

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

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 12

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592203>

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.

Dezember 1918

12. 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.

(Schluss.)

II. Teil der Begründung.

1. Zur Keimisolierung Ribberts.

Schaper und Cohen fahren an obiger Stelle fort (S. 438): Da nun, wie bekannt und wie in den vorigen Kapiteln eingehend erörtert, viele Zellen eines Organismus im Laufe der fortschreitenden Differenzierung ihre Proliferationsfähigkeit dauernd einbüßen, so sind derartige Zellkomplexe von einer Geschwulstbildung auch von vornherein auszuschließen. Es kommen also nur diejenigen in Betracht, die entweder dauernd proliferatorische Tätigkeit entfalten oder solche, welche unter bestimmten Bedingungen, d. h. nach Fortfall gewisser Hemmungen oder vielleicht auch durch eine Art von „Entdifferenzierungsprozess“ (Ribbert), ihre im Laufe der Entwicklung latent gewordene Fortpflanzungsenergie wieder in die kinetische Form umzusetzen vermögen. Je höher eine Zelle differenziert ist, um so geringer ist im allgemeinen ihre Teilungsfähigkeit, und umgekehrt, je mehr eine Zelle von ihren embryonalen Eigenschaften bewahrt hat, um so leichter und schneller wird sie auf einen geeigneten Reiz mit Proliferation antworten.“

Die Keimisolierung Ribberts wurde nun schon mehrmals berührt. Der schon an sich leicht verständliche Begriff sei deshalb nur kurz in einigen wenigen Thesen dargestellt:

Ribbert 1, S. 98 ff.: „Die wichtigste und unerlässliche Grundlage für die Entstehung einer Geschwulst ist das Selbständigwerden, die Ausschaltung, die Abspaltung eines Gewebekeims.

Durch diese Vorgänge wird die immer vorhandene und für jede Tumorbildung völlig ausreichende Wachstumsfähigkeit der Zellen ausgelöst. (S. 35.)

Aber nicht jede Ausschaltung erzeugt eine Geschwulst. (S. 81.)

Nur der Keim kann einen Tumor aus sich hervorgehen lassen, der in sich nicht abgeschlossen ist *) und auch er nur, wenn im übrigen die äusseren Entwicklungsbedingungen (Ernährung usw.) günstig sind. (S. 83.)

„Für den Charakter der Geschwulst ist massgebend: 1. die Gewebeart des Keimes; 2. der Grad seiner Unabhängigkeit vom Organismus (S. 82); 3. seine Wachstumsenergie, die abhängt von der im Augenblick der Ausschaltung vorhandenen geringeren oder grösseren Lebhaftigkeit seiner Zellvermehrung.“ (S. 82.)

„Jeder Geschwulstbildung geht ein Wachstumsvorgang voraus, der noch nicht eigentlich zum Tumor gehört, der nur ein Vorstadium, eine Vorbereitung für die durch ihn zustande kommende Ausschaltung darstellt.“ (S. 67.)

„Die Keimisolierung findet weitaus am häufigsten im embryonalen Leben statt.“**)

„Die Tumorzellen unterscheiden sich also biologisch nicht wesentlich von den normalen Zellen. Nur die Bedingungen, unter denen sie sich befinden, sind ausschlaggebend für die Geschwulstbildung.“

„Auch die Zellen gutartiger und bösartiger Tumoren sind nicht prinzipiell von einander verschieden. Malignität und Benignität sind nur Wachstumserscheinungen.

Es gibt keine bösartigen Zellen.“ —

„Das Epithel ist über die Grenzen, die ihm in der Norm gesteckt sind, hinausgegangen, es dringt in das Bindegewebe und darüber hinaus in andere Gewebe vor; ...es ist von der Binde substanz nur insoweit abhängig, als es seine Nahrung aus ihm beziehen muss und als dessen Lücken und Spalten bestimmend auf seine Formverhältnisse wirken.“ Ribbert, S. 459.

„Das Karzinom wächst nur aus sich selbst heraus, die benachbarten Teile werden ausschliesslich zerstört.“ Ribbert 1, S. 506.

„Niemals nimmt Epithel, das nicht von vornherein zum Krebs gehört, an dessen Aufbau teil.“ Ribbert 1, S. 540.

„Besonders wichtig ist es, dass Krebszüge von der Submucosa aus durch die Muscularis mucosae in die Schleimhäute eindringen.“ Ribbert 1, S. 540.

*) Der Keim muss also die Fähigkeit zur Selbsterhaltung und Fortpflanzung haben, ganz ähnlich dem Gesamtorganismus im jugendlichen und erwachsenen Lebensalter im Gegensatz zum Greisenalter.

***) Vgl. Zitat Schaper und Cohen (S. 439), l. c. S. 546. Ferner: „Ribbert scheint neuerdings mehr und mehr zu betonen (vgl. u. a. Ribbert (1), S. 99. Der Verf.), dass auch er nicht alle Tumoren auf embryonalen Ursprung zurückführen will, und diskutiert sogar sehr eingehend die Frage, wie wir uns im extrauterinen Leben ein Zustandekommen von „Keimisolierungen“ vorzustellen haben. Wenn wir jedoch Ribbert recht verstehen, so bezieht sich dies Zugeständnis einer postembryonalen Entwicklung eigentlich ausschliesslich auf das Karzinom“ (Schaper und Cohen, S. 429).

Dieses letzte Zitat ist auch für unsere Hypothese besonders wichtig: Das Stratum submucosum befestigt die Schleimhäute an die umliegenden Teile und dient als Träger der Gefäß- und Nervenstämme und der Ganglien und ermöglicht die Verschiebbarkeit und Faltenbildung der Häute (Ellenberger-Günther, S. 88).

2. „Rückschlag“ von Ribbert und „Anaplasie“ v. Hansemanns.

„Wir haben aber früher (S. 61 ff.) die Gründe angeführt, die gegen primäre, das abnorme Wachstum herbeiführende Epithelveränderungen sprechen. Da nun für ihre Existenz jeder Beweis fehlt, bleibt keine andere Möglichkeit, als bei der Karzinomgenese in dem Epithel dieselben Eigenschaften wie unter gewöhnlichen Verhältnissen vorauszusetzen. Zu diesen Qualitäten gehört aber die dauernde Vermehrungsfähigkeit, die lediglich ausgelöst zu werden braucht, um in die Erscheinung zu treten. Bei dem Karzinom handelt es sich also, wie bei allen anderen Tumoren, allein darum, die Bedingungen festzustellen, unter denen die dauernde unbegrenzte Zellwucherung eintritt.“ (Ribbert 1, S. 551 ff.)

Wir stoßen hier auf einen Widerspruch oder wenigstens ein Moment, das näherer Erörterung bedarf: Die Ansicht Ribberts, dass es keiner primären Zellveränderungen zur Karzinomgenese bedarf, steht in einem bestimmten Gegensatz zum Embryonalwerden, der Entdifferenzierung des Krebskeimes. Dieser Umstand sei vorerst besprochen, bevor wir zu den Bedingungen der dauernd unbegrenzten Zellwucherung übergehen.

Wir lassen uns zuerst von Ribbert leiten, der diesen Gegengrund geltend macht:

„Wie sollte auch eine Störung, welche die Vitalität der Zelle ändert, ihre Lebensfähigkeit herabsetzt, Wachstum zur Folge haben können, und noch dazu in dem Umfange, dass, wie bei den malignen Tumoren, die Grenzen überschritten werden und die Geschwulstelemente in andere Gewebe eindringen? Das ist undenkbar. — „Jeder irgendwie nennenswerte Eingriff in Protoplasma und Kern muss eine Herabsetzung der Lebensenergie der Zellen mit sich bringen. Wie der ganze Organismus stets leidet, wenn irgendein Organ nicht in Ordnung ist, so auch die Zelle, wenn Protoplasma-Abschnitte ihre Intaktheit verloren haben.“

„Wir kennen also keinen Befund, der uns zu der Annahme berechtigte, dass Ernährungsstörungen oder dgl. die Zelle zu gesteigertem Wachstum oder gar zur Geschwulstbildung bringen könnte. Es ist daher nicht nur überflüssig, sondern auch irreleitend und falsch, wenn man derartige Vorstellungen zur Grundlage der Tumorgenese macht.“ Ribbert 1, S. 61 ff.

„Einen eigenartigen und höchst bemerkenswerten Versuch zur Erklärung der Geschwulstentstehung hat ferner v. Hansemann gemacht. Er hat den vielgebrauchten Begriff der Anaplasie eingeführt. Darunter versteht er eine Veränderung der Zellen, bei der diese eine Vereinfachung ihres Baues, einen Verlust an Differenzierung erfahren, eine einfachere Beschaffenheit annehmen, welche sie der weniger differenzierten Eizelle nähert.“ . . . v. Hansemann fand in den Epithelien der Karzinome sehr häufig asymmetrische Mitosen, bei denen also die eine Hälfte wesentlich grösser als die andere ist. Er stellte sich nun vor, dass, analog wie bei der Ausstossung der Polkörperchen aus dem Ei, mit dem rudimentären Kernteil differenzierende Eigenschaften ausgestossen würden, so dass nun die übrigbleibende Zelle eine immer geringere Spezifität behielte“ . . . „Das sind sekundäre, in den Tumoren erst eintretende, nicht ihnen vorausgehende und auch im ersten Beginn noch nicht zu beobachtende Vorgänge.“ (Ribbert 1, S. 63 ff.)

Wir zitieren zunächst weiter: Das was v. Hansemann mit diesem Namen belegt, ist dem nahe verwandt, was ich als Rückschlag (S. 15) bezeichnete. Beides bedeutet einen Verlust an Differenzierung. Während ich jedoch von der Rückkehr auf eine nächstfrühere Entwicklungsstufe rede, meint v. Hansemann allgemein einen Verlust an Spezifität und eine Annäherung an das Ei. Bei der Anaplasie sollen Zellen entstehen, wie sie sonst im Organismus nicht vorhanden sind oder waren. . . . v. Hansemann meint nun, dass die Anaplasie für das Zustandekommen der Zellwucherung von grösster Bedeutung sei, aber nicht etwa in dem Sinne, dass sie für sich allein die Zellen zum atypischen Vordringen in andere Gewebe befähige, sondern nur so, dass die veränderten Gebilde leichter als normale durch äussere Reize zur Geschwulstproliferation gebracht würden. Die Anaplasie soll also der Tumorentwicklung als eine wichtige Grundlage vorausgehen. Ich habe mich schon früher dagegen ausgesprochen, dass es so sein müsse, gebe aber gern zu, dass es gelegentlich der Fall sein kann. Wenn eine Geschwulst auf Grund chronischer Entzündungen entsteht, so kann auf dieser Basis ein Rückschlag an den Zellen zustande kommen, ehe von ihnen die eigentliche Tumorstoffwucherung ausgeht. (Ribbert 1, S. 64.)

Im Gegensatz zu Ribbert sagt v. Hansemann (1, S. 139): „Es ist also auch den gegenteiligen Angaben von Ribbert, Lubarsch u. a. gegenüber durchaus streng daran festzuhalten, dass, wie besonders v. Hansemann und Hauser es vertreten haben, die Anaplasie*) die primäre Veränderung ist, und dass ohne Anaplasie eine Karzinomwucherung ausgeschlossen ist.“

*) Was von v. Hansemann selbst als Anaplasie bezeichnet wurde, ist ein Ausdruck, der in die Nomenklatur übergegangen ist (vgl. z. B. Roux, Terminologie) und der „Entdifferenzierung und grössere selbständige Existenzfähigkeit“ bezeichnet. . . . „Die Anaplasie sagt also nur etwas aus über die veränderte Morphologie und Physiologie der Geschwulstzellen, aber nicht über die Ätiologie, denn es ist dadurch nicht bestimmt, wie dieser Zustand der Anaplasie zustande kommt“ (v. Hansemann 1, S. 139).

Aus dem vielbesprochenen Für und Wider über diese Begriffe des Rückschlages, der Anaplasie, des Embryonalwerdens und verwandter Begriffe, die alle eng mit dem Wesen des Krebskeimes in Zusammenhang stehend gedacht sind — es liegt viel Verwandtes drin trotz der Meinungsverschiedenheiten — holen wir das heraus, was für unsere Hypothese zweckdienlich erscheint.

Bei dem noch sehr im Dunkeln liegenden tatsächlichen Sachverhalt berührt uns einerseits die Entschiedenheit Ribberts wohltuend, mit der er seine „Keimisolierung“ vertritt. Sie blieb auch von v. Hansemann unbestritten. Andererseits, wie oben zitiert, vertritt auch v. Hansemann seine „Anaplasie“ mit ebensolcher Entschiedenheit, die, wie oben ebenfalls zitiert, für den Krebskeim zu gelten hat und auch meiner Auffassung nach „die primäre Veränderung“ des Krebskeimes betrifft und noch nicht das vorhergehende Stadium (N. B. vor der Keimisolierung). Mit anderen Worten: Die Lebensperiode der „Anaplasie“ käme zu liegen zwischen die Lebensperiode des normalen Zellenlebens einerseits und die zeitlich kurze Dauer der Keimisolierung andererseits, der sich dann (N. B. unter Umständen) die Periode der Karzinomentwicklung anschliesst. In diesem Sinn möchte also unsere Hypothese Anaplasie und Keimisolierung verbinden. Diese willkürliche Kombination der beiden verschiedenen Begriffe erschien mir möglich, ohne in bestimmten Gegensatz zur „Keimisolierung“ Ribberts, noch der „Anaplasie“ v. Hansemanns zu kommen. Das eine schliesst — nach der mir naturgemäss erscheinenden Einordnung in das Entwicklungsgeschehen der Karzinombildung — das andere nicht nur nicht aus, sondern ist für eine lückenlose Darstellung der Hypothese uns notwendig. Im Hinblick auf dieses uns überhaupt noch sehr dunkle und umstrittene Gebiet kann und will auch die soeben geäusserte Auffassung nur als Denkmöglichkeit gelten, die indessen geziemend einer nähern Prüfung unterzogen werden möchte.*) Auf eine weitere Besprechung dieser Meinungsverschiedenheiten und der neuen Meinung trete ich hier nicht ein, sondern überlasse die näheren Betrachtungen dem Leser. Sowohl Ribbert wie v. Hansemann lassen einem weiteren Eindringen in diese Frage die Bahn frei.

*) Diese Frage scheint mir auch dem exakten Experiment zugänglich zu sein. Doch davon später.

3. Von den „Bedingungen“ Ribberts, die zur unbegrenzten Zellwucherung führen.

Damit kehren wir zurück zu den Bedingungen Ribberts. Wir setzen das Zitat (s. S. 563) fort:

„Diese Bedingungen aber müssen eigenartige sein. Nicht jede Steigerung der Zellteilung führt zum Karzinom, auch wenn sie noch so lange andauert. Bei regenerativen Vorgängen kann die Vermehrung der Zellen sehr lebhaft werden, bei chronischer Entzündung der Haut kann sie jahrelang bestehen bleiben, aber sie führt an sich niemals zur Bildung eines Krebses.“ ...Die Epithelien bleiben, auch wenn sie eine gewisse Entdifferenzierung erfahren, doch in der Hauptsache immer Epithelien. *) Aus sich heraus werden sie niemals die normale Grenze überschreiten. Wie kann also allein ein Karzinom entstehen? Da es sich bei ihm um ein Hineingelangen der Epithelien in das Bindegewebe handelt, so müssen Bedingungen vorliegen, unter denen das Epithel seine normale Wachstumsfähigkeit nach dieser Richtung in verstärkter Masse geltend machen, unter denen die sonst strenge innegehaltene Grenze überschritten werden kann. Wie bei jedem andern Tumor wird also die Genese durch einen zunächst indifferenten Prozess eingeleitet, aus dem sich dann weiterhin die Entstehung des Krebses mit Notwendigkeit oder wenigstens mit grosser Wahrscheinlichkeit ergibt.“ ... Wäre die Entstehung des Krebses lediglich eine Leistung des Epithels, so müsste das Eindringen auch in sonst ganz unverändertes Bindegewebe vor sich gehen können. Das ist denn auch vielfach behauptet worden. Aber es ist nicht richtig. **) ...Ich habe immer wieder betont, dass die sub-epitheliale Wucherung nie fehlt und dass sie die von Anfang an vorhandene Hebung des Bezirks bewirkt, in dessen Bereich später die Krebsentwicklung einsetzt. Ich habe weiterhin hervorgehoben, dass die Veränderung der Binde substanz die Grundlage bildet, dass sie die Auslösung ist für das Eindringen des Epithels in die Tiefe. Daran halte ich auch heute durchaus fest. Das Epithel würde niemals aus sich selbst heraus in das die Grenze überschreitende Wachstum geraten, wenn ihm nicht die veränderte Unterlage die Möglichkeit und die direkte Veranlassung dazu böte.“ (Ribbert 1, S. 552 ff.)Die Grundlage jeder Karzinomentwicklung ist also die zellige Umwandlung des Bindegewebes, die seine normalen Strukturen aufhebt und dadurch das die Grenze überschreitende Epithelwachstum auslöst.“ (Ribbert 1, S. 565.)

Nach dieser kurzen, auszugsweisen Darstellung der Ribbertschen Auffassung der Karzinomgenese fassen wir noch einmal zusammen:

*) Es sei wohl bemerkt, dass hier Ribbert eine „gewisse Entdifferenzierung“ auch im normalen Zellverband zulässt.

**) Man beachte und vergleiche unten, sofern dies die zitierten Untersuchungsergebnisse ermöglichen, diese Streitfrage. Ribberts Anschauung scheint die Regel zu sein, aber es gibt offenbar auch Ausnahmen. Vgl. Ribbert 1, S. 552.

„Es handelt sich in allen Fällen darum, dass die normalen Grenzverhältnisse des Epithels aufgehoben wurden und zwar von der traumatischen Verlagerung abgesehen, durch eine zellige Umwandlung des Bindegewebes. Durch sie wird neben einer in manchen Fällen begünstigenden passiven Metastasierung des Epithels*) seine normale Wachstumsfähigkeit, manchmal durch Entwicklungsstörungen begünstigt, in ähnlichem Sinne wie bei der normalen Drüsenbildung ausgelöst, aber wegen der abweichenden Beschaffenheit des Bindegewebes nicht in typischer Weise beendet. Das sich selbst aus dem normalen Verbinde ausschaltende Epithel wächst dauernd weiter. Auch durch embryonale Vorgänge ganz abgesprengte Epithelien können bei entzündlicher Veränderung des umschliessenden Bindegewebes zu dauerndem Wachstum gelangen. So ist also die Histogenese des Karzinoms ausreichend aufgeklärt. Aber es bleibt nun noch die Ätiologie der Bindegewebeveränderung zu besprechen, welche die Grundlage der Karzinomentwicklung ist.“ (Ribbert 1, S. 567.)

Ribbert zählt in der Folge kurz die durch klinische Beobachtungen gewonnenen ätiologischen Momente auf, ohne sie mit seiner Histogenese in Zusammenhang zu bringen. So fühlen wir uns von Ribbert auf das „indifferente Vorstadium“ (Ribbert S. 67), das der Wucherung vorangeht und „noch nicht eigentlich zum Tumor gehört“ (Ribbert S. 99) verwiesen, in welchem sich die „Bedingungen“ abspielen, welche die „zellige Umwandlung des Bindegewebes“ und die „Keimisolierung“ verursachen können.

Im Anschluss sei noch bemerkt, dass in der einschlägigen Literatur auf der Suche nach den Bedingungen man häufig „innern (NB. dem „Krebskeim“ innewohnenden) Kräften“ und „äussern Einflüssen“ begegnet, denen je nach der Auffassung eine bewirkende oder hemmende Kraft zugesprochen wird.

Von hier ab liegt der Kontinuität des Entwicklungsgeschehens des Karzinoms eine Strecke weit nur Denkmöglichkeit, Hypothese, zugrunde. Wir knüpfen an das „indifferente Vorstadium“ Ribberts an, das in der Hypothese (s. S. 504) als

4. Das Übergangsstadium der Zellgewebslockerung bezeichnet ist. Der Ausdruck „Übergangsstadium“ wurde dem Ausdruck „indifferentes Vorstadium“ vorgezogen, weil der

*) In meinen früheren Mitteilungen (Virch. Arch. 135 etc.) habe ich in zu einseitiger Weise betont, dass in allen Fällen eine passive Verlagerung von Epithelien in das Bindegewebe dadurch stattfindet, dass die Zellen des letzteren in die Epithellagen eindringen, so deren Elemente voneinander trennen, isolieren und dadurch zur Entspannung und Wucherung brächten (Ribbert 1, S. 555).

Übergang aus dem normalen, durchaus gesunden Zellenleben als eine Periode gedacht ist, in der die Entstehung des Carcinoms bis zur Auslösung dieser Wucherung in der Regel ganz allmählich und ohne deutlich sichtbar plötzliche Veränderungen vor sich geht. Das Hypothetische an der „Zellockerung“ liegt nun weniger im Vorgang der Zellockerung selbst als eben darin, dass dieses Stadium tatsächlich auch der oder ein Vorläufer der karzinomatösen Wucherung sei. Die Herbeiziehung von unzweideutigen Belegmitteln ist nicht möglich — bis spätere Versuche sich einmal damit befasst haben werden.

Die Tatsache, dass ein Zellgewebe lockerer sein kann als ein anderes, ist besonders vom Bindegewebe bekannt. Bei Sektionsbefunden wird z. B. nach Infektionskrankheiten die Leber und auch andere Organe als „morsch“ bezeichnet. Diese Veränderung in der Konsistenz dürfte auch mit Zellockerung zusammenhängen. Dem Chirurgen fällt gelegentlich bei Operationen (Anfassen und Spannen von Gewebe mit Hacken, Schiebern usw.) das Lockersein von Gewebe auf. Bei Subkutanimpfungen wird die Zähigkeit oder der Lockerungsgrad der Haut oft sehr augenscheinlich.

a) Von der Interzellulärsubstanz.

Wir betrachten zunächst kurz die Verbindung der Einzelzellen zum Zellgewebe:*)

„Zwischen den Epithelzellen findet sich eine dieselben zusammenklebende Masse, die wie der Mörtel zwischen den Ziegelsteinen wirkt. Sie beeinflusst wegen ihrer geringen Menge die Form des Gewebes wenig, bedingt aber den innigen Zusammenhang der Zellen. Die Kittsubstanz dürfte eine zähflüssige Masse sein. Sie hat andere chemische Eigenschaften als die Zellen, gerinnt nach dem Tode und wird dann durch gewisse chemische Reagentien gelöst, denen die Zellen widerstehen“ (z. B. Drittelalkohol u. a.). Sie färbt sich . . . , während die Zellen ungefärbt bleiben und dgl. Durch das Schlussleistennetz der Kittsubstanz werden die Interzelluläräume gegen die freie Oberfläche abgeschlossen. . . . Die Konsistenz des Zellleibes der Epithelzellen macht ihre mannigfachen Formen erklärlich. Er ist gewöhnlich weich, dabei sehr dehnbar und elastisch. Die von Zelle zu Zelle ziehenden Interzellulärbrücken — es sind feine Stacheln und Leistchen an der Zelloberfläche — sichern den gegenseitigen Zusammenhang. . . . „Das Epithel ist von seiner Unterlage — meist Bindegewebe — gewöhnlich durch eine glashelle, struktur-

*) Die folgenden, im Grunde genommen Elementares behandelnden Zitate sind mit Absicht ausgewählt.

lose Membran (Basalmembran)*) getrennt, die wegen ihrer Dünne oft schwer zu sehen ist. Zuweilen greifen die Epithelzellen auch direkt in das darunter liegende Gewebe ein. Beim einschichtigen Epithel liegt das eine Ende der Zellen der Basalschicht an, das andere ist frei. Beim mehrschichtigen sind nur die Zellen der untern Lage, die Basalzellen, an der Unterlage direkt befestigt; da sie den Ersatz für zugrunde gehende Zellen der obern Lagen liefern, werden sie auch Ersatzzellen (Keimzellen**) genannt. Bisweilen ist ein Epithel — nach der Lage der Zellkerne — scheinbar zwei- oder dreischichtig, während die genaue Untersuchung zeigt, dass auch von den Zellen der oberen Lagen jede mit einem feinen Fortsatze die Unterlage erreicht. Solche Epithelien nennt man mehrreihige oder mehrzeilige; wahrscheinlich sind die meisten bisher als geschichtete Zylinder- und Flimmerepithelien bezeichneten eigentlich mehrreihig.“ (Ellenberger-Günther, S. 31 ff.)

Diesem später zu verwertenden Überblick über die Epithelzellen, ihr Gewebe und ihre Kittsubstanz folge ein kurzer Einblick in die Bindegewebe und ihre Grundsubstanz. „Das Bindegewebe bindet und scheidet die Organe und Gewebe des Tierkörpers, umhüllt die ersteren und bildet ihr Gerüst, ja es bildet die Grundlage des gesamten Tierkörpers, den man sich als Bindegewebsschwamm mit dickeren und dünneren Balken, Fäden und Scheidewänden und grösseren und kleineren Lücken, in denen die anderen Gewebeelemente sitzen, vorzustellen hat. ...Die ungeformte Grundsubstanz, aus dem das Bindegewebe neben den Fasern (Fibrillen) und den Zellen besteht, ist eine gleichmässige, flüssige oder gallertige Masse, die als Kittsubstanz zum Aneinanderkleben der Fasern dient und nur in geringer Menge vorhanden ist.“ (Ellenberger-Günther, S. 40.) ...Die Interzellulärsubstanz der Gewebe überhaupt tritt entweder in geringer Menge auf und bildet dann als Kittsubstanz dünne, die Zellen untereinander verklebende Schichten, oder ihre Menge ist so gross, dass die Zellen gegen sie zurücktreten. ...Die Interzellulärsubstanzen können Zellausscheidungen oder Zellumbildungen sein. Während man früher die Interzellulärsubstanzen gewöhnlich für Ausscheidungen hielt, die von den Zellen aus ernährt werden müssen, wendet man sich gegenwärtig mehr der Anschauung zu, dass sie Umbildungen von Teilen des Zelleibes seien, denn die Lebenserscheinungen, welche die Interzellulärsubstanz darbietet, lassen sich nur durch die Annahme erklären, dass sie als lebende Substanzen direkt der lebenden Substanz der Zelle ent-

*) Das Zitat wird fortgesetzt im Hinblick nicht nur auf die Zellgewebslockerung, sondern ist unserer Hypothese nötig auch für den Vorgang der Keimisolierung, d. h. für das Auslösungsgeschehen der Krebswucherung.

**) Es sei schon hier nachdrücklich hervorgehoben, dass zu einer fruchtbaren, d. h. einen Tumor veranlassenden Keimisolierung möglicherweise eine Basal- oder Keimzelle isoliert werden muss, während andere Zellen, die nicht Basalzellen (Keimzellen) sind, möglicherweise keinen Tumor verursachen. Diesem Gedanken möge der Leser im weiteren Verlauf der Abhandlung gelegentlich nähertreten, da er meines Erachtens viel Aussicht auf Wahrscheinlichkeit hat.

stammen; diese Annahme wird dadurch gestützt, dass man in manchen Fällen die Umwandlung Schritt für Schritt verfolgen kann.“ (Ellenberger-Günther, S. 29 ff.)

Von diesem letztern Punkt geht die Begründung des Übergangsstadiums der Zellockerung aus.

b) Vom Zellwürfel.

Denken wir uns einmal in einem normalen Zellgewebe, z. B. Epithelzellgewebe, einen Würfel von acht Zellen, in jeder Ecke eine Zelle, und wie sie mit ihren Stacheln und Leisten zusammenhängen und ineinandergreifen, und wie die dazwischen freibleibenden Räume teilweise mit der zähflüssigen Kittsubstanz ausgefüllt sind, zum andern Teil noch Lücken bleiben, die Interzellularlücken, „deren Grösse nach Fundort und physiologischem Zustand des Epithels wechselt, die bei der Ernährung der Zellen eine höchst wichtige Rolle spielen“. Stellen wir uns auch vor, wie die untere Lage des Zellwürfels (Basalzellen) mit ihrem feinen Fortsatz an die Unterlage, die Basalmembran erreichen und an derselben befestigt sind. Der Leser möge sich nun selbst eine Episode aus dem normalen Zellenleben ausdenken, wie Blut oder Lymphe in die Interzellularlücken vom benachbarten Kapillarrohr her und aus den Gewebslücken an unsern Zellwürfel heran- und vorbeiströmt, wie die Nervenendigungen sich an die Zelloberflächen anschmiegen, wie die Zellen durch ihre Oberfläche hindurch (durch Osmose und aktive Zelltätigkeit) auswählen, aufnehmen, ausstossen, ihre Form verändern, grösser und kleiner werden, wie sie eine Tochterzelle abschnüren, wie sie O aufnehmen und CO₂ abgeben, wie im Zellinnern das Aufgenommene verarbeitet wird, wie das Protoplasma strömt, der Kern wandert und seine Form ändert, wie im Protoplasma Körnchen auftreten, Vakuolen entstehen und wieder schwinden, wie die Interzellularsubstanz mit den Zellen in Beziehung steht usw. Und wenn nun einmal in diesem alltäglichen geschäftigen Leben und Treiben eine Änderung eintritt? Der Leser möge die einzelnen Lebensbedingungen und Lebensäusserungen selber variieren, z. B. verminderte Nahrungszufuhr durch Blut und Lymphe, Zufuhr schädlicher Stoffe, Kälteeinwirkungen usw.

Wir gehen direkt auf unser Ziel los und nehmen den einfachsten und vielleicht in Wirklichkeit recht häufigen Fall dauernd herabgesetzter Nahrungszufuhr, d. h. von Blut und Lymphe. Bei Betrachtung über den Einfluss der Intensität der Körperbewegung auf den Organismus (Wenger) wurde

darauf hingewiesen, wie bei intensiver, nicht häufiger, sondern starker Bewegung der vermehrte Stoffwechsel vermehrter O-Aufnahme ruft, dass dadurch die Viskosität des Blutes sinkt und deshalb leichter und beweglicher durch die Adern strömt, dass das Herz rascher schlägt, der Blutdruck steigt und das Blut rascher durch die Kapillarrohre treibt und dem Zellgewebe vermehrte Nahrung und O zuführt; dass vermehrte Atmung auch die Lymphe rascher strömen macht. Und wenn nun das Gegenteil eintritt? Wenn bei andauernd mässiger oder geringer Bewegung das Herz langsam schlägt und an Kraft verliert, wenn die Atmung ruhig und oberflächlich geht, dann sinkt der Blutdruck, steigt die Viskosität des Blutes, es wird zähflüssiger, selbst wenn sich Herzkraft und Gefässweite auch eine gewisse Zeitlang auf gleicher Höhe zu halten vermögen. Das Blut fliesst träger durch die Adern, strömt langsamer und versorgt die Zellgewebe langsamer. Eine gewisse relative — nicht absolute — Stagnation der Körpersäfte, des Blutes und der Lymphe muss eintreten. Tier und Mensch, als Gesamtorganismus, sind gewohnt, täglich mehrere Mahlzeiten einzunehmen, und beim Gesunden stellt sich der Hunger, nicht nur der Gewohnheits-hunger, auch der wahre, der Gewebshunger, ein. Gewebshunger ist das richtige Wort, denn das Zellgewebe bekommt Hunger und weckt im Gesamtorganismus das Hungergefühl. Das Zellgewebe, die Einzelzelle, bekommt also auch Hunger. Wenn auch die Einzelzelle allein nicht, sondern nur in der Gesamtheit oder wenigstens zu einem grössern Teil das Hungergefühl zu wecken vermag, so muss — theoretisch betrachtet — der Hunger der Einzelzelle doch auch da sein. Die Einzelzelle wird normalerweise beständig mit Blut versorgt, kann also beständig Nahrung aufnehmen. Nach einer gewissen Zeit — von einer Mahlzeit zur andern — muss das Blut und die Lymphe naturgemäss nährstoffarm werden, denn der Zellstaat hat die Nahrung der letzten Mahlzeit aus den vorbeiströmenden Körpersäften, Blut und Lymphe, aufgezehrt und die Zellen verlangen nach neuem Nährstoff, denn sie ernähren sich aktiv und ziehen die Nahrung direkt an aus der Lymphe (Roux, vgl. Zitat S. 521).

Wir gehen zu unserm Zellwürfel zurück. Äussere Einflüsse brachten es zustande, dass ihr Gesamtorganismus, dem er angehört, während längerer Zeit nur wenig Bewegung hatte. Der Herzmuskel nahm an Grösse ab und an Kraft, so gut wie der arbeitslose Arm. (Es braucht kein Extrem im Spiel zu sein, denn zwischen Inaktivitätsatrophie und Aktivitätshypertrophie

liegt ein grosser Raum.) Die Lunge atmet oberflächlich, das Blut kreist langsam und enthält unserm Zellwürfel zu wenig Nahrungsstoff. Er bekommt jedoch ständig etwas Nahrung, aber nicht genügend.

c) Zellunterernährung und chronischer Zellhunger.

Eine Zellunterernährung (dazu gehört auch zu wenig O) muss eintreten, ein chronischer Zellhunger.*) Der Gesamtorganismus wird bei allgemeiner, längerdauernder Unterernährung mager, schwächlich, und zwar in den verschiedensten Graden. Wir stellen uns vor, es müsse der Einzelzelle auch so gehen. Schwächlichkeit kann aber keine gute Funktion leisten auf die Dauer. Nach einem obigen Zitat (S. 569) sind die Interzellulärsubstanzen Produkte der Zellen (Umbildungen von Teilen des Zelleibes). Schwächlicher Bau — schwächliche Funktion — qualitativ verschlechterte Zellprodukte — qualitativ verschlechterte Interzellulärsubstanz — minder zähflüssige Masse — qualitativ verschlechterte Kittsubstanz — Zellockerung. Es ist auch denkbar, dass das Ineinandergreifen der Zelloberflächen und ihrer Stacheln und Leisten leide.

Zellockerung ist noch in anderem Sinn zu erwarten. Es wird nicht nur zu wenig Nährstoff mit Blut und Lymphe hergeschwemmt, es werden auch von der Einzelzelle (NB. normalerweise) ausgeschiedene Stoffwechselprodukte ausserhalb der Zelloberfläche infolge der (relativen) Stagnation liegen bleiben, d. h. zu wenig weggeschwemmt werden. Der Einzelzelle kann dabei so wenig wohl sein wie dem Gesamtorganismus, der seinen Aufenthaltsraum nicht oder zu wenig verlässt und lüftet. Schwächlicher Bau — schwächliche Funktion — schwächliche Produktion. Resultat: Vermehrte Zellockerung. Alles das kann sich abspielen innerhalb physiologischer Grenzen, uns unsichtbar, wenn der Zustand nicht allzu intensiv wird und allzu lang dauert, bis er schliesslich sichtbar und fühlbar wird. Man könnte nun vielleicht einwenden, dass das Hungergefühl das Zellempfinden beeinflussen könnte, da ja nach Roux die

*) Der chronische Zellhunger kann entweder den Gesamtorganismus betreffen, er ist aber auch nur lokal denkbar. Er kann kommen und wieder schwinden, verschiedenen Grad und Stärke haben, vielleicht auch nur gewisse Nahrungsstoffe betreffen usw., kurz es lassen sich viele und wahrscheinlich auch wirklich vorkommende Variationen denken, denen wir nicht nachgehen.

Zelle durch von ihnen aus vermittelte nervöse und morphologische Selbstregulation der Gefässweite mehr Blut bzw. mehr Lymphe anzuziehen vermöge. Das ist wohl bis zu einem gewissen Grad ebenfalls denkbar, aber bei länger dauernder relativer Körperruhe wird auch die Eigenschaft der Anpassungsfähigkeit der Selbstregulation allmählich erlahmen müssen. Auch wird der Wirkungsbereich der Einzelzelle und derjenige seiner Nervenendigung wohl nur die lokalen und nächstliegenden Capillaren, Arteriolen und Lymphsaftspalten erreichen. Und wenn deren Einfluss auch noch weiter ginge, was und inwieweit vermag er zu nützen, wenn das Blut in dem betreffenden Zellgewebsbezirk *) nährstoffarm ist, bzw. geworden ist oder infolge erhöhter Viskosität weniger leicht von der fraglichen Einzelzelle bzw. dem Zellgewebekomplex herbei- „gesaugt“ werden kann? Der Reiz zur Tätigkeit des Gesamtorganismus ist schliesslich das Primäre, das die Funktion des gesamten Zellstaates und somit der Gesamtheit der Einzelzellen veranlasst, und weiter nach rückwärts als auf die Intensität der Körperbewegung kommen wir vom Standpunkt des Gesamtorganismus nicht, oder aber wir gelangen dazu, als Ursache der Körperbewegung wiederum die bekannten „inneren Kräfte“ (des Zentralnervensystems) und der „äusseren Einflüsse“ (der Aussenwelt) anzusehen. Wir finden also, der Gesamtorganismus und eine gewisse Intensität und Energie seiner Körperbewegung erst mache es den Einzelzellen möglich oder unmöglich, ihre Funktionen normal auszuführen.

Zurückgreifend auf das Zitat Roux' von der von den Zellen aus vermittelten Selbstregulation der Gefässweite erinnern wir uns an die S. 522 ff. zitierten pathologisch-anatomischen Fälle von Hyperplasie und Aplasie einzelner Organe, die nach den dortigen Zitaten entstanden gedacht sind, weil sie zu viel oder zu wenig Nahrung bzw. Blut erhalten haben. Jene Fälle dürfen wir aber nicht in Analogie setzen mit der Zellockerung, da es sich dort um Wachstumserscheinungen handelt, während die Zellockerung, wie wir sie soeben betrachtet haben, eine Episode, ein Geschehen während der Lebenserhaltung eines erwachsenen Gewebes darstellt.

Der Gedanke der Zellunterernährung, des chronischen Gewebshungers, liesse sich leicht weiter führen, z. B. auch in Zu-

*) Der Leser möge hier, wie überhaupt in der ganzen Arbeit, stets histologisch und nicht makroskopisch denken, mit andern Worten: auf das mikroskopische Bild des Zellgewebes sehen.

sammenhang bringen mit der Differenzierung und Entdifferenzierung, wobei wir uns an die oben zitierten Reduktionen von Schultz (S. 540) bei *Planaria lactea* erinnern, wo aber der Zellhunger den ganzen Organismus betrifft, während wir hier mehr den lokalen Zellgewebshunger (von kleineren oder grösseren Zellkomplexen einzelner Organteile) im Auge haben.

Wir verzichten auf das Eintreten in jene Gedankengänge, doch ist es wohl nötig, zu bemerken, dass die Zellunterernährung absolut gleichzeitig auch eine Entdifferenzierung zur Folge haben müsse, denn Zellempfinden und Funktion der Nervenendigung spielen unserer Hypothese nach ihre gewichtige Rolle dabei mit; wohl aber, und das wahrscheinlich häufig, wird chronischer Zellhunger und Entdifferenzierung dennoch gleichzeitig bestehen, aber deshalb, weil eine schwächliche Einzelzelle eben auch nur schwächliche Funktion haben kann trotz einem noch normalen Funktionsreiz, und veränderte Funktion hat nach dem Gesetz Leuckarts veränderten Bau zur Folge.

Wir kehren wiederum zu unserm Zellwürfel zurück. Es wurde oben ein normales Zellenleben angenommen, aber mit dauernd verlangsamtem Stoffwechsel und verlangsamter Zu- und Abfuhr von Nährstoff und Stoffwechselprodukten durch Blut und Lymphe.

Was wird nun eintreten, wenn wir unsern Zellwürfel in katarrhalischen oder entzündlichen Zustand versetzt denken, Fälle, die im täglichen Leben ja häufig eintreten? Oder vorerst noch und unterwegs dahin, wenn normale stagnierende Sekretions- oder Exkretionsstoffe unsern Zellwürfel beeinflussen oder auch beim Menschen Tabak, Russ, Alkohol, Paraffin usw.?) Wir erinnern uns zunächst an das Zitat S. 568, wonach die Kittsubstanz andere chemische Eigenschaften hat als die Zellen, und dass die Kittsubstanz nach dem Tode gerinnt und dann durch gewisse chemische Reagentien gelöst wird (z. B. Drittelalkohol), denen die Zellen widerstehen. Dieses Zitat will uns fast wie ein experimenteller Beweis für die Zellockerung anmuten.**)

*) Mit diesen Fragen nun treten wir der Ätiologie und der Genese des Karzinoms näher. Man vergleiche (weiter unten) z. B. das Zitat Ribberts über die ätiologischen Momente.

***) In diesem Zusammenhang und im Hinblick auf unsere Hypothese ist folgendes Zitat von Hansemann von Interesse, dass die Ösophaguskrebsse mit so überwiegender Mehrzahl beim männlichen Geschlecht sich entwickeln auf der Basis der Ätzwirkung starker alkoholischer Getränke (v. Hansemann (1), S. 144). Im weitern eine Frage: Was würde ge-

Zellen und Kittsubstanz sich chemisch also anders verhalten, sei hervorgehoben, denn diese Tatsache ist für unsere Hypothese wichtig, wie der Leser nach Lektüre dieser Abhandlung selbst beurteilen kann. Die Kittsubstanz vermag durch chemische Einflüsse (stagnierende normale Stoffwechselprodukte sind auch chemische, mehr oder weniger schädliche Einflüsse), geschädigt zu werden. *) Diese Schädigung muss sowohl Bau wie Funktion der Kittsubstanz betreffen, und Zelllockerung tritt ein; die Zellen aber vermögen zu widerstehen, behalten also ihre Lebensfähigkeit — wenigstens länger als die Kittsubstanz. Vermögen nun weitere chemische oder physikalische Einflüsse irgendwelcher Art diesen Zellkomplex auseinanderzureissen — denken wir an unsern Zellwürfel — so kann eine Isolierung, und zwar einer lebensfähigen Zelle, stattfinden. Diese ist aber einer autoplastischen Transplantation vergleichbar und ferner vergleichbar den Kulturversuchen von Carrel und Burrow (S. 515 ff.), wobei die biochemische Differenz (S. 514 ff.) am geringsten ist und die Lebensbedingungen relativ am günstigsten sind. Kommt dann noch die Bedingung des genügenden Ernährungsanschlusses hinzu, so ist die Möglichkeit der Entstehung eines Krebskeimes vorhanden. Man bemerke wohl, der Krebskeim kann erst entstehen, aber er muss noch nicht entstehen, denn zu seiner wirklichen Entwicklung gehören noch andere Bedingungen.**)

d) Zellockerung durch künstliche chemische Mittel.

In Fortsetzung dieses Kapitels kommen wir nun, noch bevor wir die Einflüsse pathologischer Stoffwechselprodukte besprechen — nach Zellhunger, Stagnation normaler Stoffwechselprodukte, chemische äussere Einflüsse — zu den Versuchen

schenen, wenn z. B. im Ösophagus eine „widerstehende“ Zelle von der gelösten Kittsubstanz und von ihren Nachbarzellen sich ablöste, durch mechanische Einflüsse, vorbeigleitende harte Speisen oder sonst irgendwie? Doch davon später.

*) Vielleicht auch durch physikalische Einflüsse.

***) Wie weiter unten zu erörtern sein wird, haben umliegendes Zellgewebe und herströmende Körpersäfte (Blut und Lymphe) einen bedeutenden Einfluss, denn sie sind mit wirksamen Abwehrvorrichtungen versehen; ebensowohl die Zellen, wie Blut und Lymphe, die den „Krebskeim“ als „fremden Eindringling“ zu behandeln vermögen — wenn sie die Kraft dazu noch besitzen, oder wenn die Lebens- und Abwehrkräfte des Zellgewebes im Kampf mit der Angriffskraft des Krebskeimes, hauptsächlich dessen Ernährungs- und Fortpflanzungskräfte, schliesslich die Oberhand gewinnen.

Bernhard Fischers mit Scharlachrot. Wir halten uns an die kurze Übersicht bei L. Waelsch (1), S. 509:

„Durch wertvolle Untersuchungen hat B. Fischer nachgewiesen, dass dem Scharlachrot R chemotaktische Wirkungen auf das Epithel zukommen. Durch Injektion einer gesättigten Lösung dieses Farbstoffes in Olivenöl unter die Haut des Kaninchenohres konnte er atypische Epithelwucherungen erzeugen, welche vorwiegend von dem Epithel der Haarbälge, in geringerem Masse auch von dem Deckepithel ausgehen. Ihr Wachstum ist gegen die im Bindegewebe gelegenen Öltropfen, die es zu umwachsen strebt, gerichtet. Dadurch entstehen Zellstränge und -nester, welche sich in dem Bezirke des langsamer Resorption unterworfenen Scharlachöldepots baumartig verästeln und ganz das histologische Bild eines Kankroids mit starker Verhornung darstellen. Sie unterscheiden sich aber von dem letzteren durch ihr weiteres Schicksal, da es, in dem Masse als die Resorption des Scharlachöls erfolgt, auch allmählich zu einer Resorption der Epithelwucherung kommt. Es fehlt also diesen Wucherungen das schrankenlose und destruirende Wachstum, welches das Karzinom charakterisiert. *) Als Voraussetzung für diese eigenartige Wirkung des Scharlachöls auf das Epithel sieht Fischer den nicht sehr hochgradigen Entzündungsreiz an, den es nach der Injektion auf das umgebende Bindegewebe ausübt und der zu einer Lockerung desselben führt. Dass es sich hier nicht um einen einfachen Wachstumsreiz handelt, den das Scharlachöl auf das Epithel ausübt, glaubt Fischer daraus erklären zu können, dass das Öl eben nur vom Bindegewebe aus wirkt, während es von aussen auf die Haut appliziert wirkungslos ist. Die entzündliche Bindegewebswucherung ist aber nicht die Ursache der Epithelwucherung, sondern beide sind koordinierte, von derselben Ursache abhängige Veränderungen. Die Wirkung des in Wasser unlöslichen Scharlachrots erklärt Fischer dadurch, dass es sich, wenn auch in geringer Menge, in den Körpersäften löst und nach der Injektion in das Bindegewebe auf das Epithel wirken kann. Er wählt für Stoffe, welche eine spezifische chemotaktische Wirkung auf eine bestimmte Zellart ausüben, den Namen Attraxine.“ In diesen Versuchsergebnissen sieht Fischer aber nicht nur Momente, welche auf die Entstehung von Geschwülsten ein Licht zu werfen geeignet sind, sondern er möchte die Attraxinwirkung im Gewebe auch auf normale Vorgänge, insbesondere auf die embryonale Drüsenbildung übertragen. . . . „Vielleicht sind ähnliche chemische Stoffe (nach welchen Ansammlungen hin dann das Epithel sprosst, nun diese Stoffe dauernd verarbeitet, wobei das Plattenepithel die Struktur und Funktion von Drüsenepithel übernimmt) **) von grosser Bedeutung für die gesamte embryonale Entwicklung

*) B. Fischer, Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bösartiger Geschwülste. Münchener mediz. Wochenschr. 1906, Nr. 42.

**) Diese Ansicht Fischers stimmt überein mit unserer S. 532 ff. geäusserten Auffassung von Bau und Funktion, Differenzierung und Arbeitsteilung.

und wirken bestimmend auf das Wachstum der Zellen und Gewebe überhaupt.“ —

Unsere Hypothese pflichtet dieser Erklärung bei, doch möchte sie in der Wirkung des Scharlachrotes eben, als die Veranlassung zu einer Zellockerung sehen, wie Fischer nach dem obigen Zitat selbst bemerkt, und sie möchte dieses Moment stärker hervorheben. Nun nehmen wir das Bild Bolls vom Grenzkampf zwischen Epithel und Bindegewebe zu Hilfe, indessen in dem dort dargestellten und etwas abgeänderten Sinne (S. 531), so nämlich, dass das Bindegewebe als solches (nach Boll die an das Epithel heransprossenden Blutkapillaren) mit dem Epithelgewebe in Konkurrenzkampf tritt. Das mittels der Nervenendigungen erhaltene Gleichgewicht zwischen beiden gegeneinanderwachsenden Gewebsarten wurde durch die Zellockerung infolge der Scharlachrotinjektion zu Ungunsten des Bindegewebes und zugunsten des Epithelgewebes verschoben, und zwar so lange, bis das dem Anschein nach lebenskräftig gebliebene Bindegewebe durch „den nicht sehr hochgradigen Entzündungsreiz“ ihr gestörtes Gleichgewicht durch Selbstregulation wieder gefunden hat,*) um die Resorption der Epithelwucherung und des Scharlachrotes zu veranlassen. Dazu gehört auch eine genügende Blut- und Lymphzufuhr, die am einfachsten und gründlichsten, aber nicht ausschliesslich durch ausgiebige Funktion des Gesamtorganismus verursacht wird. Der entzündliche Zustand des Zellgewebes — hier als Selbsthilfe — wird dadurch nicht ausgeschlossen und ersetzt häufig die im Interesse der Heilung unterbleibende intensive Körperbewegung.

e) Zellgewebslockerung durch Entzündung,
akute und chronische.

Mit der Entzündung des Zellgewebes als Selbsthilfe kommen wir nun auf die Entzündung und den Katarrh der Zellgewebe,

*) Die Fortsetzung dieser Versuche wäre von Interesse bei der einen Variation, wo die Lebenskraft des Bindegewebes sukzessive geschädigt würde, ohne die Epithelzellen allzu empfindlich zu schädigen, um nach dieser geeigneten Vorbehandlung durch Kieselgur z. B. oder durch Reiben und Kratzen eine Keimisolation herbeizuführen. Wahrscheinlich müsste auch das Versuchstier unter einschränkenden Bewegungsverhältnissen und in einem Alter stehen, wo die Einzelzellen nicht mehr zu lebenskräftig, zu jugendlich, und noch nicht zu alt sind, um sich noch fortzupflanzen zu können.

im speziellen des Epithelgewebes zu sprechen. Zschokke nennt die Entzündung eine natürliche Heilreaktion. *)

„Der ziemlich komplexe Vorgang der Entzündung besteht im wesentlichen in einer Erweiterung der kleinen Arterien oder Kapillaren und in einer Veränderung des Kapillarendothels, zufolge allerlei Reizen insbesondere von Giftstoffen. Folgen hievon sind Blutüberfüllung der Gefäße und vermehrte Durchlässigkeit der Kapillarwände, mithin Überschwemmung der nächstliegenden Gewebe mit Blutplasma. Trifft das eine Infektionszone, so werden dadurch die vorhandenen Toxine verdünnt, vielfach wohl auch neutralisiert oder weggeschwemmt; kurz, ein ursprünglich negativ chemotaktischer Gewebssaft wird in einen positiv chemotaktischen übergeführt, in welchem Fall dann das Zuwandern und Ansammeln von weissen Blutzellen stattfindet. Die erst wässrige, ödematöse Entzündungsform geht jetzt in die eitrige über.“ ... Diese Vorgänge verlaufen überraschend gleichartig und gesetzmässig, dass der spezifisch physiologische Charakter derselben nicht zu verkennen ist. Freilich variieren etwa Intensität und Dauer der verschiedenen Entzündungsphasen, je nach der Empfindlichkeit des Organismus gegenüber der Noxe. (Zschokke 1, S. 13.) Als Kardinalsymptome der Entzündung sichtbarer Körperteile des Lebenden nennt man: die höhere Wärme, Rötung, Schwellung und erhöhte Sensibilität des entzündeten Teils und die Funktionsstörung (Kitt 1, S. 258).

Nachdem wir uns kurz den zusammengesetzten Begriff der Entzündung überlegt haben, denken wir wiederum an unsern Zellwürfel mit seinen Interzellularbrücken, die Kittsubstanz, die Interzellularlücken und das sie versorgende Kapillarrohr und lassen an Hand obiger Zitate eine Entzündung am Zellwürfel sich abspielen. Wir denken an die ursächliche Gewebs- und Zellschädigung zufolge irgendeines Reizes oder eines Giftstoffes, an das vermehrte Herbeiströmen von Blut, an die vermehrte, vielleicht auch verminderte Stoffaufnahme und Stoffabgabe, an das Vorbei- und Hinwegströmen des in der Zusammensetzung nun veränderten Blutplasmas und an die einsetzende Phagozytose, überhaupt an die fünf Kardinalsymptome der Entzündung innerhalb unseres Zellwürfels; wir vergessen auch hier nicht, dass Kittsubstanz und Zellen andere chemische Eigenschaften haben, dass die Kittsubstanz in höherem Masse geschädigt werden kann als die Einzelzelle, und das wird ver-

*) Kitt definiert die Entzündung folgendermassen: Als Entzündung benennt man einen örtlichen Reizzustand geschädigter Gewebe, bei welchem Änderungen der Blut- und Saftströmung, Austritt von Blutbestandteilen, Hypersekretion der Drüsen, Phagozytose und Gewebswucherungen sich als kombinierte Reaktionserscheinungen zeigen (Kitt 1, S. 256).

mutlich schneller der Fall sein als umgekehrt, weil die Kittsubstanz als Abkömmling der Zellen man zu betrachten geneigt ist, wie oben (S. 569) zitiert wurde.

Bis zu einem gewissen Grad und bis zu einer gewissen Zeitdauer der Entzündung wird wohl keine Zellockerung eintreten, vielleicht sogar im Gegenteil, da wir es, in den Anfängen der Entzündung wenigstens, mit lebhafteren, lebenskräftigeren Zellfunktionen zu tun haben. In andern Fällen könnten die Zellen mehr leiden als die Kittsubstanz, denn wir wissen nur etwas über das verschiedene chemische Verhalten der Zellen und der Kittsubstanz (S. 568 und 575), wobei allerdings die Kittsubstanz als empfindlicher beurteilt wird, was eben der Annahme der Zellockerung vermehrte Berechtigung verleiht. Also auch in diesem Sinn, der Entzündung, der akuten, sind mancherlei Variationen denkbar. Ohne ihnen an dieser Stelle nachzugehen, wollen wir sie doch in zwei Gruppen einteilen (streng genommen sind es deren mehr): Die Widerstands-, Reaktions- und Lebensfähigkeit der Zellen und der Kittsubstanz und des herströmenden Blutplasmas (Phagozyten) einerseits, die Angriffsintensität (Virulenz), deren Dauer und die Menge der die Entzündung auslösenden Schädlichkeit (Gift, Bazillentoxin) andererseits. (Diese Unterscheidung werden wir später benutzen beim Gegensatz: Organismus, Krebskeim und Krebsgeschwulst.) Es sei nur noch hingewiesen auf die daraus entspringende Mannigfaltigkeit der Ausgänge der Entzündungen je nach Kombination und resultierender Wirkung dieser Faktoren.

Wir gehen über zur chronischen Entzündung.

„Die fünf Hauptsymptome sind in der Tat bei den meisten akuten, d. h. rasch einsetzenden Entzündungen der Haut und der Schleimhäute deutlich ausgeprägt, aber sie sind nicht immer, nicht während des ganzen Verlaufes der Entzündung zugegen, sondern je älter der Prozess wird, desto mehr verliert sich ein und das andere jener Symptome und eine chronische Entzündung, die schleichend begann und fortbesteht, kann sie alle ganz vermessen lassen. Ferner trifft die Voraussetzung, dass entzündete innere Organe ebenfalls lebhafter gerötet [NB. vermehrte Blutzufuhr], geschwellt (reichlichere Mengen von Blutplasma, die vorbeiströmen oder stagnieren), höher erwärmt*) und sensibler bzw. schmerzhaft sind, nur teilweise zu und besonders wieder die chronischen Affektionen da-

*) Erhöhte Temperatur steigert allgemein die vitale Energie der Zelle, erhöht beispielsweise ihre Bewegungsfähigkeit, fördert die Phagozytose und die Fermentwirkung, und es ist mindestens plausibel, dass sie auch andere Zellfunktionen anregend beeinflusst, z. B. die Antikörperbildung (Zschokke 1, S. 15).

selbst brauchen durchaus nicht solche Erscheinungen im Gefolge zu haben. (Kitt 1, S. 259.)

Wir denken wiederum an unsern Zellwürfel und unterwerfen ihn den Einflüssen einer schleichend fortbestehenden chronischen Entzündung, welche die Hauptsymptome alle ganz vermissen lässt, d. h. die Entzündung verursachende Schädlichkeit wirkt andauernd auf unsern Zellwürfel, aber die Zellen reagieren nicht mehr mit erhöhter Temperatur, oder besser gesagt in schwächerem Masse (siehe Fussnote S. 579), die vermehrte Blutzufuhr unterbleibt relativ und damit wird auch die Abfuhr der Stoffwechselprodukte verzögert, wodurch allmählich eine Vermehrung derselben eintreten muss, das doppelt notwendige Zellempfinden wird abgeschwächt, die Zelle wird gleichgültiger der Schädlichkeit gegenüber und unterwirft sich leichter deren Einflüssen, die Funktionsstörung wird erhöht.

Bekanntlich sind die Zellen ziemlich resistent und vermögen sich bis zu einem gewissen Grad an neue Verhältnisse anzupassen, vielleicht auch bis zu einem gewissen Grad an die entzündungserregende Schädlichkeit. Bis es zu einer ersten irreparablen Schädigung der Einzelzellen kommt, sind noch andere Ereignisse möglich. Die Zellhülle verleiht an und für sich schon einen Schutz, und das Auswahlvermögen der Zelle, gewisse Stoffe aufzunehmen und andere nicht, durch die Zellhülle hindurch, vermehrt diesen Schutz. Die Kittsubstanz ist offenbar der Schädigung stärker ausgesetzt, ist empfindlicher gegen sie.

Bei der chronischen Entzündung haben wir es in erster Linie wohl weniger mit einer Stagnation (NB. nährstoffarmen und an normalen Stoffwechselprodukten reichen Blutes und Lymphe) zu tun wie beim chronischen Zellhunger, hingegen mit einer dauernden Anwesenheit entzündungserregender Schädlichkeiten. Das Eintreten einer gering- oder höhergradigen Zelllockerung ist wohl, besonders in Anbetracht der Zeitdauer, ebenso sehr zu erwarten wie beim chronischen Zellhunger, und sie darf wohl angenommen werden, bevor es zu ernsterer irreparabler Zellschädigung kommt. Tritt Verzögerung der Blutzufuhr und der Stoffwechselabfuhr ein, also Stagnation, so muss doppelte Schädigung eintreten: Zellgewebsschädigung einmal durch die entzündungserregende Ursache und dazu durch die mangelhafte Nahrungszufuhr und Stoffwechselabfuhr. Die Zahl der möglichen Variationen vermehrt sich gegenüber denjenigen, die wir bei der akuten Entzündung aufgezählt haben (S. 579).

ums doppelte. Zellockerung und Zellschädigung (NB. zwei ganz verschiedene Begriffe), brauchen nicht in gleicher Masse und Charakter zu variieren und ihr gegenseitiges Verhältnis ist wohl auch zeitlichen Schwankungen unterworfen. Der Zellgewebszerfall würde sich als ein höherer Grad von Zellockerung betrachten lassen, die mit einer geringer- oder stärkergradigeren Zellschädigung verbunden gedacht werden könnte.

In Entzündungszustand können alle Gewebsarten geraten; für uns kommen Epithel und Bindegewebe in Frage, insbesondere das subepitheliale Bindegewebe und das damit verbundene Epithel. Auch bei diesen Geweben werden wir Zellockerung erwarten, sowohl im Bindegewebe wie im Epithel, je nach der lokalen Wirkung der Entzündungsursache. Nun haben die Entzündungsnöxen und die im betroffenen Gewebe freiwerdenden chemotaktischen Substanzen eine das Wachstum beeinflussende, meist fördernde Wirkung, die zu Gewebswucherungen führen kann.

f) Nicht geschwulstartige Gewebswucherungen.

Unter solchen sind epitheliale und bindegewebige Wucherungen zu verstehen, die auch ihre normalen Grenzen überschreiten, das Gleichgewicht im Grenzkampf stören, aber weder das eine noch das andere Gewebe wuchert bis zum Geschwulstbegriff weiter. Als Vermittlerin des Gleichgewichts hat auch in entzündlich wuchernden Geweben das Nervensystem seine ordnende Funktion auszuüben. Wir haben die Resistenz des Zentralnervensystems als sehr bedeutend kennen gelernt und bei den Überlebensversuchen ist das Nervengewebe eines der letzten, das zugrunde geht (S. 530). Trotzdem ist das Nervensystem auch entzündlichen Prozessen unterworfen und die Nervenendigungen in einem entzündeten Gewebe können auch Schaden nehmen:

„Der Schmerz ist auf den Druck, welchen das Exsudat und gespannte Gewebe auf die sensiblen Nerven ausübt oder auf die direkte Reizung dieser zurückzuführen. Eben diese Läsion hindert auch die Leitung nervöser Impulse und bedingt dann die Funktionsstörung.“ Beim entzündlichen Vorgang ist jedenfalls das Nervensystem, speziell das die Gefäße umspinnende Netz der Vasodilatatoren und Vasokonstriktoren an dem Zustandekommen der Gefässerweiterung beteiligt, insofern die Entzündungsnöxe auch diese Nerven trifft und reizend oder lähmend auf sie wirkt. (Kitt 1, S. 264 ff.)

Darin, in der Nervenreizung, liegt also der Ursprung zu den entzündlichen Vorgängen, die also als Heilreaktionen zu

denken sind. Wenn wir nun aber einmal — statt den günstigen Fall — den ungünstigen Fall annehmen, dass die Entzündungsnexe das Nervensystem überreizen oder bis zur Irreparabilität lähmen? Dieser Fall ist doch wohl ebenso sehr berechtigt wie der erste günstige?

Dieser Fall ist denkbar trotz der grossen Widerstandsfähigkeit der Nerven. Wohl ist nach zahlreichen Regenerationsversuchen die autogene Nervenregeneration erwiesen. Nach Bethe vermag sich nämlich die Nervenfasern auch ohne Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem bzw. der zugehörigen Ganglienzelle zu regenerieren (zitiert nach Roux 5, S. 276). Dies mag wohl auch bei der chronischen, langdauernden Entzündung geschehen; ein oder selbst mehrere Male der Kontakt der Einzelzelle mit dem Zentralnervensystem sich wieder einstellen, dadurch, dass das gelähmte und funktionslos gewordene Leitungsstück oder Nervenendigung wieder lebens- und funktionsfähig wird; aber bei Weiterdauern der Entzündung und ihrer Ursache könnte doch einmal diese Regenerationsfähigkeit ihr Ende finden.

Aber selbst jetzt, nach dem Absterben, bzw. Funktionsloswerden der Nervenfasern, ist das Karzinom wohl noch nicht entwicklungsfähig, denn sonst müsste bei Nervenverletzungen, künstlichen (bei Regenerationsversuchen) und natürlichen (klinischen) Nervenlähmungen ein Karzinom oder andere Tumoren entstehen; es kommt aber regelmässig zu Atrophie und allenfalls zu Degeneration oder zum Absterben des betreffenden Körpergewebes. Die Einzelzellen stehen auch jetzt noch in Korrelation,*) möge sie nun einseitige oder wechselseitige sein, wir haben es eben nur mit Zellockerung zu tun und noch nicht mit Zellisolierung. — Es wäre ja wohl denkbar, dass durch stetige Zellockerung, sei es nun durch chronische Entzündung oder durch künstliche schädliche chemische Einflüsse (Alkohol usw.) oder durch chronischen Zellhunger, es im einen oder andern Fall ohne weitere hinzutretende Bedingung zur Keimisolierung kommen könnte. Unsere Hypothese nimmt indes einen als den naturgemässen Tatsachen wohl eher entsprechenden Auslösfaktor an.

*) Korrelation, Wechselwirkung lebender Gebilde, heisst die ändernde Einwirkung von solchen Gebilden oder deren Teilen aufeinander ... Die Korrelation ist eine einseitige, wenn ein Gebilde ändernd auf ein anderes wirkt, ohne selber durch letzteres verändert zu werden, sie ist wechselseitig, reziprok, wenn beide Teile gegenseitig aufeinander ändernd wirken (Roux 5, S. 80).

5. Das Moment der Auslösung der Keimisolierung.

Als Entzündung wurde ein örtlicher Reizzustand geschädigter Gewebe definiert (S. 578). Eine chronische Entzündung ist demnach ein örtlicher Reizzustand, der längere Zeit hindurch andauert. Die Zellen besitzen Reizbarkeit, d. h. sie können durch äussere und innere Einwirkungen in allen ihren Lebensvorgängen beeinflusst und vor allem aus dem Zustand der Ruhe in den der Tätigkeit versetzt werden. Man spricht in der Physiologie von einem Reizminimum und einem Reizmaximum. Normale Reize — normale Funktion; anormale Reize — anormale Funktion. Ein zu stark wirkender Reiz kann zur Aufhebung der Stoffwechselfvorgänge, zu einer Lähmung der Zelle führen; ein zu schwach wirkender Reiz vermag die Reaktion der Zelle nicht mehr anzuregen. Nun wissen wir aber, dass schon im normalen Leben alle Lebenserscheinungen schwanken können. Die Leistungsfähigkeit des Gesamtorganismus kann schwanken, sogar sehr sichtbar; ich habe diesen Umstand früher schon betont und betrachtet (Wenger, S. 299 ff.) Auch die Widerstandsfähigkeit des Gesamtorganismus. Dieses stetige, in jeder einzelnen Zeiteinheit vorhandene Schwanken der Lebenskräfte, ihre beständige Qualitätsverminderung und -verschlechterung*) möchten wir auch auf das Zellgewebsleben übertragen.

Wir reden vom Reizzustand der Zellen und im Zusammenhang damit vom Zellempfinden und denken nun weder an einen zu stark, noch einen zu schwach wirkenden Reiz. Beides sind Ausnahmen im natürlichen Zellenleben und kommen nicht so häufig vor. Zwischen drin, d. h. zwischen einem stärksten und einem schwächsten Reiz, liegt ein weiter Zwischenraum und zahlreiche Reizstufen. Für die weitaus zahlreicheren Fälle wird eine naturgemässe Betrachtung mit diesen weit häufiger vorkommenden Zwischenstufen zu rechnen haben. So auch in unserm Falle der chronischen Entzündung, der Zellunterernährung, der schädigenden äussern Einflüsse (meist chemischer, sagen wir allgemein chemisch-physikalischer Natur).

Beim chronischen Reizzustand der chronischen Entzündung haben wir es mit einem Reiz zu tun, der weder ein Minimum noch ein Maximum ist, wohl aber eine stetig andauernde Zwi-

*) Im normalen Leben verborgen, wird sie im Krankheitszustand oder während andauernd strenger Arbeit des Gesamtorganismus indessen deutlicher sichtbar.

schenstufe. Die Einzelzelle reagiert also, aber wird nicht gelähmt. Im normalen Zellenleben wechseln Ruhe- und Tätigkeitszustand beständig miteinander ab, wie wir bei der Erörterung über Differenzierung und Arbeitsteilung zitiert haben (S. 533 ff.). Beim chronischen Reizzustand aber haben wir kein Ruhestadium mehr und eine Schwächung des Zellempfindens muss die Folge sein. Eine lebensenergische Reaktion bleibt aus wegen Schwächung des Zellempfindens, Schwächung der Erregbarkeit, Schwächung des Funktionsreizes, Schwächung der Funktion und Schwächung des Baues der Zelle überhaupt — Schwächung auch der nervösen Selbstregulation der Gefässweite — relative Stagnation der normalen und anormalen Stoffwechselprodukte und damit auch des entzündungserregenden, schädigenden Stoffes. Alles hilft schliesslich einander mit. Kein Wunder, wenn die Entzündungserscheinungen schliesslich abklingen und scheinbar fehlen. Von diesem Standpunkt aus betrachtet kann die chronische Entzündung wiederum als ein Beweis für die grosse Resistenz und Widerstandskraft der Lebensäusserungen der Zellgewebe gelten, wobei wir besonders die für unsere Hypothese wichtige Fortpflanzung und Ernährung im Auge haben. Aus Gründen dieser Resistenz ist es der Zelle möglich, sich auch aus einem Tiefstand der Lebensenergie unter sich bessernden Lebensbedingungen und Umständen wieder in den Bereich normalen Zellenlebens zu erheben. Damit haben wir vorgreifend schon eine Phase Entwicklungsgeschehen gestreift, das unsere Hypothese in der Zeit kurz nach der Keimisolierung als vorhanden denkt.

Wir kommen nun zum Auslösungsmoment selbst. Es wird absichtlich ein Moment genannt und nicht ein Entwicklungsstadium wie die vorbereitende Zellockerung. Der Akt der Auslösung geschieht im Verlauf der Zellockerung, bald früher, bald später, aber immer oder wenigstens zumeist im Stadium der Zellockerung. Auch während des normalen Zellenlebens, noch im ungelockerten Zustand, ist wohl Keimisolierung möglich, aber es wirkt nicht wachstumsauslösend — infolge Abwehrvorrichtungen der Zellen und Körpersäfte.

Wir nehmen den Gedankengang wieder auf bei der (NB. normalen oder anormalen) Zellempfindung. „Bei einzelligen Tieren scheinen äussere Reize spezifische Zellzustände herbeizuführen, welche bald als zuträglich, bald als schädlich empfunden werden und dementsprechend Annäherungs- oder Fluchtbewegungen zur Folge haben. Ein solches Zellempfinden, das vielleicht in besonderen energetischen Spannungen besteht, kann sehr wohl mit dem so ge-

nannten Lust- und Unlustgefühl höherer Lebewesen identifiziert werden. Diese sonderbare Zellstimmung fehlt auch den Einzelzellen höher organisierter Tiere nicht ... Das ausgeprägteste und wohl auch primitivste Zellunlustgefühl ist der Schmerz. Der Schmerz gestaltet sich zu einer, wohl der primärsten, physiologischen Einrichtung, welche der Heilung dient und ohne welche die Geschöpfe eigentlich keine Veranlassung hätten, sich vor Schädlichkeiten zu schützen oder bei Krankheiten zu schonen. Der Schmerz ist also für das Leben unerlässlich. Er meldet uns die Schädigung und wird zum Signal für den Kampf mit den Feinden der Gesundheit“ (Zschokke S. 6).

„Das Vorhandensein von Schmerzen kommt bei den Tieren teils durch allgemeine Symptome (u. a. Unruhe, Scharren, Stöhnen), teils durch Lokalzeichen zum Ausdruck, welche den Sitz des schmerzhaften Leidens erraten und mehr oder weniger scharf bestimmen lassen (Jucken).“ ... Das Gefühl des Juckens ist durch den Drang zum Kratzen gekennzeichnet; es muss auf einer Erregung der Nervenendigungen beruhen; die Art der Entstehung ist indes unbekannt. (Kitt 1, S. 432.)

Jucken, als das Zeichen eines gewissen lokalen Schmerzgefühls, und Kratzen, durch das Juckgefühl veranlasst, sind normal, physiologisch und jedem Tier eigen. Das Juckgefühl in der Haut ist wohl das häufigste und primitivste Gefühl des Organismus, bedeutet also ein Zellunlustgefühl, dem irgendeine geringfügige oder ernsthaftere Schädigung einer oder mehrerer Zellen zugrunde liegen muss. Der Drang zum Kratzen veranlasst Massage der juckenden Körperstelle, bewirkt also einerseits Zellreizung, d. h. lebhaftere Tätigkeit der Zellfunktionen (u. a. Stoffaufnahme und -ausscheidung, allenfalls gerade der von der Zelle aufgenommenen schädigenden Substanz), andererseits vermehrte Zu- und Abfuhr von Blut und Lymphe, die mithelfen sollen, die Schädigung fortzuschaffen. Mit demselben Recht, wie man das Juckgefühl als ein primitives und ausgeprägtes Zellunlustgefühl bezeichnet, darf man auch das Kratzen als eine primitive und ausgeprägte Abwehrvorrichtung des Organismus betrachten, wodurch dieser den sich wehrenden Einzelzellen zu Hilfe kommt. Wenn wir uns die Abwehr des Organismus in diesem Sinn zurechtlegen, so sind mit dem Begriff des Kratzens viele andere Abwehrmittel verwandt: Reiben, Drücken, Kneten, Massieren, Klopfen u. dgl., und zwar in der mannigfaltigsten Art und Weise. Im Prinzip handelt es sich aber immer um den Zweck des Verschiebens von Zellgewebekomplexen an andern Zellkomplexen. Wenn wir den Ausdruck des Kratzens für alle diese umschriebenen Abwehrmassnahmen des tierischen Organismus beibehalten, so ist es nur in des Wortes allgemeinem

Sinn aufzufassen, und weil das Kratzen die gewöhnlichste, häufigste und primitivste Abwehrmassnahme des Organismus ist. Nebenbei vielleicht auch des Wortklanges wegen: Krebs und Kratzen. Wir werden im folgenden noch näher zu begründen haben, dass Kratzen und Krebs in derselben Weise zusammenzugehören scheinen wie Ursache und Wirkung.

Soviel über das Begriffliche. Es würde indessen keineswegs dem Sinne unserer Hypothese entsprechen, wenn man obigen Ausführungen über das Kratzen Ausschliesslichkeit insinuieren wollte. Das Auslösungsmoment wird für die grosse Zahl der Krebsfälle als ein mechanischer, physikalischer Akt angesehen, eben im obigen Sinne. Es soll aber der Möglichkeit Raum gelassen werden, dass auch chemische Vorgänge, die ursprünglich zellockernd wirkten, ebenfalls auslösend wirken können, vielleicht hin und wieder unter Beihilfe alltäglicher, physikalischer „Bedeutungslosigkeiten“ (Ablösung durch Gewebswachstum und -wucherung oder Abschwemmung durch Blut- und Lymphströmung oder indirekt durch Zellgewebsschrumpfung oder Gerinnung und Abbröckeln der Kittsubstanz oder aktive Epithelbewegung). Unsere Hypothese fühlt sich geneigt, derartige Möglichkeiten zwar nicht auszuschliessen, aber doch eher als Ausnahmefälle anzusehen.

Andererseits könnte man sich auch vorstellen, dass einzig das mechanische Moment zur Keimisolierung genüge. Wir müssen die hier denkmöglichen Fälle kurz durchgehen.

Nehmen wir z. B. eine Schürfung durch irgendeinen mechanischen Insult auf der äussern, normalen und gesunden Haut oder Schleimhaut an. Die zähflüssige Kittsubstanz kittet die Einzelzellen fest zusammen. Oberflächliche Schürfungen kommen sehr häufig vor, aber Karzinomwucherung kommt in diesen Fällen kaum vor — im normalen Gewebe wenigstens. Denken wir unsern Zellwürfel an die geschürfte Stelle versetzt. Die Einzelzellen, die leicht ihre Form verändern und im Innern ihres Ektoplasmas ihr strömendes, flüssiges Protoplasma haben, sind auch in ihrem Ektoplasma verletzbar. Es ist nun denkbar und es erscheint uns wahrscheinlich, dass die Ektoplasmaschicht ebenso leicht verletzbar ist wie die zähflüssige Kittsubstanz. Ein scharfer Messerschnitt wird die Kittsubstanz zerschneiden, aber auch die Einzelzellen, sofern sie in ihrer leichten Beweglichkeit und bei ihrer leichten Formveränderung nicht der Schnittfläche auszuweichen vermögen. Sobald aber das Protoplasma der Zelle, ebenso der Zellkern Insulten ausgesetzt werden, so

verwandelt sich das lebende Protoplasma in totes Eiweiss — die Zelle stirbt, und mit der Lebens-, Wachstums- und Fortpflanzungsfähigkeit der Zelle ist es aus. Das Zellprotoplasma ist gegen Berührung und dergleichen sehr empfindlich, wie schon oben zitiert wurde und wie auch aus der Abhandlung über den molekulären Aufbau und das Leben (Pictet)*) hervorgeht. (Verhandl. d. schweiz. naturforsch. Gesellschaft, 97. Jahresvers., 2. Bd., S. 9.) Sollte aber doch schon im normalen Zellgewebe eine Keimisolierung vorkommen, so würde alsbald Einzelzellreaktion der Nachbarzellen und Phagozytose den Prozess zur Abheilung bringen. So stellen wir uns den Vorgang vor beim Schnitt und bei einmaliger Schürfung im normalen Zellgewebe.

Bei mehrmaliger Schürfung im normalen Zellgewebe wird die fortgesetzte Gewebsschädigung das Zellgewebe in einen entzündlichen Zustand versetzen, der je nach den wiederum in mannigfaltiger Weise möglichen Umständen des mechanischen Insultes geringgradig oder höhergradig werden kann. Der Grad der durch die fortgesetzte mechanische Schädigung hervorgerufenen Entzündung wird auch hier wiederum abhängig sein einerseits von der Art des Insultes, von seiner Quantität und seinem Intensitätsgrad bzw. durch den Intensitätsgrad des dadurch eingeführten Zellschädigungsstoffes, andererseits von der Reaktionsfähigkeit des betroffenen Zellgewebes, welche letztere selber wieder in den verschiedenen Lebensäusserungen (Stoffwechsel, Empfindung usw.) Schwankungen unterworfen ist, bei zu langer Zeitdauer aber schliesslich abgeschwächt wird und damit endlich zu Zellockerung führen muss und zu Störungen des Gleichgewichts der Gewebsarten: entzündliche Wucherungen z. B. bei Epithel und Bindegewebe, wobei es dann zu abnormalen atypischen Wucherungen kommen muss.

Für derartige Zellschädigungen haben wir zwei experimentelle Untersuchungen als Belege zur Verfügung:

Zum Zwecke der Untersuchung der Neubildung von Talgdrüsen kratzte Ribbert (2, S. 578 ff.) an der Innenfläche des Kaninchenohres**) in Zwischenräumen von 3—4 Tagen die Epidermis in einem Bezirke von $\frac{1}{2}$ —1 cm Durchmesser mit dem Messer so ab, dass das blutende Korium eben freigelegt wurde. Ich wiederholte das über hundertmal und sah, dass der Wiederersatz des

*) Nach Guillebeau, Referat, Schweiz. Archiv für Tierheilkunde 1916, 11. Heft.

**) Nähere Angaben z. B. über Konstitution, Alter, Haltung, Pflege und Nahrung des Tieres gibt Ribbert nicht, was für unsere Zwecke zu wissen ebenfalls notwendig wäre.

Epithels stets glatt und am Ende der Versuchsreihe ebenso rasch vor sich ging wie am Anfang, dass also die beteiligten Zellen ausserordentlich, man kann sagen unbegrenzt, regenerationsfähig sind. . . „An der Hand dieser ersten Präparate haben wir uns demnach den Ablauf der Neubildungsvorgänge (der Talgdrüsen), folgendermassen zu denken. Vom Rande des verletzten Bezirkes wächst das Epithel auf die wunde Fläche, bedeckt sie mehr und mehr, senkt sich an zahlreichen Stellen in kleine Risslücken des Bindegewebes ein und bildet so nach abwärts kleine Zapfen. An diese Vorgänge schliesst sich, aber später beginnend, ein Aufsprossen jungen Bindegewebes, das die neue Epitheldecke etwas über das alte Niveau hebt und demgemäss eine Verlängerung der mit ihrem untern Ende fixierten Epithelzapfen mit sich bringt.“ (Befund nach einmaliger Abkratzung.) Ferner war das Epithel durchschnittlich auf das Zwei- oder Dreifache verdickt. . . Zwischen die Epidermis und das durch jenen Eingriff freigelegte Korium hatte sich eine in ihrer Dicke wechselnde, hier und da nur eben deutlich hervortretende Schicht neugebildeten Bindegewebes eingeschoben. Um den Betrag ihrer Dicke war die neue Epidermis in die Höhe gehoben. Nach zwei- oder dreimaliger Abkratzung und 3—4 Tage später erfolgter Exstirpation war das Epithel noch dicker als in den ersten Präparaten. Die Zapfen sind zwei- bis dreimal länger und zugleich breiter. Durch die folgenden oft wiederholten Abkratzungen wird an der Regeneration der Epidermis nichts wesentliches mehr geändert. Es blieben jedesmal beträchtliche Teile der inzwischen noch dicker gewordenen Zapfen zurück und durch ihre Beteiligung wird die Epitheldecke rasch wieder regeneriert. Das Granulationsgewebe aber wächst nicht mehr so lebhaft in die Höhe wie es anfangs geschah. Es stellt vielmehr allmählich seine Dickenzunahme ein, wird zwar in seinen obersten Lagen nach jedesmaliger Abkratzung wieder zellreicher, wandelt sich aber in seinen untern Lagern immer mehr in ein faseriges Gewebe um. In diesen späteren Entwicklungsstadien formen sich die Epithelzapfen allmählich zu Talgdrüsen um.

Ribbert fährt fort (2, S. 582): Es sind aber nicht eigenartige Zellen, welche diese Neubildung zuwege bringen, es sind vielmehr genau dieselben, die auch die Überhäutung besorgen. Nur die besondere Stelle, an der sie sich befinden, die besonderen Bedingungen, unter denen sie in den kolbig anschwellenden Zapfenenden existieren, sind es, welche ihre Fähigkeit zur Erzeugung von Talgdrüsen auslösen. Nicht weniger bemerkenswert ist die Art und Weise, wie die Drüsen bzw. die vorbereitenden Zapfenbildungen zustande kommen. Sie entstehen nur in den ersten Anfängen durch ein Tiefenwachstum des Epithels in die oberflächlichen Lücken des Bindegewebes. Darüber hinaus dringen sie nicht in das Korium vor. Die weiterhin eintretende beträchtliche Verlängerung beruht also nicht auf einem andauernden Abwärtswachsen, sondern allein darauf, dass die Zapfen in sich und zwar dadurch gedehnt werden, dass ihre Fusspunkte fixiert sind und dass die Bindegewebswucherung die Epidermis nach oben drängt. So tritt im Epithel der Zapfen eine wachstumauslösende Entspannung ein. *) In derselben

*) In der Ausdrucksweise unserer Hypothese beruht die Beschränkung der Zapfenbildung auf der Wirkung der Nervenreizleitung, die nicht

Weise wird eine völlige Neubildung von Drüsen überall da erfolgen, wo ähnliche Verhältnisse vorliegen. Die gleichen Bedingungen sind aber auch bei den chronischen Entzündungen plattenepithelbedeckter Flächen gegeben, wenn sich neue, lange und oft verästelte Zapfen bilden und die von der Norm her vorhandenen eine beträchtliche Verlängerung erfahren. Das zellreiche, sich vermehrende Bindegewebe hebt die Epidermis und veranlasst so die anfänglich relativ kurzen Epitheleinsenkungen zu entsprechendem Mitwachsen. So entsteht der Eindruck, als seien die langen Zapfen durch ein Vordringen der Epithelien in die Tiefe entstanden. Aber sie ragen niemals weiter nach unten, als es in der Norm der Fall ist. Das Gleiche gilt auch für den Beginn eines Teils der Hautkarzinome. Ich habe betont, dass ihre Entstehung anfängt mit einer subepithelialen Bindegewebswucherung, welche die Epidermis hebt und dadurch zur Verlängerung der Epitheleinsenkungen führt. Es ist aber anzunehmen, dass auch bei der Entzündung wie in meinen Versuchen die Zapfen eine Umwandlung in Talgdrüsen erfahren können. *) Und ebenso ist es wahrscheinlich, dass auch in den von der Epidermis abzuleitenden Karzinomen Strukturen auftreten können, die an Drüsen erinnern.“

Bei diesen Kratzversuchen Ribberts, die also schon näher an das Karzinom heranreichen, haben wir es nur mit einem rein mechanischen Insult zu tun, und eine eigentliche chemische Zellschädigung hat nicht mitgespielt, obgleich dabei nach unserer Auffassung auch eine Zellockerung eingetreten ist, die ein Weiterwachsen der Gewebe veranlassen mochte. Aber wie schon oben bemerkt, kam es zu einem Wiederfinden des Gleichgewichtes der beiden Gewebe, sei es, dass keine genügende Zellockerung durch das Kratzen mit dem Messer allein erreicht werden konnte **) und damit keine Keimisolierung zustande kam, sei es, dass bei trotzdem erfolgter Keimisolierung die Regeneration der Nervenendigung wiederum erfolgte (nach Bethe, Roux, Terminologie, S. 276). Auf die Frage, welche Erscheinungen eintreten würden und welche Denkmöglichkeiten sich ergäben, wenn nun doch eine Keimisolierung einer Epithelzelle bei diesen Kratzversuchen stattgefunden hätte, kommen wir zurück zu den experimentellen Epithelwucherungen bei Ludwig Waelsch (1). Podwyssotzki (Zieglers Beiträge,

unterbrochen ist, und die Veränderung des Wachstumscharakters des Epithels und des Bindegewebes in der durch das Kratzen mit dem Messer verursachten leichtgradigen entzündlichen Zellockerung.

*) „Auffallend ist es immerhin,“ so sagt Ribbert (1, S. 568), „dass diese (Gesichts-) Karzinome gern auf seborrhischen Stellen entstehen.“

**) Wie oben schon bemerkt, konnte durch das Kratzen mit dem Messer leichter eine Verletzung der Einzelteile und allenfalls des Zellkernes eintreten.

Bd. 47) und Schirokogoroff (Virchows Archiv, Bd. 205) beobachteten nach intraperitonealer Injektion von Kieselguraufschwemmungen. Auftreten von Tumoren vom Typus des Riesenzellgranuloms. (Schirokogoroff schreibt den kleinen, scharfrandigen Körnchen der Kieselgur die Fähigkeit zu, auf das Protoplasma der Zellen den grösstmöglichen Reiz auszuüben, ohne toxisch*) oder schädigend zu wirken, selbst aber vom vitalen Einflusse der Gewebszellen völlig unbeeinflusst zu bleiben.)

Waelsch nahm seine Untersuchungen an Salamanderlarven, also nicht postembryonalen Lebewesen und phylogenetisch höher entwickelten Tieren, Säugern, vor, weshalb dieses folgende Beispiel entsprechend gewürdigt werden muss.**)

Es wurde Kieselgur und Scharlachöl in eine grössere Schnittwunde neben der dorsalen Mittellinie der Salamanderlarven gebracht, wobei infolge der subkutanen Einverleibung die betreffenden Substanzen nicht direkt auf das Epithel einwirken konnten, da es durch die Basalmembran und das Bindegewebe von ihm getrennt wurde. Unter dem Einfluss des ausgeübten Reizes trat eine rege Zellvermehrung ein, zu stellenweise bedeutenden Epithelwucherungen. An allen Präparaten war die Zahl der Zellschichten des Epithels vermehrt, infolge bedeutender Zellwucherungen kam es zur Bildung von langgezogenen Epithelverdickungen oder von in die Tiefe, gegen das Bindegewebe zu vordringenden Epithelzapfen. Das histologische Bild des Bindegewebes glich dem der Entzündung, die normale Anordnung der Zellen wurde aufgehoben und der Zellcharakter wesentlich geändert, aber zu einer Berührung oder gar Verbindung zwischen Epithel und Fasern kam es nicht, beide wahren ihre Eigenart und bekunden so ihre genetische und histologische Verschiedenheit. Der Eindruck, den Waelsch bei Betrachtung dieser Schnittserien erhielt, war der, dass es nicht bloss zu reger Zellvermehrung kam, sondern dass das Epithel auf einen von der Tiefe ausgehenden Reiz hingewachsen ist. Der chemische Reiz des Scharlachöles hat Zellwucherung hervorgerufen und die Wachstumsrichtung der neugebildeten Zellen bestimmt, so dass man von einer chemotaktischen oder attraktiven Wirkung (Fischer) sprechen könnte. Bei Kieselgur sah er noch „hochgradigere“ Reaktionen des Epithels. Am Bindegewebe kam es zu entzündlichen Erscheinungen.

*) Nach Waelsch L. handelt es sich um Aufschwemmung von sterilem Kieselgur.

**) Waelsch sagte sich, dass derartige Versuche noch prägnanter als am Kaninchenohr (Versuche B. Fischers) sein müssten, wenn zu den Versuchen Tiere verwendet würden, in deren Hautepithel sich noch lebhaftere Vermehrungsvorgänge abspielen infolge jüngerer Entwicklungsstadien. — Unserer Ansicht nach sind aber die Widerstandskräfte, die Regenerations- bzw. Heilungsvorgänge, in Zellen und Nerven und Körpersäften auch noch kräftiger, und eine Zellschädigung würde dadurch energischer bekämpft.

Waelsch sah in seinen Fällen tatsächlich nur eine Steigerung, nicht eine Abänderung des normalen Zellteilungsvermögens, die sich über ein grösseres Gebiet ziemlich gleichmässig erstreckt. Dieses Gebiet entspreche dem Ausdehnungsbereich der in die Haut verbrachten reizenden Substanz. (Waelsch 2, S. 115.)

Waelsch fügt einige Schlussfolgerungen bei: Eine abnorm gesteigerte Zellvermehrung ist durch chemische Mittel erzielbar. Bei seinen Larven, die ein älteres Entwicklungsstadium repräsentieren und in gewissem Sinn bereits voll-differenzierte Organismen darstellen, sind durch die abnorme Zellvermehrung Bildungen entstanden, welche atypische Epithelwucherungen darstellen und an Produkte pathologischer Prozesse erinnern. Der Fortführung dieser Versuche bleibt es vorbehalten, zu prüfen, ob und durch welche Mittel es möglich ist, das von ihm nachgewiesene Vermögen der Hautepithelzellen derart zu steigern, dass geschwulstartige Bildungen entstehen.

Den beiden Untersuchungsergebnissen Ribberts und Waelschs haben wir einige Bemerkungen beizufügen. In erster Linie erhalten wir den Eindruck, dass ihre Epithelwucherungen in einem gewissen und kaum weit entfernten Zusammenhang stehen, obschon es in beiden Versuchsreihen nicht zu karzinomatöser Wucherung gekommen ist. Aus beiden Beispielen lesen wir vom Standpunkt unserer Hypothese heraus, dass auch durch rein mechanische (physikalische) Einflüsse Epithelwucherungen erzielbar sind — unserer Auffassung nach auf dem Weg der Zellockerung und der Störung des Gleichgewichts im Gewebekampf, das aber (mittels der Nervenfunktion und des Zusammenhangs und der gegenseitigen Beeinflussung der Gewebszellen) untereinander immer wieder hergestellt zu werden vermochte. Einzig die Notiz Podwyssotskis und Schirokogoroffs fällt uns auf, deren Versuch nahe an Tumorenbildung heranreicht: das von ihnen beobachtete und bewirkte Auftreten von Tumoren vom Typus des Riesenzellgranuloms bei Verwendung von Kieselgur.

6. Nicht geschwulstartige Ausgänge einer Keimisolierung.

Wir fragen uns nun, was für Erscheinungen Ribbert und Waelsch hätten beobachten können, wenn es wirklich zur Isolierung einer lebensfähigen Epithelzelle gekommen wäre, was unserer Hypothese nach sich leicht denken liesse bei Anwesenheit gewisser, früher erwähnter, notwendig mitwirkender Bedin-

gungen: Intaktbleiben der betreffenden genügend lebens- und fortpflanzungsfähig gebliebenen Epithelzelle, vollständige Lösung aus dem Zellverband, Unterbruch der Verbindung mit der zugehörigen Nervenendigung, genügende Nahrungszufuhr und Abfuhr der Stoffwechselprodukte.

Wir greifen aus den zahlreichen denkmöglichen Variationen folgende heraus: Wir wählen nur solche, die naturgemäss denkbar sind, d. h. praktisch mögliche (im hypothetischen Sinn).

1. Die Keimisolierung durch Messer oder Kieselgu habe sich wirklich vollzogen, weil die Zellgewebslockerung genügend fortgeschritten war,*) und die isolierte, keimfähige Epithelzelle sei z. B. an Kittsubstanz oder der Oberfläche einer Nachbarzelle kleben geblieben und vom Säftestrom nicht fortgeschwemmt worden. Die Epithelzelle sei nur wenig geschwächt, noch lebens- und fortpflanzungsfähig. Die Nachbarzellen seien trotz der — aber noch nicht sehr weit fortgeschrittenen — Zellockerung lebens- und widerstandskräftig und reaktionsfähig, ihre Nervenreizleitung intakt, Blut- und Lymphzufuhr durch Kapillaren und Saftlücken normal geblieben (wozu genügende Herzkraft und Blutkreislauf nötig ist). Nehmen wir zu unserer Vorstellung den Zellwürfel zu Hilfe.

Die isolierte Epithelzelle fängt an, aus den in der Nähe vorbeiströmenden Körpersäften ihre Nahrung zu beziehen und Stoffwechselprodukte abzuscheiden. Die Nahrungsaufnahme wird vom Säftestrom und dem umliegenden Zellgewebe anstandslos bewilligt, wie kurz vorher im normalen Zellverband, nicht aber die Abscheidung der isolierten Einzelzelle, welche einer Reaktion der Körpersäfte und des umliegenden Zellgewebes ruft. Vielleicht wurde deren Reaktion schon geweckt durch das Geschehen der Keimisolierung selbst. Das Zellempfinden wird geweckt, erregt und veranlasst durch Vermittlung der Nervenreizleitung eine Regulation der Gefässweite des zuführenden Kapillarrohres und veranlasst vermehrtes Herbeiströmen von Blut und Lymphe. Durch den Akt der Keimisolierung selbst oder durch die Stoffwechselprodukte der Einzelzelle wird ein örtlicher Reizzustand geschaffen, der das umliegende Zellgewebe zu schädigen anfangen will, gleichzeitig aber Entzündungserscheinungen ruft, der physiologischen Selbsthilfe der Gewebe.

*) Bei ungenügender Zellockerung, wie schon erwähnt, käme es leichter zu einer Leben und Fortpflanzung hindernden Zellschädigung, oder denken wir die Keimisolierung möglich schon im normalen, ungelockerten Zellverband, so deckt sich die Betrachtung ziemlich mit der folgenden.

Die Stoffwechselprodukte der isolierten Zelle aber sind anfänglich qualitativ nur wenig verschieden von denen der im normalen Verband verbliebenen Zellen und deren Menge noch so klein, dass es noch kaum zu einem Empfinden des Gesamtorganismus zu kommen vermag. Schwankungen des Blutgehaltes im Zellgewebe werden erst von einem gewissen Grad an empfunden vom Gesamtorganismus und bis zu einem vielleicht ordentlich weitgehenden Masse als physiologische Schwankung angesehen. Der Akt der Keimisolierung bzw. der Lostrennung von der Nervenendigung vermöchte vielleicht am ehesten noch ein gewisses (lanzinierendes?) Gefühl zu wecken, das, schnell geschehen, bei einer einzigen Zelle nur geringes Schmerzgefühl verursacht, und nicht oder kaum beachtet und schnell vergessen, dem Empfinden des Gesamtorganismus keinen bleibenden Eindruck macht. Die kleine lokale Entzündung besteht aber doch. Körpersäfte und Nachbarzellen reagieren und fangen die aus ihrem Verband ausgeschiedene Schwesterzelle zu bekämpfen an, behandeln sie als „fremden Eindringling“. Leukozyten treten auf und diese leiten als Fresszellen den Vorgang der Phagozytose ein. Der Kampf zwischen der isolierten Zelle und den Fresszellen beginnt. Die Frage, wer Meister wird, ist wichtig für Karzinombildung, noch fast wichtiger als die Keimisolierung oder die Zellockerung selbst, aber nur in diesem beschränkten Sinne wichtig, dass auch diese Frage nur ein Glied in der Kette der Entwicklungsursachen und -bedingungen ist. Bei Besprechung der autoplastischen Transplantation (S. 513 ff.) und der Kulturversuche Carrels und Burrows (S. 515 ff.) wurde die Keimfähigkeit isolierter Zellen als möglich dargestellt, und ferner, dass sie die günstigsten Lebensbedingungen im eigenen, im Mutterorganismus, finden infolge der geringsten biochemischen Differenz. In diesem von uns gewählten Fall ist das Zellgewebe noch nicht stark gelockert, die Widerstands- und Reaktionsfähigkeit der Einzelzellen noch nicht weitgehend geschwächt, sein Zellempfinden durch stetige chemische Schädigungen und Reizungen und stetige mechanische Insulte noch nicht so weitgehend abgestumpft, als dass es nicht mehr auf die Keimisolierung und die dadurch denkmöglich eintretenden Veränderungen (chemisch verschiedene Stoffwechselprodukte) aufmerksam geworden wäre. Denn je mehr das Zellempfinden abgestumpft wird, um so weniger wird die Zelle auf äussere Reize reagieren, in unserm Fall auf das Wachsen und Sichvermehrten der schädlich werdenden isolierten Einzelzelle. In anderer Form ausgedrückt: Unser noch genügend empfind-

liches Zellgewebe wird durch die ursprünglich kleine schädliche Veränderung genügend zur Reaktion veranlasst, d. h. es vermag Entzündung als Selbsthilfe einzuleiten, während ein abgestumpfteres Gewebe dies nicht mehr oder nicht mehr genügend tun könnte. Im Anfang des Kampfes wird die „Lebenskraft“ der isolierten Zelle im Vergleich mit der Lebenskraft des Nachbarzellgewebes so ziemlich gleich gross sein, da bei so kleinen Dimensionen der Zellen bzw. unseres Zellwürfels die Lebensbedingungen von einer Zelle zur andern kaum stark verschieden sein können. Beim gegenseitigen Kampf von isolierter Zelle und Zellgewebe wird sich der eine Partner mit der Zeit als kräftiger, der andere als schwächer erweisen; die ursprünglich so ziemlich gleich grosse Lebenskraft bei beiden Teilen wird allmählich bei dem einen Partner über die Lebenskraft des andern bleibend und endgültig obsiegen müssen. Siegt die Phagozytose und fressen die Leukozyten die isolierte Zelle und allenfalls noch die schon von letzterer ausgesprossenen Tochterzellen auf, so wird der Kampfplatz bald nach beendigtem Kampf wieder abgeräumt sein, die Schädigungen, Zelltrümmer und seröse Infiltration wiederum spurlos verschwinden, und kein Anzeichen eines dem Organismus so gefährlichen Kampfes wird übrig bleiben. Dies ist das denkmögliche Resultat des gesetzten Falles.

Trifft eine zufällige mikroskopische Untersuchung just gerade diese Stelle, so wird sie allenfalls Zelltrümmer, zellige Infiltration, Leukozyten, einen kleinen Entzündungsherd konstatieren können, dem für Karzinomgenese nichts Typisches anhaftet und ganz einfach als kleine lokale Entzündung diagnostiziert werden.

Setzen wir nun denselben obigen Fall mit denselben Bedingungsvariationen und verschieben die „Lebenskraft“ mehr zugunsten der isolierten Zelle, so dass die schädlichen Stoffwechselprodukte intensiver wirken und in grösserer Menge, so wird die endgültige Entscheidung des Obsiegens der Lebenskraft des Zellgewebes weiter hinausgeschoben, d. h. fraglicher. Die Phagozyten werden eine grössere Arbeit bekommen und der Schutt, Eiterzellen mit Zelltrümmer werden sich häufen: so ist denkbar, dass man schliesslich einen grössern oder kleinern Abszess finden könnte bei zufälliger Untersuchung, der über kurz oder lang fortgeschafft oder aber eingekapselt worden wäre. Also wiederum nichts Charakteristisches. An Stelle der fortgeschafften Leukozyten und Zelltrümmer würde wohl binde-

gewebige Wucherung auftreten, Fasermasse und endlich ein Narbengewebe entstehen als Schlussresultat. Bevor aber dieses Schlussresultat erreicht ist, haben wir also entzündliche Erscheinungen, Epithel- und Bindegewebswucherung sehen wollen; also dieselben Erscheinungen, die bei Zellockerung und Störung des Gleichgewichts der beiden Gewebsarten infolge chemischer Mittel und mechanischer Insulte — nach unsern Ausführungen und Erklärungen — auch bei den Versuchen Ribberts, Fischers und Waelschs aufgetreten sind. Nach diesen Gedankengängen müsste es wohl sehr schwierig sein, mit dem Mikroskop zu unterscheiden, ob die Epithel- und Bindegewebswucherungen, die zellige Infiltration und entzündlichen Erscheinungen überhaupt auf der Einwirkung chemischer Mittel und mechanischer Insulte auf dem Wege der Zellockerung — oder anderswie — oder wirklich auf Keimisolation und beginnender Wucherung beruhen. Dies von dem Zeitpunkt an, da man es schon mit Epithel- und Bindegewebswucherungen zu tun hat, und vorher erhebt sich — mikroskopisch betrachtet — die Frage noch nicht, da nur Entzündungserscheinungen und ihre Folgen als solche sichtbar sind. Dies um so mehr, als eine wirkliche Keimisolation, die das Zellgewebe örtlich in Reizzustand versetzt, auch das benachbarte Epithelgewebe und das benachbarte subepitheliale Bindegewebe und diese in ihrem Gleichgewicht stören, obschon sie noch im normalen Zusammenhang mit dem Gesamtorganismus verblieben sind. Kurz, die soeben dargestellten ineinandergreifenden Beeinflussungen werden das Bild verwischen und ein Gesamtbild veranlassen, das dem Charakter der Entzündung und der manchmal dadurch veranlassten Gewebswucherung ganz allgemein eigen ist.

Man wird also — von unserm theoretischen Standpunkt aus — diesen Fragen der Karzinomgenese wohl eher durch das Experiment näher kommen, durch unverdrossene Variationen von Bedingungen, die wir in obiger Weise zu umschreiben versuchten und dann und wann in unserer Studie früher schon gestreift haben.

Wir wollen einem derartigen Experimentierplan noch einiges ergänzend und wiederholend beifügen, um ihn hier kurz zu skizzieren:

Auswahl geeigneter Versuchstiere: Im Alter: Nicht zu jung und lebhaft, weil die Reaktionsfähigkeit noch zu gross und die Zellockerung noch zu gering; nicht zu alt, weil die Fortpflanzungsfähigkeit und „Lebenskraft“ überhaupt zu gering sein

könnten. Das Alter bzw. die Eignung wird natürlich abhängen von der Lebensweise und der Ernährung des Tieres. Die Zelllockerung wäre in geeigneter Weise vorzubereiten, am besten wohl allgemein durch andauernde Körperruhe, speziell durch chemische Mittel, Alkohol, Scharlachöl etc., die aber die Lebenskräfte nicht zu sehr schwächen. Das geeignete Stadium wäre naturgemäss schwierig herauszufinden und dem Ausprobieren anheimzustellen. An vorbereiteten und nun geeignet erscheinenden Tieren wäre mit Messer oder Kieselgur oder anderswie eine Keimisolierung zu veranlassen, allenfalls an vorbereiteten Tieren autoplastische Transplantationen vorzunehmen, und zwar in grösserer Zahl, weil das Ineinandergreifen der verschiedenen Bedingungen und noch mehr deren Intensitätsgrade eine zweckentsprechende Beurteilung und Abschätzung sehr beeinflussen werden. Geeignete Haltung der Versuchstiere, am besten wohl genau so wie im vorbereitenden Stadium der Zellockerung. — Das sollen nur — im Sinne unserer Hypothese — wegleitende Angaben sein. Das Variieren von mehr oder weniger Bedingungen, ferner das Variieren ihrer Intensitätsgrade — sind Sache des Experimentes, und den ersten Anfängen haben die gemachten Erfahrungen in weitgehendem Masse zu Hilfe zu kommen. Diese Angaben für derartige Untersuchungen sind im Grunde genommen nur eine Kombination der Versuche B. Fischers und Waelschs und den von ihnen zitierten Autoren (S. 589 ff.) mit den Kratzversuchen Ribberts.

Anschliessend daran eine andere, mikroskopische, technische Frage. Es ist denkbar, dass das mikroskopische Bild eines Zellkomplexes, in welchem sich eine isolierte Zelle befindet oder die Wucherung einer isolierten Zelle mit einer Anzahl Tochterzellen ein anderes Bild darbietet als das Bild eines normalen Zellverbandes. Es ist denkbar, dass der Zusammenhang, der im normalen Zellverband eine Kohäsion darstellt, ein anderer ist bei der Wucherung aus einer isolierten Zelle mit dem Gewebe des normalen Zusammenhanges; im letzteren Fall muss es sich wohl mehr um eine Adhäsion handeln. Mit andern Worten: es ist denkbar, dass infolge des Unterschiedes bei normalem kohärentem Zellverband das mikroskopische Bild ein anderes ist als bei der Tumorwucherung, die mit dem normalen Zellverband nur adhäriert und nicht kohäriert. Es ist denkbar, dass an den Grenzen der Tumorwucherung gegen das normale Zellgewebe ein anderer Lichtbrechungsindex besteht, der das

mikroskopische Bild vielleicht *) in helleres oder dunkleres Licht zu stellen vermöchte. Diese Frage sollte mikroskopisch zu lösen und festzustellen sein. Dieser Frage näherzutreten, ist nicht uninteressant aus dem Grunde, weil Ribbert in Figur und Text dunkles Krebsepithel und normales helles Epithel unterscheidet. Z. B. Ribbert 1, Fig. 495 (Grenze eines Zylinderzellenkrebses gegen die normale Schleimhaut.) Die Zylinderzellenschläuche CC sind dunkel, die viel kleineren normalen Drüsen heller **) und Fig. 496 (Drüse der Magenschleimhaut, in die, entsprechend der Fig. 495, von oben her Krebsepithel hineingewachsen ist. Etwa in der Mitte der Figur ist die Grenze des dunklen Krebs-epithels gegen das helle normale). „Das dickere, geschichtete Epithel des Krebses hebt sich dabei von dem der Drüse deutlich und in gut erkennbarer Grenze ab“ (Ribbert 1, S. 544).

7. Übergänge zum Karzinom.

Wir nehmen unsern Gedankengang wieder auf bei den denkmöglichen Ausgängen einer Keimisolierung und den herauszugreifenden Variationen von Bedingungen. Wir sind dort zum spurlosen Verschwinden der Keimisolierung und ihrer Folgen, der Wucherung, zu Zelldetritus, Abszess- und Narbenbildung gekommen — als denkmöglich betrachtet. Nun gehen wir weiter und stellen die Bedingungen zugunsten der isolierten Epithelzelle noch einmal etwas günstiger: Die durch mechanischen Insult isolierte Epithelzelle ist trotz Zellockerung lebenskräftig, fortpflanzungs-, widerstands- und anpassungsfähig geblieben, vielleicht um ein geringes mehr als ihre früheren Nachbarzellen im normalen Zellverband, etwa deshalb, weil sie jünger als ihre Nachbarzellen und noch weniger differenziert war. (Wir könnten uns vielleicht auch ein Wachstumszentrum Schapers und Cohens herbeidenken.) Der Säftekreislauf gewährt unserer isolierten Zelle genügende Nahrung. Im Verlauf des Kampfes, ***) wobei also anfänglich so ziemlich in ihren Lebenskräften gleichwertige Gegner — isolierte Einzelzelle einerseits und Nachbarzellen und Leukozyten anderseits — sich gegenüberstehen,

*) Ich sage vielleicht, weil man bei dieser Frage auch an den veränderten Chemismus der Krebszellen im Vergleich zum Chemismus normaler Epithelzellen zu denken hat.

**) Man vergleiche die sich vergrößernden Zellkerne bei Beginn der Degeneration bei den Hungerversuchen Schultz' (S. 541).

***) Bei langdauernder Keimfähigkeit der isolierten Zelle (S. 518) und bei gleichwertigen Angriffs- und Abwehrkräften könnte sich der Zustand möglicherweise längere Zeit sozusagen unverändert erhalten.

sei der Gesamtorganismus geschwächt worden, z. B. durch Krankheiten, Erkältungen, Überanstrengung, unnatürliche und schädigende Lebensweise, durch Untätigkeit herabgesetzte Leistungs- und Widerstandskraft, dies aber nur vorübergehend, und er gewinne nach und nach seine frühere Kraft wieder, trotz des lokalen gefährlichen Zustandes infolge eingetretener Keimisolierung. Was müssten wir nun finden, wenn eine zufällige Untersuchung einer derartigen Stelle möglich wäre? (Naturgemäss auch nur eine Denkmöglichkeit.) Unsere Hypothese stellt sich vor, dass im Stadium der Rückgewinnung der Oberhand durch den Gesamtorganismus eine kräftige Bindegewebswucherung einsetzen müsste, die dem Weiterwuchern des Epithels den Weg verlegt und schliesslich viel Bindegewebe und wenig Epithelzellen übrig bleiben, oder Abszedierung oder Narbenbildung. Wir müssten an Bildungen erinnert werden, die den Namen Karzinom nicht verdienen und diesem Zustand doch ähnlich sehen. (Fibroepitheliale Tumoren.)

Kitt bezeichnet als Karzinom das Extrem der atypischen Epithelwucherung. „Sobald die wachsenden Epithelmassen ihre physiologischen Grenzen durchbrechen, sobald sie schrankenlos durch verschiedene Gewebe zerstörend hindurchwuchern, wird die Bezeichnung Karzinom passend.“ (Kitt 3, S. 552.)

Bevor aber dieses Extrem erreicht ist, sind Wachstumsstadien vorhanden, die also nicht Karzinom genannt werden dürfen.

Wir denken dabei an folgende Begriffe:

Fibroepithelialer Tumor. Man hat zwar diese pathologische Gewebsart als entstanden gedacht aus einem doppelten gemischten Geschwulstkeim (isolierte Epithel- und isolierte Bindegewebszelle). Doch gibt es Übergangsformen vom Karzinom, dem schrankenlosen Weiterwuchern und den fibroepithelialen Tumoren, die oft schwer zu klassieren sind. Unter die fibroepithelialen Tumoren gehören u. a. Adenome, Zysten, maligne Adenome, Adeno-Karzinome.

Ribbert nennt die Geschwülste, die in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen, fibroepitheliale (1, S. 348). Wenn das Epithel aber den eigentlichen Geschwulstbestandteil ausmacht, selbständig wächst und allein die Ausbreitung der Neubildung besorgt, dann spricht Ribbert (1, S. 349) von einem Karzinom. Im Gegensatz dazu charakterisiert Ribbert den szirrhösen Krebs wie folgt: Auch das Bindegewebe kann eine einigermassen charakteristische Umwandlung erfahren. Es kann nämlich einen narbigen Charakter annehmen. „Statt der zellig infiltrierten oder an fixen Elementen relativ reichen Interstitien finden wir ein kernarmes, dickfaseriges, aus mehr oder weniger homogenen, dichtgedrängten, eng durchflochtenen Balken aufgebautes Bindegewebe,

in welchem die Epithelhaufen nur noch klein, die längsgetroffenen Züge nur noch schmal sind. Sie bestehen oft nur noch aus einer Zellreihe, in der ausserdem die einzelnen Epithelien komprimiert sind. So gehen sie allmählich ganz zugrunde. Das narbige Bindegewebe überwiegt bei weitem, die Epithelien treten in ihrer reduzierten Form mehr und mehr zurück und verschwinden schliesslich ganz. Durch diese Veränderungen wird der Tumor sehr hart, vor allem in seinen zentralen, ältesten Teilen, während am Rande noch epithelhaltige jüngere Partien vorhanden sind. Wir nennen diese Krebsform Szirrus.“ (Ribbert 1, S. 483.)

Aus diesem Zitat darf man zweifellos berechtigterweise auch ein „gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis“ sehen, gleich wie beim fibroepithelialen Tumor nach der Definition desselben Autors (siehe oben).

Die soeben kurz umschriebenen Übergänge vom Gewebekampf zwischen Epithel und Bindegewebe, die, wie oben erwähnt, vom spurlosen Verschwinden bis zum vermutlich am schnellsten wachsenden Carcinoma medullare z. B. des Magens wir uns schwankend vorstellen, sollen nun hier im Sinne unserer Hypothese kurz charakterisiert werden. Ich betone aber, dass es sich dabei mehr um Schlussfolgerungen zum Zweck der Ergänzung der Hypothese handelt als um gewagte Behauptungen.

Man denke sich die im Verlauf der Abhandlung mehrfach genannten und benannten Bedingungen wirksam, die einander gleich Komponenten mit variierenden Intensitätsgraden und Quantitätsgraden — zwei Begriffe, die auseinanderzuhalten sind — beeinflussen und schliesslich eine Resultante ergeben, das Schlussresultat, welches letzteres eigentlich erst im Tod ein bleibendes ist und im Leben nur eine Phase des Werdens darstellt, sich also stetig mehr oder weniger stark verändert.

Auch ohne Keimisolierung können Gewebewucherungen, sowohl des Bindegewebes wie des Epithels, eintreten, die sich ebenfalls als Störungen des Gleichgewichtes im Gewebekampf betrachten lassen, z. B. bei vielen Entzündungen, die vorübergehend und sich zurückbildend oder bleibend mit Gewebswucherung einhergehen; doch das sind keine Tumoren, denn das Gleichgewicht im Gewebekampf stellt sich wieder her oder das Gleichgewicht bleibt dauernd verschoben, bleibt aber innerhalb des normalen Zellverbandes, auch wenn die Wucherung über die physiologischen Grenzen hinausgegangen ist und pathologisch zu nennen ist (Gewebsverdickungen, Hypertrophien). Auch innerhalb dieses dem Einfluss des Gesamtorganismus unterstellten Gebietes sind Variationen möglich:

Stärkeres oder schwächeres Wachstum und resultierende Verdickung des Bindegewebes oder des Epithels, z. B. gerade die Versuche B. Fischers oder interstitielle Entzündung mit Induration.

Ein anderer Fall: Die Keimisolierung findet wirklich statt und der Gewebekampf zwischen isolierter Zelle und dem organischen Nachbargewebe wird nicht so bald zugunsten des Organismus entschieden. (Wir führen hier gleichzeitig die denkmöglichen Ausgänge der Keimisolierung weiter, die wir Seite 597 und vorher besprochen haben.)

Die isolierte Epithelzelle — sagen wir von jetzt ab auch Krebskeim — vermag sich Nahrung zu verschaffen, gegen die Angriffe der Organgewebiszellen und Körpersäfte zu verteidigen und lebens- und fortpflanzungsfähig zu erhalten, so ist in jedem Moment des Vegetierens des Krebskeimes es möglich, von der einen oder andern Bedingung auf Sein oder Nichtsein beeinflusst zu werden. Vielleicht vermag auch die autogene Nervenregeneration Bethes Einfluss auf die isolierte Zelle zu bekommen oder die isolierte Zelle klebt an einer organischen Gewebzelle an und gegenseitige direkte Beeinflussung der „Teile unter sich“ vermag wiederum wirksam zu werden. *) Resultat dieser Denkmöglichkeit: Die isolierte Zelle ist nicht mehr isoliert oder falls sich letztere inzwischen als Geschwulstkeim zu vermehren vermöchte, wird der Tumor wiederum unter den Einfluss des Organismus gestellt. Der Tumor wächst nicht mehr weiter und bleibt gleich gross (1. Fall); oder er bildet sich wiederum zurück und vermag zu schwinden, gar zu verschwinden. Zu demselben Resultat müsste man kommen, falls der isolierten Zelle die Lebens- und Fortpflanzungsfähigkeit schwinden würde und keine genügend lebenskräftige Tochterzellen mehr zu erzeugen vermöchte oder die im Verlauf des Kampfes infolge erschwerter Existenzbedingungen nicht zu genügender Lebenskraft zu kommen vermöchten — vergleichsweise dem alternden Organismus. **) Es käme eben darauf an, in welchem Alter die Zelle, der Geschwulstkeim, isoliert und zum Wachstum gekommen wäre. Dies eine neue Bedingung mit zahlreichen Variationen. Als

*) Möglicherweise spielt hier die innere^{er} Sekretion mit.

**) Man unterscheidet bekanntlich bei den Zellen, wie schon früher betont, verschiedene Altersstadien der Zelle: der Jugend, der steigenden Lebensenergie, ferner der höchsten Lebensenergie und der sinkenden Lebensenergie, des Alterns (Ellenberger-Scheunert, S. 17). Vgl. auch „embryonale und^{er} differenzierte Zellen“.

schliesslich pathologisch-anatomisch denkmöglich sichtbares Resultat: Ein benigner kleinerer oder grösserer Tumor der Epithelzelle: Papillom, Adenom. *)

Ein weiterer Fall: Der Szirrhus. Das Verhältnis des prozentualen epithelialen und bindegewebigen Anteils schwankt stark, so dass es zahlreiche szirrhöse Formen gibt. In der von Ribbert gegebenen Beschreibung ist der bindegewebige Anteil weit überwiegend und grenzt an Narbengewebe, das vom harten Fibrom (Fibroma durum) nicht sehr weit entfernt ist. Vgl. auch die von Guillebeau (2) zitierten sieben Fälle von Uteruskrebs. Welchen Bau und welche Eigenschaften hatten in diesem Fall die isolierte Epithelzelle (der Krebskeim) und seine Tochterzellen und andererseits das reagierende organische, zum Zweck der Selbsthilfe entzündlich wuchernde Bindegewebe? Welche Bedingungen — wir greifen nur die wichtigsten Einflüsse heraus — waren zugegen? Aus verschiedenen denkmöglichen Kombinationen nehmen wir beispielsweise die folgende:

Die Keimisolierung erfolgte in einem Zustand, wo der Organismus noch ziemlich lebenskräftig war, d. h. lebenskräftige Einzelzellen besass, insbesondere also auch die isolierte Epithelzelle; das Nachbargewebe und die bekämpfenden Körpersäfte waren ihr wenn auch nicht überlegen in Lebenskraft, so doch auch nicht unterlegen, so wie der Unterschied in der Lebenskraft überhaupt nicht gross sein wird — im Moment der Keimisolierung und kurz nachher. Die sich bekämpfenden Teile — Krebskeim und Organgewebe — sind in ihren Mitteln ziemlich gleich, der Kampf geht weiter, schwankt, aber neigt sich nicht zugunsten des einen oder andern Partners. Der Ernährungsanschluss für den Krebskeim wird mehr und mehr gesichert, er vermag ferner durch die kreisenden Körpersäfte nicht fortgeschwemmt und nicht vernichtet zu werden, er vermag sich an seine neuen, zwar ausser der Isolierung anfänglich nur wenig geänderten Verhältnisse (Nahrung, Ausbleiben des Einflusses

*) . . . Die malignen Adenome behalten den Bau, den sie hatten, als sie noch ungefährlich waren oder anders ausgedrückt, den Bau, den die gutartigen Adenome besitzen. Sie bestehen also jederzeit aus Epithelien und dem organisch dazugehörenden Gefässsystem bzw. gefässhaltigen Bindegewebe, ihre Epithelien sind nicht, wie im Karzinom, selbständig (Ribbert 1, S. 458). Die Malignität des malignen Adenoms besteht also in der Möglichkeit der Metastasenbildung. Über das Adenokarzinom, Adenoma malignum, s. unten (Kaufmann, Ribbert S. 477). In unserer Reihe der Gewebsentwicklung und Geschwulstentwicklung hinauf zum Extrem des schrankenlosen Karzinoms käme dem Namen nach wenigstens

der Nervenendigung und der direkten Beeinflussung durch seine ehemaligen Nachbarzellen im normalen Zellverband) anzupassen, er vermag ferner die für ihn lebensgefährlichen Einflüsse des entzündlich wuchernden Bindegewebes, der Phagozytose, der beiderseitigen Stoffwechselprodukte von sich abzuwehren, ihnen zu widerstehen und er vermag sich schliesslich fortzupflanzen. Doch die genannten Abwehrmittel des Organismus hemmen ihn gleichwohl, besonders in der Fortpflanzung (vielleicht infolge Erhöhung des Gewebedruckes), und so vermag kein Gewebe — abwehrendes, organisches Bindegewebe einerseits und angreifendes, wucherndes Geschwulstgewebe andererseits — die Oberhand zu gewinnen, obschon der Kampf weitergeht und als Resultat neue Epithelien, neues Fasergewebe bildet. Mit steigender und sinkender Widerstandskraft des Organismus bzw. des lokalen Zellgewebes und dementsprechend sich verbessernden und verschlechternden Ernährungsbedingungen und Verhältnissen des hemmenden Gewebsgedruckes wächst der Sziirhus schneller oder langsamer und nimmt verschiedene Formen an. Ausdehnung und Fortschreiten des infiltrierenden Wachstums der Epithelstränge hängt mit der Weite der Interzellularlücken und der Lymphbahnen zusammen und mit der Zellgewebslockerung und der Widerstandsfähigkeit der vom Tumor angegriffenen, anzufressenden Einzelzellen.

Nun noch als letzter Fall der Gallertkrebs.

Er verleiht dem Tumor eine weiche und transparente Beschaffenheit, die von der Schleimproduktion der Epithelien herrührt. „Solange die Schleimproduktion sich in mässigen Grenzen hält, kann man die Epithelien noch gut nachweisen, bei massenhafter Anhäufung aber gehen die Zellen mehr und mehr zugrunde und verschwinden schliesslich ganz. Der Krebs nimmt durch diese Vorgänge ein glasig durchscheinendes, schleimiges, gallertiges, colloides Aussehen an.“ (Ribbert 1, S. 481.) „Sehr grosse Karzinome können ganz aus glasig durchscheinendem Gewebe bestehen, in dem man aber das Bindegewebegerüst noch an der Gegenwart eines feinen oder gröberen weissen Netzwerkes erkennen kann. (Gallertkrebs sind im Darmkanal besonders häufig.“ (Ribbert 1, S. 468.)

Die Umstände, die bei einem derartigen Wachstum nach

das maligne Adenom und das Adenokarzinom; doch liegen beide Formen ausserhalb der von uns gedachten Reihe: „So ist die Malignität des Adenoms nicht die Folge eines von den normalen Organen prinzipiell abweichenden Baues, sondern lediglich das Ergebnis davon, dass die Tumoren bei ihrer dauernden Vergrösserung und ihrer räumlichen Beziehung zu den Venen schliesslich einmal an diese heran- und in sie hineingelangen“.

unserer Hypothese vorhanden gewesen sein müssen, sind nach obigen Ausführungen nun unschwer zusammenzustellen. Die anfangs ziemlich gleichen Lebenskräfte und Lebensbedingungen haben sich nach und nach ganz und überwiegend zugunsten der Epithelzellen verändert, so dass der Gewebekampf ein ungleicher geworden ist, der Organismus also nur geringen oder keinen Widerstand mehr zu leisten vermag. Dass die Gallertkrebsse gern in höherem Masse fettig und kolloid degenerieren als der Szirrhus, stellt keinen Widerspruch dar. Man könnte nämlich annehmen, dass bei dem lebhaften Wachstum und der grösseren Lebensenergie des Krebskeimes gegenüber dem Organgewebe auch bei letzterem eine grössere Lebens- und Widerstandskraft vorhanden sei. Dies sei ein Grund dafür, dass sie weniger schnell degenerieren würden, was nach obigem Zitat der Fall sei. Die Sekretion und die Anhäufung der eigenen Stoffwechselprodukte schädigen aber die schleimproduzierenden Epithelien in vermehrter Masse.

Damit kommen wir zu den Degenerationserscheinungen und zu der Physiologie der Krebsepithelien überhaupt, die so nahe an die normale Physiologie des Epithelgewebes heranreicht. Wir berühren damit gleichzeitig die Frage der Entdifferenzierung und im weiteren Fortschreiten dieses Vorganges die Degeneration, deren Ursachen wir mit unserer Hypothese verbinden möchten.

Wir können uns hier nun kürzer fassen im Hinblick auf das Vorausgegangene. Wir betrachten zunächst die Frage, wieso aber die Krebsepithelien, die doch von der Keimisolierung an nach unserer Hypothese der normalen nervösen Funktionsreize entbehren, doch noch nahezu normale Funktion und Sekretion leisten können, wenigstens in den Anfängen, also vor dem Beginn der Degeneration.

„Es hat einmal die Anschauung geherrscht, dass die Karzinomzellen keine Funktion hätten, abgesehen von dem zu ihrer Erhaltung notwendigen Stoffwechsel... Vielmehr kann man sehen, dass die Karzinomzellen vielfach noch die Funktion ihrer Mutterzellen haben. In manchen Krebsen des Darmes wird Schleim produziert, in solchen der Mamma Milch, in solchen der Leber Galle. Auch sind Fälle beobachtet worden, wo das ganze Pankreas in Karzinom umgewandelt war und dennoch kein Diabetes entstand, oder in dem eine krebsige Umwandlung der Nebenniere keinen Addison entstehen liess, oder eine krebsige Umwandlung der Schilddrüse kein Myxoedem. Ja, hier ist sogar ein Fall bekannt, der von Eiselsberg beobachtet wurde, dass nach Exstirpation eines solchen Tumors ein Myxoedem sich entwickelte, dagegen nach

der Entwicklung einer Metastase das Myxoedem sich spontan zurückbildete. Dass also den Karzinomzellen eine Funktion zukommt, die unter Umständen derjenigen des Muttergewebes analog ist, unterliegt keinem Zweifel. Ganz offenbar aber weicht diese Funktion um so mehr von derjenigen der normalen Gewebe ab, je mehr sich die Form der Zellen von dieser entfernt, und es gehört daher zum Wesen der Karzinombildung, dass die Funktion der Zellen sich um so mehr ändert, je mehr die Zellen von dem Muttergewebe abweichen. Diese Abweichung ist durchaus in der Form einer Entdifferenzierung zu denken. Die Zellen verlieren nicht nur an ihrer spezifischen Gestalt, sondern auch an ihrer spezifischen Funktion und nähern sich immer mehr der indifferenten kugeligen Zelle ohne nachweisbare spezifische Funktion, so dass schliesslich von allen Geweben aus gleichartige Karzinome mit stark entdifferenzierten Zellen zustande kommen können.“ (v. Hansemann 1, Seite 138. *)

Man vergleiche dieses Zitat mit unsern obigen Ausführungen über Differenzierung und Entdifferenzierung (S. 532 ff.). Beim Vergleich der Funktion, speziell Sekretion der Krebszellen und normaler Epithelien, kann man sich auch eine Änderung in der Tätigkeit (Sekretion) denken. Statt Milch, Magensaft, Adrenalin, Thyreoidin usw. liefern die Krebszellen vielleicht ein Sekret, das vom Sekret ihrer normalen Mutterzellen sich durch Isomerie usw. unterscheidet. Vielleicht enthält dann ihr Sekret Toxine, die auf das nachbarliche subepitheliale Bindegewebe wirken und Entzündung veranlassen.

Nach Ribbert brachte v. Hansemann die Entdifferenzierung mit den in Karzinomen häufig anzutreffenden asymmetrischen Mitosen in Zusammenhang (vgl. S. 564). Nun ist aber bei der Mitosis, ganz allgemein zoologisch gesprochen, „der erste auf die Bildung von Tochterkernen hinzielende Schritt der Karyokinese die Teilung der Chromosomen . . . Die Teilung ist eine genaue Halbierung. (NB. beim Karzinom also im Gegensatz „häufig“ asymmetrisch.) . . . Die untereinander gleichen

*) v. Hansemann fährt hier fort: „Das ist aber nicht das einzige, was das Wesen der Karzinomzellen ausmacht, sondern dasjenige, was sie nun geradezu zu einer bösartigen Wirkung veranlasst, besteht in der Fähigkeit, die sie annehmen, überall im Körper existieren zu können“. Wie diese als charakteristisch bezeichnete Eigenschaft entstanden gedacht wird, haben wir früher beschrieben. (Herabsetzung der Widerstandskraft des Organismus, manchmal auch nur lokal; geringe biochemische Differenz zwischen Zellgewebe und Krebskeim; allmähliches Obsiegen der Lebenskraft der isolierten Zelle über das Nachbargewebe bei gleichzeitiger Anpassung an die neugeschaffenen Verhältnisse. Isolirtes Weiterleben der Epithelzelle von der Isolierung an, ähnlich dem Samenkorn im Saatfeld.)

Spaltprodukte eines Mutterchromosoms, die Tochterchromosomen, rücken unter dem richtenden Einfluss der Spindelfasern nach entgegengesetzten Polen des Kernes . . . Die Halbierung der regellos verteilten Chromatinmasse bei der direkten Teilung ist eine relativ rohe Einrichtung im Vergleich zu den komplizierten Vorgängen, welche in der Bildung und Teilung der Chromosomen gegeben sind. Dieselben werden verständlich, wenn wir das Chromatin als die die Zellvorgänge bestimmende und die Vererbung vermittelnde Substanz deuten“ (Hertwig, S. 58). Wir wollen beachten und es betonen, dass Chromosomen nicht nur im Eikern und dem Spermakern vorkommen, sondern auch in den Körperzellen, den somatischen Zellen, im Gegensatz zu den Geschlechtszellen. Besteht nicht ein Recht, den Chromosomen der Somazellen ebensolche Funktionen — trotz wichtiger Unterschiede — zuzuschreiben wie den Chromosomen der Geschlechtszellen? Bejahen wir diese Frage, so werden wir auch diese Frage mit Ja beantworten müssen, dass die isolierte Epithelzelle, die zum Krebskeim geworden ist, auch die oder einen gewissen Teil von Eigenschaften von ihrer Mutterepithelzelle, die im normalen Verband verblieben ist, ererbt hat. Dies die Erklärung zu den von Hansemann oben zitierten eigenartigen Eigenschaften der Karzinomzellen. Dies ist nun eine Meinungsäußerung, für die ich keine weiteren Beweismittel als die obigen Andeutungen für heute vorzubringen vermag, die ich trotzdem nicht unerwähnt lassen wollte.

Es ist dies eine Frage, die mir Beachtung zu verdienen scheint, nicht nur für die Kenntnis des Karzinoms, sondern für die Vererbungslehre überhaupt. In weiterer Überlegung dieser Frage, der wir hier nicht weiter nachgehen können, weil abseits führend, denken wir an die Semonsche Hypothese, um uns ein Bild zu machen von der Art und Weise, wie sich Funktionen als Eigenschaften von der Mutterzelle auf die Tochterzelle zu übertragen vermögen. Wir wenden die Semonsche Hypothese vergleichsweise auf die sich aktiv (durch aktive Bewegung) oder wohl weit häufiger sich passiv isolierende Epithelzelle an, die zum Krebskeim zu werden vermag (durch Vermehrung der ihm eigenen Lebenskräfte infolge günstig zusammenspielender Bedingungen: Jugend, günstige Ernährungsverhältnisse des Krebskeimes, Zellockerung und Verminderung der Lebens- und Widerstandskraft des benachbarten organischen Zellgewebes u. a.).

„Semon nimmt (wie Roux 1881) an, dass die lebende Substanz *) durch eine Reizwirkung in einen Zustand versetzt wird, in welchem sie leichter als vorher auf den Reiz reagiert. Er bildete diese Annahme zu einer wichtigen Theorie aus. Diese Einwirkung nennt er engraphische (einritzen, kratzen) Wirkung, die durch sie hervorgerufene Veränderung in der lebenden Substanz ist das Engramm (das Eingekratzte, Eingeschriebene) des betreffenden Reizes. **) Jene Erscheinungen, welche aus dem Vorhandensein eines bestimmten Engramms oder einer Summe von Engrammen in der lebenden Substanz resultieren, sind „mnemische Erscheinungen“ (***) und die Fähigkeit des Organismus [NB. der Mutterepithelzelle] zu dieser Reaktionsart ist: Mneme. Durch sie wird die lebende Substanz befähigt, nicht nur leichter auf die betreffenden Reizeinwirkungen zu reagieren, sondern sie reagiert eventuell auch so auf andere Faktoren als diese Reize. †) Diese Hervorrufung des Erregungszustandes wird als Ekphorie (das Heraustragen) bezeichnet. Semon ist nun der Meinung, dass die morphogenetischen Vorgänge den Charakter mnemischer Erscheinungen besitzen: Wird das Initialengramm aktiviert, so verläuft die weitere Entwicklung unter der sukzessiven ekphorischen Einwirkung von Reizen, welche wenigstens einen Bruchteil ehemaliger engraphischer Reize darstellen, durch die die Vorfahren der betreffenden Generation beeinflusst wurden. Der gesamte ererbte Engrammschatz ist in jeder Zelle enthalten. (Roux 5, Terminologie, S. 375.)

Auch in unserer Mutterepithelzelle ist der gesamte Engrammschatz enthalten, d. h. die Summe aller seiner Eigenschaften, die sie auch ererbt und durch eigene Funktion etwas variiert, im allgemeinen aber erhalten und vermehrt hat. Bei der Vererbung aber waren die Chromosomen nach obigem Zitat tätig, und unsere Mutterepithelzelle hat ihren Grundstock von Eigenschaften, wozu wir also auch die Eigenschaft und die Eigenart ihrer Funktion rechnen, als Tochterzelle durch die Chromosomen von ihrer Mutterepithelzelle erhalten. Sollte dieser Grundstock von typischen Eigenschaften, der durch Tausende und Abertausende von Epithelzellvorfahren heran- und heraufgezüchtet worden ist, auf einmal bei der Mitosis der isolierten Epithelzelle (dem Krebskeim) verloren gehen? Kaum denkbar. So stellen

*) In unserm Fall die Mutterzelle des Krebskeimes, die im normalen organischen Verband verblieben ist und normale Nervenreize empfängt, die sie zur normalen Funktion immer und immer wieder veranlassen.

**) Die Nervenfunktion als normaler Funktionsreiz schreibt also in der normal gereizten und daraufhin normal funktionierenden Mutterepithelzelle bzw. in ihrer lebenden Substanz Engramme ein.

***) In unserer Mutterepithelzelle die ganz allmählich typisch werdende spezifische Funktion (Produktion, Sekretion).

†) Nicht nur normale Nervenreize vermögen die Mutterepithelzelle zur Reaktion und Funktion zu veranlassen; auch auf andere Faktoren reagiert sie eventuell so.

wir uns eingedenk des Chromatins als Vererbungsträger mit Hilfe der Semonschen Hypothese vor, wieso auch Karzinomzellen sich den normalen Epithelzellen ihres Mutterbodens so ähnlich und so gleichartig verhalten können. Wir können uns ferner denken, dass eine gestörte asymmetrische Mitose zu atypischen Epithelien und atypischer Funktion führen und es schliesslich zu Entdifferenzierung kommen muss.

Da aber der normale funktionelle Nervenreiz seine immerwährenden Einflüsse einstellt, so werden die ererbten Eigenschaften nicht mehr geübt; die Erhaltungsfunktion hört auf, es tritt Entdifferenzierung ein und schliesslich vermag es zur Degeneration zu kommen, eben weil das blosse Dahinvegetieren (Ernährung und Fortpflanzung) den normalen Bau und die normale Funktion nicht länger zu erhalten vermag, als der Grundstock von typischen Eigenschaften in den Karzinom-epithelien hinreicht. Wir könnten also gewissermassen in den Karzinomzellen beobachten, wie stark und in welcher Menge die ererbten Eigenschaften sich zu erhalten vermögen ohne die durch normale nervöse Einflüsse veranlasste Selbsterhaltungsfunktion.

In diesem Licht betrachtet, erscheint das Karzinom, und nach Ribbert die Geschwülste überhaupt, als wertvoll für das Studium eines speziellen Gebietes der Vererbung somatischer Eigenschaften.

Weiter auf die Eigenschaften des Karzinoms trete ich nicht ein. Ich glaube die Darstellung der Hypothese zu Ende geführt zu haben. Wir treten nun noch kurz und nur andeutungsweise auf die ätiologischen Momente ein, die bei Ribbert, Kitt u. a. O. zusammengestellt sind. Nur kurz, weil der Leser die Hypothese nun selbst an ihm persönlich oder aus der Literatur bekannten Fällen zu überprüfen vermag und weil ich diese Betrachtungen nicht vorwegnehmen, sondern dazu anregen möchte.

III. Teil.

1. Einige Beispiele aus der Ätiologie des Karzinoms.

„In sehr vielen Fällen können wir etwas Sicheres über die Ätiologie nicht aussagen. Bei den häufigen Gesichtskarzinomen ist ein bestimmtes entzündungserregendes Moment nicht bekannt. Sie entwickeln sich aus kleinen, mit Schichten verhornten Epithels bedeckten Stellen. Es ist aber möglich, dass die, vielleicht wegen mangelnder Reinlichkeit, sich ansammelnden und zersetzenden

Hornmassen oder dass die überreichlich gebildeten Talgdrüsenprodukte entzündungserregend wirken. Auffallend ist es immerhin, dass diese Karzinome gern auf seborrhoischen Stellen entstehen.

Im übrigen sind ja von jeher die verschiedenartigsten äusseren Einwirkungen mit mehr oder weniger Recht für die Karzinome verantwortlich gemacht worden. Man sieht Krebse entstehen nach Irritation der Haut durch Russ (Schoinsteinfegerkrebs), durch Teerprodukte (Paraffinkrebs), durch Verbrennungen, durch geschwürige Prozesse, wie Unterschenkelgeschwüre, Fistelgänge, Magengeschwüre, durch Lupus tubercularis und erythematodes, man führt gern die Lippenkrebsse auf den Einfluss des Tabaks oder die mechanischen Reizungen der Pfeife, die Zungenkrebsse auf Verletzungen durch kariöse Zähne, die Mundkarzinome überhaupt auf die durch Tabak, Alkohol, Syphilis, hervorgerufene Psoriasis buccalis und linguae, die Ösophaguskarzinome auf die Reizung der Schleimhaut an festeren und vorragenden Stellen (Bifurkation, deformierte Wirbelsäule), die Gallenblasenkarzinome auf die Einwirkung der Gallensteine, einzelne Leberkrebsse auf die Einwirkung des Distomum, die Blasenkarzinome auf chronische Zystitis u. a. bei Bilharziakrankheit, die Mammakrebsse auf entzündliche Indurationen zurück usw. Der ätiologische Zusammenhang ist zwar oft nicht genügend begründet, aber im ganzen wird man doch ein kausales Verhältnis von Entzündung und Karzinom nicht in Abrede stellen wollen.“ (Es ist fraglich, ob die Parasiten auch nur eine indirekte Wirkung hätten und nur insofern in dem Sinne, als die grundlegende Entzündung möglicherweise besonders oft durch bestimmte Erreger bedingt würde.) Ribbert 1, S. 568 ff.

„A. Sticker hat mehrere Beobachtungen vermerkt, welche einen ursächlichen Zusammenhang der Karzinomentwicklung mit äusseren Einwirkungen nahelegen, z. B. die Entstehung von Hautkrebs beim Rinde nach Anbringung eines Brandzeichens (Mac Fadyean) und am Unterkinn beim Schweine nach Hautschürfungen (Eggeling). Vielleicht hat auch die Häufigkeit der Afterkrebsse bei Hunden mit äusseren Insulten (wenn die Tiere den After auf der Erde reiben, sog. Schlittenfahren) einen Zusammenhang.“ (Kitt 1, Seite 398.)

Nun durchgehen wir kurz die denkmöglichen Vorgänge der Keimisolation in einigen verschiedenen Fällen, welche die Literatur als ätiologisch wichtig meldet.

Nach Verbrennungen (auf Brandzeichen; Kitt 1, S. 398): Die Interzellulärsubstanz gerinnt in gewisser Tiefe, ohne die Einzelzellen selbst ganz abzutöten, unter der Einwirkung der Hitze. Hinzutretendes Juckgefühl und Reiben, vielleicht auch nur durch „Zufälligkeiten“, vermag keimisolierend zu wirken.

Der Afterkrebs des Hundes: Die Analbeutel und Analdrüsen unterliegen oft Entzündungen, die Reizzustände hervorrufen. Sogenanntes Schlittenfahren der Hunde veranlasst Kratzen und Keimisolation der gelockerten Gewebe.

Das Pyloruskarzinom beim Menschen ist häufig. Die Physiologie der Verdauung, speziell des Magens, verlangt gutes Kauen. *) Schlecht gekaute Speisen werden im Magen ungenügend verdaut. Ein Versuch bestätigte mir diese Tatsache: Im künstlichen Verdauungsprozess in vitro (mit Pepsin und Salzsäure nach Angaben Ellenberger-Scheunert, S. 305, Pepsin und seine Wirkung, Herstellung künstlichen Magensaftes, und der Pharmacopoea Helvetica quarta, S. 333, Pepsinum) wird schlecht gekaute (nur mit der Zunge gepresste) Brotkruste und Käse in Erbsengröße nur an den Kanten digeriert, im Innern der Partikel dagegen nicht, die im Gegenteil beim Zerreiben zwischen zwei Fingern ein rauhes Gefühl hervorrufen. Bei genau gleicher Behandlung wird von feingekautem Brot und Käse etwa die Hälfte in einer Stunde in einen feinen, weissen, flockigen Niederschlag verwandelt, der Rest digeriert weiter. Feine Wurst löst sich fast sofort im künstlichen Magensaft auf. Schlechtes Kauen also verursacht Kratzen durch die zu groben und harten Nahrungspartikel (Brot, Käse, krustige Speisen) im Ösophagus und im Pylorus bei längerer Fortdauer des schlechten Kauens Kratzen des Pylorus, denn der Mageninhalt wird nach beendigtem Verdauungsprozess mit ziemlicher Kraft in das Duodenum hinübergespritzt.

Die Bewegungen des höher als der Magenkörper gelegenen, also nicht ohne weiteres entleerbaren Pylorusteiles treten als kräftige, peristaltische Bewegungen mit stellenweisen tiefen Einschnürungen auf, die, pyloruswärts fortschreitend, ungemein regelmässig ablaufen und kurz nach der Nahrungsaufnahme einsetzen. Sie treiben den genügend verflüssigten und verdauten Anteil des Mageninhaltes (Chymus) unter einem so erheblichen, oft über 100 mm Hg betragenden Druck nach dem Duodenum, dass dieser oft weit in dasselbe gespritzt wird. Inzwischen durchmischen, zerkleinern und durchkneten sie den Inhalt bei geschlossenem Pylorus. (Ellenberger-Scheunert, S. 282.)

*) Es ist ein interessantes Thema, neben dem Einfluss der Vererbung der funktionellen Anpassung der Zähne bei den Tieren und beim Menschen vergleichend nachzugehen. Die Zellunterernährung und der chronische Zelhunger der Dentinzellen führen auch zur Schwächung ihrer Widerstandskraft und unterliegt Schädigungen durch die Zahnauflagerungen und deren Zersetzungsprodukte viel leichter. Die beste Zahnpflege ist kräftiges Kauen, denn dadurch wird Blut und Nahrung „herbeigepumpt“, denn die Zähne sitzen nicht absolut unbeweglich. Man vergleiche die Zähne bei Mensch und Tier. Gut gekochte, breiige, weiche Speisen helfen weniger dem Magen als den Zähnen verdauen; den Zähnen aber wird in nicht zu unterschätzender Weise geschadet durch ungenügende, selbsterhaltend wirkende Funktion.

Wenn wir an die im Pylorus fortschreitende wellenförmige peristaltische Bewegung denken, so wird uns die Unterscheidung Försters der Magenkarzinome in ring- oder gürtelförmige, wandständige oder flächenhaft infiltrierte Karzinome besonders interessieren (Ewald, S. 5). Zum Zweck der Vorstellung des Vorganges der Keimisolierung am Pylorus denke man an den histologischen Bau desselben und man lasse den Mageninhalt und mitunter zu grobe, harte Partikel in diesem Bild über die sich kontrahierende und sich in Falten legende Pylorusschleimhaut hinübergleiten bzw. hinüberpressen.

Die pathologische Anatomie des Menschen meldet die Darmflexuren und das Rektum als Lieblingssitz des Karzinoms.

„Darmkrebse finden sich am häufigsten im Rektum, sowie an der Flexura iliaca, Fl. lienalis, Fl. hepatica coli und im Coecum... Im Dünndarm sind Karzinome selten.“ (Ziegler, Bd. II, S. 559.)

Lang dauernde Verstopfung führt zur Eindickung des Darminhaltes, und an den engsten Stellen, den Flexuren, wo der festgewordene Darminhalt eine neue Richtung, in einer Ecke, einschlagen soll, kommt es am leichtesten zu Kratzen, Schürfen und zu entzündlichen Zuständen, gefördert durch die im Darm enthaltenen chemischen Schädlichkeiten, und im späteren Verlauf endlich sind Zellockerung und Keimisolierung möglich. — Magen- und Darmkarzinome bei den Tieren kommen vor, aber sind selten, relativ am häufigsten in den Vormägen des Rindes (Hutyra-Marek, Bd. 2, S. 328).

Bei Karzinomen der Mammae, wo entzündliche Zustände gern eintreten und wo schon physiologischerweise Zellen abgeschieden werden sollen (s. S. 518), kommt Quetschung als keimisolierendes Moment mit in Betracht. Druck dehnt sich in flüssigen und in ähnlicher Weise auch in festweichen Körpern und Geweben gleichmässig aus; die im Kreise um ein Drüsenlumen angeordneten Epithelzellen, die leicht ihre Form ändern und manchmal nur mit kleiner Basis auf der Unterlage festgewachsen sind, können bei geeigneter Druckwirkung eine lebensfähige Einzelzelle ausquetschen und ischieren. Die Mammatumoren beim Hund betreffen gerne die hintern abdominalen Drüsen und weniger die der Brust; an Stellen also, wo Nagen, Kratzen und Quetschen mit Zähnen und Nase leichter möglich ist.

Ribbert nennt die Gesichtskarzinome des Menschen besonders häufig. Beim Hund nennt Müller (S. 545) als Prädispositionsstellen für Karzinom Kopf (Ohren, Augenlider, Backen), Rücken, Schwanz, After, Skrotum, Präputium usw.

Beim Pferd werden Karzinome der Harnblase genannt. Kitt (2) bringt eine Abbildung (Bd. II, S. 549, Fig. 169), wo das Karzinom am Trigonum vesicae aufsitzt. Blasenkatarrhe sind nichts seltenes. Auch Blasenepithelien gehen im Harn mitunter ab. Am Trigonum vesicae sitzt ein Ringfasermuskel (Sphincter vesicae), der das Trigonum leicht in Falten legt. Tritt in der Harnblase chronischer Blasenkatarrh ein, der zu Zellockerung führt, so kann die Faltenbildung am Trigonum beim Harnlassen, das bei Blasenkatarrh infolge Reizzustandes vermehrt ist, auch einmal zu Keimisolierung führen.

Die Übergangsstellen von Haut zu Schleimhäuten sind bei den Tieren relativ häufig Sitz von Neubildungen. Dort finden sich in der Regel auch Sekretionen und Exkretionen und dann und wann Stagnieren und Zersetzen derartiger Sekrete und Exkrete. Dadurch bewirkte Reizzustände veranlassen Nagen und Reiben, und diese mechanischen Insulte vermögen nach genügender Zellockerung keimisolierend zu wirken.

Guillebeau fand von sechs von ihm bei Kühen beobachteten Fällen fünf zum Kankroid des Zervix und nur einen zum Krebs des Uteruskörpers gehörend. „Zur typischen Ausbildung kommt das Leiden aber namentlich in Beständen, in denen ohne Beziehung eines Tierarztes, somit ohne Diagnose und Prognose, tierärztlich gepfuscht wird“ (Guillebeau 2, S. 2).

Gaumen- und Lippenkrebs beim Pferd liessen sich auf Reiben und Kratzen mit scharfen Zahnkanten und Zahnsitzen oder mit Lippennagen mit den Zähnen in Zusammenhang bringen, wodurch direkt (Kratzen) oder indirekt (Ausquetschen) und schliesslich einmal nach vorbereitenden Umständen eine Keimisolierung ermöglicht werden könnte.

Diese Andeutungen mögen genügen zur Erläuterung der Hypothese, und ich hoffe, dass sie dem Wahrscheinlichkeitsbeweis der nun genügend dargestellten Denkmöglichkeiten als Illustrationen förderlich waren.

In Anbetracht des hypothetischen Charakters dieser Abhandlung trete ich auf die aus der Schlussfolgerung sich ergebenden prophylaktischen Momente nicht ein. Die Hypothese soll sich erst lebenskräftig erweisen. Übrigens wären im Sinn unserer Hypothese prophylaktische Momente aus der ganzen Abhandlung leicht herauszufinden und könnten schon aus diesem Grund erspart bleiben. Indessen möchte ich doch im Hinblick auf meine entwicklungsmechanische Hypothese der Karzinomgenese mit einem Satz des alten Hippokrates schlies-

sen: „Die Krankheiten befallen uns nicht wie aus heiterem Himmel, sondern sie entwickeln sich allmählich aus kleinen, täglich wider die Gesundheit begangenen Sünden, und erst wenn sie sich angehäuft haben, brechen sie scheinbar plötzlich hervor“.

Literaturverzeichnis.

- Beck, Carl. Über Befunde an Nieren mit gehemmter Entwicklung. Bern. Diss., 1903. Berlin, 1903.
- Biedl, Arthur. Innere Sekretion. Ihre physiologischen Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie. Zwei Teile. 3. Auflage. Berlin und Wien, 1916.
- Boll, Franz. Das Prinzip des Wachstums. Berlin, 1876.
- Bonnet, Robert. Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Berlin, 1907.
- Bossert, Otto. Über Hyperplasie der Hüllen an den Nerven der Haustiere. Diss. Bern, 1910. Berlin, 1910.
- Burrows Montrose T. Culture des tissus d'Embryon de Poulet et spécialement Cultures de Nerfs de Poulet en dehors de l'organisme. Comptes rendus hebdomadaires des Séances et mémoires de la Société de biologie. Année 1910. Tome second. Paris, 1910.
- Carrel Alexis et Burrows Montrose T. La culture des tissus adultes en dehors de l'organisme. Première note. Ebenda.
- Culture de sarcome en dehors de l'organisme. Ebenda.
- Culture „in vitro“ d'un sarcome humain. Ebenda.
- Ellenberger & Günther. Grundriss der vergleichenden Histologie der Haussäugetiere. Berlin, 1908.
- Ellenberger & Scheunert und Mitarbeiter. Lehrbuch der vergleichenden Physiologie der Haussäugetiere. Berlin, 1910.
- Ewald, C. A. Magenkrankheiten. In Eulenburgs Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde. Berlin und Wien, 1906. Bd. IX.
- Fischel, Alfred. Über rückläufige Entwicklung I und II.
- I. Die Rückbildung der transplantierten Augenlinse bei Salamandra macul.
- II. Über Umbildung des Hautepithels bei Urodelenlarven. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen. Bd. XLII. Leipzig, 1916.
- Guillebeau, Alfred. Die Neubildung von Drüsenzellen in der Milchdrüse ist ein wichtiger Vorgang bei der Sekretionstätigkeit dieses Organs. Separatabdruck aus Virchows Archiv f. patholog. Anatom. und Physiol. und f. klin. Medizin, Bd. 221. Berlin, 1916.
- Fälle von Uteruskrebs bei Kühen. Separatabdruck aus dem Schweiz. Archiv f. Tierheilkunde, Jahrgang 1899.
- v. Hansemann. Karzinom. In Eulenburgs Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde. Bd. III. Berlin und Wien, 1908.
- v. Hansemann, D. Bemerkung über die Beziehungen der Bastardierung zur Transplantation. Arch. f. Entw. Mech. Bd. XLII. Leipzig, 1916.
- Hertwig, R. Lehrbuch der Zoologie. Jena, 1907.

- Hutyra u. Marek. Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 2 Bände. Jena, 1910.
- Jolly, J. A propos des communications de MM. Alexis Carrel et Montrose T. Burrows sur la „Culture des tissus“. Comptes rendus hebdomad. des Séances et mémoires de la Société de biologie. Année 1910. Tome second. Paris, 1910.
- Sur la suivie des cellules en dehors de l'organisme. Ebenda.
- Kitt, Th. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. Stuttgart, 1908.
- Lehrbuch der Pathologischen Anatomie der Haustiere. 2 Bände. Stuttgart, 1905.
- Bakterienkunde und pathol. Mikroskopie. Wien, 1908.
- Loeb, Leo. Über das Wachstum des Epithels. Arch. f. Entw. Mech. d. Org. Bd. 13. Leipzig, 1902.
- Marek, J., Lehrbuch der klinischen Diagnostik der inneren Krankheiten der Haustiere. Jena, 1912.
- Müller, G. Die Krankheiten des Hundes. Berlin, 1908.
- Nussbaum, M., Innere Sekretion und Nerveneinfluss. Anatomischer Anzeiger, Bd. 29, 1906.
- Oppel, Albert. Kausal-morphologische Zellenstudien V. Die aktive Epithelbewegung, ein Faktor beim Gestaltungs- und Erhaltungsgeschehen. Arch. f. Entw. Mech. d. Org. Bd. 35, Leipzig, 1913.
- Ribbert, Hugo. Geschwulstlehre für Ärzte und Studierende. Bonn, 1904.
- Ribbert. Über Neubildung von Talgdrüsen. Arch. f. Entw. Mech. Bd. 18. Leipzig, 1904.
- Roux, Wilhelm. Über die Verschiedenheit der Leistungen der deskriptiven und der experimentellen Forschungsmethode. Arch. f. Entw. Mech. d. Org., Bd. 23. Leipzig, 1907.
- Referate zu H. Driesch. Die organischen Regulationen und Curt Herbst, Formative Reize in der tierischen Ontogenese. Arch. f. Entw. Mech., Bd. 13. Leipzig, 1902.
- Anpassungslehre, Histomechanik und Histochemie. Berichtigungen zu R. Thomas gleichnamigem Aufsatz. Sonderabdr. aus Virchows Archiv f. pathol. Anat. und Physiol. und f. klin. Medizin, Bd. 209. 1912.
- Berichtigungen zu den Aufsätzen R. Thomas: Über Histomechanik usw. Ebenda. Band 206. 1911.
- Terminologie der Entwicklungsmechanik der Tiere und Pflanzen. In Verbindung mit C. Correns, Alfred Fischel und E. Küster; herausgegeben von W. Roux. Leipzig, 1912.
- Über kausale und konditionale Weltanschauung und deren Stellung zur Entwicklungsmechanik. Leipzig, 1913.
- Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen. Band I u. II. Leipzig, 1895.
- Rubeli, O. T. Über Polydactylie beim Menschen und bei Tieren. Rektoratsrede. Bern, 1915.
- Schaper, Alfred. Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums. II. Teil: Über zellproliferatorische Wachstumszentren und deren Beziehungen zur Regeneration und Geschwulstbildung. Von A. Schaper und Curt Cohen. Arch. f. Entw. Mech. Bd. 19. Leipzig, 1905.

- Schenkl, G. J. Die fetale Riesenmilch und ihre Beziehungen zur Entwicklungsgeschichte der Niere. Diss. Bern, 1903. Berlin, 1903.
- Schultz, Eugen. Über Reduktionen. I. Über Hungererscheinungen bei *Planaria lactea*. Arch. f. Entw. Mech. Bd. 18. Leipzig, 1904.
- Über das Überleben von Teilen. Beiträge zur Individualitätsfrage. Ebenda. Bd. 35. Leipzig, 1913.
- Über umkehrbare Entwicklungsprozesse und ihre Bedeutung für eine Theorie der Vererbung. Leipzig, 1908.
- von Szüts, Andreas. Beiträge zur Kenntnis der Abhängigkeit der Regeneration vom Zentralnervensystem. Arch. f. Entw. Mech. Bd. 38. Leipzig, 1914.
- Uhlenhuth, Eduard. Die Zellvermehrung in den Hautkulturen von *Rana pipiens*. Ebenda. Bd. 42. Leipzig, 1917.
- Waelsch, Ludwig. Über experimentelle Erzeugung von Epithelwucherungen und Vervielfachungen des Medullarrohres („Polymyelië“) bei Hühnerembryonen. Ebenda. Bd. 38. Leipzig, 1914.
- Über experimentelle Erzeugung von Epithelwucherungen. Ebenda. Bd. 42.
- Wenger, Friedrich. 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.) Schweizer Archiv f. Tierheilkunde, Jahrg. 1916. Zürich, 1916.
- Willies, Otto. Über Rachitis der Kieferknochen, über die Entstehung von Kieferzysten und von intramandibulären Mundhöhlendivertikeln bei Haustieren. Diss., Bern, 1907. Berlin, 1908.
- Woudenberg, N. P. Über Vergrößerung der Schilddrüse bei Haustieren. Diss., Bern, 1908. Berlin, 1909.
- Worch, Oskar. Die Kastration und ihre Wirkungen auf den Organismus, der gegenwärtige Stand nach der Frage von der innern Sekretion. Diss. Bern, 1909.
- Ziegler, Ernst. Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd. II. Jena, 1895.
- Zschokke, E. Die natürlichen Heilreaktionen bei Tieren. Rektoratsrede. Zürich, 1916. Art. Institut Orell Füssli.

Die Entspannung der Bizepssehne bei Bursitis intertubercularis des Pferdes.

Von F. Schwendimann, Bern.

Der *M. biceps brachii* entspringt mit einer starken Sehne am *Tuber scapulae*; er wird von einem aus der Ursprungssehne hervorgehenden kräftigen Sehnenstrang durchzogen und endet,