Über den jetzigen Stand
der Karzinomforschung.

Vortrag, gehalten vor den Studenten der Amsterdamer
Universität, Vereinigung für wissenschaftliche Arbeit,
1. Juni 1908.
Auf dem Gebiete der Geschwulstlehre hat sich im letzten Dezennium eine durchgreifende Umwälzung vollzogen. Nachdem sich die Forschung ein halb Jahrhundert hindurch fast ausschließlich in anatomischen Bahnen bewegt und in der Hand der führenden Meister der Pathologie die feinsten Details der histologischen Struktur aufgedeckt hatte, war eine Zeit offenkundiger Stagnation angebrochen. Den neuen Fragestellungen konnte die alte Methodik nicht mehr gerecht werden, und immer dringender machte sich das Bedürfnis fühlbar, die Lösung des Krebsproblems durch Erschließung neuer Quellen wirksam zu fördern. Was die Anatomie nicht zu leisten instande war, konnte von der experimentellen Richtung erhofft werden, für die der Weg prinzipiell durch den grundlegenden Versuch Hanaus bei der Ratte eröffnet war. Immerhin dauerte es noch geraume Zeit, bis durch die Bemühungen zahlreicher Forscher, unter denen ich Velich, Leo Loeb,
Morau und vor allem Jensen nenne, der Beweis erbracht wurde, daß die Verimpfbarkeit gewisser maligner Tumoren der Ratte und Maus auf Tiere der gleichen Spezies es ermögliche, das Krebsproblem mit Aussicht auf Erfolg experimentell in Angriff zu nehmen. So war zwar das Eis gebrochen und die Hoffnung auf weitere Erfolge erwacht, indessen zeigte sich sehr bald, daß es für entscheidende Fortschritte einer viel sichereren Beherrschung der Geschwulstimplfung bedurfte. Dies war daher das erste Problem, das ich bei Beginn meiner experimentellen Krebsstudien zu lösen suchte.

I. Natürliche Immunität und Virulenzsteigerung.


Wenn ich die Fähigkeit einer Geschwulst, im fremden Organismus zu wachsen, kurz als Virulenz bezeichne, so darf doch nicht übersehen werden, daß dieser Begriff drei verschiedene Eigenschaften umfaßt, die nur sehr bedingt in einem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis stehen, nämlich die Verimpfbarkeit, gemessen durch die Impfausbeute, die Wachstumsenergie und außerdem noch eine dritte Funktion, die ich als ereptive Kraft bezeichne und die den Ausdruck einer besonders großen chemischen Avidität der Tumorzellen darstellt. Es gibt Tumoren, wie das von mir beschriebene

Worin das eigentliche Wesen der Virulenzsteigerung beruht, ist für die Tumorzellen zurzeit ebenso schwer anzugeben, wie für die Bakterien, bei denen die Erscheinung ja seit Dezennien bekannt ist. Wir können sie uns nur als Anpassung der vitalen Eigenschaften der Geschwulstzellen an die Ernährungsbedingungen im Wirtstier vorstellen.

Es liegen bereits eine große Anzahl teils biologischer, teils histologischer Tatsachen vor, welche die Bedeutung der Rolle scharf beleuchten, die dem Wirtstier bei allen Transplantationsversuchen zugesprochen werden muß, und die meiner Ansicht nach bisher nicht
diejenige Beachtung gefunden hat, die ihr unzweifelhaft zukommt.


II. Erworbene Immunität.

Die Abgrenzung der natürlichen Tumorimmunität bei Mäusen von der erworbenen, zu der ich mich nunmehr wenden möchte, war einem so hervorragenden Forscher wie Jensen in seinen ersten, hierauf bezüglichen Versuchen noch nicht möglich gewesen.
mehrfacher Wiederholung der Vorimpfung zu einer absoluten gesteigert werden kann. Dabei ergab sich die unerwartete Tatsache, daß die Immunität trotz des epithelialen Charakters der vorgeimpften Spontangeschwulst gleicher Weise gegen die verschiedenen Karzinom- und Sarkomstämme gerichtet ist. Nach Feststellung dieser fundamentalen Tatsache ging ich nunmehr weiter und konstatierte, daß die Immunität bei denjenigen Tieren, die trotz Impfung mit virulentem Material keinen Tumor akquiriert haben, fast stets von vornherein eine absolute ist, so daß selbst die virulentesten Stämme auf diese, von mir als „Nuller“ bezeichneten Mäuse nicht mehr übertragen werden können. Auch diese Immunität erstreckt sich auf die verschiedenen Karzinome und Sarkome, einerlei, ob die Maus primär mit Karzinom oder Sarkom geimpft war. Nachdem somit innerhalb des angegebenen Rahmens eine Geschwulst-Panimmunität ermittelt war, entstand die weitere Frage, wie sich in dieser Richtung das Chondrom verhält, eine Geschwulst also, die einen so abweichenden histologischen Typus repräsentiert. In der Tat zeigte

Der Begriff der Panimmunität, wie wir ihn so- eben festgestellt haben, legte den Gedanken nahe, die Immunisierung gegen Tumoren auch auf normale Organe auszudehnen. In der Tat haben Bashford mit Blut- und Schöne im Frankfurter Institut mit Embryoninisjektionen eine nicht unbeträchtliche Geschwulstimmunität er- halten.

Ganz neuerdings sind auch für erwachsene Or- gane, die Leber und namentlich Milz, von Borel und Bridré zum Teil sehr bedeutende immunisato- rische Eigenschaften beschrieben worden. Wenn sich die Angaben Lewins bestätigen sollten, der eine kreuzweise Immunität zwischen Ratten- und Mäuse- tumoren nachgewiesen zu haben glaubt, so würden der Panimmunität noch sehr viel weitere Grenzen ge- zogen werden müssen, als ich es ursprünglich tun konnte.

angestellte Versuche, im Blut hochimmuner Mäuse solche Antikörper — sei es im Tier- oder Reagensgläversuch — nachzuweisen, ziemlich resultatlös verlaufen sind. Es wird also noch weiterer Versuche bedürfen, um in dieser Frage klar zu sehen!

III. Athreptische Immunität.

Aus allen bisher gewonnenen experimentellen Erfahrungen ergibt sich die theoretisch überaus wichtige Tatsache, daß der Krebs dauernd mit Erfolg nur auf Tiere der gleichen Spezies zu übertragen ist. Die Grenzen der Übertragbarkeit decken sich mit denen der Bastardbildung.

Treten somit die Krebsimpfungen in vollkommene Analogie zu den Transplantationen normaler Gewebe, so war es doch andererseits nicht entschieden, ob nicht bei der enormen Proliferasionskraft der Mäusetumoren und den hierdurch bedingten besonderen biologischen Verhältnissen die Grenzen der Transplantationsmöglichkeit vielleicht doch etwas weiter als bei normalen Geweben zu ziehen sind. Es entsteht somit die Frage: wie verhalten sich lebhaft wachsende Mäusekarzinome und -Sarkome bei Übertragung auf die der Maus phylogenetisch am nächsten stehende Ratte? Das Resultat war ein sehr überraschendes, denn es ließ sich in den ersten 8–10 Tagen kaum ein geringeres Wachstum als im Mäuseorganismus konstatieren. Erst nach dieser Zeit hörte das weitere Wachstum auf, um einer allmählich vollkommenen Resorption Platz zu machen. Während nun die Weiterimpfung auf eine Ratte stets negativ verlief, ließ Rückimpfung auf die Maus auch bei beliebig langer Fortsetzung derartiger Zickzackimpfungen kein Abnehmen der Virulenz erkennen.

Die Möglichkeit dieser erweiterten Versuchsanordnung gestattet es, tiefer in das Wesen der Artspezifität einzudringen, als es auf Grund der Transplantationen normaler Gewebe geschehen konnte. Da bei letzteren das Wachstum im artfremden Organismus sich auf eine geringe, lediglich mikroskopisch wahrnehmbare Zellproliferation beschränkt, so begreift man es, wenn Ribbert den negativen Impferfolg unter diesen Verhältnissen auf die Unfähigkeit der Zelle bezieht, im artfremden Tier Nährstoffe außer Wasser und Sauerstoff zu assimilieren. Aus den Versuchen mit Tumormaterial ergibt sich jedoch zur

Von Dungern hat diese Form der athreptischen Theorie mit einer höchst komplizierten, durch keinerlei experimentelle Tatsachen gestützten Annahme widerlegen zu können geglaubt. Er sagt wörtlich: „Diese Erscheinung läßt sich jedoch unseres Erachtens auch sehr gut durch die gewöhnliche Antikörperimmunität verständlich machen. Das erste Auftreten der Antikörper braucht nämlich mit dem Beginn der Rückbildung des Tumors keineswegs genau zusammen zu fallen, da die tödliche Schädigung der Zellen ja nicht durch den Antikörper allein erfolgt, sondern erst dann, wenn genügend Komplement auf den Tumor eingewirkt hat. Es ist daher sehr gut möglich, daß das Tumorgewebe bei der Transplantation auf die zweite Ratte mit Antikörpern beladen ist. Durch die Überimpfung wird hier den kleinen Tumorstückchen weit bessere Gelegenheit gegeben, mit dem Rattenkomplement in Berührung zu treten. Das Komplement der Maus braucht dagegen nicht auf den Antikörper der Ratte zu passen, so daß dieser im Mäuseorganismus nicht aktiviert wird usw.“

Eine andere Form der Athrepsie, die häufig mißverständlicherweise mit der obenerwähnten zusammengeworfen wurde, beobachtete ich im Mäusekörper selbst. Impft man Tiere, bei denen ein schnell wachsender Tumor zu kräftiger Entwicklung gelangt ist, ein zweites Mal mit demselben Tumor, so zeigt das Wachstum des zweiten Tumors eine erhebliche Retardation gegenüber den Kontrollimpfungen desselben Tumors auf gesunde, nicht vorgeimpfte Mäuse. Bei der Wahl geeigneter Geschwülste geht sogar sehr häufig die zweite Impfung überhaupt nicht an, während die Kontrollen 100 Prozent Ausbeute zeigen. Die Resultate dieser Versuche, zu denen ich seinerzeit durch die Wahrnehmung veranlaßt wurde, daß gerade die schnellst wachsenden Mäusetumoren die allergerindste Neigung zur Metastasenbildung zeigen, sind in letzter Zeit mehrfach angezweifelt worden. Trotz der Wichtigkeit des Gegenstandes will ich mich hier auf kurze Andeutungen beschränken. Zunächst betone ich, daß ich die absolute Athrepsie, d. h.
die vollkommene Verhinderung der zweiten Impfung, nur bei stark wuchernden Tumoren und nur dann haben gelten lassen, wenn der erstgeimpfte Tumor bereits eine beträchtliche Größe erreicht hatte. Denn nur unter diesen Bedingungen ist der Begriff der Athrepsie anwendbar, der in diesem Falle aussagt, daß der erste Tumor wegen seines rapiden Wachstums zu viel Nährmaterial an sich reißt, um den zunächst unter ungünstigen Bedingungen befindlichen, sekundär geimpften Zellen noch genügend Nährstoff übrig zu lassen. Diese notwendigen Bedingungen sind aber in den meisten gegnerischen Arbeiten nicht erfüllt. Gewöhnlich haben entweder die Tumoren keine sehr hohe Virulenz, oder aber die zweite Impfung ist der ersten zu schnell gefolgt. Letzteres Moment ist besonders wichtig, da (wie wir aus den Untersuchungen Flexners, sowie aus den jüngsten Publikationen Lewins über Rattentumoren wissen) sehr schnell aufeinanderfolgende Impfungen sogar einen wachstumsbegünstigenden Einfluß ausüben. Wenn diese letzte Form der athreptischen Immunität nicht bei allen Geschwulstformen in gleicher Weise ausgesprochen ist, wenn es gewisse, sonst gut wachsende Stämme gibt, die, wie auch wir beobachtet haben, sie nur begrenzt zeigen, so beweist dies nichts gegen das Bestehen dieser Immunitätsform an und für sich, sondern höchstens, daß das Bedürfnis nach den Nährmaterialien in den einzelnen Tumorstämmen ein verschiedenes ist. Auch hier begegnen wir wieder individuellen Stammesdifferenzen, die auf keinen Fall gegen die athreptische Immunität ins Feld geführt werden dürfen.

von Reinhefen tadellos funktioniert hat — dank der „natürlichen“ Reinzucht, die nichts anderes darstellt, als den Ausdruck einer „Athrepsie“, indem die Hefezellen andere, aus der Luft und sonst woher stammende Keime glatt überwuchern und sie am Angehen verhindern! Hier handelt es sich nicht um Giftwirkung, sondern um Entziehung der Nahrung, also um Athrepsie!

Ich kehre nun zu unserem Thema zurück und möchte hier die wichtigen Resultate der Versuche meines Freundes und Mitarbeiters Apolant besprechen.

Wenn vor mehreren Jahren eine Mischung eines unserer Sarkome und Karzinome einem Tier injiziert wurde, so entwickelte sich prompt ein Mischtumor, ein Carcinoma sarcomatoses. Macht man den gleichen Versuch heute, nachdem sich inzwischen die Virulenzverhältnisse außerordentlich zugunsten des Sarkoms verschoben haben, so entsteht lediglich ein Reinsarkom. Interessanterweise läßt sich nun die Virulenz des Sarkoms durch Einwirkung starker Kältegrade so abschwächen, daß ein Ausgleich der Virulenz des Sarkoms und Karzinoms zustande kommt und damit auch wieder die Entwicklung der Mischgeschwulst. Bei noch weiterer Schwächung der Sarkomvirulenz entsteht aus der Mischimpfung schließlich ein Reinkarzinom. Die Resultate zeigen deutlich, daß es sich hier lediglich und ausschließlich um das Überwuchern der stärkeren Komponente, d. h. derjenigen, welche die Nährstoffe stärker an sich reißt, handeln kann. Von der Wirkung irgendwelcher Gifte und Antikörper kann dabei gar keine Rede sein. Stellen wir uns nun vor, daß ein hochvirulentes Sarkom und ein schwächer virulentes Karzinom nicht gemischt, sondern getrennt auf zwei verschiedenen Seiten eingeimpft wird, so tritt damit keine wesentliche Veränderung der athreptischen Einflüsse ein, und es ist daher zu erwarten, daß auch unter diesen Bedingungen nur die eine Tumorform zur Entwicklung gelangt.

Auf Grund dieser Tatsachen und Überlegungen suchte ich nun in einem grundlegenden Doppelversuch das Vorhandensein athreptischer Einflüsse exakt zu beweisen, indem ich Vor- und Nachimpfung nicht mit demselben Tumor machte, sondern mit verschiede-
nen Geschwülsten, die sowohl im Bau als auch in der Virulenz differierten. In der einen Versuchsreihe geschah die Vorimpfung mit hochvirulenten Sarkomen, und zwar sowohl mit Spindel- als mit Rundzellen-
sarkomen, die Nachimpfung, nach 9 resp. 14 Tagen, mit einem schwächer virulenten Karzinom. Wir er-
hielten das eklatante Resultat, daß bei der Nach-
impfung nach 14 Tagen kein einziges Karzinom an-
ging und bei der zweiten nach 9 Tagen unter 18
Impfungen nur zweimal ein kümmerliches Wachstum
erzielt wurde. Die Kontrollen ergaben in beiden Fäl-
len eine gute Ausbeute an Karzinomen.

Während also in diesen Versuchen der hochviru-
lente Tumor vorgeimpft, der schwach virulente nach-
geimpft wurde, befolgte die folgende Serie die um-
gekehrte Anordnung: Vorimpfung mit Karzinom,
Nachimpfung 9 Tage später mit hochvirulentem Sar-
kom. Auch hier wurden zu den Nachimpfungen so-
wohl Spindelzellen- als Rundzellsarkome benutzt, und außerdem wurden zu allen Impfungen Kontrollen
angelegt, so daß sowohl Karzinom, wie Spindelzellen-
und Rundzellsarkom als Kontrollen verzeichnet
sind. Das Resultat ist nun ein sehr interessantes.

Während nämlich die Differenz zwischen der Größe
der nachgeimpften Sarkome und der Normalkontrollen nur gering ist (2,9 zu 3,7 und 3,0 zu 4,0), ist der
Unterschied zwischen dem vorgeimpften Karzinom und dessen Kontrollen recht erheblich, nämlich 2,2
zu 5,3. Daraus ergibt sich also, daß ein schwach
avider, vorgeimpfter Tumor einen stark aviden nach-
geimpften in seinem Wachstum nur wenig hemmt,
daß er aber selbst, eben durch das rapide Wachsen
des sekundär geimpften Sarkoms, sehr erheblich in
seiner weiteren Entwicklung zurückgehalten wird.
Gerade dieser letzte Versuch zeigt in schlagender
Weise die Bedeutung athreptischer Einflüsse.

Diese Versuche können also vollständig in Ana-
logie zu den Apolantischen Tumormischungen ge-
setzt werden, da in beiden Fällen die Entwicklung
verschiedener Tumoren auf demselben Tier in gra-
dueller Abhängigkeit von der Virulenz, d. h. von der
Avidität der Zellen zu den Nährstoffen steht. Um das
Prinzip der Athrepsie zu beweisen, genügt es in einer
Reihe sicherer Experimente zu zeigen, daß ein wach-
sender Tumor imstande ist, verhindern oder auch
nur hemmend auf das Wachstum eines anderen zu
wirken. Denn auch eine Proliferationshemmung ist der Ausdruck einer partiellen Immunität.

Endlich möchte ich hier auf die von vielen Autoren, so von Ha a l a n d und auch von uns wiederholt konstatierte Tatsache hinweisen, daß Tumorscheinungen bei graviden Tieren außerordentlich häufig negativ verlaufen, oder zum mindesten von stark retardiertem Geschwulstwachstum gefolgt sind. Es spricht nicht gegen die athreptische Auffassung dieser Erscheinung, daß wir andererseits in der Gravidität manche Wachstumssteigerung beobachten können. Denn offenbar handelt es sich hierbei, wie namentlich die bekannten schönen Versuche Starlings gezeigt haben, um ganz spezifische Wuchsstoffe, Starlings Hormone, die offenbar die Wachstumsenergie bestimmter Zellen, z. B. der Mammaanlage, in erheblichem Maße steigern und sie so befähigen, sich den athreptischen Einflüssen gegenüber widerstandsfähig zu machen. Auf eine solche Hormonwirkung ist wohl auch die Beobachtung Askanazys zurückzuführen, daß gerade bei trächtigen Ratten ein besseres Auswachsen verimpfter Embryonalzellen zu Teratoidgeschwülsten zu konstatieren ist.

Nun, meine Herren, könnte der Einwand erhoben werden, daß die Erfahrungen in der menschlichen Pathologie hiermit im Widerspruch stehen, da häufig bei besonders bösartigen Geschwülsten eine erhöhte Neigung zur Metastasenbildung besteht. Dieser Einwand ist insofern nicht zutreffend, weil eben — glücklicherweise — kein menschlicher Tumor die Riesenwachstumsenergie besitzt, wie wir sie künstlich herangezüchtet haben. Wenn man aber biologische Gesetze und Prinzipien in klarer Weise zum experimentellen Ausdruck bringen will, muß man sich unter die optimalen Bedingungen setzen und mit den Extremen arbeiten!

IV. Sarkomentwicklung in Karzinomstämmen.

Zu den interessantesten und überraschendsten Tatsachen der experimentellen Geschwulstlehre gehört unzweifelhaft die zuerst von mir und A p o l a n t mehrfach beobachtete und seither von L ö b, L ie p m a n n, B a s h f o r d bestätigte Sarkomentwicklung bei fortgesetzten Karzinomtransplantationen. In neuerer Zeit haben diese Erfahrungen eine nicht unwichtige Bereicherung durch die Mitteilungen L e-

Ich hielt es mit Apolant von vornherein für das wahrscheinlichste, daß die Sarkomentwicklung auf einer Reizwirkung beruht, die durch eine irgendwie gearbeitete chemische Umwandlung der Karzinomzelle veranlaßt wird. Diese Hypothese steht auf dem Boden der von den Pathologen vielfach vertretenen Anschauung, daß schon das gewöhnliche, aber für jede Krebsform spezifische Stroma durch eine Art formativer Einwirkung der Krebszellen zustande kommt. Die wesentliche Stütze dieser Theorie liegt in der Tat-


Erwähnen möchte ich, daß nach den diesjährigen Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft in Kiel die sekundäre Bildung eines Sarkoms auf dem Boden eines primären Karzinoms eine sehr erhebliche Rolle zu spielen scheint. So beschrieb Herxheimer einen Fall von Sarkombildung bei Karzinom der Speiseröhre. Ganz bedeutungsvoll waren ferner die Mitteilungen Schmorls über osteoplastische Karzinome. Wie Ihnen bekannt, lokalisieren sich

V. Atiologische Betrachtungen.
Ich komme nun zum letzten Abschnitt, in welchem bis jetzt die experimentelle Erforschung bedauerlicherweise keine wesentlichen Fortschritte zu verzeichnen hat.

Es ist leicht verständlich, daß bei dem großen Interesse, welches der Ursache des Krebses nicht nur in ärztlichen Kreisen, sondern in allen Schichten der Bevölkerung entgegengebracht wird, die Frage vielfach ventilvert worden ist, ob und inwieweit die experimentellen Forschungen der letzten Jahre zur Klärung der Karzinomätologie beigetragen haben. Leider muß hier vielfach derselbe Mangel an Kritik konstatiert werden, der die meisten krebssätiologi­schen Arbeiten auszeichnet und dieses Gebiet zu einem der unerquicklichsten der Pathologie gemacht hat.

Für viele Anhänger der parasitären Theorie war das scheinbar leichte Angehen des Mäusekrebses ein genügender Beweis dafür, daß diese Krebsübertragungen als echte Infektionen anzusprechen seien. Wenn es sich bei der Frage: „Transplantation oder Infektion“ nicht um ein bloßes Spiel mit Worten, sondern
um die Unterscheidung scharf präzisierter Begriffe handelt, so kann es nicht dem geringsten Zweifel unterliegen — und dies ist auch die Ansicht eines so überzeugten Vertreters der parasitären Ätiologie des Karzinoms wie Borrel —, daß alle experimentellen Krebsimpfungen als reine Zelltransplantationen aufzufassen sind. Setzen schon die beiden fundamentalen Tatsachen, daß der Krebs nur innerhalb der Spezies und nur bei intaktem Zellmaterial übertragbar ist, die Karzinomimpfung in vollkommene Parallele zu den Transplantationen normaler Gewebe, so sprechen vollends die Immunisierungsversuche eine nur zu deutliche Sprache zugunsten dieser Anschauung. 

Eine Panimmunität besteht nicht nur im Rahmen der Karzinome und Sarkome, sondern auch nach meinen Untersuchungen zwischen diesem, im engeren Sinne malignen, Tumor und dem Chondrom, einer Geschwulstform, bei der die Annahme einer parasitären Ätiologie unser biologischen Empfinden in hohem Grade widerspricht. Vor allem haben aber die Forschungen Bashfords, Schö...

Von den Anhängern der parasitären Krebstheorie, so auch von Böttel in seiner letzten Publikation, wird mit Vorliebe behauptet, daß sich die Wissenschaft dem Karzinom gegenüber heute ungefähr auf dem Standpunkt befindet, wie unmittelbar vor der Entdeckung des Kochschen Bazillus gegenüber der Tuberkulose. Gleich als ob jeder Tag uns die Kunde von der Lösung des großen Problems bringen könnte! Von den schwerwiegenden Gründen, welche mir eine derartige Analogisierung unstatthaft erscheinen lassen, will ich an dieser Stelle nur einen der wichtigsten erwähnen. Trotz aller klinischen Verschiedenheit ist die Tuberkulose in ihrem anatomischen Substrat auch ohne den Bazillus auf das schärfste definiert. Im Gegensatz hierzu sind die malignen Tumoren mit der Fülle ihrer Typen weit davon entfernt, eine pathologische Einheit zu bilden. Für keine einzige bösartige Geschwulstform besteht eine scharfe Grenze gegen die benigne Form, so daß

Vor allem scheint mir aber die Abhängigkeit bemerkenswert, in der vielfach bestimmte histologisch und klinisch ziemlich scharf charakterisierte Tumorformen von gewissen nachweisbaren Bedingungen stehen, so daß sich die Annahme eines kausalen Verhältnisses nicht von der Hand weisen läßt. So sehen wir beim Xeroderma pigmentosum, einer stets angeborenen und familiär auftretenden, mit Pigmentanomalien und narbigen Veränderungen der Cutis einhergehenden Hautaffektion, schon im frühen Kindesalter echte, und zwar multiple Karzinome sich entwickeln, deren multizentrische Entstehung darauf beruht, daß diese spezielle Hauterkrankung in ihrer ganzen Ausdehnung den gleichen günstigen Boden für die Krebsentwicklung darbietet. Fast ausnahmslos werden die Kinder, die einer Familie mit hereditärem Xeroderma pigmentosum angehören, wenn sie auch räumlich an verschiedenen Orten sich befinden, von Karzinom ergriffen. Das läßt sich im Sinne einer ererbten Zelldegeneration leicht erklären; für den Parasitenanhänger würde sich aber daraus die Annahme einer ubiquitären Verbreitung des Karzinomerregers ergeben, dem der Disponierte überhaupt nicht entgehen kann. Es müßte dann aber das Karzinomvirus noch viel diffuser verbreitet sein
als das der Tuberkulose, denn es erkranken eben solche „disponierten“ Individuen fast ausnahmslos, und zwar in jungen Jahren, während bei Tuberkulose das glücklicherweise nicht der Fall ist. Eine solche Überschwemmung der Welt mit Karzinomvirus anzunehmen, scheint durchaus nicht angängig. Ich erinnere ferner an die durch die Einwirkung der Röntgenstrahlen hervorgerufenen Karzinome, an die Krebse der Paraffinharbeiter, an die nicht selten beobachteten Blasentumoren bei Anilinarbeitern, sowie an die so häufig aus Raucherleukoplakien hervorgegangenen Zungenkarzinome; weiterhin an die bronchiogenen und viele andere, nach Conheim auf embryonale Anlage zurückführende Tumoren. Eine reiche Statistik stellt die Bedeutung des Traumas für gewisse Sarkome, namentlich im Kindesalter, außer Frage. Liegt es aber wirklich im Bereiche der Wahrscheinlichkeit und Möglichkeit, für alle diese, unter so heterogenen mechanischen, chemischen, physikalischen Bedingungen auftretenden malignen Tumoren eine einheitliche parasitäre Ursache anzunehmen?

Je tiefer wir in das Wesen der bösartigen Ge-
Ziel der Karzinomforschung zu erblicken und darüber andere, vor allem immunisatorische Probleme zu vernachlässigen.

Vor einigen Jahren äußerte Borrel, daß die Erkenntnis der natürlichen Immunität den Schlüssel des Karzinomproblems überhaupt darstelle. Das ist auch meine Ansicht, aber ich habe die feste Überzeugung gewonnen, daß die natürliche Immunität nicht auf der Anwesenheit von antimikrobiischen Stoffen beruht, sondern nur durch rein zellulare Kräfte bedingt ist. In diesem Sinne habe ich auf die Darlegung der athreptischen Funktionen, die solche Vorstellung dem Verständnis näherbringen soll, einen besonderen Wert legen müssen. Ich bin überzeugt, daß aberrierende Keime bei dem kolossalkomplizierten Verlauf der fotalen und postfotalen Entwicklung außerordentlich häufig vorkommen, daß sie aber glücklicherweise bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen vollkommen latent bleiben, dank der Schutzvorrichtungen des Organismus. Würden diese nicht bestehen, so könnte man vermuten, daß das Karzinom in einer geradezu ungeheuerlichen Frequenz auftreten würde. Wenn aber diese Keime 20, 30 und 40 Jahre im Organismus eine vita latens führen, ehe sie in Tumoren übergehen, wenn im allgemeinen eben besonders die höheren Altersstufen vom Karzinom bedroht sind, so deutet das auf konstitutionelle Ursachen hin, vielleicht im Sinne meiner Theorie auf eine Herabminderung der vitalen Zellenergie, welche die athreptischen Funktionen aufhebt und so ein parasitenähnliches Wuchern bestimmter Zellen ermöglicht und erlaubt. Wenn ich den degenerativ konstitutionellen Charakter der Tumorerkranzung hier in den Vordergrund schiebe, so ist die Schwierigkeit der Aufgabe, diese Erkrankung zu bekämpfen, eo ipso gegeben. Aber, meine Herren, wir wollen nicht pessimistisch in die Zukunft blicken. Wenn es gelingt, die kleinen Versuchstiere in einfacher und sicherer Weise gegen die Infektion mit Tumormaterial von kolossaler Virulenz zu schützen, so besteht doch sicher die Möglichkeit, solches in gleicher Weise auch beim Menschen zu erzielen. Je tiefer wir im Tierexperiment in den Mechanismus eindringen, desto größer
werden auch die Chancen werden, später die Therapie der Krankheit für den Menschen zu fördern. Das war auch die Veranlassung, daß ich heute Ihre Aufmerksamkeit mit der rein theoretischen Darstellung des Standes der experimentellen Karzinomforschung in Anspruch genommen habe — gerade für die ärztliche Kunst gilt der Spruch: *Natura artis magistra.*

**Über moderne Chemotherapie.**

Vortrag gehalten in der X. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

(Frankfurt am Main, 8. Juni 1908.)