die am meisten befriedigende Erklärung dieser Befunde [Hyper-

plasie] betrachtet werden, wenn nicht auf die Mischungsanomalie der embryonalen Abkömmlinge oder mit andern Worten auf die Theorie des Riesenwuchses abgestellt werden könnte. Gerade beim Rinde ist schon eine Anzahl Fälle nachgewiesen, bei denen die Abkömmlinge verschiedener embryonaler Keimblätter sich in einem Organe nicht in der normalen Menge und Anordnung zu verbinden vermögen. Speziell wurde dies für die Niere (Schenkl), Leber (Ruppert), Schilddrüse, (Woudenberg), Lunge (Glur) und bei mehreren Tierarten die Knochen (Willies) festgestellt.“... „In den soeben erwähnten Fällen beim Tiere hat das ungewöhnliche Vorherrschen des einen embryonalen Abkömmlings stets eine auffallende Vergrößerung des Organes zur Folge, und der hyperplastische Bestandteil verweilt auf dem Aufbau der früheren embryonalen Zustände, nämlich oft auf dem Stadium des Granulationsgewebes, und wenn es sich um eine Bindesubstanz handelt, auf demjenigen des Schleimgewebes. Nun leiten sich die Nervenfasern von dem Zentralorgan des Nervensystems ab, zu denen aus dem mittleren Keimblatte sich Epi-, Peri- und Endoneurium sowie die Gefässe gesellen. Es erschien nun bis jetzt als ganz selbstverständlich, dass diese funktionell untergeordneten Bestandteile sich genau an die edleren Nervenfasern gerade in der Menge und Anordnung anschmiegen, wie sie im normalen Organismus vorgesehen sind. Das Warum dieser Ordnungsliebe bleibt freilich unerklärt.“ (Unsere Hypothese möchte dafür das Nervensystem und seine Funktion verantwortlich machen. Der Verf.) „Nun zeigen aber die hyperplastischen Nervenstämmen des Rindes, dass die Disziplin in der Hüllenbildung der Nervenfasern in seltenen Fällen durchbrochen wird, und es entsteht eine Unmasse von überflüssigem Hüllengewebe, sogar solches ohne Nervenfasern, so dass man taube Nervenbündel erhält, deren Gewebe sehr deutlich den Bau des Endoneuriums verrät, und es liegt somit eine zwecklose Nestbildung vor, in die die Nervenfasern nicht eintreten.“

In der soeben skizzierten Weise bringen also diese und andere Autoren die vermehrte oder verminderte Blutzufuhr mit dem Überwiegen des Wachstums des einen Gewebes über das andere Gewebe zusammen, und zwar an fötalem und an erwachsenem Untersuchungsmaterial. In welcher Weise wir uns diesen Gleichgewichtskampf zwischen zwei wachsenden oder sich erhaltenden Geweben genauer vorzustellen haben, beschreibt uns Boll in anschaulicher Weise anlässlich seiner Untersuchungen des Wachstums der Lunge des bebrüteten Hühnchens.*) (S. 9):

Zwei Tatsachen aber sind von geradezu elementarer Wichtigkeit für das später zu entwickelnde Prinzip. Die erste bezieht sich auf das Verhältnis der Blutgefässchlingen zu der wachsenden Epithel-

*) „In der Tat ergibt die anatomische Untersuchung der wachsenden Krebsgeschwulst überall die grösste Übereinstimmung mit den in der wachsenden Lunge stattfindenden Vorgängen. Boll, S. 75.

anlage der Lunge. Diese sind angeordnet nach einem strengen Gesetz, das keine Ausnahme kennt, indem sie stets nur die Buchten und Täler, niemals aber die Vorsprünge und Erhabenheiten der epithelialen Lungenanlage berühren. Ja, man kann dieses Gesetz umkehren und auch in der Form aussprechen, dass dort, wo Blutgefässchlingen die Epithelanlage der Lunge berühren, sich Buchten und Täler in der Lungenanlage bilden, während allein dort, wo die Gefässchlingen fehlen, Vorsprünge und kolbige Auftreibungen der Lungenanlage vorkommen.

Die zweite Tatsache bezieht sich auf das Verhältnis der Gefässchlingen zu der Mächtigkeit der die Lungenanlage bildenden Epithelialschicht. Es lässt sich das hier gleichfalls mit einer absoluten Konsequenz waltende Gesetz dahin aussprechen, dass in der Nähe der Blutkapillaren die Epithelialschicht verdünnt, entfernt von den Blutkapillaren verdickt ist. Oder mit andern Worten: das sich zur Lunge entwickelnde Epithelialrohr zeigt an verschiedenen Stellen erhebliche Differenzen in der Mächtigkeit seiner Wandung, welche verdickt erscheint in den Vorsprüngen, d. h. dort, wo die berührenden Blutgefäße fehlen, und verdünnt in den Buchten und Tälern, d. h. dort, wo die Blutgefäße bis zur Berührung der epithelialen Wandung genähert sind.“ . . . „Die Entwicklung der Lunge wäre nach diesem Prinzip ein Kampf zwischen dem gegen die bindegewebige Grundlage vordringenden Epithel und den gegen das Epithel vordringenden gefässführenden Fortsätzen der bindegewebigen Grundlage, die Lunge selbst nicht das Resultat irgendeines rein einseitigen Entwicklungsprinzips, sondern eines Kompromisses zwischen zwei verschiedenen, sich gegenseitig bestimmenden Prinzipien.“ (Boll, S. 16.) . . . „So ist in jedem Augenblick des Wachstums jeder einzelne Punkt der epithelialen Lungenmembran in Bewegung begriffen und erleidet eine Wachstumsverschiebung. Diese kann eine vorschreitende oder eine rückschreitende, eine aktive oder eine passive sein, je nachdem in dem betreffenden Punkte die Wachstumsgeschwindigkeit der Epithelialmembran oder die der gefässführenden Matrix überwiegt. Eigentliche Ruhepunkte existieren in der epithelialen Lungenmembran nicht; denn wenn auch in jedem einzelnen Moment an den Längsseiten der Lungenvorsprünge, dort wo diese in die Lungeneinschnitte übergehen, relativ und sogar auch absolut stationäre Punkte existieren müssen (an jenen Stellen, an denen vor- und rückschreitende Bewegung der Lungenmembran sich augenblicklich gerade das Gegengewicht halten und sich gegenseitig aufheben), so haben diese Punkte als Ruhepunkte doch nur eine rein theoretische Bedeutung, ebenso wie die Indifferenzpunkte, die in einer fortlaufenden Wellenbewegung den idealen Ausgleich zwischen Berg und Tal der Welle bezeichnen. Ebenso wie diese sind sie in einem beständigen Gleiten begriffen, und jede im Augenblick noch indifferente Stelle der Lungenmembran kann im nächsten Augenblick von einer vor- oder rückwärts gerichteten Wachstumsverschiebung ergriffen werden, je nachdem der ihr direkt gegenüberstehende Gefässdruck nachlässt oder sich steigert.“ (S. 19 bis 20.) . . . Der Nachweis dieses Wachstumsprinzips kann an jedem einzelnen dieser Organe (bei deren Bildung Produkt- der Grenzblätter mit Produkten des mittleren Keimblattes kone

kurrieren) gleichfalls mehr oder minder vollständig geführt werden. (S. 32.)

In seinem Schlusskapitel: Die Entwicklung der Kankroide stellt Boll, S. 68, dieselben dar als „der wieder ausgebrochene Grenzkrieg zwischen Bindegewebe und Epithel“, der wie in der eigentlichen Entwicklungsperiode zur Bildung der normalen Oberflächenorgane, der Drüsen, so in der Involutionsperiode zur Bildung der pathologischen Oberflächenorgane führt. (S. 68.)

Eingedenk dieses anschaulichen Bildes vom Wachstum der Gewebe — es ist auch das Bild ihrer Erhaltung bzw. ihres Weiterlebens — kommen wir wieder auf Roux' Zitat (Seite 521) zurück von der von den Geweben selbst aus vermittelten „nervösen und morphologischen Selbstregulation der Gefässweite“. Nachdem wir dort an Hand einiger pathologischer Fälle der Frage und ihrer theoretischen Beantwortung nachgegangen sind, was geschieht, wenn die normale (nervöse) Regulation der Gefässweite fehle und jene pathologischen Fälle als die Folge eines dadurch gestörten „Grenzkampfes“ zwischen verschiedenen Gewebsarten im Sinne des nachfolgend dargelegten Prinzipes vom Wachstum Bolls betrachtet haben, so kommen wir jetzt nach Rückkehr zu obigem Zitat Roux' auf den Kernpunkt unserer Hypothese zu sprechen.

6. Über die funktionellen Beziehungen zwischen Zellgewebe und Nervensystem.

Die Blutgefässschlingen Bolls, die beim Kampf mit dem sprossenden Epithel dessen Wachstum in die Tiefe hemmen, sprossen aber nicht „proprio motu“, wie man das früher anzunehmen geneigt war (Boll, S. 21). Roux (3, S. 201) leitet die Regulation der Zahl der Blutkapillaren von der spezifischen Funktion ab. „Als diese Funktion der Kapillaren betrachte ich den Hindurchtritt von Stoff durch die Kapillarwand zufolge der osmotischen Permeabilität der Wandung: Je mehr Stoff vom Parenchym verbraucht wird, um so mehr ist die äussere Wand der Kapillare osmotisch für die am meisten verbrauchten Stoffe entlastet, um so mehr diffundiert von diesen Stoffen hindurch. So passt sich erstens die Kapillarwand qualitativ an den besonderen Verbrauch jedes Organes an (s. Ges. Abh. I, S. 314). Und wenn die mittlere Verbrauchs- und daher auch die mittlere Diffusionsgrösse steigt, wird nach meiner Auffassung an den Stellen stärkster Diffusion der Kapillarschlinge der besondere Mechanismus der Sprossung der Kapillarwand ausgelöst, die Sprossen

nähern sich einander entsprechend dem von mir an Furchungszellen nachgewiesenen „zytotropischen Vermögen“ (Arch. Ent. Mech. I) und bilden eine neue, den Bezirk teilende Kapillare und so neue kleinere Ernährungsbezirke. Also durch den Verbrauch, nicht durch den Blutdruck, wird die Regulation bewirkt. Dieser Modus scheint mir mehr zu angemessener Regulation geeignet als die Vermittlung durch den Blutdruck in der Kapillare und entspricht mehr dem allgemeinen Prinzip der funktionellen Anpassung.“

Nach diesen Zitaten Roux' (von der aktiven Ernährung und vom zytotropischen Vermögen der Gewebe) zieht das lebende, wachsende und funktionierende Gewebe die ihm nötigen Kapillarsprossen an — einem magnetischen Wirken vergleichbar. Wir können einen positiven Tropismus in diesem Vorgang sehen. Eine derartige Vorstellung steht auch im allgemeinen dem Nahrungserwerb der Organismen näher und ist naturgemässer. Danach würde aber auch das Epithelgewebe seine Kapillaren anziehen. Wir kommen damit auf einen Widerspruch mit Bolls Grenzkampf — aber nur scheinbar.

Wie oben zitiert, reguliert das Gewebe seine Blutzufuhr selbst durch Regulierung der Gefässweite. Je mehr Funktion, desto mehr Verbrauch, desto mehr Zufuhr ist nötig, desto mehr öffnen sich die Kapillaren — durch nervöse Einflüsse, und umgekehrt.

„Die Form und Weite der Maschen des Kapillarnetzes stehen in bestimmten Beziehungen zur Form und Gruppierung der Gewebselemente und zur Funktion der Organe und sind für die letzteren oft durchaus charakteristisch.“ (Ellenberger-Günther S. 85). „Auch an den Kapillaren sind feinste marklose Nervenfasern gefunden worden.“ (Ellenberger-Günther, S. 104). . . . „Die Kapillaren liegen nur selten ganz direkt den Parenchymzellen an, sondern werden von ihnen durch zartes Bindegewebe getrennt.“ Die Kapillaren sind kontraktile. (Ellenberger-Günther, S. 100). Die Kapillaren treten also nur indirekt mit dem Zellgewebe bzw. den Einzelzellen in Verbindung. Diese Feststellung ist uns wichtig. Eine Ausnahme findet sich in den binnenzelligen Sekretkapillaren (in Drüsen vorkommend), indessen sind sie selten und „wahrscheinlich nur temporäre Bildungen.“ Ellenberger-Günther, S. 94.

Nun wollen wir auch kurz das Histologische der Nervenendigungen betrachten :

Als Endungsarten der peripherischen Nerven — sie sind verschieden je nach deren Funktion — sind uns folgende bekannt: Freie Endungen (teils in freie Spitzen auslaufend, teils an den Enden knopfförmig verdickt): a) zwischen Epithelzellen,

b) im Bindegewebe, c) an den glatten Muskelfasern. Mit Endplatten: a) an oder zwischen Epithelzellen, b) im Bindegewebe, c) an den quergestreiften Muskelfasern. Die Drüsenerven (sekretorischen Nerven) enden teils an den Drüsenzellen, teils aussen an der Membrana propria, also epi- oder hypolemmal. Bei manchen Drüsen ist das Verhalten ihrer Nerven noch nicht ganz sichergestellt (Ellbg. Gü. S. 117). Im Epithelgewebe herrschen die freien Endungen vor.

Die Gewebszellen beziehen also sowohl ihre Nahrung wie ihre nervösen Reize durch die Vermittlung zuführender Organe (Gefässe, Saftspalten, Nerven), die nicht in die Gewebszellen hinein, sondern nur an sie herantreten,*) also von aussen, d. h. zum mindesten durch die Zellmembran bzw. das Ektoplasma (Crusta) hindurch. Wir haben uns also die aktive Zellgewebsernährung und das aktive Zellempfinden (Aufnahme der von ausserhalb der Zelloberfläche wirkenden Einflüsse, auch der durch die peripherischen Nervenendigungen vermittelten nervösen Einflüsse) logischerweise (Analogieschluss) in ähnlicher Weise vorzustellen — vergleichsweise wie beim Gesamtorganismus, der Nahrung, Luft und „äussere Einflüsse“ ebenfalls von aussen aufnimmt. Die beim Gesamtorganismus bekannte Auswahl durch diesen selber kommt bis zu einem gewissen Grad auch dem Zellgewebe zu. Die Beeinflussung des Zellgewebes von aussen geschieht also indirekt, durch Kapillaren, Gewebssaftspalten und Nervenendigungen. Letztere Organe vermitteln die Zufuhr, das Zellgewebe wählt aus dem Zugeführten das ihm Notwendige aus. Beides, Zufuhr und Auswahlfähigkeit, kann geschädigt werden. Z. B. auch die vom Zellgewebe aus „vermittelte“ nervöse und morphologische Selbstregulation der Gefässweite, die selbst auch wieder ihre Ursache haben muss, die nicht allein in der Zelle liegt (abhängige Differenzierung), kann Schaden erleiden, abnorm werden und zu den oben, S. 522 ff., erwähnten abnormen Bildungen führen. Die Zufuhr nun von Nahrung erfolgt aus dem Blut und seinem Kreislauf, die Zufuhr von nervösen Einflüssen aus dem Zentralnervensystem und dem Sympathikussystem (das dem Verkehr mit den „der Beeinflussung durch den Willen entzogenen vegetativen Organen“ dient) und den in diesen Organen kreisenden Kräften.***) Damit

*) Wir kommen auf diese uns wichtig scheinenden anatomischen Umstände zurück bei Besprechung der Vorgänge bei der Keimisolierung.

**) Auf eine weitere Analyse dieses Begriffkomplexes (Einflüsse, Eindrücke, innere Kräfte, Gefühle, Wille, seelische Kräfte) treten wir nicht

kommen wir zur Betrachtung der Einflüsse des Nervensystems auf die Gewebe, das nach Roux also auch bestimmenden Einfluss auf die Regulation der Blutzufuhr hat. Wir lassen uns auch hier wieder durch andere Autoren leiten in Form knapper, ausgewählter Zitate:

„Das zentrale Nervensystem erhält von allen Organen und von der Körperoberfläche (durch die Sinnesepithelien) auf dem Wege der zentripetalen Nerven Nachrichten über den Ablauf aller Funktionen und die Verhältnisse der Aussenwelt und kann demgemäss durch die zentrifugalen Nerven in regulierender, heilsamer Weise auf die Vorrichtungen und auf alle Vorgänge jedes Organs und jedes Körperteiles einwirken“ — bis zu dem Punkt, wo die Nervenreizleitung in irgendeiner Weise geschädigt oder unterbunden wird, z. B. bei Zerstörung der feinen Nervenfasern oder bei Abstumpfung der reizleitenden Nervenmasse. . . . „Die gegenseitige Beeinflussung der Organe durch das Nervensystem erfolgt meist unter Vermittlung der Zentralorgane desselben, und zwar in der verschiedensten Weise, vor allem aber durch Reflexe und zwar motorische, sekretorische, vasomotorische, trophische und Hemmungsreflexe, sodann in Form der Mitbewegungen, Mitsekretionen (konsensuelle Sekretionen), der Mitempfindungen usw. (Ellenberger-Scheunert, S. 20). Dies scheinen uns zwar bekannte Tatsachen zu sein, aber bei näherer Betrachtung — z. B. vom Standpunkt der funktionierenden Einzelzelle aus — spiegelt sich darin die ausserordentlich feine Organisation der mannigfaltigen Wechselbeziehungen der Einzelzellen des Zellstaates eines Organismus wieder.

„. . . Die Ausschaltung des Zentralnervensystems hat nicht nur das Aufhören der Funktion der Organe zur Folge, sondern die betreffenden Organe verfallen auch der Atrophie*) und der Degeneration.**) Die funktionellen Reize des Zentralnervensystems üben auch eine erhaltende, „trophische“ Wirkung aus. Es ist kaum zweifelhaft, dass das Zentralnervensystem und die übrigen Teile des ausgebildeten Organismus sich untereinander in einer gegenseitigen Abhängigkeit befinden und eben diese funktionellen Gegenwirkungen die normale Erhaltung und Funktion der Organe zur Folge haben.“ . . . Obschon man auch noch abweichende Beobachtungen sieht, so ist doch „die Abhängigkeit der Regeneration vom Zentralnervensystem in dem ausgebildeten Organismus in den meisten Untersuchungen festgestellt worden“. . . . „Ein „sine qua non“ der normalen Regeneration ist also, dass an der Wundfläche unverletzter Nerv vorhanden sein soll“, Szüts, 1, S. 540 und 541. Morgulis stellte diese Tatsache fest am Schlangensterne Ophioglypha

ein, doch kommen wir bei der Erörterung der Vererbung der Einzelzelle (Engramme, Mneme, Semons Hypothese) darauf zurück. Man vergleiche auch v. Monakow, Gefühl, Gesittung und Gehirn. (Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1916 Nr. 30.)

*) Inaktivitätsatrophie.

***) Von diesem Standpunkt aus werden wir auch auf die Differenzierungs- und Entdifferenzierungserscheinungen zu sprechen kommen.

lacertosa: er führte eine Nadel von der Fläche des amputierten Armes in den Neuralkanal ein und entfernte den Radialnerv von der unmittelbaren Nähe der Wundfläche. In dem zweiten Falle hat er den Zusammenhang des Nerven des amputierten Armes mit dem Oralringe unterbrochen. In dem ersten Falle, in welchem nämlich der Nerv auf der Wundfläche fehlte, regenerierte der Schlangenstein seinen verlorenen Arm nicht; in dem zweiten Falle, in welchem nur der Zusammenhang des Nervensystemes unterbrochen, an der Wundfläche jedoch unverletzter Nerv geblieben war, trat die Regeneration des Armes ein.“ v. Szüts, S. 541. *) Die Experimente v. Szüts mit Entfernung des Riechlappens (bei den höher entwickelten Tritonen [*Molge vulgaris*, *M. cristata*] also bei Amphibien) beweisen, ebenso diejenigen Godlewski's u. a., dass zur normalen Regeneration eines verlorenen Organes das Vorhandensein des unverletzten oder regenerierten Zentralorgans jener Nerven, welche das betreffende Organ innervieren, nötig ist. v. Szüts, S. 544. **) „Der abgetrennte Rüssel (von *Balanoglossus* ***) verliert die Fähigkeit spontaner Bewegung, bei jeder Berührung aber vollführt er Kontraktionen, die wellenförmig von der Spitze zu der Basis verlaufen. Jeder Reiz löst die gleiche volle Wirkung aus. Es ist das Alles- oder Nichts-Gesetz von Bowditch ...“ „Der Verlust der Spontaneität der Bewegung ist typisch für das Verhalten abgetrennter, nicht regulations- und regenerationsfähiger Körperteile. Wenn ein Hindernis in den Weg gelegt wird, wird dieses nicht, wie bei dem mit dem ganzen Körper verbundenen Rüssel umgangen, sondern der Rüssel bewegt sich, wenn möglich, über das Hindernis hinweg, kann er es nicht, so bleibt die Bewegung stehen.“ Schultz, 2, S. 211. ... „Spontane Bewegungen sind auch hier ausgeschlossen, trotzdem scheinbar alles für sie Nötige vorhanden ist, d. h. Nerven, Blutgefäße und Muskeln.“ Schultz, 2, S. 221.

Dem letzten Zitat entnehmen wir, dass auch in nicht regulations- und regenerationsfähigen Körperteilen das aktive Zellempfinden und die Reaktionsfähigkeit erhalten ist, dass aber keine „zweckgemässe“ Reaktion (Funktion) mehr möglich ist, eben weil der Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem unterbrochen ist. Auch die Regenerationsfähigkeit hängt nach den Versuchen v. Szüts vom Vorhandensein intakter Nerven-

*) Dieser Befund darf wohl als ein entwicklungsmechanischer (experimenteller) Beweis für das Bestehen der Nerven Anastomosen gelten.

**) Auf diese und andere Regenerationsversuche kommen wir bei der Keimisclerung zurück, bei Besprechung der Möglichkeit der Reparierung der Nervenreizleitung einer in Lösung begriffenen, „krebssig werdenden“ Einzelzelle.

***) Versuche zum Studium des Überlebens von Teilen, nicht einer isolierten Gewebeart, sondern von Gewebegruppen, die gerade in einem gewissen Organe oder Teile eines Tieres vereint sind.

reizleitung ab. *) Schliesslich gedenken wir noch kurz der Ontogenie des Nervensystems.

Wir sind geneigt, dem Zentralnervensystem eine Hauptrolle in Funktion und Wachstum der Organismen zuzuschreiben. „Im allgemeinen gilt als Regel, dass sich ein Organ um so früher anlegt, je wichtiger es für den Organismus ist (z. B. Zentralnervensystem)“. Unter dem Titel: Die peripheren Nerven: . . . „Die erste Anlage der Achsenzylinder der motorischen Hirn- und Spinalnerven erfolgt beim Menschen nahezu gleichzeitig und sehr früh. So sind bei einem 4,4 mm langen menschlichen Embryo alle motorischen Wurzeln bis auf die des Rautenhirnes angelegt.“ Bonnet, S. XIII und 264. — Wir kennen die direkte Widerstandsfähigkeit des Nervensystems als sehr bedeutend. Schultz, (2, S. 212). Bei seinen Hungerversuchen bei *Planaria lactea* kam Schultz, (1, S. 574), zu folgenden Schlüssen: „Andererseits aber ist wiederum der Stoffwechsel in dem zentralen Nervensystem sehr gross, während gerade dieses sehr spät angegriffen wird.“ — „Der Gedanke vom Überleben der gesünderen Organe und Zerstörung der schwächeren, zur Krankheit geneigteren, scheint bei Hunger keine Bedeutung zu haben. Die Reihenfolge der Zerstörungen und der Grad derselben scheint bei allen Individuen einer Art dieselbe zu sein, unabhängig vom Gesundheitszustand der Organe einer oder der andern Form. Auch hier führt der Kampf der Teile nicht zu einem Überleben der stärkeren. Wenn wir die Reihenfolge der Zerstörungen übersehen, bemerken wir leicht, dass bei derselben ein anderes Prinzip festgehalten wird, wonach zuerst die entbehrlichsten Organe und Gewebe zerstört werden — die unwichtigeren, darauf erst, ganz zuletzt, auch die wichtigsten sterben. Dieses ist ja eine allgemein bekannte Tatsache, durch Beobachtungen an Säugern gewonnen; hier aber bei *Planaria* ist sie besonders augenfällig mit dem Zurückbleiben der Geschlechtszellen und des Nervensystemes. Auch hier offenbart der Organismus seine primäre Zweckmässigkeit.“ — „Wir stossen hier (NB. beim Kampf der Teile) auf eine Auswahl, wobei die wichtigsten Gewebe erhalten werden, ob sie auch viel verbrauchen, wie die Genitalzellen und die Nervenzellen. Im Kampf der Teile wird also nicht der Vorteil der Teile gezüchtet, nicht er ist massgebend, sondern das Ganze. So lässt sich auch hier schwer aus dem egoistischen Streben der Einzelwesen der Mechanismus des Ganzen begreifen.“

*) Aus diesen und ähnlichen Gedankengängen entwickelt sich ferner die Frage, warum denn — wie das nach unserer Hypothese scheinbar zu erwarten wäre — nicht eine atypische, planlose Wucherung der von der normalen Nervenreizleitung isolierten Gewebsteile eintrete, vorausgesetzt, dass die Ernährung der Teile genügend sei. Auf diese Zwischenfrage ist zu antworten, dass zu einer für die Karzinomgenese genügenden Keimisolation nicht allein der Unterbruch der nervösen Reizleitung, sondern auch die Isolierung aus dem Zusammenhang mit den Nachbarzellen in demselben Zellgewebe nötig ist, da sonst eine gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Unterteile immer noch vorhanden ist, wofür das vorige Zitat aus Schultz (2) als Beleg gelten mag.

Wir heben, besonders aus diesem letzten Zitat, hervor, dass selbst bis zu den letzten Hungerstadien der Gesamtorganismus — der sich aus den „egoistischen“ Einzelzellen zusammensetzt — das bezüglich Nahrung anspruchsvolle Nervensystem am längsten erhält, damit es die eigene Interessen verfolgenden Einzelzellen zu den dem Nutzen des Gesamtorganismus dienenden spezifischen und grundverschiedenen Organfunktionen anhalte. Damit kommen wir auf den scheinbaren Widerspruch beim Bilde Bolls vom Grenzkampf zwischen Epithel und Bindegewebe zurück. Meines Erachtens besteht das anschauliche Bild Bolls doch zu Recht, wenn schon die Blutkapillaren vom Epithelgewebe an sich herangezogen werden. In dem Sinne nämlich, dass das subepitheliale Bindegewebe und seine Gewebszellen*) mit dem Epithelgewebe in den Grenzkampf tritt, und dass die beiden verschiedenen Gewebsarten durch das Zentralnervensystem und seine Endigungen und durch seine den „idealen Ausgleich“ bewirkenden Einflüsse zu den ihnen eigenen Funktionen veranlasst werden, die dem Vorteil des Ganzen dienen. Auf diese Weise wächst keine Gewebsart weiter als bis zu der Grenze, wo die Menge des vorhandenen Gewebes genügt, die dem Ganzen notwendigen Funktionen auch in der notwendigen Quantität durchzuführen. In den beständig wechselnden und sich verändernden Lebensäußerungen des Gesamtorganismus wird auch die für jeden Moment notwendige Funktionsgrösse wechseln und so die Wachstums- und Ausdehnungsgrenze der Gewebsarten beeinflussen, wodurch wir eben das Bild vom Grenzkampf im Sinne Bolls erhalten. Mit andern Worten, zwar etwas philosophierend ausgedrückt: Man kommt zum Eindruck, dass die Einzelzelle im Organismus ein möglichst weitgehendes Selbstbestimmungsrecht erhalten hat, da sie selbst am besten empfinden kann, was zu ihrem Wohlbefinden nötig ist. Mit optimalem Wohlbefinden ist aber optimale Leistungsfähigkeit verbunden, die sie, ihrer Eigenart entsprechend, auf Veranlassung des Zentralnervensystems in den Dienst des Ganzen stellt — denn nicht die Einzelzelle kann empfinden, was dem Ganzen nötig ist, sondern nur die zentrale Empfindungsstelle, das Zentralnervensystem. Wir sind geneigt anzunehmen — angesichts der entwicklungsmechanischen im Gegensatz zu den pathologischen Transplantationsversuchen (Transplantate kön-

*) Den Bindegewebszellen kommt ebenfalls aktives Zellenleben zu, so gut wie dem Epithelgewebe.

nen einheilen und Gewebefunktionen ausführen), der Hungerversuche und an überlebenden Teilen (Schultz 1, S. 574), — dass die Einzelzellen nicht zwangsweise (durch das Zentralnervensystem gezwungen) sich dem Dienst für den Vorteil des Gesamtorganismus unterordnen, sondern freiwillig, sofern sie nur durch die zentrifugale und zentripetale Nervenreizleitung mit dem Gesamtorganismus in normalem Kontakt verbleiben.*)

Wie dem auch sei, wir haben bis heute auf diesen Fragenkomplex noch keine unzweideutige, erklärende Antwort als die, dass die Beziehungen zwischen den Organgeweben und dem Zentralnervensystem „zweckmässige“ seien, d. i. das wohlbekannte Schlussresultat.

7. Über Bau und Funktion, Differenzierung und Entdifferenzierung der Gewebe.

Auf unserm Weg zur Karzinomgenese kommen wir nun auf die Resultate der beiden Komponenten — des lebenden Organzellgewebes und der funktionierenden Nervenreizleitung — auf das Leben im Bau des normalen Zellgewebes zu sprechen, im speziellen des Epithelzellgewebes. Die Frage der Differenzierung ist damit eng verbunden. Wir wenden uns vorerst den Beziehungen zwischen Bau und Funktion der Epithelgewebe zu. Wir wählen zur Betrachtung von Bau und Funktion und Differenzierung ein sezernierendes Drüsenzellgewebe. Wir betonen von vornherein, dass auch hier das Wirken und Geschehen grossenteils noch unterhalb der Schwelle von der Sichtbarkeit zur Unsichtbarkeit vor sich geht und unserer Erkenntnis auch hier wiederum bald Grenzen gesteckt werden. Das Feld der Vermutungen hingegen ist ein weites, und wir beschränken uns auch hier auf die Herausarbeitung des uns zweckdienlich Scheinenden.

Wir setzen das Allgemeine über den histologischen Bau des Drüsenzellgewebes voraus. Bekanntlich ist es schwerer, aus den baulichen Verhältnissen eines Lebewesens auf die Eigenart und

*) In diesem Licht betrachtet, erhebt sich die Frage, ob nicht die Einzelzellen es seien, von denen aus ursprünglich die Nervenfasern sich entwickelten. Das Primäre ist das aktive Zellempfinden und die zu empfindenden Einflüsse von aussen. Phylogenetisch gilt die diffuse Form des Nervensystemes als die ursprünglichste. Als eine von den ersten Anfängen an bevorzugte Schicht ist die Haut des Körpers, das Ektoderm, anzusehen, da dieses den Verkehr mit der Aussenwelt vermittelt (Hertwig, S. 103). Das Zentralnervensystem entwickelt sich ontogenetisch aus dem Ektoblast.

die Güte seiner Arbeitsleistung sich ein Schlussurteil zu bilden, als umgekehrt. Es erscheint uns also leichter, aus den Vorgängen der Gesamtfunktion, der Sezernierung des Drüsengewebes und soweit als möglich aus ihren Einzelvorgängen Rückschlüsse zu ziehen auch auf die baulichen Veränderungen. Bau und Funktion sind eben sozusagen in beständigem Fluss. Wir haben schon eingangs den Satz Leuckarts berührt: „Lebensäusserung und Bau verhalten sich zueinander wie die zwei Seiten einer Gleichung; man kann keinen Faktor, auch nicht den kleinsten verändern, ohne die Gleichung zu stören.“*) Dieser Satz führt uns auf die funktionelle Anpassung der Organe und Gewebe, die sich gestaltlich an ihre Funktion anpassen.**)

„Es besteht in den Drüsen und in dem Epithel eine gewisse Arbeitsteilung.“ ... „Während die einen Zellen ausscheiden, bilden und deponieren andere Zellen Sekretmaterial, während die einen am Ende der Bildung sind, beginnen andere erst damit. Auch innerhalb der Zellen selbst besteht ein Alternieren der Tätigkeiten; die Produktion und Sekretion werden von besonderen, d. h. verschiedenen Zellteilen bewirkt; diese Zellteile ruhen und arbeiten also alternierend; es kann aber keinem Zweifel unterliegen, dass auch noch eine weitergehende Lokalisation der Tätigkeiten in den Zellen besteht, bezüglich der Bildung der verschiedenen Zellprodukte (man denke nur an die Leberzellen), und dass verschiedene intrazelluläre Zellenzyme gebildet werden und wirksam sind.“ (Ellenberger-Scheunert, S. 168.) Über die Zusammenhänge zwischen Arbeitsteilung und Differenzierung weiter unten. Die Drüsenarbeit „untersteht der Herrschaft des Nervensystems“. (Gefässnerven, Vasokonstriktoren und Vasodilatatoren, motorische Nerven, und zwar erregende und hemmende für die kontraktile Elemente der Drüsen), spezifische Drüsenerven, die erregend und hemmend auf die sekretorischen Vorgänge und zwar direkt auf die Drüsenzellen wirken. Für die Drüsensekretion sind auch nervöse Zentren vorhanden (Rückenmark und Gehirn) und intraglanduläre oder sonstige sympathische Ganglien, die sich in den Drüsen selbst oder in deren Nachbarschaft befinden. (Ellenberger-Scheunert S. 175.) Der Sekretionsvorgang geht, soweit bekannt, nach Ellenberger-Scheunert, 2, S. 170 ff. so vor sich: ... Vor der Absonderung sind die Zellen gross und mit Absonderungsmaterial, also in der Regel mit Granula gefüllt. ... Die Sekretgranula sind die Lieferanten der spezifischen Bestandteile, vor allem der Enzyme der Drüsensekrete. Sie sind aber vielfach nicht die spezifischen Bestandteile

*) R. Leuckart, Zoologische Untersuchungen (vide Hesse und Doflein, Tierbau und Tierleben, Bd. 1, S. 768), zitiert nach Rubeli, Th. O., Über Polydactylie beim Menschen und bei Tieren. Rektoratsrede Bern 1915.

**) Der folgenden Besprechung der Drüsensekretion geben wir mit Absicht etwas grössern Raum, da wir mit der Differenzierung auch der Entdifferenzierung und verwandten Begriffen damit vorarbeiten und uns dafür dort kürzer fassen können.

selbst, sondern deren Vorstufen, Proenzyme (Zymogene) oder deren Bildner. Drüsen mit körnchenreichen grossen Zellen liefern bei ihrer Sekretion ein Sekret, das reich an dem betreffenden Proenzym (bzw. Enzym) ist, während man aus Drüsen mit kleinen, körnchenarmen Zellen ein enzymarmes Sekret erhält. Die Sekretgranula scheinen in der Weise zu entstehen, dass erst kleine Körnchen als Produkte des homogen erscheinenden Protoplasmaanteiles der Zellen auftreten. Diese Körnchen wachsen und reifen, wobei chemische Prozesse in ihnen ablaufen, so dass ihre mikrochemischen Reaktionen, bzw. Tinktionen, sich ändern; es bilden sich dabei Enzymvorstufen (Proptyalin, Protrypsin, usw.), Mucinvorstufen (Mucigen usw.). Bei der Sekretion verschwinden die reifen Granula allmählich, aber je nach der Drüsenart in verschiedener Art und Weise. (Sichauflösen in den Zellen durch Quellen und Zusammenballen und Zusammenfliessen (Sekretvakuolen; oder Auflösen der Sekretgranula erst beim Übergang in das Lumen der Endstücke, oder die Körner gehen ungelöst ins Sekretwasser über)... Bei den Vorgängen der Granulabildung und der Sekretion (Granulaabgabe) laufen auch am Zellkern Veränderungen ab; er ändert seine Grösse, Form und Lage und auch seine chemischen Eigenschaften (kenntlich an den mikrochemischen Reaktionen)... Während der Sekretion nehmen die Granula ab; die Zellen werden kleiner; nach der Sekretion sind die Zellen klein und ganz arm oder ausnahmsweise wohl auch frei von Granula; die noch vorhandenen Granula finden sich am lumenseitigen Rande (Fig. 87). Aber auch die tinktoriellen und chemischen Eigenschaften und Reaktionen der Zellen ändern sich: die Granula haben andere chemische und tinktorielle Eigenschaften als das Zellprotoplasma, und sie nehmen bei der Sekretion an Menge immer mehr ab, während das Protoplasma, wenn auch nicht in gleichem Masse, wächst. Anfangs, vor und zu Beginn der Sekretion stechen also die Eigenschaften der Granula, der Sekretbestandteile vor und charakterisieren die Zelle, später geben die Eigenschaften des Protoplasmas den Zellen ihren Charakter.“ Keineswegs alle Sekretionen finden in der oben zitierten Art statt; einige Sekretionen gehen vielmehr mit dem Untergang der Zellen unter fortwährender Neubildung junger Zellen einher. Guillebeau (1) erachtet die Neubildung von Drüsenzellen in der Milchdrüse als einen wichtigen Vorgang bei der Sekretionstätigkeit dieses Organes, und er neigt zur Ansicht, dass die Milchdrüsenzellen gleich einem Katalysator funktionieren. (Mündliche Mitteilung.)

Gehen wir die Zitate über Drüsensekretion mit dem Gedanken an die Zusammenhänge zwischen Bau und Funktion durch, so finden wir — ganz naturgemäss — dass sie eng verknüpft sind und dass der Satz Leuckarts auch hier — ganz besonders hier — zu Recht besteht. So wenig weit im Grunde der Dinge die Sekretionsvorgänge bekannt sind (vgl. z. B. Ellenberger-Scheunert), so genügt doch das Bekannte zur Einsicht, dass die Arbeitsteilung in den Drüsenepithelien schon weit gediehen ist. Nach Leuckart müssten also mit der Verschiedenartigkeit der Drüsensekrete auch der Bau ihrer produ-

zierenden Drüsenzellen verschiedenartig sein, was bekanntlich auch der Fall ist. Aber mehr noch interessiert uns die Veränderung der einzelnen Drüsenzelle in ihren verschiedenen Stadien ihrer Funktion. Dass und wie sich der Bau während der Funktion ändert, geht — wenigstens andeutungsweise — aus obigen Zitaten hervor, der Bau passt sich gestaltlich an die Funktion an; es ist dies die „rein funktionelle“ Gestaltungsänderung, die also in den dabei bewirkten, mit den Phasen der Funktionierung wechselnden resp. wiederkehrenden Gestalts- und Strukturänderungen besteht. Wir haben es also mit einem beständigen Wechsel der „Gestalts- und Strukturänderungen“ zu tun. Diese Feststellung ist besonders für die Differenzierung und die Entdifferenzierung wichtig. Wir denken uns also die zu verschiedenen Zeiten mehr oder weniger schnell, doch stetig wechselnde, rein funktionelle Gestaltungsänderung im normalen Leben um eine gewisse denkbare ideelle Mittellage schwanken, welche letztere die Eigenart der betreffenden Zelle als einen eine bestimmte Zeit lang dauerfähigen Zustand darstellt. Auf diesen ideellen Zustand können wir den Begriff der wahren Anpassung*) (Roux 5, S. 20) beziehen. Laut dem physiologischen Gesetz der funktionellen Anpassung (Roux 5, S. 18) ändert die im Mittel stärkere Funktion die qualitative Beschaffenheit der Organe (meines Erachtens auch der Einzelzelle im normalen Zellstaat), indem sie die „spezifische Leistungsfähigkeit“ derselben erhöht und progressive Gestaltung bewirken soll; die anhaltend schwächere Funktion ändert das Organ in umgekehrtem Sinne und soll regressive Gestaltung bewirken. Dadurch wird auch die ideelle Mittellage der „r in funktionellen Gestaltungsänderung“ betroffen und wird vorübergehend oder dauernd der frühern ideellen Mittellage gegenüber sich heben oder senken.

In diesen Gedankengängen haben wir den Begriff der Differenzierung schon gestreift. Roux (5, S. 102) gibt dafür folgende Definition:

„Differenzierung heisst in der Biologie eine dauernde (d.h. mindestens die funktionellen Wechselzeiten überdauernde) physikalische oder chemische, wahrnehmbare oder bloss zu erschliessende Veränderung eines Lebewesens, s. Gestaltung.“**) Sie entsteht unter „determinierender“ Beteiligung der eigenen organisierenden

*) Die wahre Anpassung Roux' besteht in solchen Änderungen, welche die Dauerfähigkeit in neuen, sie an sich herabsetzenden Umständen wieder herstellen, erhalten oder gar erhöhen.

**) Gestaltung eines Gebildes umfasst dessen Gestalt (Form) und seinen Aufbau aus Teilen, die Struktur.

Tätigkeit desselben. „Differenzierender Faktor ist ein, wenn er aktiviert ist, Differenzierung bewirkender Faktor. Also ein Faktor, sei er der letzte hinzutretende oder ein früher schon am Orte des Geschehens vorhandener, der die „Art“ des Geschehens im weitesten Sinne bestimmend oder mit „bestimmend“ bewirkt, NB. sofern das Produkt des Geschehens wahre Gestaltung ist, somit physikalisch oder chemisch von genügend langer Dauer ist oder bei der Entwicklung eine, wenn auch rasch vergängliche, „Vorstufe“ weiterer „wahrer Gestaltung“ darstellt.

Differenzierung, gestaltliche und funktionelle Anpassung hängen eng zusammen, nach dem obigen Gedankengang zu schliessen. Die funktionelle Anpassung bewirkt — um zusammenzufassen — gestaltliche Anpassung. Je nach der Funktionsgrösse ändert sich die Gestaltung: Gegenüber der ideellen Mittellage der „rein funktionellen“ Gestaltungsänderungen, der wahren Gestaltung, tritt progressive Gestaltung*) ein bei vermehrter Intensität der Funktion, und regressive Gestaltung**) tritt ein bei verminderter Intensität der Funktion.

Wir haben oben, S. 533, den Satz zitiert: „Die Drüsenarbeit untersteht der Herrschaft des Nervensystems“, und sind diesem Gedanken nachgegangen. Drüsenarbeit ist Sekretion, Drüsenfunktion. Diese passt sich ihrerseits den regulierenden Einflüssen des Nervensystemes an — in gleicher Weise, wie sich die Gestaltung der Funktion anpasst. Die progressive und die regressive Gestaltung aber ihrerseits beeinflusst bestimmend die Differenzierungserscheinungen. Damit kommen wir zu dem für uns bedeutsamen Schluss, dass ursprünglich das Zentralnervensystem und seine Reizleitung indirekt auch die Differenzierung der Gewebe in seiner Herrschaft hat. Dies ist möglich unbeschadet der Selbstdifferenzierung (unseres Drüsenzellkomplexes), da es eine „absolute“ Selbstdifferenzierung nicht gibt, zum mindesten muss ein „Auslösungsfaktor“ von aussen zugeführt werden (Roux 5, S. 367). Als eben diesen einen Auslösungsfaktor möchten wir das Zentralnervensystem bzw. seinen Vertreter, die normal funktionierende Nervenendigung, ansprechen.

Noch einige Bemerkungen über Differenzierung und Arbeitsteilung seien beigefügt. Schon aus unsern Zitaten S. 533 ff. aus

*) „Die Gestaltung heisst progressiv, wenn sie neue, weitergehende Differenzierung produziert oder wenigstens vorhandene Gestaltung vergrössert.“

**) Sie heisst regressiv, wenn sie die vorhandene Differenzierung vereinfacht oder verkleinert (Roux 5, S. 174).

Ellenbg.-Scheunert geht hervor, dass sowohl Arbeitsteilung wie Differenzierung in den Zellgeweben und zweifellos auch in den Einzelzellen der Drüsen vorkommt.

Nach der Definition Roux' der Differenzierung (s. S. 535 ff.) bezieht sich diese auf die bauliche „physikalische oder chemische Veränderung eines Lebewesens“. Die Arbeitsteilung, die in der Naturwissenschaft indessen oft mit der Differenzierung identifiziert wird, bezieht sich ihrem wörtlichen Sinn nach nur auf die Funktion. Es wäre wohl von Nutzen, diese beiden Begriffe voneinander zu trennen und Differenzierung für die baulichen Veränderungen und die Arbeitsteilung für die funktionellen Veränderungen eines Lebewesens zu reservieren, und sie insofern voneinander zu trennen, wie Stoff und Funktion, um bei der engen Zusammengehörigkeit dieser beiden Begriffe Klarheit zu schaffen. Das soll auch für unsere Erörterungen über Zellstruktur und Zellfunktion gelten. Es ist wohl von Nutzen — auch für unsern Zweck — an einem wohlbekanntem Beispiel die beiden zusammengehörigen Begriffe zusammenwirken zu sehen.

Wir wählen — nur scheinbar abseits vom organischen Entwicklungsgeschehen — eine industrielle Fabrik zur Massenherstellung irgendeines Gegenstandes, z. B. einer Uhr. Die erste Uhr wurde zweifellos von wenigen Arbeitshänden und in primitiver Werkstatt hergestellt. Bauliche Einfachheit, Ausführung aller einzelnen Arbeitsphasen durch wenige Hände. Das Bedürfnis, die Notwendigkeit verlangt mehr, der Reiz ist da. Verbesserung der Werkstatt, Vermehrung der Werkzeuge — vermehrte Übung und Gewandtheit, vermehrte Produktion, Erkennenlernen von Verbesserungen. Vermehrtes Bedürfnis, vermehrter Reiz. Neue Verbesserung der Werkstatt und Instrumente, neue Instrumente und Maschinen — vermehrte Arbeitskräfte, andauernd vermehrte Übung und Gewandtheit. Der Geschäftsleiter erkennt, dass die eine Arbeitskraft mehr Geschick und Gewandtheit zeigt in dieser oder jener Arbeitsphase, die andere Arbeitskraft für eine andere Arbeitsphase — Arbeitsteilung. Erneute Vermehrung der Produktion und auch erneute qualitative Detailverbesserung. Dabei entdecken die neuen Detailarbeiter neue Verbesserungen, — neue Instrumente (vermehrte Differenzierung), neue Maschinen und zu deren Bedienung neue Detailarbeiter — erneute Arbeitsteilung. So ungefähr geht das Spiel weiter und entwickelt sich das Etablissement, die grosse Fabrik mit vielen verschiedenen Maschinen und Instrumenten — mit vielen verschiedenartigen Arbeitskräften. Je einsichtiger und beherrschender die Oberleitung, desto eher Erkennen von Verbesserungen, desto mehr Arbeitsteilung, desto mehr Differenzierung. Unser skizzenhafter Vergleich lässt sich leicht ausgeprägter darstellen, und er möchte nur die Zusammenhänge und Verschiedenheiten von Differenzierung und Arbeitseinteilung erklären, und in diesem Sinn auch auf das Zellenleben anwenden.

Im Sinne von Leuckarts Satz ausgedrückt: Ohne Arbeitsteilung keine Differenzierung, oder: Wird irgendetwas in der Art und Weise der Arbeitsleistung und ihrer Einzelheiten verändert, so wird sich auf die Dauer auch die Differenzierung, d. h. also die bauliche Einrichtung, die Struktur und ihre Einzelheiten in entsprechendem Sinn ändern. Umgekehrt wird auch eine bleibende oder längerdauernde Veränderung in der Struktur (z. B. artifiziell) eine Änderung in der Arbeitsleistung und Arbeitsteilung zur Folge haben müssen. In diesem Sinne aufgefasst, möge man die folgende Auswahl aus den Grundsätzen Roux' über funktionelle Anpassung und den Kampf der Teile betrachten, in unserm Sinn auch in der organischen Einzelzelle, Drüsenzelle, Epithelzelle:

I. Die progressive Anpassungsfähigkeit, die Fähigkeit, durch über das gewohnte mittlere Mass verstärkten oder ein wenig auch qualitativ geänderten Gebrauch an diese Gebrauchsänderung derart gestaltlich an diese Funktionsweise (Stärke oder Häufigkeit) anzupassen, dass die Vollziehung dieser geänderten Leistung allmählich leichter resp. vollkommener, andauernder möglich ist, statt dass das Organ durch die verstärkte Funktion überanstrengt und so geschädigt wird. II. Die regressive Anpassungsfähigkeit, die darin besteht, dass ein länger dauernd weniger fungierendes Organ, Gewebe sich durch Verringerung seiner Grösse an diesen geringeren Gebrauch anpasst, wodurch an Gestaltungs- und Erhaltungsmaterial gespart wird. Die quantitative funktionelle Anpassung geschieht durch Aktivitätshypertrophie resp. Inaktivitätsatrophie. Die qualitative durch Verbesserung resp. Verschlechterung der feinen Struktur in ihrer Eignung zu dieser Leistung. (Roux, 5, S. 16 ff.) Die züchtende Teilauslese (Roux), (Qualitäten) züchtende Partialexeption führt durch Ausmerzungen von lebensfähigen Teilen, welche in den gegebenen Verhältnissen weniger dauerhaft sind, zur positiven Teilauslese, zum alleinigen Übrigbleiben der dauerhaftesten „Teile“. Sie fand in der Phylogenese und findet jetzt noch stets nach dem Auftreten neuer assimilationsfähiger und dadurch „intrapersonell“ vererblicher Variationen lebensfähiger Teile unter „gleichartigen“ Teilen, also gleichen biologischen Ranges und desselben Gewebes, z. B. unter Zellen desselben Gewebes, unter lebensfähigen Zellteilen (mindestens vom Range des Isoplasson) derselben Zelle statt. . . . Die züchtende Teilauslese geschieht um Nahrung und Raum, sowie um den funktionellen Reiz. Es siegen, unter Ausmerzungen der anders qualifizierten „Teile“, also erhalten und vermehren sich allein, werden somit gezüchtet: 1. die mit der vorhandenen Nahrung am besten sich ernährenden (bei Nahrungsmangel die am wenigsten brauchenden) Teile; 2. die am raschesten wachsenden, dabei 3. druckfestesten und 4. durch den funktionellen Reiz des Gewebes am meisten trophisch gekräftigten resp. zum Wachstum angeregten Teile. Letzteres ist die generelle Qualität fast aller unserer Gewebe. Auf dieser Qualität beruht nach Roux' Theorie die Möglichkeit der funktionellen Anpassung, ohne

dass bei dieser Anpassung dann aber noch ein Kampf um Nahrung und Raum stattfindet. Roux, 5, S. 215.

Funktion und Bau, funktionelle Anpassung, Differenzierung und Arbeitsteilung bei den Organismen hängen also eng zusammen. Die Anpassung an die spezifische Arbeit, an die Funktion spielt für den Bau und seine Differenzierung der Lebewesen und auch der Einzelzellen eine, um nicht zu sagen die Hauptrolle, die in der entwicklungsmechanischen Ursachenkette noch weiter zurückzuliegen scheint als die Vererbung, da sich der vererbende Organismus selber auch funktionell anpasste.

Was uns vorschwebt, ist bis zur Klarstellung durch genaue Untersuchung folgendes: Wir tendieren gegen die Entdifferenzierung hin. Die funktionelle Anpassung bzw. der funktionelle Reiz — als das Ursprüngliche aufgefasst — bewirkt Arbeitsteilung und Differenzierung. Bei Vermehrung bzw. Verstärkung des funktionellen Reizes bzw. der Funktion wird mehr Arbeit geleistet, es tritt währenddessen vermehrte Arbeitsteilung ein und eine höhere Stufe der Differenzierung wird erreicht — bis zu einem gewissen Maximum bzw. Optimum. Das sind die höchstdifferenzierten Gebilde bzw. Zellgewebe und Zellen.

Umgekehrt, und damit betreten wir das Gebiet der Reduktion (Schultz) und der rückläufigen Entwicklung (Fischel) und im weitern Sinn (unserer Hypothese) der Entdifferenzierung (v. Hansemann) und des Rückschlages (Ribbert). Es besteht die Denkmöglichkeit, dass bei stetig vermindertem Funktionsreiz bzw. verminderter Funktion eine Vereinfachung der Arbeitsteilung eintritt und Hand in Hand eine Vereinfachung der Differenzierung. Man kann sich diesen Vorgang auf zwei Wege vorstellen: Entweder übernehmen bei verminderter Funktion bei der Zelle z. B. andere Zellteile Funktionen von Zellteilen, welche letztere infolge der verminderten Funktion schwächer und endlich funktionslos, untätig wurden, dass also innerhalb derselben Zelle zwei oder mehr Einzel-funktionen durch einen Zellteil (im Gegensatz zu früher) ausgeführt werden und dadurch die frühere Differenzierung stets einfacher, vereinfacht wird.

Oder der andere Fall: dass einzelne Zellteile infolge der stetig verminderten Funktion kleiner und kleiner werden, verkümmern (Inaktivitätsatrophie), eine zuerst qualitativ schlechtere Arbeit liefern, dann quantitativ weniger, bis schliesslich die Zwischenteilarbeit aufhört und damit endlich ein Differenzierungsdetail wegfällt, der frühere Differenzierungsgrad also

lückenhaft wird. Doch, wie schon betont, das sind noch unbewiesene Denkmöglichkeiten.

Es sei die Beschreibung eines Reduktionsvorganges an Planarien durch Schultz (1) zitiert. Er liess seine 20 Exemplare der *Planaria lactea* aushungern. *)

Schultz fügt einleitend bei, dass es sich möglicherweise nicht um reine Hungererscheinungen handelt, d. h., dass wir es hier vielleicht mit Überwinterungserscheinungen zu tun haben. In der Regel ist die Überwinterung mit bisweilen hochgradiger Untätigkeit aller Organe eines solchen Organismus verbunden, also mit relativ grosser Inaktivität. S. 563 ff. „Im Gegenteil konnte ich bis zuletzt selbst bei den am meisten reduzierten Tieren noch immer einige Zellen des Darmepithels finden, die nicht nur noch lebensfähig aussahen, sondern sogar embryonalen Charakter angenommen zu haben scheinen (Fig. 6). Danach zu urteilen degeneriert der Darm als ganzes genommen nicht, sondern reduziert sich, um in günstigeren Bedingungen verjüngt und aufgefrischt durch Entdifferenzierung wieder seine frühere Gestalt und Funktionsfähigkeit zu erhalten. . . . Das erste, was wir am Darne bei hungernden Tieren bemerken, ist der allmähliche Schwund der Einschlüsse in den Darmzellen in Form von Fett und andern Partikelchen, das granuliertes Aussehen der Zellen schwindet, auch findet man keine „ölkugelartigen Gebilde“ mehr im Plasma. Das Plasma wird also ämer und ämer an Einschlüssen, was ja verständlich ist, da die Einschlüsse der erwähnten Zellen als Nahrungsstoffe angesehen werden, nicht oder in verhältnismässig geringerer Masse als Sekret, und daher mit dem Aufhören der Nahrungsaufnahme auch die erwähnten Einschlüsse in den Zellen aufhören mussten. Ist das Protoplasma nun klar und rein, so kommt die Reihe an dasselbe, aufgebraucht zu werden, und wir finden immer mehr Zellen, deren Protoplasma stark vermindert ist (Fig. 3, 6). Zuletzt schwinden die Zellgrenzen und das Protoplasma verfließt zu einem fädigen, mageren Syntytium (Fig. 1; 3, 4, 5). . . . „An vielen Stellen reicht das Protoplasma noch gerade hin, den Kern zu umgeben.“ . . . „Die Degeneration der Kerne in den Darmzellen offenbart sich in folgender Form. Der Kern beginnt gleichsam zu schwellen, vergrössert sich mehr und mehr (Fig. 2). Der Beginn der Degeneration ist nicht leicht zu bemerken und eine Grenze zwischen einem normalen Kern und einem degenerierenden — sich vergrössernden unmöglich zu bestimmen. Es ist als ob der Kernsaft zunimmt und das Kerngerüst auftreibt. Im Kerngerüst sieht man deutlich das Chromatinnetz

*) Hungerversuche haben auch für unsere Hypothese Interesse, und zwar in folgendem Zusammenhang. Ein stärker funktionierendes Organ braucht mehr Nahrung als ein weniger funktionierendes. Letzteres wird von weniger Blut durchströmt, es assimiliert auch weniger. Inaktivitätsatrophie tritt ein infolge schwächerer (verminderter) Ernährung, d. h. schwächerer Assimilation. Es kommt also indirekt zu lokalem Zellhunger. Schultz' Hungerversuche gestatten einen — wenn auch naturgemäss relativ nur wenig annähernden — Vergleich, der mehr zum Zweck begrifflicher Erörterung zu denken ist.

und Chromatinkörner hauptsächlich in den Knotenpunkten, aber auch sonst an den Chromatinfäden. Das Gerüst scheint sich nicht in der Form zu verändern, tritt nur, da der ganze Kern nun auf das Doppelte seiner anfänglichen Grösse anwächst, viel deutlicher hervor. Zuletzt scheint das Kerngerüst an einer Seite gleichsam aufgelöst zu werden (Fig. 2e), die Grenzen des Kerns sind nicht mehr klar zu unterscheiden und wir finden inmitten des Protoplasmas nur die Reste des früheren Kernnetzes, die auch in der Färbung bleicher sind und nicht mehr so deutlich hervortreten. In der Mitte des Kerngerüsts, oder an der Seite findet man oft Reste des normalen Kerns (Fig. 2, f, g, h, i). Oft sind zwei solcher Reste vorhanden. (Fig. 2 i.) Alle diese Abweichungen haben wohl nur nebensächliche Bedeutung. Das Charakteristische am ganzen Prozesse ist erstens die Zunahme des Kerns auf das Doppelte, wobei diese Zunahme jedenfalls nicht auf das Chromatin, sondern auf Zunahme des Kernsaftes zurückzuführen ist, und zweitens der Schwund der Kerngrenze und Freiwerden des Chromatins. Den geschilderten Hergang der Kernauflösung deute ich als Degeneration und unterscheide ihn vom Zelltode, der sich in der Chromatolyse offenbart. Die Darmzellen sind die einzigen, in denen ich die erwähnten Degenerationsprozesse beobachtet habe. Sehen wir uns das Bild eines bis zum äussersten reduzierten Trikladendarmes an, so bemerken wir, dass die Wände aller Verzweigungen von einem Syzytium bedeckt sind, in welchem fast alle Kerne zerstört sind. (Fig. 5.) Hier und da aber finden wir auch in ihm ganz unveränderte, unzerstörte Zellkerne mit einem Haufen Plasma umgeben (Fig. 6), das oft kaum hinreicht, den Kern zu umgeben. Vielleicht ist bei erneuter Nahrungsaufnahme die Regeneration des Darmepithels von diesen Zellen aus möglich, die wohl durch Dedifferenzierung aus den gewöhnlichen Darmzellen hervorgegangen sind, da man im Darm ausser den schon differenzierten Darmzellen keine andern findet.“

Wir haben uns hier gegen eine leicht aufkommende Auffassung zu wehren, die das soeben zitierte Bild über Reduktion als für unsern Vergleich und für unsere beabsichtigte Erklärung als unpassend beurteilen könnte, d. h. ich möchte mich gegen den bedingungslosen Vergleich dieses Zitates und ähnlicher Darstellungen über Entdifferenzierung mit der Entdifferenzierung beim Karzinom wehren, denn es sind noch andere Ursachen der Entdifferenzierung denkbar als Hunger und Untätigkeit, und noch lange nicht jedes entdifferenzierte Epithelgewebe ist direkt unterwegs zur karzinomatösen Wucherung, ist vielleicht wohl nicht einmal direkt zum Karzinom „disponiert“. Es seien noch andere wichtige, unentbehrliche Faktoren dazu nötig. Wir möchten nur das eine festgehalten wissen, dass Untätigkeit auch Zellgewebshunger und Entdifferenzierung veranlassen kann und dass in dem obigen Zitat nur eine der wenigen mir begegneten Beschreibungen einer Reduktions-, Entdifferenzierungs-

art zu sehen sei. Man möge später die Zitate über „Rückschlag“ der Karzinomepithelien Ribberts und über Entdifferenzierung derselben von Hansemanns vergleichen, aber nicht eine Identifizierung erblicken. *)

Aus den Transplantationsversuchen Fischels mit der Auglinse von *Salamandra macul.*, an Hand deren er Studien über rückläufige Entwicklung machte, ziehen wir folgendes für unsere Zwecke herbei:

Fischel (1) fand, dass die transplantierte Linse sich monatelang in der fremden Umgebung erhalten kann, dass sich deren Zellen vermehren können und stets den Charakter der Linsenzellen behalten und dass sie ferner keine Potenzen entfalten, welche ihrer normalen Entwicklung fremd sind. Bei der Rückbildung der Linse sah er die Fasermasse sich verändern: sie kann sich verkleinern, ohne ihr sonstiges Aussehen zu verändern, oder aber die Verkleinerung geht mit Degenerationserscheinungen an den Linsenfasern einher. So wird die Linse immer kleiner, der epitheliale Anteil zunächst grösser. Die Stadien, welche die Linse bei diesem Rückbildungsvorgang durchläuft, sind jenen ähnlich, welche die normale Ontogenese dieses Organes charakterisieren, nur dass sie natürlich in umgekehrter Aufeinanderfolge auftreten: Dem Stadium mit gut entwickelter Fasermasse folgt jenes, bei welchem ein immer kleiner werdender Faserhügel in das Innere der Linse vorragt; endlich bleibt nach Schwund der Fasermasse ein rein epitheliales, dem normalen Linsenbläschen vergleichbares Gebilde zurück, das dann der Resorption anheimfällt. Im Verlauf seiner Studie betont Fischel, dass nur von einer Ähnlichkeit bei dem Rückbildungsvorgange und bei der normalen Entwicklung gesprochen werden kann. Mehr lasse sich, streng genommen, bei dem rein morphologischen Vergleich überhaupt nicht behaupten, da man ja aus dem Aussehen der in Frage kommenden Gebilde allein nichts über ihre wahren, inneren Eigenschaften erfährt.

Nach Schultz werden bei Reduktionsprozessen Organismen und Organe „auf ein mehr oder weniger embryonales Stadium zurück-

*) Ich fühle mich zu dieser Feststellung veranlasst im Hinblick der Ausführungen Schultz (3) über umkehrbare Entwicklungsprozesse (S. 18). „Es bleiben die embryonalsten Zellen übrig, wie auch bei der physiologischen Degeneration, wo die „Wachstumszentren“ Schapers nicht angerührt werden. Also gerade das Differenzierteste, Angepassteste wird zerstört. — Auch bleiben nicht die jeweils gesunden Organe am längsten erhalten. . . . Auch hier tritt kein Kampf der Teile mit Überleben des Stärksten zutage. . . . Gar nicht oder nur träge funktionierende Gewebe würden schlechter ernährt werden und diese müssten dann zugunsten der tätigeren atrophieren. — Der Darm der hungernden *Planaria* und *Hydra* ist untätig, in ihm finden wir auch wirklich die ersten Veränderungen, er selbst aber als Organ verbleibt . . .“ Nicht das Extrem haben wir im Auge, auch nicht die Reihenfolge des Zerfalles der Teile bei Reduktion, sondern ein Stadium im Verlauf des Lebensprozesses der Entdifferenzierung.

geführt. Alles was man als „umgekehrte Entwicklung“, „Verjüngung“, „Dedifferenzierung“, „Regeneration durch Umdifferenzierung“ bezeichnet hat, gehört hierher, auch die Schlummerzellentheorie von Crawitz. Nach Schaxel handelt es sich weder um eine Rückdifferenzierung, noch um eine Umdifferenzierung, sondern die aus histogenetisch differenzierten Geweben bestehende Organisation wird vollständig zerstört, indem die Gewebe — auf dem Umweg der Phagozytose oder direkt — der histolytischen Degeneration verfallen. (Fischel 1, S. 23 ff.)

Der Begriff der Entdifferenzierung ist noch keineswegs ein feststehender und unbestrittener:

„Dass Zellen sich dedifferenzieren und embryonalen Charakter annehmen, wird nun schon von einer grossen Reihe von Forschern angenommen, so von Roux, Driesch, Morgan, Korschelt, Ribbert, Noll, Wolff, Godlewsky u. a. Doch sagen wir statt Dedifferenzierung — Embryonalwerden und setzen wir die Frage, ob eine Zelle, ein Gewebe oder Organ sich verjüngen kann, d. h. seine Entwicklung rückgängig machen, so vermeidet die Mehrzahl eine Antwort, als ob Dedifferenzierung, Verjüngung und Embryonalwerden nicht dasselbe ist. (Schultz 1, S. 11.) ... „Im Falle nachfolgender Regeneration ist es fast selbstverständlich, dass die Zelle, soll sie etwas Neues schaffen, zuerst embryonal werden muss“ (Schultz 1, S. 12. ... „Eine Verjüngung von Zellen beschreibt Ribbert auch bei verschiedenen Entzündungsprozessen, so am Epithel der Lungenalveolen und der Bronchen, das sich abrundet und plasmareich wird, an dem die Glomeruli auskleidenden Nierenepithel, welches seine exkretorische Fähigkeit einbüsst und das Aussehen der Zellen der Tubuli recti annimmt, am Magenepithel, das den Charakter des minder differenzierten Darmepithels annimmt, am Bindegewebe, an Fettzellen, die das Fett einbüssen und zu einfachen Bindegewebszellen werden. — Bei Unterbindung des Ductus Wirsungianus atrophieren viele Zellen der Pankreas, andere verlieren, wie es Tiberti beschrieb, ihre spezifischen Eigentümlichkeiten und nehmen embryonalen Charakter an. Was endlich die Geschwülste betrifft, so gewinnt die Ansicht Ribberts, Hansemanns, R. Hertwigs u. a. immerhin gegen Cohnheim an Wahrscheinlichkeit, dass wir es hier mit somatischen Zellen zu tun haben, die sich dedifferenzieren, embryonal werden, und darnach jene verheerende Widerstands- und Propagationskraft gewinnen. Die heterotypischen Mitosen, die embryonale Zellen überhaupt aufweisen, finden sich auch hier. (Farmer, Moore und Walkers; v. Häcker. (Schultz 3, S. 9 ff.)

Wir verlassen den Begriff der Entdifferenzierung und des Embryonalwerdens, der, wie schon aus diesen Zitaten zu ersehen ist, noch sehr weiterer Klärung bedarf, mit einem Überblick auf das lokale Vorkommen der verschiedenen Formen der Epithelien (Platten-, kubisches und Zylinderepithel) im Organismus. Im Vorstehenden wurde versucht, darzulegen, dass und inwiefern die Funktion Einfluss auf Bau und Struktur gewinnt,

und dass verminderte und unterbrochene Funktion in gewissem ursächlichem Zusammenhang mit dem allgemeinen Begriff der Entdifferenzierung zu stehen scheine, ohne letztere ausnahmslos und nur durch Funktionsverminderung erklären zu wollen.

Es sei an die Notiz Ribberts angeknüpft, dass bei seinen Transplantationsversuchen verschiedener Gewebe die Zellen sich dedifferenzieren, zu früheren Entwicklungsstadien zurückkehren, embryonal werden: So nimmt das Epithel der Fettdrüsen den Charakter des gewöhnlichen flachen Epithels an. Die Alveolen der Speicheldrüsen bekommen ein indifferentes kubisches Epithel, das für den Ausführungsgang typisch ist. Die Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen verlieren den Stäbchensaum, bekommen ein helles, strukturloses Protoplasma und nehmen kubische Form an. — Alle diese Zellen sind zu neuer Differenzierung fähig, wobei eine gewisse Metaplasie*) möglich ist. Diese Erscheinungen der Dedifferenzierung lassen sich also nicht mit Degeneration verwechseln.“ (Schultz 3, S. 4 ff.)

Das histologische Vorkommen des Platten-, kubischen und Zylinderepithels in den entwickelten Organismen, speziell der Haussäugetiere, weist eine gewisse Regelmässigkeit auf, die mit der Funktion eng in Zusammenhang zu stehen scheint, und zwar in dem Sinn, dass produzierendes, sezernierendes Epithel Zylinder- und kubische Form hat und wo bloss deckende, schützende Funktion in Betracht kommt, man in der Regel Plattenepithel findet. Funktion — im Sinn von Produktion — benötigt Raum; je mehr Funktion, desto mehr Raum; je weniger Funktion, um so weniger Platz ist nötig, desto platter muss das Epithel sein zum Zweck der Raum- und Materialersparnis, aus Gründen unter andern wohl der Gewebespannung und des Gewebedruckes.

„Das einschichtige Plattenepithel bildet ... als Endothel die Auskleidung gewisser Binnenräume. ... An allen diesen Orten wird es von sehr flachen, durchsichtigen, fast homogenen Zellen gebildet.“
 ... „Das geschichtete Pflasterepithel findet sich dort, wo die Oberflächen der betreffenden Körperteile gröberen mechanischen oder chemischen Einwirkungen ausgesetzt sind, also auf der äussern Haut, im Kopf- und Vorderarm bis zur Grenze des eigentlichen Drüsenmagens, am Ausgange des Rektums usw. ... Das einfache Zylinderepithel findet sich auf der Schleimhaut des eigentlichen Magens und des Darmkanales aller Haussäugetiere. Ausserdem bekleidet es die Innenwand vieler Drüsenausführungsgänge; ... das geschichtete Zylinderepithel in den grössern Ausführungsgängen einiger Drüsen. ...“ (Ellenberger-Günther, S. 33 ff.). Obschon die Deckepithelien in erster Linie als Schutzvorrichtungen dienen, so

*) D. i. die Umbildung, die Umwandlung eines „sichtbar Differenzierten“ in ein anderes sichtbar Differenziertes (Roux 5, Terminologie).

haben sie doch vielfach auch eine sekretorische Bedeutung, sie produzieren Schleim, Hornsubstanz und dgl. In den Drüsenzellen der verschiedenen Organe wechselt deren Form neben ihrer Grösse während der Tätigkeit stark, doch bildet die zylindrische Form im weitern Sinn (Pyramide, abgestumpfter Kegel) die Regel; es werden auch häufig Kolben- oder Keulenform genannt. Bei der Milchdrüse z. B. sind „unmittelbar vor und mit der beginnenden Sekretbildung die Zellen hoch, zylindrisch oder kegelförmig, wobei die Spitze des Kegels eine Strecke weit frei ins Lumen hineinragt; . . . nach der Ausstossung des Sekretes sind die Zellen niedriger, und zwar um so mehr, je mehr das sich ansammelnde Sekret die Alveolen ausdehnt.“ (Ellenberger-Günther, S. 204; nach Marlin.)

Einen scheinbaren Widerspruch stellen die meist mit zylindrischem Epithel ausgekleideten Ausführungsvorgänge vieler Drüsen dar (siehe obige Zitate), doch gehört „das Epithel gewisser Abschnitte des Ausführungsapparates bei einigen Drüsen zum secernierenden Epithel; auch besitzen die grösseren Gänge (Duct. choledochus, Duct. pancreaticus, Nebenhoden, Nierenbecken, Duct. deferens usw.) sezernierende Wanddrüsen. Das Sekret des Gangepithels und der Gangdrüsen wird dem eigentlichen Drüsensekret bei gemischt.“ (Ellenberger-Scheunert S. 173.) Z. B. wird das sich dem Harn beimengende Muzin in den harnabführenden Wegen, besonders im Nierenbecken, gebildet. (Porcher S. 197. In Ellenberger-Scheunert.)

Der gestaltlichen Anpassung der Epithelzellen an die Funktion lässt sich also auch auf dem Gebiet der deskriptiven Histologie nachgehen. Da und dort wird auch auf verschiedene Befunde an jungen und alten Tieren verwiesen, die auf derartige Beziehungen sich zurückführen lassen. (Man vergleiche verschiedene oben erwähnte Zitate in diesem Sinn.) Diese Regel (Gesetz) ist sowohl in der Phylogenese wie in der Ontogenese*) wirksam. Wir sehen darin auch hier wieder die Funktion am Werke des gestaltlichen Wirkens, die ihrerseits wieder durch den funktionellen Reiz ausgelöst wird, der auch als Bildungsreiz, Gestaltungsreiz oder Differenzierungsreiz tätig gedacht ist. Obschon wir auf ein näheres Eintreten auf die Art des funktionellen Reizes verzichten und denselben als gegeben annehmen — für unsern Zweck sind es Ursachen mannigfaltigster Art, die ganz allgemein auf den Selbsterhaltungs- und Fortpflanzungstrieb zurückgehen, — so sei auch hier darauf verwiesen, dass immer das Nervensystem zwischen Gestaltung, funktioneller Gestaltung und dem auslösenden Anreiz dazu steht, das für ein normales Wachstum und Leben unentbehrlich ist.

In gewissem Zusammenhang mit der Keimisolierung Ribberts und der Entdifferenzierung v. Hansemanns und mit

*) Über embryonales, präfunktionelles und afunktionelles Wachstum und über Vererbung siehe unten.

unserer Hypothese stehen die zellproliferatorischen Wachstumszentren Schapers, die im Anschluss an obige Erörterungen erwähnt seien.

Schaper und Cohen 1, S. 407, erkennen anlässlich ihrer Untersuchungen am embryonalen Kleinhirn in denselben (den zellproliferatorischen Wachstumszentren) nicht nur die Stätte fortgesetzter Neubildung von Zellen, die sozusagen in loco den bereits differenzierten Elementen durch Apposition angegliedert werden, sondern gleichzeitig den Ursprungsort einer Generation von Zellen, die, mit aktiver Bewegungsfähigkeit ausgestattet, von ihrem Mutterboden auswandern, um sich in geeignetster Lage (d. h. an einem Orte, wo einerseits die günstigsten Ernährungsbedingungen herrschen, andererseits ihre Gegenwart die spezifische Differenzierung und fortschreitende Organisation des Organs am wenigsten beeinträchtigt) zu einer neuen ausgedehnten Keimschicht zu gruppieren.“ Schaper und Cohen nehmen eine Trennung vor von indifferenten, proliferierenden und differenzierten Zellen und zwar sind, wie bekannt, die ersteren in der tiefsten Zellschicht lokalisiert. Nur in dieser Schicht (bei den geschichteten Epithelien) haben die Zellen ihre Proliferationsfähigkeit ungestört bewahrt, während die Zellen der oberen Schichten dadurch von dem Fortpflanzungsgeschäft ausgeschlossen werden, dass sie unter fortschreitender Differenzierung sich zu besonderen Funktionen spezialisieren und hierdurch des Teilungsvermögens verlustig gehen. In der Textfigur 2 (schematisch) enthält die unterste Schicht, der Proliferationsherd, die Karyokinesen. Je höher wir nach oben gehen, desto weiter entfernen sich die Zellen vom embryonalen Typus, differenzieren sich und verhornen. (Schaper und Cohen 1, S. 354 ff.) ... Überall dort, wo wir in einem Organismus embryonales Zellmaterial antreffen, sind ceteris paribus auch die Bedingungen zur Entwicklung einer Geschwulst, soweit sie die Wucherungsfähigkeit des betreffenden Gewebes betrifft, am günstigsten. Dass derartige Orte embryonalen Zellmaterials auch im erwachsenen Organismus in grösserem Umfange, als bisher gemeinlich angenommen, vorkommen, glauben wir durch unsere Untersuchungen erwiesen zu haben. (Schaper und Cohen 1, S. 439.)

Wir finden in den „Indifferenzonen“ *) oder Wachstumszentren Schapers ein Moment, das mit unserer Hypothese nicht in Gegensatz steht.

Ich sehe darin einen Gedanken, der das Wesen des Krebskeimes näher bestimmen will. In der Tat steht auch „der Ursprung zahlreicher Tumoren aus embryonalen Zellkomplexen, die entweder durch irgendwelche Entwicklungsstörungen aus ihrem normalen Verbandsverbande losgerissen wurden oder nicht der normalen Involution anheimfielen, heute zweifellos fest. Auch ist für viele Geschwülste wahrscheinlich gemacht, dass sie mit Vorliebe an solchen Orten

*) Indifferenzonen von Epithelgewebe, das nicht differenziert ist, embryonalen Charakter bewahrt hat, z. B. Schaltstücke in vielen Drüsen, zwischen sekretorischem und exkretorischem Abschnitt liegend, am Übergang zwischen Drüsenendstück und Ausführungsgang.

entstehen, wo sich besondere entwicklungsgeschichtliche Komplikationen in der Gestaltung eines Organes finden, und wo daher eine gewisse Prädisposition für Lostrennung und Ausschaltung von Zellen aus dem normalen Zusammenhange vorliegt. *) Nach alledem scheint es also, dass bei vielen Tumoren die Selbständigkeit des primären Geschwulstkeimes in der Tat als ein bedeutungsvoller Faktor beider Geschwulstentwicklung zu betrachten ist. Eine andere Frage ist jedoch, ob wir in derselben ein „sine qua non“ allen pathologischen Wachstums, sozusagen das *primum movens* desselben erblicken dürfen. Für das Karzinom beispielsweise schliesst sich selbst Ribbert im allgemeinen der Ansicht der Mehrzahl der Autoren an, wonach die Stelle, an der sich eine Krebsgeschwulst entwickelt, für gewöhnlich vorher normal war, dass sie insbesondere keine auf entwicklungsgeschichtlichen Störungen beruhende Abnormitäten zeigt. Allerdings sieht Ribbert auch hier für die Entwicklung des Karzinoms das Wesentliche in der Trennung von Zellen aus ihrem organischen Verbands durch entzündliche Wucherung des darunterliegenden Bindegewebes und ihrem erst daraufhin erfolgenden selbständigen Wachstum.

Soviel steht fest, dass zur Entwicklung einer Geschwulst ganz im allgemeinen in erster Linie zwei Bedingungen erfüllt sein müssen: nämlich erstens die Gegenwart proliferationsfähigen Zellmaterials und zweitens ein Reiz zur Anregung abnormer Proliferationstätigkeit.“ (Schaper und Cohen, S. 438.)

Damit leiten wir über zum zweiten, speziellen Teil der Begründung der Hypothese. (Schluss folgt.)

Über das Vorkommen des *Bacterium abortus infectiosae* Bang in der Milch gesunder Kühe.

Vorläufige Mitteilung von Tierarzt Werner Steck, Bern.

(Aus der Schweiz. milchwirtschaftlichen u. bakteriologischen Anstalt Bern-Liebefeld.
Vorstand: Prof. Dr. R. Burri.)

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. R. Burri begann ich im Laufe dieses Sommers mit der Untersuchung verschiedener Euterbakterien, die anlässlich früherer Arbeiten dieser Versuchsanstalt angetroffen wurden.**) Zur Gewinnung des Unter-

*) Als Beispiel anormaler Entwicklung aus ihren Wachstumszentren führen Schaper und Cohen die Wurzelzysten der Zähne an, die ihren Ursprung von Elementen der Epithelscheide des Schmelzorgans nehmen; ferner sahen sie nach Naphtalin fütterung die äquatoriale Indifferenzzone des Linsenepithels in atypische Wucherung geraten (Schaper und Cohen 1, S. 431).

***) Burri, R. und Hohl, J. Periodische Untersuchungen über die Euterbakterien der Kühe des Liebefeldstalles. Landwirtschaftliches Jahrbuch der Schweiz 1917, p. 315.