

XVII.

Die idioplastische Verbildung der Krebszelle und ihre Ursache mit besonderer Berücksichtigung des proteolytischen Enzyms.

Von

Dr. med. et phil. **J. Rülff** (Bonn).

Während noch bis in die jüngste Zeit das Geschwulstproblem lediglich das Objekt pathologisch-anatomischer Untersuchung war, sind in den letzten Jahren und Monaten beim Krebs eine Anzahl von Befunden gemacht worden, welche geeignet erscheinen, auch von der pathologisch-physiologischen Seite unser ganzes Interesse in Anspruch zu nehmen. Besonders gilt das von einem Befunde, dem heterolytischen Enzym.

Bekanntlich hat bereits Salkowski in jedem Gewebe ein Ferment nachgewiesen, welches das Eiweiss desselben Gewebes zu spalten vermag. Jacoby hat dann gezeigt, dass dieses Ferment ausschliesslich auf das Eiweiss des Organs wirkt, in welchem es gefunden wird. Petri fand ferner im Krebsgewebe ebenfalls ein Ferment, das in ihm viel reichlicher vorhanden als die Fermente in den übrigen Organen, das Eiweiss seines pathologischen Gewebes aufzulösen vermag; und nun haben kürzlich F. Blumenthal und H. Wolff im Institut für Krebsforschung an der 1. medizinischen Klinik zu Berlin entdeckt, dass das Ferment des Krebses nicht nur auf sein eigenes Eiweiss, sondern auf das Eiweiss anderer Organe spaltend einwirkt (Med. Klin. 1905, No. 7 u. 15).

Zu einem ähnlichen Resultat ist auch C. Neuberg gekommen, indem er zeigte, dass das Ferment eines Leberkrebses Lungeneiweiss zu spalten vermag. (Berl. klin. Wochenschr. 1905, No. 4.)

Mit Recht weisen die drei zuletzt genannten Autoren auf die verderbliche Wirkung hin, welche die Ueberschwemmung des Körpers mit einem Enzym zur Folge haben muss, welches das Eiweiss lebenswichtiger Organe abbaut. Zwar wird in vielen Fällen die direkte Schädigung, welche die Geschwulst als solche auf die Funktionsfähigkeit der Organe, in denen sie sich, sei es primär, sei es sekundär, angesiedelt hat, ausübt, zu dieser

Wirkung genügen. In vielen anderen Fällen werden wir sekundäre Infektionen für den tödlichen Ausgang in Betracht zu ziehen haben. Wo wir aber mit diesen beiden Erklärungen nicht auskommen, werden wir auf abnorme Produkte der Krebszelle selbst zurückgreifen müssen. Und unter diesen werden uns besonders die proteolytisch wirkenden Enzyme zur Erklärung der tödlich endigenden Kachexie geeignet erscheinen.

Dass ein in der Krebsgeschwulst gebildeter different wirkender Stoff die Kachexie herbeiführt, dafür macht Blumenthal eine häufig gemachte klinische Beobachtung geltend. So lange nämlich die Geschwulst noch nicht zerfallen ist, ist auch das Allgemeinbefinden des Erkrankten noch nicht wesentlich verändert. Die Störung macht sich aber alsbald geltend, wenn selbst bei geringer Grösse ein Zerfall der Geschwulst einzutreten beginnt. Offenbar kommt jetzt erst die Verschleppung des Enzyms in die Organe des Körpers zustande.

Dass aber das Enzym der Krebszelle von allen normalen Enzymen abweichen muss, geht auch aus einer theoretischen Ueberlegung hervor. Denn H. Wolff (s. Hofmeisters Beitr. Bd. 4, 1904) hat nachgewiesen, dass auch der Eiweisskörper des Krebses von allen normalen Eiweisskörpern des Organismus abweicht. Da wir nun nach den eingangs angeführten Befunden der Autoren den Organenzymen eine spezifisch autolytische Wirkung zuzuschreiben haben, so erfordert ein abnorm gebildeter Eiweisskörper zu seiner Lösung auch ein abnorm gebildetes Enzym. Warum aber dieses Enzym nicht nur auf das Eiweiss seines eigenen abnormen Gewebes, sondern auch auf das Eiweiss der normalen Organe lytisch wirkt, dafür werden wir weiter unten die Gründe finden.

Von vornherein mag sich uns vielleicht eine viel näher liegende Frage aufdrängen. Warum üben die von den einzelnen Organen gebildeten autolytischen Enzyme nicht schon normaler Weise eine verderbliche Wirkung auf ihre Grundsubstanz aus? Diese Frage ist auch selbstverständlich schon aufgeworfen worden. Sie wird von den Physiologen ungefähr in derselben Weise beantwortet wie das Ausbleiben der Selbstverdauung des Magens durch das Pepsin. Welcher von den verschiedenen Deutungen dieses Phänomens man sich auch nun anschliessen mag, das Ausbleiben der Eiweissauflösung der Magensubstanz ist jedenfalls eine Tatsache. Wir können es zunächst auch dahingestellt sein lassen, welche Faktoren es sein mögen, die innerhalb des normalen physiologischen Gewebzusammenhangs die Sekretion des proteolytischen Enzyms nur in dem für seine spezielle Wirkung erforderlichen Masse zustande kommen lassen. Die Faktoren sind jedenfalls vorhanden. Wäre das nicht der Fall, so würde sich der Organismus sofort selbst auflösen. Wir werden es aber verständlich finden, wenn ein ausserhalb jenes physiologischen Zusammenhangs sezerniertes Enzym, auf dessen Produktion also die normalen Faktoren

keinen Einfluss mehr haben, auch keine Beschränkung in dem Masse seiner Abscheidung und in dem Grade seiner Wirkung erfahren wird.

Mit diesen Erwägungen ist jedoch für das Geschwulstproblem nur eines gewonnen. Wir werden es begreifen können, wenn die Sekretion des autolytischen Enzyms, welches normaler Weise von jeder Zelle produziert wird, in einem Gewebe, welches eine abnorme Bildung des Organismus darstellt und deshalb nicht mehr in dem innigen Konnex mit ihm steht wie seine normalen Gebilde, eine unregulierte wird. Wir werden es auch durchaus verstehen, wenn in den sogenannten gutartigen Geschwülsten, deren typischer Bau und organmässig geschlossenes Wachstum noch eine stärkere Wahrung des physiologischen Zusammenhangs dokumentiert, auch die Absonderung des Enzyms noch mehr in Schranken gehalten wird, während in den sogenannten bösartigen Geschwülsten, deren atypischer Bau und regellos infiltratives Wachstum den Verlust jenes Zusammenhanges in unzweideutiger Weise erkennen lässt, die Produktion des Enzyms der physiologischen Regulierung nicht mehr unterliegt. Schliesslich werden wir auch in dieser unbeschränkten Absonderung des autolytischen Enzyms die Ursache des Zerfalls der Krebsgeschwulst, soweit derselbe nicht in ungünstigen Zirkulationsverhältnissen eine zwanglose Erklärung zu finden vermag, erblicken können. Ganz unverständlich muss es uns aber zunächst sein, warum das reichlicher als normal abgesonderte und in seiner Wirkung durch die normalen Faktoren nicht mehr beschränkte Enzym nun auf einmal die Fähigkeit gewinnt, nicht nur das Eiweiss seines eigenen pathologischen Gewebes, sondern auch das Eiweiss der Körperorgane abzubauen.

Woher stammt also dieses Enzym, das allein vollkommen auszureichen scheint, um uns die verderbliche Wirkung der bösartigen Geschwulst auf den Organismus zu erklären? Da es normaler Weise im Körper nicht gefunden wird, so wird natürlich unser nächster Gedanke sein, dass es irgendwie von aussen in ihn eingeschleppt oder doch wenigstens durch ein von aussen einwirkendes Agens in der Körperzelle zur Entwicklung gebracht wird.

Eine solche Vermutung muss sich uns ja auch, wie man zunächst zugeben muss, unwillkürlich aufdrängen, wenn wir Wesen und Wirkung der Enzyme mit Wesen und Wirkung der Toxine vergleichen, welche von den pathogenen Mikroben abgeschieden werden. Die nahe Verwandtschaft beider Stoffe im allgemeinen ist ja bekannt. Beide sind ausserordentlich kompliziert gebaute Substanzen, und wenn auch in ihrer chemischen Struktur im grossen Ganzen gleich unbekannt, so zeigen sie doch dieselbe Reaktion bei chemischen und physikalischen Einwirkungen. Was aber die Hauptsache ist, die Wirkung beider auf das Protoplasma ist dieselbe. Werden Enzyme, und nicht nur proteolytische, direkt in das Gewebe bzw. in das

Gefässsystem gebracht, so wirken sie, wie die Versuche an Tieren gezeigt haben, ebenso giftig wie die eigentlichen Toxine. Der fermentartige Charakter der Toxine erhellt weiter, wie bekannt, aus den fabelhaft geringen Dosen, bei welchen sie ihre Wirkung entfalten. Wenn nach Brieger und Cohn die letale Dosis des Tetanustoxins für den erwachsenen Menschen 0,00023 g beträgt, so kann wohl von einer chemischen Massenwirkung nicht mehr gut die Rede sein. Es muss sich um eine fermentartige Wirkung handeln. Dazu kommt, dass der tierische Organismus gegen Enzyme ebenso Antikörper von genauester Spezifität bildet wie gegen Toxine und andere fermentartige Stoffe aus dem Tier- und Pflanzenreich. Schliesslich ist es auch A. Sticker (nach seinem am 1. März vorigen Jahres im naturhistorischen Verein in Heidelberg gehaltenen Vortrag) gelungen, bei Hunden, die an Lymphosarkom erkrankt waren, nach Rückgang der Geschwulst Immunität nachzuweisen. Injizierte Tumormasse, mit welcher sonst leicht eine Geschwulst mit allen ihren Folgen hervorzubringen war, hatte bei 20 solcher Tiere nicht die geringste Wirkung mehr. Da wir annehmen dürfen, dass bei Carcinom ebenso wie bei Sarkom trotz der Verschiedenheit des anatomischen Substrats die pathogene Wirkung durch dasselbe Prinzip hervorgerufen wird und dieses Prinzip wahrscheinlich in den von Neuberg, Wolff und Blumenthal entdeckten Enzymen zu suchen ist, so erkennen wir, wie weit die Uebereinstimmung in den Eigenschaften und Wirkungen der Enzyme und Toxine geht¹⁾.

Unter solchen Umständen muss natürlich der Gedanke an eine parasitäre Aetiologie, der sich in den letzten Jahren so viele Anhänger erobert hat, neue Nahrung gewinnen. Durch die Entdeckung des heterolytischen Enzyms scheint er ja auch eine greifbare Unterlage erhalten zu haben.

Nun lassen sich selbstverständlich sofort gegen eine solche Annahme alle die Einwendungen erheben, welche die Zurückführung der bösartigen Geschwulst auf eine parasitäre Ursache so überaus schwierig, ja fast unmöglich erscheinen lassen. Die bösartige Geschwulst ist nun einmal fundamental verschieden von den Infektionsgeschwülsten, wie wir sie bei Einwirkung durch pathogene Mikroben zustandekommen sehen. Es handelt sich ja bei jener um eine Wucherung von Organzellen, während das zellige Substrat letzterer, abgesehen von den fixen Elementen, besonders von ausgewanderten Leuko- bzw. Lymphozyten gebildet wird. Wir finden auch in der gesamten Tierpathologie keine Analogie dafür, dass ein Parasit die Körperzelle zur Wucherung bringen oder gar alle jene pathologisch-physiologischen Veränderungen in ihr hervorbringen könnte, welche

1) Anmerkung bei der Korrektur: Neuerdings ist es Sticker gelungen, auch beim Krebs auf dieselbe Weise Immunität zu erzeugen (s. Archiv f. klin. Chir. Bd. LXXVIII. Heft 4).

in letzter Zeit bei der bösartigen Geschwulst nachgewiesen worden sind. Wir brauchen besonders das erstere hier nicht weiter auszuführen, da oft genug von berufenster pathologisch-anatomischer Seite die Unvereinbarkeit der bösartigen Geschwulst mit der parasitären Aetiologie aufgezeigt worden ist.

Leider ist aber mit dieser negativen Beweisführung die Streitfrage nicht zur definitiven Entscheidung zu bringen. Sind jene bedeutungsvollen physiologischen Veränderungen nicht einer parasitären Ursache zuzuschreiben, so kann der Anhänger einer solchen Aetiologie wohl mit Recht den Nachweis verlangen, wie sie denn überhaupt zu erklären seien. So lange dieser positive Nachweis nicht erbracht ist, ist natürlich keine Aussicht vorhanden, den Streit zwischen „parasitärer“ und „zellulärer“ Theorie jemals zum Austrag zu bringen. Besonders mit Bezug auf das abnorm gebildete Enzym erscheint die Notwendigkeit einer solchen Beweisführung auf das dringendste geboten, da, wie schon angedeutet, dieser Befund geeignet erscheinen muss, die Annahme einer parasitären Ursache aufs nachhaltigste zu bestärken.

Ein allgemeiner Hinweis auf sekundäre Stoffwechselveränderungen, die sich in den unter abnormen Existenzbedingungen wuchernden, sonst aber biologisch unveränderten Epithelzellen abspielen sollen, dürfte gerade mit Rücksicht auf das heterolytische Enzym nicht genügen. Hier könnte der Anhänger der parasitären Aetiologie seinem Widersacher den Vorwurf zurückgeben, der ihm von diesem so reichlich zuteil geworden ist: wir haben in den sonst vorkommenden Geschwülsten oder anderen pathologischen Vorgängen keine Analogie für solche Abweichungen. Es ist ja auch oben bereits darauf hingewiesen, dass durch die Lockerung des physiologischen Zusammenhangs mit dem Organismus wohl eine reichlichere Sekretion des autolytischen Enzyms in einer sonst unveränderten Körperzelle, niemals aber die Entstehung seiner heterolytischen Fähigkeit erklärt werden kann.

Was aber entscheidend gegen die Annahme sekundärer Stoffwechselveränderungen spricht, ist der Nachweis von chemischen Anomalien, die gar nicht in das Gebiet der Stoffwechselprodukte hineingehören. Schon die Enzyme werden wir weniger als Stoffwechselprodukte im engeren Sinne, denn als Sekretionsprodukte bezeichnen müssen. Es sind aber von mehreren Forschern auch Abweichungen in den Eiweisskörpern des Krebsgewebes konstatiert worden. Wir haben ja diese Tatsache bereits oben erwähnt. Die Eiweisskörper gehören nun natürlich nicht zu den Stoffwechselprodukten, sondern zu den die Grundsubstanz der Zelle selbst konstituierenden, zu den sogenannten organogenen oder histiogenen Stoffen. Es hat sich hiermit also die Vermutung der Forscher, welche die bösartige Geschwulst mit ihren Symptomen auf eine biologische Veränderung der Körperzelle zurückführen zu sollen glaubten, als richtig erwiesen.

Wie aber haben wir uns das Zustandekommen dieser biologischen

Aenderung, wenn wir eine parasitäre Ursache für sie nicht verantwortlich machen dürfen, aus den in der Körperzelle selbst gelegenen Bedingungen zu erklären? Das bleibt noch immer die offene Frage. Wir würden uns ihrer Beantwortung selbst dann nicht entziehen können, wenn wir die heterolytische Fähigkeit des Krebsenzym experimentell noch gar nicht für genügend begründet erachten würden, ja selbst wenn wir es für möglich hielten, die Krebskachexie mit Sicherheit durchweg als eine nicht spezifische zu erweisen. Denn die biologische Veränderung der Krebszelle, insbesondere der Eiweisskörper, würde ja doch bestehen bleiben.

Wenn wir nun nach einem Anhaltspunkt für die Erklärung der chemischen Abweichungen suchen sollen, so werden wir uns wohl am besten zunächst an diejenigen Theorien halten, die bereits für die Erklärung der morphologischen und histologischen Abweichungen aufgestellt worden sind. Wir werden allen Grund haben, beide auf eine gemeinsame Quelle zu beziehen. Denn die Struktur der Zelle und ihre chemisch-physikalischen Vorgänge sind doch nur die beiden Seiten ein und desselben organischen Vorgangs. Wir werden sogar den letzteren den Vorrang zuerkennen müssen, da auf ihnen die Struktur der Zelle beruht.

Unter den pathologisch-anatomischen Theorien nun, welche für die Genese der bösartigen Geschwülste in Betracht kommen, dürfte sich uns zunächst als geeignetster Ausgangspunkt die Cohnheimsche Theorie bieten. Denn erstlich dürfte diese noch immer als eine der bestbegründeten Geschwulsttheorien überhaupt anzusehen sein, wenn auch ihr Geltungsbereich sich nicht auf alle Geschwülste, ja noch weniger auf alle Krebstumoren erstrecken dürfte. Aber es giebt doch viele Geschwülste, die bei vorurteilsfreier Betrachtung ohne sie gar nicht erklärt werden können. Zu solchen gehören bekanntlich die Tumoren, deren Gewebe schon normaler Weise am Ausgangspunkt ihrer Entstehung nicht angetroffen werden. Ein Rhabdomyom des Uterus ist nicht anders zu erklären als durch embryonale Keimabsprengung. Die Möglichkeit einer Metaplasie der glatten Muskelfasern jenes Organs in quergestreifte dürfte heute kaum mehr zugestanden werden.

Die Cohnheimsche Theorie bietet sich uns aber gerade für unsere Zwecke als geeignetster Ausgangspunkt aus dem Grunde dar, weil sie von Zellen ausgeht, die sich noch nicht zu Körperzellen ausdifferenziert haben. Dieselben haben also zumeist noch gar nicht die chemischen Eigenschaften, welche wir an den normalen Körperzellen finden. Es kann deshalb an sie am leichtesten die Frage angeknüpft werden, ob nicht abnorme Entwicklungsbedingungen eine chemische Veränderung in ihnen hervorzurufen imstande sein könnten.

Solche chemische Abweichungen sind eigentlich, wie auch eben angedeutet, schon in dem Augenblicke zugestanden, in welchem wir die

Cohnheimsche Theorie akzeptieren. Denn die Zellen der frühen embryonalen Periode, aus welcher nach Cohnheim die Geschwulstzellen stammen sollen, sind eben noch nicht physiologisch und morphologisch ausdifferenziert. Wir wissen ja, dass bei den höheren Organismen die eine Seite der Entwicklung, nämlich die Formbildung, sich hauptsächlich in den Anfangsstadien, die andere, die histologische Differenzierung, in welcher die physiologische Arbeitsteilung zum Ausdruck kommt, erst in den späteren Stadien der Ontogenese vollzieht. Es wird ja auch niemand all die spezifischen chemischen Stoffe, die wir im ausgebildeten Organismus antreffen, etwa in einer Embryonalperiode suchen wollen, in welcher sich gerade die Keimblätter ausgebildet haben. Sie entstehen nachweislich viel später. Ja, wir dürfen nicht einmal die Eiweisskörper und -Verbindungen, welche die entwickelte Körperzelle aufbauen, mit den Eiweisskörpern und -Verbindungen früher embryonaler Zellen identifizieren. Denn wenn jedes Organenzym nur sein eigenes Eiweiss spaltet, so beweist das eben, dass auch die Organeiweisskörper selbst von einander verschieden sind. Auch diese haben sich also mit der Entstehung der Organe selbst erst allmählich aus dem Muttereiweiss der Keimzelle nach verschiedenen Richtungen hin entwickelt.

Die Geschwulstzellen, soweit sie aus jener frühen embryonalen Periode stammen, können also zunächst überhaupt nicht mit den voll ausdifferenzierten Körperzellen chemisch übereinstimmen. Wenn wir auf diese leicht zu erschliessende Tatsache bisher wenig Gewicht gelegt haben, so liegt das offenbar daran, dass der Mangel an physiologischer Ausdifferenzierung, auf die ja schon die Wahrnehmung des Mangels an morphologischer Differenzierung unter dem Mikroskop ohne weiteres hinweist, noch nicht als genügender Grund für die schweren pathologischen Folgen erscheinen kann, die sich an die bösartige Geschwulst regelmässig anknüpfen. Im Gegenteil könnte uns dieser Mangel zunächst eher auf die Vermutung eines völlig indifferenten Verhaltens als auf die Annahme einer zum unabwendlichen Untergange des Organismus führenden pathologisch-physiologischen Wirkung des neu gebildeten Gewebes bringen.

Solange wir nun bei der Tatsache der noch nicht vollendeten Ausdifferenzierung einer aus früher embryonaler Periode stammenden Zelle stehen bleiben, werden wir allerdings für eine so folgenschwere Wirkung niemals eine Erklärung finden können. Wir werden aber zu bedenken haben, dass die Anlagen, welche der embryonalen Zelle von der Keimzelle mitgegeben worden sind, in dem Augenblicke, in welcher ihr die Möglichkeit zur selbständigen Fortpflanzung gegeben wird, sofort hervorbrechen werden, und wenn sie dann diese Anlagen nicht in normaler Weise zur Entwicklung bringen kann, dass dann eine pathologische Verbildung derselben die notwendige Folge sein werde.

Zunächst könnte man freilich, wozu die geringe Differenzierung des Geschwulstgewebes leicht verleiten kann, dem Zweifel Ausdruck geben, ob die Anlagen der embryonalen Zelle in einer späteren Periode des Lebens überhaupt noch die Kraft zur Betätigung haben werden. Da brauchten wir wohl nur auf die Geschlechtszellen hinzuweisen, die beim Weibe bis etwa zum 45. Lebensjahre, beim Manne bis ins Greisenalter hinein die Fähigkeit bewahren, einen ganzen Organismus hervorzubringen. Was uns aber gerade im Hinblick auf das Geschwulstproblem von besonderer Beweiskraft für die Konservierung der Anlagen erscheinen muss, ist die Berücksichtigung jener Dermoide bzw. Embryome, in denen schon so ziemlich alle Organe des Körpers in mehr oder minder vollendeter Ausbildung angetroffen worden sind. Es darf also nicht angenommen werden, dass die Anlagen, welche die Embryonalzelle in sich hat, jemals ihre Wirksamkeit verlören. Sobald jene Gelegenheitsursachen eingetreten sein werden, die wir wohl in lokalen zur Epithelisierung führenden subepithelialen Entzündungsvorgängen im Sinne Ribberts einerseits, in dem Alter und der durch dasselbe herabgeminderten Fähigkeit des Organismus zur Wahrung des physiologischen Zusammenhanges seiner Elemente andererseits erblicken können, wird die Embryonalzelle mit ihrer Wachstums- und Fortpflanzungsenergie unfehlbar auch die mit diesen letzteren aufs innigste zusammenhängende Energie zur Differenzierung im morphologischen und chemischen Sinne entfalten¹⁾.

Nun sehen wir es aber dennoch nicht zu einer weitergehenden Differenzierung kommen. Die Ansätze dazu, wie wir sie in der drüsenartigen Anordnung der Epithelzapfen gewahren, auf deren Aehnlichkeit mit der embryonalen Drüsenbildung W. Petersen und Ribbert hingewiesen haben, lassen sich ja nicht im entferntesten mit so fein differenzierten Organen, wie Haare, Nägel, Zähne usw., die wir doch in den Embryomen vorfinden, vergleichen. Und diese Unfähigkeit der Embryonalzelle, die in ihr schlummernden und bei Entfesselung ihrer Wachstumsenergie mit derselben Intensität wie auch sonst in Embryonalkeimen wirkenden Anlagen in normaler Weise zu einem morphologisch und chemisch differenzierten Ausbau zu bringen, werden wir jedenfalls als die eigentliche Ursache der morphologischen und chemischen Vorbildung der Geschwulstzellen zu betrachten haben.

Die Abschliessung, welche eine Cystenbildung dem abgesprängten Embryonalkeim ungefähr ebenso gewährt wie die Eihüllen der ursprünglichen Keimzelle, begünstigt offenbar die Organbildung, die wir in den

1) Wie wir in dem Wachstum der Zelle zugleich die innere Ursache für Fortpflanzung und Entwicklung nach der morphologischen wie chemischen Seite zu erkennen haben, darüber s. bes. Verworn, Allg. Phys. 4. Aufl. 1903. S. 568f.

Dermoden und Embryomen in so weit gehendem Masse vorfinden, in hohem Grade; denn sie hält die Zellen in einem physiologischen Konnex zueinander, der dem Konnex, der zwischen den normalen Furchungszellen besteht, jedenfalls sehr ähnlich sein muss. Einer solchen Einhüllung entbehrt aber die zur Geschwulstbildung prädestinierte offen daliegende Embryonalzelle, und deshalb werden ihre Abkömmlinge den physiologischen Konnex, der zum Zustandekommen der Differenzierung notwendig ist, leicht einbüßen. Es kann dann also zu einer Organbildung, zu der sie im übrigen die Fähigkeit ebenso in sich tragen wie die in einer Cyste eingekapselten Embryonalzellen, nicht kommen.

Wenn wir uns nun klar machen, was das eigentlich zu bedeuten hat, dass Zellanlagen sich wohl mit derselben Intensität wie die in Eihüllen oder Cysten eingeschlossenen Embryonalkeime betätigen, es aber dennoch nicht zur Organisierung im morphologischen und chemischen Sinne bringen, so werden wir uns wohl auch eine angemessene Vorstellung von dem eigentlichen Vorgang, der zu den Missbildungen der bösartigen Geschwulst führt, bilden können. Denn die Differenzierung der Zellen, wie wir sie normalerweise vorfinden, kommt dadurch zustande, dass unter einem regulierenden Einfluss, den wir nach den Untersuchungen von Pflüger, Driesch und Hertwig in der Stellung der im gegenseitigen Konnex befindlichen Embryonalzellen zueinander zu suchen haben, in jeder Zelle von all den Anlagen, die sie von der ursprünglichen Keimzelle mitbekommen hat, nur eine ganz bestimmte hervortritt. In der Sprache der Idioplasmtheorie ausgedrückt würde das also heissen, dass nur ein Idioplasma zum Hauptplasma wird und die chemische und morphologische Struktur der Zelle bestimmt, während die anderen Idioplasmen als Nebenplasmen in der Zelle latent bleiben. Bei der zur bösartigen Geschwulst prädestinierten, freiliegenden Embryonalzelle fällt aber mit dem Verlust des physiologischen Zusammenhangs auch der regulierende Einfluss fort, d. h. die einzelnen Zellen erhalten keine oder nur eine mangelhafte Direktive dafür, welche von den in ihnen vorhandenen Anlagen die morphologischen und chemischen Eigenschaften der Zelle bestimmen soll. Daraus folgt aber unmittelbar, dass die Anlagen, welche sich trotz der fehlenden Regulierung dennoch betätigen, auch sämtlich in untergeordneter Weise hervorbrechen müssen. Es ist deutlich, dass aus dieser unregelmässigen Betätigung der Anlagen auch morphologische und chemische Unregelmässigkeiten hervorgehen müssen¹⁾.

1) Dass nicht die Abweichung von der ursprünglichen Lage der Embryonalzellen zueinander allein zur abnormen Entwicklung genügt, beweisen die bekannten Experimente von Pflüger, Driesch und Hertwig an den ersten Furchungszellen. Sie brachten diese in eine abnorme Lage und erzielten dennoch eine nor-

Die Entstehung dieser Unregelmässigkeiten lässt sich nun im Anschluss an die Experimente der genannten Autoren (s. vor. Anmerk.) im einzelnen leicht aufzeigen. Berücksichtigen wir zunächst die Eiweisskörper als Grundlage der Zellsubstanz! Sie wechseln in ihrer näheren Zusammensetzung, wie wir wissen, von Organ zu Organ. Nehmen wir nun an, dass bei der normalen Anfangsstellung A der Furchungszellen in irgendeinem weiter differenzierten Abkömmling einer beliebigen Ursprungszelle der Eiweisskörper a sich entwickelt hätte. Bei der abgeänderten Anfangsstellung B würde aber in dem betreffenden Abkömmling auch ein anderer Eiweisskörper b entstanden sein, da ja je nach der Anfangslage die späteren Zellen am Aufbau ganz verschiedener Organe teilnehmen. Bei der abgeänderten Anfangslage C würde dann in dem betreffenden Abkömmling der Eiweisskörper c zur Entwicklung gekommen sein usw. Nun nehmen wir an, dass der physiologische Zusammenhang zwischen den Embryonalzellen, welcher die Voraussetzung jeder Differenzierung ist, sich von Beginn an gelockert hätte oder gar aufgehoben wäre, aber dennoch die Anlagen der Zelle zugleich mit der freiwerdenden Wachstumsenergie der letzteren zur Betätigung drängten — ein Zustand, der ja, wie wir oben auseinandersetzen, bei den Zellen der bösartigen Geschwulst Platz greift, bei denen es sogar infolge der Lockerung des physiologischen Zusammenhangs schliesslich zur Aufhebung des anatomischen Zusammenhangs kommt (Disseminierung und Metastase). Mit der Lockerung dieses Zusammenhangs ist aber auch die Direktive verloren gegangen für die Bildung eines der späteren normalen Eiweisskörper a, b, c usw. Es kann also überhaupt keine von den sonst unter Wahrung des physiologischen Zusammenhangs zur Entwicklung kommenden spezifischen Eiweisskörpern entstehen. Da aber die Tätigkeit der Idioplasmen selbst nicht aufgehoben ist — denn sonst würde die Zelle sich nicht einmal mehr in bezug auf ihre Wachstums- und Fortpflanzungsenergie betätigen —, so muss sich entsprechend dem Mangel einer regulierenden Einwirkung und der dadurch bedingten ungeordneten Betätigung der Anlagen, die sämtlich zur Entwicklung drängen, auch ein unregelmässiger Eiweisskörper bilden, der von allen spezifischen Eiweisskörpern abweicht; und ein solcher von allen spezifischen Eiweisskörpern abweichender Eiweisskörper ist ja auch nachgewiesen worden.

Dieselbe Ableitung lässt sich auch für die anderen chemischen Abweichungen, mögen sie qualitativer oder quantitativer Natur sein, geben. Doch genügt eigentlich schon der Nachweis des abnormen Eiweisskörpers,

male Entwicklung. Es muss eben noch der Verlust bzw. die Lockerung des physiologischen Konnexes der Zellen untereinander hinzutreten, um chemische und morphologische Verbildungen zur Folge zu haben.

da aus seinem Vorhandensein allein schon abnorme Stoffwechsel- und Sekretionsprodukte sich ergeben müssen.

Was für die chemisch-physikalische Differenzierung gilt, gilt natürlich ebenso für die morphologische Differenzierung. Auch hier muss es zu Unregelmässigkeiten kommen. Diese Seite der unregelmässigen Zellentwicklung ist uns ja aus den Resultaten der pathologisch-anatomischen Forschung der letzten Dezennien bekannt geworden. Ihr Hauptcharakteristikum besteht in der völlig unregelmässigen Form der Geschwulstzellen, in ihrer Polymorphie. Aber nicht nur die regelmässige Gestaltung, sondern auch die regelmässige Anordnung, welche die Zellen der normalen Organe zeigen, bleibt infolge des Mangels eines regulierenden Einflusses aus. Es muss uns auch von der grössten Bedeutung erscheinen, dass bei der Bildung bzw. Teilung der Kerne, die ja nach allen Ergebnissen der biologischen Forschung der letzten Jahre als die eigentlichen Träger der idioplastischen Anlagen anzusehen sind, Unregelmässigkeiten nachgewiesen worden sind. Im Verein mit der geringen Differenzierung und dem niedrigen Grade des „Altruismus“ sind sie von v. Hansemann unter dem Begriff der Anaplasie der Zelle zusammengefasst und der Prosoplasie, d. h. der normalen Entwicklung der Zelle, gegenübergestellt worden¹⁾.

Es kann uns wohl nicht mehr wundernehmen, dass zu diesen auffallenden morphologischen Abweichungen nun auch die chemischen Unterlagen, deren verderbliche Folgen in dem Untergang des Organismus uns von je so handgreiflich vor Augen getreten sind, sich haben nachweisen lassen. Nicht nur aus diesen Folgeerscheinungen selbst, sondern auch aus der allgemeinen Ueberlegung, dass die Struktur der Zelle auf ihrem inneren Leben beruht, musste dieses Resultat erwartet werden. Ist die Struktur

1) s. Hansemann, Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zelle. Berlin 1893. — Von mancher Seite wird die Bedeutung der asymmetrischen Kernteilungsfiguren durch den von Ströbe u. a. erbrachten Nachweis, dass sich diese Unregelmässigkeiten auch bei lebhaften Regenerationsvorgängen vorfinden, für gemindert erachtet. Wir werden aber zu bedenken haben, dass, wie allgemein bekannt, gerade diejenigen pathologischen Vorgänge, in deren Gefolge die Regeneration auftritt, nämlich Traumen und Entzündungen, zugleich auch als die bedeutsamsten lokalen Ursachen für die Entstehung der bösartigen Geschwulst nachgewiesen worden sind. Sie begünstigen offenbar in hohem Masse jene Isolierung, die es der neugebildeten Zelle möglich macht, aus dem physiologischen Konnex mit den übrigen Zellen auszuschneiden und als selbständiger Keim dem Organismus gegenüberzutreten. Stellen sich, wie es meistens der Fall ist, die normalen physiologischen Verhältnisse wieder her, so ist die im Gefolge jener Isolierung — auch bei ausdifferenzierten Körperzellen, wie wir später sehen werden — auftretende „Anaplasie“ nur ein vorübergehender Vorgang; gewinnen sie dauernden Bestand, so kommt es eben zur „bösartigen Geschwulst“.

der Zelle normal, so sind auch ihre physikalisch-chemischen Verhältnisse in normaler Verfassung. Weicht jene von der Norm ab, so werden wir auch diese für abnorm halten müssen. Wir werden den bisher mehr morphologisch gefassten Begriff der Anaplasie durch eine chemische Fassung zu ergänzen haben. All die verschiedenen chemischen Abweichungen, welche in den letzten Jahren und Monaten nachgewiesen worden sind, und zu denen, wie wir wohl erwarten dürfen, sich noch weitere hinzugesellen werden, müssen sich sozusagen als „polychemisches“ Seitenstück zu der „Polymorphie“ der Geschwulstzellen darstellen; ja sie müssen als unmittelbares Ergebnis jener Verbildung der idioplastischen Anlagen der Zelle als die eigentliche Ursache und Grundlage der Polymorphie erscheinen.

Glaubten wir so keine Schwierigkeit in der allgemeinen Deutung der chemischen Unregelmässigkeiten der anaplastisch gewordenen Zelle finden zu können, so werden wir uns wohl auch eine angemessene Vorstellung von der Bildung jener heterolytischen Enzyme zu machen imstande sein, die ja, wie es scheint, als eine der Hauptursachen der zum Untergang des Organismus führenden Kachexie anzusehen sind. Wir wissen, dass jedes Organ ein Enzym hervorbringt, welches auf das Eiweiss seines eigenen Gewebes spaltend einwirkt. Das pathologische Geschwulstgewebe steht aber wie ein selbständiger, wenn auch pathologisch gebildeter Organismus dem normalen gegenüber. Als solcher ist er ja auch von v. Hansemann, trotzdem dieser Forscher in seinen Studien über die Anaplasie der Zelle nicht sowohl von unentwickelten Embryonalkeimen als von vollentwickelten Körperzellen seinen Ausgangspunkt nimmt, aufgefasst worden. Die pathologische Geschwulst stammt, wenn wir zunächst nur die Cohnheimsche Theorie in Betracht ziehen, von Zellen, die, wenn sie sich etwa unter den Umständen wie die in Cysten eingeschlossenen Embryonalzellen entwickeln, die verschiedensten Organe des Körpers hervorbringen können. Eine Zelle, die etwa aus jener Zeit stammt, in welcher sich die Keimblätter geschlossen haben, hat eben die Anlagen zu verschiedenen Organen in sich. Dann werden wir es aber begreiflich finden, dass das Enzym bzw. die Enzyme, welche sie hervorbringt, auch verschiedenen Enzymen des Organismus in ihrer Wirkung gleichwertig sind. — Aber auch die aus späterer embryonaler Periode, etwa aus dem Stadium der vollendeten Entwicklung der Organanlagen stammenden Keime werden die Fähigkeit zur Bildung einer heterolytischen Enzyms wie zu allen anderen chemischen Abweichungen haben, und zwar aus Gründen, die wir weiter unten auch für die Fähigkeit der vollaussdifferenzierten Körperzellen zur anaplastischen Verbildung als massgebend kennen lernen werden.

Aus dem Vorhandensein eines Enzyms, das in seinem Wirkungsbereich

sich von den sonstigen im Organismus vorhandenen Enzymen unterscheidet, lässt sich nun unter Berücksichtigung des autolytischen Verhaltens der einzelnen Enzyme ohne weiteres wieder auf das Vorhandensein eines abnormen Eiweisskörpers zurückschliessen, der die grundlegende biologische Aenderung der Körperzelle bedingt — ein Befund übrigens, der im Verein mit anderen chemischen Anomalien auch von Kelling¹⁾ auf biochemischem Wege gemacht worden ist, während er erst von Wolff (l. c.) auf analytischem Wege näher untersucht wurde. Ein jedes Organenzym löst eben nur sein eigenes Eiweiss auf. Es passt zu ihm nach dem berühmten Vergleich Emil Fischers wie der Schlüssel zu seinem Schlosse. Dann muss aber das Eiweiss des Krebsgewebes, das ja selbst nicht von diesen autolytischen Enzymen gespalten wird, auch ein anderes sein als irgend eines der verschiedenen spezifischen Organeiweissarten.

Der Umstand aber, dass dieses Enzym selbst alles spezifische Eiweiss spaltet, und dass auch aus dem embryonalen Gewebe im Laufe der Entwicklung all die Enzyme hervorgehen, welche in ihrer Gesamtheit ebenfalls alles spezifische Eiweiss zur Spaltung bringen, weist seinerseits wieder auf den nahen genetischen Zusammenhang des Krebsgewebes mit embryonalem Gewebe hin, der ja auch die Grundlage der Cohnheimschen Theorie ist.

Wir können also unter Voraussetzung der Cohnheimschen Theorie jedenfalls zunächst resumieren:

1. Die biologische Abweichung der Krebszelle von den übrigen Körperzellen, welche durch die Befunde der letzten Jahre als nachgewiesen betrachtet werden muss, lässt sich im allgemeinen zwanglos durch eine Verbildung der idioplastischen Anlage erklären. Sie hat ihren Grund in dem Fortfall der Regulation, welche bei der normalen, der prosoplastischen Entwicklung es bewirkt, dass in den im physiologischen Zusammenhang miteinander befindlichen Furchungszellen auch die ihren Stellungen ent-

1) S. bes. Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 24 u. 43. — Gegen die Kellingsche Annahme, dass die bösartige Geschwulst durch Einschleppung tierischer Keime zu erklären sei, spricht ausser anderem die besonders von Ribbert noch jüngst betonte Tatsache (Entstehung des Carcinoms, Bonn 1905), dass die Abstammung der Krebszelle aus der Körperzelle als eines der gesichertsten Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Forschung zu betrachten sei. Auch die biochemische Methode, auf die sich Kelling demgegenüber beruft (Zeitschrift f. Krebsforschung. Bd. III. 1905) kann wohl nicht mehr als vollgültiger Beweis für seine Hypothese in Betracht kommen, sobald es gelingt, auf einem den pathologisch-anatomischen Tatsachen entsprechenden Wege die Abweichung der Eiweisskörper der Krebsgeschwulst von den normalen Eiweisskörpern plausibel zu machen.

sprechenden physikalisch-chemischen Funktionen sich regelrecht entwickeln, während bei den in unregelmässiger Anordnung wuchernden und den physiologischen Konnex miteinander verlierenden Embryonalzellen, die sich bis in die intravitale Periode erhalten haben, die physikalisch-chemischen Anlagen eine abnorme, eine anaplastische Entwicklung erfahren. — Der Begriff der Anaplasie ist hiernach nicht nur morphologisch, sondern auch chemisch zu fassen.

2. Das heterolytische, also nicht spezifische Enzym des Krebsgewebes insbesondere, welches als eine der Hauptursachen der zum Untergange des Organismus führenden Kachexie betrachtet werden darf, lässt sich erklären durch seinen Ursprung aus einem Gewebe, welches sich selbst nicht zu einem spezifischen Gewebe entwickelt hat. —

Wir haben unsere Resultate unter Zugrundelegung der Cohnheimschen Theorie gewonnen. Nun ist zwar die Voraussetzung einer embryonalen Keimabsprengung zur Erklärung vieler Geschwülste unumgänglich, bei einer grossen Reihe weiterer Geschwülste spielt sie aus bekannten Gründen jedenfalls auch eine wichtige Rolle. Es bleibt aber wohl eine ganze Reihe von Fällen und besonders von Krebstumoren übrig, bei welchen ihre Herbeiziehung gezwungen erscheinen muss. Es würde sich deshalb um die Frage handeln, ob es auch bei voll ausdifferenzierten Zellen zur Anaplasie im morphologischen und chemischen Sinne kommen kann.

Diese Frage ist jedenfalls nicht ohne weiteres zu bejahen. Denn bei den auf embryonaler Stufe stehen gebliebenen Zellen müssen sich, sobald ihnen überhaupt Spielraum zur Betätigung gegeben wird, auch die in ihnen noch nicht zur vollkommenen Ausbildung gelangten Anlagen ohne Frage weiter entwickeln, sei es prosoplastisch, wie bei den Dermoiden und Embryomen, sei es anaplastisch, wie bei den bösartigen Geschwülsten. Es kann aber bezweifelt werden, ob eine vollkommen ausgebildete Zelle noch einer solchen Umbildung fähig ist. Inbezug auf die metaplastische Aenderung einer voll ausdifferenzierten Zelle haben sich ja die Ansichten der Forscher im allgemeinen im negativen Sinne geeinigt. Nur bei nahe verwandten Zellen wird noch heute die Möglichkeit einer Metaplasie von den meisten zugestanden.

Die Anaplasie ist aber ein prinzipiell ganz andersartiger Vorgang wie die Metaplasie. Bei der letzteren handelt es sich um den Verlust eines normalen Zellcharakters zugunsten des Gewinnes eines anderen normalen Zellcharakters innerhalb des physiologischen Zusammenhangs. Gegen einen solchen Vorgang bei einer in ihrer Entwicklung zu Ende gekommenen und im physiologischen Zusammenhang verharrenden Körperzelle können allerdings erhebliche Bedenken geltend gemacht werden. Bei der Anaplasie der vollausgebildeten Körperzelle aber würde es sich um den Verlust des normalen Zellcharakters

infolge Aufhebung des physiologischen Zusammenhangs handeln, und weiter nicht um den Gewinn eines anderen normalen Zellcharakters, sondern um eine Verbildung des Zellcharakters eben infolge dieser Aufhebung, also um eine Erkrankung der Zelle.

Gegen die Möglichkeit einer solchen pathologischen Veränderung der Zelle dürften wohl keine wesentlichen Bedenken zu erheben sein. Wenn etwa infolge einer intravitalen Zellisolierung, wie wir sie uns auf Grund der Ribbertschen Theorie entstanden zu denken haben, die Zelle aus dem physiologischen Verbände herausgehoben ist, dann ist auch zugleich die Regulierung ausgeschaltet, welche das den spezifischen Zellcharakter bestimmende Idioplasma bisher in der beherrschenden Rolle eines Hauptplasmas gehalten hat. Alle in der Zelle vorhandenen Idioplasmen haben nun gleiches Anrecht auf Betätigung, d. h. aber nichts anderes, als dass wir es jetzt mit einer Zelle zu tun haben, die ganz wie eine aus frühester Zeit stammende Embryonalzelle noch gar nicht zur Spezifizierung gekommen ist. Da nun ein neuer regulierender Einfluss sich nicht wieder geltend macht, so wird es auch in diesem Falle zu einer Anaplasie im chemischen und morphologischen Sinne kommen müssen. Wir dürfen hier wohl wieder an die Geschlechtszellen erinnern, die durch Lösung aus dem physiologischen und anatomischen Verbände des Körpers auf einen undifferenzierten Zustand zurückkehren und damit die Fähigkeit gewinnen, einen ganzen Organismus zu bilden. Auch bei der bösartigen Geschwulst scheidet eine Zelle aus dem physiologischen Verbände aus und wird zur selbständigen Keimzelle. Nur entwickelt sie sich infolge ihrer pathologischen Stellung nicht prosoplastisch, sondern anaplastisch — zum Krebs bzw. zum Sarkom.

Aus diesen Verhältnissen ergibt sich zugleich die schon oben ange-deutete Tatsache, dass es gar nicht wesentlich ist, ob die in der embryonalen Periode abgesprengten Zellen aus der Zeit vor oder nach der Entwicklung der einzelnen Organanlagen stammen. Denn eine jede Zelle, aus welcher Periode des intra- oder extrauterinen Lebens sie stammen mag, besitzt durch ihre Nebenplasmen die Fähigkeit, sich nach ihrer Ausschaltung aus dem physiologischen Verbände wie ein Keim zu verhalten, der, wenn auch nicht in normal-prosoplastischer Ausbildung, so doch in anaplastischer Verbildung andere im Individuum vorkommenden Substanzen hervorzubringen vermag. Aus diesem Grunde muss auch eine jede anaplastisch gewordene Zelle prinzipiell fähig erscheinen, heterolytisch wirkende Enzyme zu bilden.

Die aus theoretischen Gründen gewonnene Ueberzeugung von der Fähigkeit einer jeden Zelle, anaplastisch zu werden, wird uns schliesslich durch die Tatsachen selbst aufgedrängt. Denn wir sehen ja häufig genug eine Geschwulst zunächst vollkommen typischen Bau und dementsprechend

auch einen durchaus gutartigen Charakter zeigen, um dann später atypische Form und einen bösartigen Verlauf anzunehmen. Hier wird der mikroskopischen Untersuchung die erst sekundär auftretende anaplastische Verbildung direkt wahrnehmbar. Und mit der morphologischen Anaplasie hält die chemische gleichen Schritt. Denn es ist ja eine bekannte Tatsache, dass die Bösartigkeit der Geschwulst im allgemeinen im direkten Verhältnis zu ihrer zunehmenden Atypie steht.

Dass gerade gutartige Geschwülste so häufig Anlass zur Anaplasie der Zelle geben, sodass sogar die Grenze zwischen gutartiger und bösartiger Geschwulst eine fließende wird, kann uns nicht wundernehmen. Trägt doch die Geschwulst als solche, mag sie zunächst auch vollkommen typischen Bau zeigen, den Keim zur anaplastischen Entartung in sich. Denn auch sie haben wir uns nach Ribbert wahrscheinlich aus abgesprengten Zellen entstanden zu denken. Die Absprengung als solche bedeutet aber schon eine anatomische Isolierung der Zelle. Es wird wohl auf den Grad dieser und der mit ihr Hand in Hand gehenden physiologischen Isolierung ankommen, um die zunächst völlig gutartige Geschwulst mit typischem Bau und normaler chemischer Zusammensetzung ihrer Elemente allmählich der anaplastischen Entartung entgegenzuführen.

Diese Verhältnisse legen uns die Annahme nahe, dass dort, wo wir eine Geschwulst von vornherein mit bösartigem Charakter auftreten sehen, die Entstehung derselben aus embryonalen Zellen zwar eine gewisse Wahrscheinlichkeit hat; denn wir haben ja erkannt, dass eine nicht völlig ausdifferenzierte Zelle beim Freiwerden ihrer Wachstumsenergie auch ihre idioplastischen Anlagen sofort in Tätigkeit setzen, und dass sie, da sie dieselben nicht in prosoplastischer Entwicklung zum Ausbau bringen kann, sofort anaplastisch werden muss. Wir werden aber wohl nicht so weit zu gehen brauchen wie Borrmann, der neuerdings (s. diese Zeitschr. Bd. II, 1904) für die Krebsentstehung lediglich nicht voll ausdifferenzierte Zellen heranziehen zu müssen glaubt. Auch eine vollentwickelte Zelle muss uns durchaus fähig erscheinen, nach ihrer Absprengung früher oder später anaplastisch zu werden. Wir werden also schliesslich resumieren dürfen:

3. Auch unter Voraussetzung der Ribbertschen Theorie von der intravitalem Zellabsprengung muss es zu einer Anaplasie der Zelle in dem Masse kommen, in welchem der physiologische Zusammenhang der Geschwulstzellen, sei es innerhalb der Geschwulst selbst, sei es mit dem Organismus, sich zu lockern beginnt. —

Andere Theorien als die Cohnheimsche und Ribbertsche kommen wohl nicht, oder höchstens nur als akzessorische Momente in Betracht. Denn die Zellisolierung, sei es embryonale, sei es intravitale, und die in ihrem Gefolge eintretende Aufhebung des physiologischen Zusammenhangs ist die eigentliche Ursache der Anaplasie.

Diese, sei es angeborene, sei es erworbene Ausschaltung aus dem normalen Zellzusammenhang bedingt also jene Umwandlung des gesamten Zellhabitus, die in morphologischer und physiologischer Beziehung tiefgreifend genug ist, um die so veränderte Zelle gewissermassen als Typus einer „neuen Zellrasse“ anzusprechen, wie es bekanntlich Hauser, freilich geleitet durch gewisse pathologisch-anatomische Ansichten, getan hat. Wir würden jedoch statt seiner Bezeichnung, die uns über den Charakter und die eigentliche Ursache der Zellveränderung keine weitere Andeutung gibt, eine andere für angebrachter halten. Es handelt sich um eine entartete, eine verwilderte Zellrasse. So wie der psychische Habitus eines Individuums, welches, mag es aus angeborenen Gründen sich nicht in den sozialen Zusammenhang einzugliedern imstande sein, mag es aus erworbenen Ursachen wieder aus ihm herausfallen, der Entartung anheimfällt, so entartet auch die aus angeborenen oder erworbenen Gründen dem normalen physiologischen Zusammenhang entrückte Körperzelle. Muss dort der Ausfall der psychischen Gegenwirkung von seiten der Gemeinschaftsglieder die normale Ausbildung des individuellen Charakters verhindern, so muss hier der Ausfall der physischen Gegenwirkung, die ihrerseits ursprünglich die eigentliche Ursache für die Entstehung der Differenzierung im Zellenstaate war, dieselbe Folge haben. Entartete Zelle — das dürfte die richtige Bezeichnung für jene undifferenzierte, ihres Altruismus entkleidete, gegen ihre Staatsgenossen aggressiv gewordene, bösertige Geschwulstzelle sein, deren idioplastische Verbildung v. Hansemann mit dem so treffenden Kunstausdruck der Anaplasie der Zelle gekennzeichnet hat.

Zum Schluss sei noch darauf hingewiesen, wie gering eigentlich durch unsere wachsende wissenschaftliche Einsicht der Unterschied zwischen einem Parasiten und einer Zelle, gerade mit Rücksicht auf die toxische Wirkung des ersteren, geworden ist, und wie sehr dadurch der Streit zwischen „parasitärer“ und „zellularer“ Theorie an Motivierung verloren hat. Denn wenn eine jede Organzelle ein Enzym produziert, welches ihr eigenes Eiweiss aufzulösen vermag, so besitzt sie ja schon in Bezug auf sich selbst gewissermassen eine Toxinwirkung; und da sie ab ovo die Anlage zu jeder möglichen Entwicklung in sich trägt, so besitzt sie latent diese toxische Fähigkeit auch gegenüber allen anderen Zellen. Es bedarf dann nur noch der Herbeiführung jener Umstände, durch welche die Mikrobe von vornherein als ein Fremdling dem Organismus gegenübertritt, um auch die Körperzelle zu einem solchen Fremdling zu machen und damit auch zugleich die Möglichkeit zur Entfaltung ihrer gesamten Toxinwirkung herbeizuführen. Indem sie aus dem physiologischen Zusammenhang, den die Mikrobe mit dem Organismus nie besessen hat, herausgerissen wird, gestaltet sich ihr Verhältnis zu ihm ganz so wie bei jener.

Jetzt sind sie beide zu einzelligen Parasiten mit toxischer Wirkung geworden. Sie wachsen und pflanzen sich fort auf Kosten des Organismus, zerstören seine Organe und vergiften ihn.

Durch den Nachweis eines nach Art eines Toxins wirkenden Enzyms ist aber auch den praktischen Gesichtspunkten, welche zur Entstehung der parasitären Theorie so hervorragenden Anlass gegeben haben, Rechnung getragen. Denn da der Körper ebenso Antienzyme wie Antitoxine bildet, da ferner gegen fremdartige Körperzellen und, wie es nach den Versuchen Stickers anzunehmen ist, gerade gegen die Zellen der bösartigen Geschwulst — auf die ja auch wegen ihrer abweichenden chemischen Zusammensetzung der Organismus ebenso reagieren muss wie auf fremde Zellen — ebenso Antikörper gebildet werden wie gegen Bakterien, so erscheint auch prinzipiell die Möglichkeit gegeben, gegen die Zellen der bösartigen Geschwulst und ihre Enzyme mit denselben Kampfmethoden vorzugehen wie gegen Parasiten und ihre Toxine.
