

Karzinomentstehung durch Mutation.

Von *HANS R. SCIIINZ (Zürich,)*.

Manuskript eingegangen am 26. Oktober 1928.

I. Die experimentelle Forschung der letzten 20 Jahre hat über die *K a r z i n o t n g e n e s e* ein ausserordentlich reiches Tatsachenmaterial beigebracht. Auf Grund dieser Arbeiten dürfen wir vermuten, dass mehrere Bedingungen erfüllt sein müssen, damit es im Experiment zur Krebserzeugung kommt, damit eine Körperzelle zu einer Tumorzelle wird. Es muss eine **allgemeine** Körperbereitschaft vorhanden sein. Beim Meerschweinchen gelingt die Teerkrebserzeugung nicht, bei Ratten sehr schwer und nur ausnahmsweise, bei Mäusen und Kaninchen sehr leicht. Es gibt eine Artdisposition und eine Rassendisposition. Hinzu kommt eine individuelle und eine Altersdisposition. Jene äussert sich darin, dass wir nur in einem gewissen Prozentsatz sämtlicher Tiere trotz gleicher Versuchsanordnung Krebsbildung erzielen können. Individuelle Momente treten auch in der Zeitdauer, die bei den einzelnen Tieren zur Erzielung der Geschwülste nötig ist, deutlich hervor. Alle Experimente über Krebserzeugung bei Tieren krankten aber noch daran, dass sie nicht an in genetischer Beziehung reinem Material angestellt worden sind. Es ist durchaus möglich, dass bei Wiederholung der Versuche an einem vollständig durchgezüchteten Stamm, dessen Erbgang genau bekannt ist, und dessen Individuen alle die gleiche Erbformel haben, die individuelle Disposition verschwindet. Dafür lassen sich einige Beispiele aus der menschlichen Pathologie an eineiigen Zwillingen anführen. Die Tatsache des Krebsstodes für beide Zwillinge genügt an und für sich aber nicht, das könnte zufälliges Zusammentreffen sein. Der Zufall spielt dann keine Rolle mehr, wenn beide Zwillinge am gleichen Organ an einem histologisch identischen Tumor erkranken. So berichtet HALLIDAY-CROOM über Adenokarzinome des Uterus, VON SZONTAGH über histolo-

gisch identische Kehlkopfpapillome und BURKARD über ebenfalls histologisch gleichartige Fibroadenome der Mamma bei eineiigen Zwillingen.

Diese allgemeine Körperbereitschaft kann erbt sein. Die Vermutung der Heredität des Krebses ist bei Aerzten und Laien weit verbreitet; man spricht gelegentlich von Krebsfamilien, in denen die Krebse gehäuft vorkommen sollen. Wissenschaftlicher Kritik halten nur jene Fälle stand, bei denen eine ganz bestimmte, an und für sich recht seltene Tumorform in grosser Häufung in einer Familie vorkommt und wegen ihres dominanten Erbganges unmittelbar nachweisbar ist. So berichtet NEWTON, dass von 16 Kindern ein und derselben Familie 10 an einem Gliom der Retina zugrunde gingen. Diese immerhin einzelstehende Beobachtung hat ihre Bestätigung gefunden in den klassischen Untersuchungen von MAUD SLYE, die 1909 begonnen wurden und noch nicht beendet sind. Versuchsobjekt ist die Maus. SLYE studierte in Tausenden von Individuen den Erbgang der Spontantumoren der Maus, darunter Karzinome der Brust, der Lungen, der Leber, der Knochen usw. Es gelang ihr, durch systematische Zuchtversuche Individuen mit kanzeröser Aszendenz und Deszendenz zu züchten, bei denen sämtliche Individuen, die ein gewisses Alter erreichten, an Krebs zugrunde gingen. Durch anders gerichtete Selektion konnte sie Tierstämme isolieren, die nie an Krebs erkrankten. Bei Kreuzung von Krebsstämmen mit Nicht-Krebsstämmen verlief der Erbgang nach dem Gesetz von MENDEL, der Faktor für Krebsentstehung verhielt sich dabei rezessiv und wurde überdeckt von einem Faktor für Krebsresistenz. Diese mit so viel Geduld, Vorsicht und Grosszügigkeit ausgeführten Züchtungsexperimente sind grundlegend auch für die menschliche Pathologie, weil hier naturgemäss keine planmässige Züchtung ausgeführt werden kann. Es muss aber, die Autorin macht selber darauf aufmerksam, betont werden, dass Disposition für Krebs noch nicht Krebs selber bedeutet und dass zum hereditären Faktor noch weitere Faktoren hinzukommen müssen, bis es zur Geschwulstbildung kommt.

Die Anschauung, dass die besprochene allgemeine Körperbereitschaft nicht ererbt, sondern erworben werde, herrscht

heute noch vor. Besonders in den Schriften von Naturheilkundigen und in Lientraktaten wird immer wieder betont, dass durch falsche Ernährung eine solche Disposition geschaffen werden könne. Bald wird einseitige Ernährungsweise angeschuldigt, bald Nahrungsmangel, bald eine purinreiche Nahrung usw. Irgendetwas Sicheres und Exaktes wissen wir darüber nicht. Die Beweisführungen sind meist mangelhaft und stützen sich auf willkürliche Statistiken. Im Tierexperiment ist es noch nicht gelungen, eine solche erworbene allgemeine Körperbereitschaft für Karzinome zu erzeugen, oder einwandfrei eine allgemeine Karzinomresistenz durch spezielle Ernährung herbeizuführen,

Die zweite Bedingung zur Krebserzeugung ist eine Organ disposition. So ist es FIBTGER nie gelungen, bei seiner experimentellen Erzeugung des Spiroptera-Karzinoms im Vormagen der Ratte, einen ähnlichen Tumor in der Speiseröhre dieser Tiere zu erzeugen, obgleich auch diese immer zahlreiche Parasiten enthält und im histologischen Bau der Schleimheia vollkommen mit der des Vormagens übereinstimmt. Die angeführten Beispiele von Tumoren bei eineiigen Zwillingen sind auch als Beweismittel für eine Organ disposition zu verwerthen, und im gleichen Sinne spricht die interessante Beobachtung von HEDINGER von primärem Leberkrebs bei zwei Schwestern, also einer an und für sich ausserordentlich seltenen Tumorform, und der gleichzeitigen Existenz von anderen Geschwülsten bei diesen beiden Individuen in den Nebennieren, in der Haut und in der Dura mater.

Bei der Organ disposition spielt die Heredität ebenfalls eine Rolle. MAUD SLYE hat durch zielbewusste Selektion Tierstämme mit Brustkrebs, mit Leberkrebs, mit Lymphosarkom usw. herauszüchten können; die Heredität beschränkt sich also nicht nur auf «Krebsbildung im allgemeinen».

Aber auch Organ disposition an und für sich ist noch nicht identisch mit Krebsbildung. Dies gilt sowohl für die bewiesene hereditäre, als auch für die von vielen vermutete erworbene Organ disposition.

Drittens ist eine **lokale Gewebsbereitschaft** notwendig, damit es im Experiment zur Krebsentstehung kommt. Es müssen **zahlreiche teilungsfähige und in Ver-**

mehrung begriffene Zellen vorhanden sein. Erst auf dem Umweg über Zellproliferation, Bildung von Papillomen, Regeneraten usw. entstehen schliesslich im Experiment Krebse. Dies gilt in gleicher Weise für den Teerkrebs, für den Spiroterakrebs, wie für den Röntgenkrebs.

In den zitierten Beispielen sind die zahlreichen teilungsfähigen jungen Zellen aus dem teilungsfähigen Mutterboden, einem Mausergewebe, entstanden. Zweifelsohne können auch versprengte embryonale Keime, die aus dem normalen Entwicklungsprozess ausgeschaltet worden sind, zum Ausgangspunkt von Geschwülsten werden (COINHEIM und RIBBERT). Jedes Mausergewebe, das sich im Laufe des Lebens eines Individuums immer wieder erneuern muss — daher der Name — erfüllt aber auch an und für sich schon die genannte Bedingung der lokalen Gewebsbereitschaft als Basis der Tumorentstehung.

Im Experiment muss ein weiterer exogener Faktor hinzukommen, der bei Anwesenheit der übrigen Bedingungen einzelne Zellen so ändert, dass sie maligne werden und ihre neue Tumoreigenschaft auf die zellulären Tochtergenerationen übertragen. Dieser exogene Faktor ist bald ein chemisch definierter Stoff, — Arsen — bald ein kompliziertes Stoffgemenge — Teer — bald ein Makroparasit — S p i r o p t e r a — oder eine physikalische Energieform — Röntgenstrahlen, Gammastrahlen des Radium — usw. Die Liste der karzinogenen äusseren Faktoren ist schon recht lang und ist sicherlich noch nicht vollständig.

Ueber Reize als Ursachen der Karzinombildung ist schon sehr viel spekuliert worden. VIRCHOW, auf den in letzter Linie alle Reiztheorien der Krebsentstehung zurückgehen, nahm an, dass nicht innere Faktoren, sondern äussere Einwirkungen die wesentliche Ursache der Geschwulstbildung abgeben. Ein ganz bestimmter, aber nicht näher bekannter «f o r m a t i v e r » Reiz X würde in der gereizten Zelle eine passive Schädigung, eine Passio setzen, welche durch die Lebenstätigkeit der Zelle, die Reactio, beantwortet werde. Auf den Geschwulstreiz hin würde es zur Reaktion der Geschwulstbildung kommen. Die späteren Forscher haben versucht, die Art und Stärke dieser Reize genauer zu bestimmen. ASKANAZY vor allem hat

die Krebsbildung vom Standpunkt der komplexen Reizwirkung aus betrachtet und hat den «Geschwulstreiz» in zwei Reize zerlegt, einen primären, vorbereitenden, stimulierenden Reiz und einen zweiten, dauernden, zeltverankerten Reiz. Der erstere müsse eine geringe Intensität besitzen, unter der Schwelle der Entzündungsreize liegen und längere Zeit einwirken, um durch fortgesetzte Reizwirkung zum Karzinom zu führen. So werde z. B. das Tumorstadium durch den Reiz ganz geringer Arsenmengen eingeleitet, wobei dieser Reiz eine Zeitlang fortwirken müsse. Daraus erkläre sich manchmal das lange Latenzstadium zwischen Reizapplikation und Reizerfolg. Ein sekundärer Reiz als Dauerreiz sei ferner notwendig, um das dauernde Wachstum der Geschwulst zu erhalten. Der Dauerreiz der Krebsbildung müsse sich fortgesetzt pathologisch-formativ betätigen, auch er bewege sich unter der Schwelle der Entzündungsreize.

Was die Natur dieser Reize anbetrifft, so wissen wir über die hypothetischen Dauerreize nichts Genaues. Man erörtert die Wirksamkeit eines intrazellulären Virus oder eines enzymartigen Körpers usw. Es gibt auch Gelehrte, welche die Existenz eines Dauerreizes überhaupt bestreiten, z. B. FISCHER-WASELS. Einige Primärreize haben wir oben aufgezählt. **Sie wirken allesamt unseres Erachtens unspezifisch.** Einmal wird durch ein und denselben exogenen Faktor bald eine Hyperkeratose, bald ein Papillom, bald ein Karzinom und bald ein Sarkom erzeugt. Umgekehrt wird auch durch verschiedene Reize manchmal der gleiche Effekt erreicht. So entsteht ein Plattenepithelkarzinom vom Hauttypus durch Teerpinselung, wie durch Röntgenstrahlen. Gewiss wirken nicht alle äusseren Faktoren krebsbildend, die experimentelle Erfahrung zeigt, dass man mit Erfolg eine gewisse Auswahl unter diesen verschiedenen Reizen trifft. Man kann in diesem Sinne mit ASKANAZY von Wahl- oder Selektionsreizen sprechen. **Das Kriterium der krebserzeugenden Primärreize liegt weniger in der Natur, als in der nach Zeit und Intensität gleich feinen Dosisierbarkeit und in der Tiefenwirkung derselben.** Nur mit solchen dosierten Reizen können wir in das

feine Kräftespiel der Chromosomen und Gene eingreifen, mit massiven Dosen schädigen wir die ganze Zelle und erzielen das Ergebnis nicht, das wir wünschen.

So weit ist die experimentelle Forschung vorgedrungen. Wir stellen fest, dass sie einen grossen Fortschritt für das Verständnis der ganzen Geschwulstgenese gebracht hat. Und doch besteht eine *Lücke*, die jeder empfindet. Wir präzisieren zwar exakter, wir kennen allgemeine Bedingungen und äussere Faktoren, unter denen ein Karzinom entsteht; das eigentliche Problem lautet aber nach wie vor:

Durch welchen biologischen zellulären Vorgang entsteht aus einer gewöhnlichen Zelle eine Krebszelle?

Diesen Vorgang hat uns die so erfolgreiche experimentelle Arbeit nicht verständlicher machen können, als die vorangehende rein morphologisch-deskriptive Periode der Krebsforschung.

Alle Pathologen waren sich immer darüber einig, dass bei der Geschwulstentstehung eine tiefe Veränderung der Zellen vor sich gehen müsse. Wenn sie verschiedene Formulierungen dafür gebrauchten, so meinten sie doch alle dasselbe. HAUSER spricht von neuen Zellrassen, VON HANSEMANN von Anaplasie, BENEKE von Kataplasie, BORST von einer «primären fundamentalen Wesensänderung der Zellen». «Das Primäre und Ausschlaggebende ist die Abartung der eigenen Kräfte, ist eine *innere Umwandlung*, welche die Körperzelle von Grund aus umgestaltet, wenn sie zur Geschwulstzelle wird.»

Mir scheint, dass diese *innere Umwandlung* ein ausserordentlich weitverbreitetes Geschehen auf dem Gebiete der Lebewesen ist, wobei die innere Umwandlung im Sinne der krebsigen Abartung nur *einen* Sonderfall ist.

Vor Erörterung dieses wichtigen Punktes möchte ich aber noch auf eine *andere* Lücke aufmerksam machen, deren Ueberbrückung auf dem Boden der Feststellungen der experimentellen Geschwulsterzeugung nur gezwungen möglich scheint. Für die Mehrzahl der menschlichen Tumoren der inneren Organe kennen wir keine exogenen Reize. Diese Geschwülste entstehen scheinbar vollständig spontan und *zufällig*. Man

hilft sich mit der Konstruktion von noch unbekanntem Stoffwechselprodukten, welche als Geschwulstreiz wirksam sein sollen, oder mit endozellulären Reizen, welche ad hoc stipuliert werden. Zweifelsohne kommt es dabei auf blosser Umschreibungen hinaus oder auf die Feststellung, dass alle möglichen und unübersehbaren Reize des täglichen Lebens gelegentlich zum Karzinom führen können. Die modernen Theorien der Krebsgenese krankten daran, dass sie immer nur vom experimentell erzeugten Krebs ausgehen, die sogenannten «Reiztumoren» zwar weitgehend berücksichtigen, die «Spontanumoren» aber, die in der menschlichen Pathologie viel häufiger und wichtiger sind, vernachlässigen. Jede Theorie über die Aetiologie und Pathogenese des Krebses muss aber vor allem diese Geschwülste berücksichtigen, gemeinsam ist beiden die geschilderte Abartung.

II. Bei jeder Aenderung eines Individuums oder auch einer einzelnen Zelle müssen wir untersuchen, ob diese Aenderung erblicher oder nicht-erblicher Natur ist. Alles was wir unmittelbar sehen und feststellen können, der morphologische und der physiologische «Befund», das biologische Verhalten überhaupt, ist das Produkt äusserer Faktoren, welche auf die Erbmasse, den Genotypus wirken. Unter verschiedenen äusseren Bedingungen entstehen bei gleicher Erbmasse verschiedene äussere Formen und Funktionen. Wir sprechen von Modifikationen und von einer gewissen Modifikationsbreite, die für Lebewesen charakteristisch ist. Diese Modifikationen sind nicht erblich. Zum Unterschied von ihnen können wir bei ganzen Individuen und auch bei einzelnen Zellen Aenderungen feststellen, die nicht reversibel sind, nicht unmittelbar von den äusseren Bedingungen abhängen, sondern mit **Veränderungen der Erbmasse**, des Genotypus der Zellen oder der Individuen zusammenhängen.

Auch bei der Abartung einer gewöhnlichen Körperzelle zu einer Krebszelle müssen wir uns die Grundfrage vorlegen, ob es sich um eine Modifikation handelt, oder ob wir es mit einer Aenderung der Erbmasse zu tun haben.

Der strikte Beweis für die Aenderung des Genotypus kann nur durch das Zuchtexperiment und das Kreuzungsexperiment geführt werden. Wenn diese letzte Möglichkeit der Prüfung wegen des Fehlens der sexuellen Fortpflanzung fehlt, so müssen wir uns an andere Kriterien halten, die zwar weniger sicher und nicht absolut beweisend sind, die aber doch deutliche Hinweise dafür abgeben, ob wir es mit der Aenderung der Erbmasse einer Zelle oder eines Individuums zu tun haben oder nicht.

Die Geschwulstforschung hat ergeben, dass die Tumorzelle in ihren Tochterindividuen die neue für sie charakteristische Eigenschaft des unbeschränkten und bösartigen Wachstumsvermögens und Teilungsvermögens dauern d beibehält. Die Krebszelle verliert ihr neue Eigenschaft niemals, weder in ihren Ablegern in fernen Organen, noch bei Tierpassagen durch Hunderte von Tieren hindurch, sie behält die Tumoreigenschaft auch in jahrelangen in vitro-Kulturen bei. Die Aenderung, welche mit der Körperzelle vorgegangen ist, ist irreversibel und kann durch Aenderung des äusseren Milieus nicht zum Verschwinden gebracht werden, Alles dies spricht dafür, dass wir es mit ' einer geänderten Erbmasse der Krebszelle zu tun haben, im Vergleich zur normalen Mutterzelle.

Das neuerworbene Wesen der Geschwulst liegt in der Geschwulstzelle selber. Die Tumorzelle ist aus einer körpereigenen Zelle hervorgegangen, wächst aber wie ein Parasit auf Kosten des Wirtes und unterscheidet sich von der gewöhnlichen Körperzelle durch ihr dauerndes, autonomes Wachstum. Sie ist spezifisch von der Körperzelle verschieden. Die im Einzelfall entstandene Tumorform wird dauernd beibehalten. Die prospektive Bedeutung und prospektive Potenz der Tumorzelle ist ganz verschieden von der Bedeutung und Potenz der Mutterzelle. Es sind nicht nur morphologische Unterschiede, sondern auch physiologische nachweisbar. Die Zelle, welche maligne geworden ist, hat auch einen für sie charakteristischen Stoffwechsel, indem die Hauptquelle der für das Wachstum erforderlichen Energie aus Spaltungsvorgängen und nicht aus gesteigerten Atmungsvorgängen stammt (v. WARBURG).

Alle diese Momente sprechen dafür, dass es sich bei der Krebsentstehung nicht um ein Zelleben unter veränderten Bedingungen, sondern um eine Aenderung der Erbmasse, der genotypischen Grundlage der Zelle handelt.

Die Vererbungslehre kennt verschiedene Wege, welche zur Aenderung der Erbkonstitution führen. Das Erbgut einer Zelle besteht aus einer ganz grossen Anzahl von diskreten Elementen, den Genen, welche in den Chromosomen lokalisiert sind und aus einem vorläufig noch unteilbaren Anteil im Plasma, dem P l a s m o n (F. v. WETTSTEIN). Die Abänderung eines dieser Elemente führt zur Aenderung der Erbmasse, zu einem neuen Genotypus.

Bei geschlechtlich erzeugten Individuen ist es vor allem die Bastard i e r u n g, welche durch Austausch und Neukombination der Gene zweier Eltern einen neuen Genotypus schafft. Nach einem Vorschlage von mir (1910) werden solche Variationen infolge von Bastardierungen im Kreuzungsexperiment heute allgemein als Kombinationen bezeichnet.

Es ist nicht ausgeschlossen, dass nicht nur durch Vereinigung zweier Sexualzellen, sondern dass auch durch Verschmelzung zweier somatischer Zellen Bastarde entstehen können. Die Botaniker kennen ein Beispiel, das merkwürdige S o l a n u m D a r w i n i a n u m, das von WINKLER durch Pfropfungen zwischen Tomaten und Nachtschattengewächsen erzeugt worden ist und nach seiner eigenen Meinung aus der Verschmelzung einer vegetativen Tomatenzelle mit einer vegetativen Nachtschattenzelle entstanden ist. Es bestehen für diesen Pfropfbastard aber noch andere Deutungsmöglichkeiten.

Auf jeden Fall scheint der Vorgang der vegetativen Bastardierung ein ausserordentlich seltener zu sein, wenn er überhaupt vorkommt. Es wäre gesucht, anzunehmen, dass die neue Erbkonstitution der Tumorzelle durch eine solche vegetative Verschmelzung von Mutterzellen entstanden wäre.

Zur Aenderung der Erbkonstitution führt ferner die **Mutation**. Es handelt sich um das Entstehen von erblichen Verschiedenheiten in der Weise, dass einzelne oder auch viele Nachkommen andere Eigenschaften haben als die Eltern, und zwar nicht durch Bastardspaltung, sondern aus anderen, meist unbekanntem Ursachen. Es gibt sehr verschiedene Mechanismen, welche zu solchen Mutationen führen, es ist aber alle Aussicht vorhanden, dass wir in nicht allzuferner Zukunft nach den zugrundeliegenden zytologischen Vorgängen gewisse Kategorien auseinanderhalten können, die wir heute noch unter dem Sammelnamen Mutation rubrizieren (BAUR).

Für das uns hier interessierende Krebsproblem lehrreich sind vor allem die sogenannten **K n o s p e n m u t a t i o n e n** oder vegetativen Mutationen. Sie sind ursprünglich spontan in der Natur gefunden worden, aber auch zahlreich in ausgedehnten „Stammbaumkulturen von verschiedenen Pflanzen aufgetreten. Berühmt ist das von BAUR geschilderte Beispiel der gewöhnlichen Wiesenlichtnelke, bei der aus unbekanntem Gründen an einem Ast der wilden Stammpflanze ein rein weisser Sektor auftrat. Die ganze vegetative und sexuelle Deszendenz dieses Sektors behielt die neue Eigenschaft, den Albinismus, dauernd bei. **Solche Mutationen in somatischen Zellen sind sicher sehr viel häufiger, als man denkt.** Zum Teil. bleiben sie unsichtbar, wenn das neue Merkmal bzw. die zugrundeliegende Aenderung im Genotypus gegenüber dem ursprünglichen Merkmal rezessiv ist. Es muss dann gerade der Glücksfall vorliegen, dass die Stammpflanze in diesem Faktor bereits heterozygotisch war, wenn man von dieser Mutation überhaupt etwas bemerken soll. Zum Teil wird die mutative Aenderung aber so gering sein, dass sie hinter der Modifikabilität verschwindet. Speziell darauf gerichtete Untersuchungen werden sicherlich zum selben Resultate kommen, wie bei der Mutation der Keimzellen, die man früher ebenfalls für selten hielt, bis BAUR nachgewiesen hat, dass die grosse Mehrzahl aller Mutationen immer nur durch eine sehr sorgfältige Vererbungsuntersuchung, durch umfangreiche Stammbaumkulturen gefunden und erkannt werden kann, weil die Mutationen mit den Stammsippen transgredieren.

Die Krebsentstehung bedeutet nichts anderes, als eine solche Knospenmutation. Zum Unterschied von allen möglichen anderen somatischen Mutationen, die dem Nachweis entgehen dürften, wird die krebsige Mutation ohne weiteres dadurch sichtbar, dass sie zu einem Produkt führt, das den übrigen Körper schliesslich vernichtet.

Nach dieser Theorie der Krebsentstehung durch Mutation liegt das *C h a r a k t e r i s t i s c h e* aber nicht etwa in der Tatsache der mutativen Aenderung selber, sondern in der Richtung, welche die Mutation einschlägt. Nicht jede mutierte Körperzelle ist eine Tumorzelle, aber **jede Tumorzelle ist eine mutierte Körperzelle**. Durch diese vegetative Mutation, durch die eine Körperzelle die Eigenschaft verliert, im Gewebeverband eine korrelative Wachstums- und Teilungshemmung zu zeigen, wird sie zur Tumorzelle und zum Ausgangspunkt einer bösartigen Geschwulst. Daneben gibt es sicher zahllose andere unerkannte vegetative Mutationen. Wir müssen annehmen, dass sogar bei der gewöhnlichen und regelrechten Differenzierung von Gewebezellen diese selbst «mutativ», d. h. in ihrem Genotypus verändert werden. Zwar ist bei einfach organisierten niederen Pflanzen und Tieren eine Regeneration des ganzen Individuums aus einzelnen Zellen oder aus einer kleinen Zellgruppe trotz weitgehender Spezialisierung noch möglich. Diese recht weitgehende Differenzierung der Gewebezellen stellt dann gewissermassen nur eine Modifikation dar. Bei höher organisierten Pflanzen und Tieren fehlt diese Regenerationsfähigkeit. Wir vermuten, dass die Muskelfasern, die Ganglienzellen, das Drüsenepithel der höheren Tiere und des Menschen in ihrer Erbmasse gegenüber den embryonalen Zellen stark verändert sind. **Die a u s d i f f e r e n z i e r t e n Z e l l e n s i n d n i c h t m o d i f i z i e r t, s o n d e r n m u t a t i v v e r ä n d e r t.** Es ist BAUR durchaus zuzustimmen, dass wir aber darüber noch sehr wenig wissen, und dass erst systematische Regenerationsversuche, Kulturen von isolierten Gewebezellen und ähnliche Experimente, die alle

von vererbungswissenschaftlichen Gesichtspunkten ausgehen müssen, Aufschluss erteilen können.

Durch die spontan oder willkürlich hervorgerufene sexuelle oder vegetative Mutation wird die Erbmasse einer Zelle g e ä n d e r t, nicht nur etwa umkombiniert oder ausgetauscht. Gut orientiert sind wir über Aenderungen des Genbestandes im Kerne, über die **Kernmutationen**. Noch ausserordentlich wenig wissen wir über die **Plasmonmutationen**. Sicher ist heute nur, «dass die Entwicklung der Formenmannigfaltigkeit von Sippen zu Arten, Gattungen und Unterfamilien mit einer zunehmenden differenten Abänderung des Kerninhaltes, der Gene, und ausserdem mit einer immer stärkeren Verschiedenheit des Protoplasmas verbunden ist. Die Entstehung der neuen Eigenschaften dieser Formen ist also an eine Umänderung der Gene und der Plasmen gebunden» (F. v. WETTSTEIN). U e b e r d a s **Zusammenspiel oder Gegenspiel zwischen Gen und Plasmon** wissen wir eigentlich noch nicht s. Es ist unwahrscheinlich, dass die Plasmaänderung nur eine Folge der Kernabänderung ist. Es ist möglich, dass der Kern durch Mutation umgeändert wird, ohne dass die genotypischen plasmatischen Elemente — das Plasmon — beeinflusst werden. Es ist auch möglich, dass sich die plasmatischen Elemente allein und unabhängig von Kernmutationen durch andere Ursachen verändern. Es käme aber auch in Betracht, dass die Plasmonänderung ihrerseits die Gene im abgeänderten Plasma verändert und so die letzte Ursache der Kernmutationen darstellt.

Für das uns hier interessierende Problem der mutativen Entstehung der Krebszelle spielen vermutlich Plasmonänderungen keine R o l l e. Sicher ist das natürlich nicht. Es ist aber doch auffällig, dass wir in den zahllosen K r e u z u n g e n innerhalb der einzelnen Arten keine Plasmadifferenzen, sondern nur eine mehr oder weniger grosse Anzahl von mendelnden Genen feststellen können. Plasmondifferenzen scheinen erst zwischen weit auseinanderliegenden und damit wenig nahe verwandten Gruppen aufzutreten, so zwischen Art-, Gattungs- und Familienkreuzungen. Die K r e b s z e l l e ist aber eine arteigene Zelle.

Die Krebszelle ist vermutlich durch Kernmutation entstanden. Die Vererbungsforschung kennt heute drei verschiedene Typen dieser Kernmutation:

1. Kann es sich um eine Aenderung des ganzen Chromosomenbestandes handeln, sei es, dass in der Tochterzelle ein Chromosom fehlt oder ein neues hinzukommt, sei es, dass sich eine Verdoppelung oder Vervielfachung des ganzen Chromosomenbestandes ausbildet. Wir sprechen von der Aenderung des Erbgutes durch *Heteroploidie* (F. VON WETTSTEIN) oder auch von **Genommutanten**, da wir nach dem Vorschlag von WINKLER den haploiden Chromosomensatz einer Zelle als Genom bezeichnen.

2. Kann der ganze Chromosomenbestand zwar unverändert bleiben, aber in den Einzelchromosomen kann durch *Lossprengung oder Hinzufügung von einzelnen Genen* eine Aenderung der Erbkonstitution stattfinden. Wir wählen dafür den Ausdruck **chromomere Mutanten**.

3. Die Summe aller Gene in einem Chromosom bleibt unverändert, aber die Konstitution des Genes selbst ändert sich. Wir haben es mit *Genmutanten* zu tun.

Alle diese Vorgänge sind beobachtet, zum Teil spontan in der Natur aufgetreten, zum Teil sogar willkürlich erzeugt worden. Zur Abänderung des Chromosomenbestandes kommt es dadurch, dass der Teilungsmechanismus, der sonst die Chromosomen gleichmässig verteilt, irgendwie gestört wird. Organismen mit abgeänderten Chromosomenbeständen müssen auch veränderte Eigenschaften haben. Beim Stechapfel mit seinen 12 Chromosomen ist es 12mal möglich, jeweils ein anderes Chromosom zu verdoppeln, und es müssen so 12 verschiedene Pflanzen auftreten, die in ihren Früchten deutlich voneinander verschieden sind. Durch Einwirkung von Narkotika, durch Pfropfung und nachfolgende Regeneration, ferner durch Bestrahlung mit Röntgenstrahlen hat man solche Genommutanten erzeugt. Am besten untersucht ist das *Nichtauseinanderweichen von zwei Chromosomen während einer Mitose bei der Bananenfliege*, wobei die Eier zwei oder sechs Tage vor Vollendung der Eireife röntgenbestrahlt werden (MAVON 1921, MULLER 1925). Auch bei Pflanzen sind von GAGER,

STUART und BLAKESLEE durch Radiumbestrahlung von Knospen unter 93 Normalen 22 Genommutanten erzeugt worden. Versuchssubjekt war der Stechapfel. Bei Verdoppelung des ganzen Chromosomensatzes werden nicht nur einzelne Eigenschaften abgeändert, sondern alle gemeinsam. In der praktischen Züchterei hat dieser Vorgang schon lange eine grosse Rolle zur Erzeugung von Riesenformen gespielt.

Ueberchromornere Mutanten sind wir viel weniger gut orientiert. Spontan kann es zu einem Chromosomenbruch kommen, wobei einzelne Gene verloren gehen bzw. geschädigt werden, nämlich jene, die gerade an der Bruchstelle lokalisiert sind. Voraussetzung zur Erkennung dieses Vorganges ist eine genaue Chromosomenkarte, wie wir sie bis heute erst bei der Bananenfliege besitzen. Interessanterweise hat MULLER und DIPPEL (1926) ebenfalls eine Bruchbeeinflussung durch Röntgenbestrahlung erreichen können. Kräftige Einflüsse, wie Hitze, Kälte usw. oder chemische Mittel zerstören aber meist das feine Kräftespiel der Chromosomen und Gene untereinander, sodass es zu so schweren Zellschädigungen kommt, dass das Ergebnis, das wir brauchen, nicht erzielt wird. Spontan werden aber sicher häufig Gene aus dem Chromosomenbestand losgelöst und gehen verloren.

Am häufigsten kommen Genmutanten vor. Sie werden in ausgedehnten Züchtungen zu Hunderten beobachtet. Das experimentelle Material ist noch nicht sehr ergiebig. Die Versuche von LITTLE und BAGG (1923, 1924) sind nicht beweisend. Durch Röntgenbestrahlung von männlichen und weiblichen Mäusen wollen sie eine gesunde F_1 -Generation erhalten haben, die bei Inzucht in den späteren Generationen allerlei Missbildungen produzierte, wie Augen-, Fuss-, Bein- und Kopf-abnormitäten. Dabei waren diese Veränderungen rezessiv vererbbar. Ein zwingender Beweis ist aber nicht geführt worden, da eine Abnormität auch in der Kontrollzucht auftrat. Umso überraschender waren die Versuche von MULLER über durch Röntgenstrahlen ausgelöste Genmutationen bei der Bananenfliege (1927). Er erhielt mehrere Hundert Genmutanten. Seiner Schätzung nach besitzt jede zweite der bestrahlten Samenzellen ein in der Nachkommenschaft nachweisbares mutiertes Gen in

dem einen oder anderen seiner Chromosome. Bei der Weiterzucht fanden sich meist klare Mendelverhältnisse. Die Kunst scheint nicht die Erzeugung der Mutanten zu sein, sondern die Erkennung derselben. Von grosser Bedeutung scheint mir der Nachweis, dass auch durch Hitze die Notationsrate geändert werden kann.

Wir haben diese neueren Befunde aus zwei Gründen näher besprochen. Erstens muss sofort auffallen, dass ähnliche Reize, welche im Experiment zur Karzinombildung geführt haben, auch im Tierexperiment oder Pflanzenexperiment Mutationen ausgelöst haben. Dabei haben wir allen Grund anzunehmen, dass auch bei der Mutationsauslösung durch Röntgenstrahlen im Tierversuch die Röntgenenergie als solche nicht spezifisch wirkt, denn durch die Bestrahlung entsteht nicht irgendeine ganz bestimmte Mutation, sondern explosionsartig sehr viele neue Genotypen. Es besteht ebensowenig, wie bei der Krebsentstehung, ein spezifischer Zusammenhang zwischen dem Reiz und dem Reizerfolg. Zweitens resultiert für die Krebsforschung die neue Forderung, aus vererbungswissenschaftlichen Gesichtspunkten heraus die Zytologie der Tumorzelle erneut zu studieren, um vielleicht auch so Anhaltspunkte dafür zu bekommen, dass es sich bei der Krebszelle um eine mutative Aenderung handelt gegenüber der Ausgangszelle.

Es ist möglich und wahrscheinlich, dass verschiedene mutative Vorgänge zur Krebsbildung führen, dass bald die Genmutation, bald die chromomere Mutation, bald die Genommutation zur Entstehung eines bösartigen Tumors Anlass gibt. Zytologisch ist die erstere nicht zu erkennen. Wir müssten uns mit dem negativen Befund begnügen, dass die Kern- und Chromosomenverhältnisse der Krebszelle identisch sind mit denen der Mutterzelle. Auch die chromomere Mutation dürfte bei Individuen mit hohen Chromosomenzahlen nicht feststellbar sein. Genommutationen sollten sich leichter nachweisen lassen. Leider ist die Chromosomenzahl beim Menschen eine sehr grosse, sie bewegt sich vermutlich um etwa 48 herum. Es ist deshalb recht schwer, in menschlichen Tumoren Zellen mit abnormem Chromosomen-

bestand nach Zahl und Art der Chromosomen nachzuweisen. Leichter dürfte es gelingen, die aus der Heteroploidie resultierenden Atypien der Zellteilung zu sehen. Manchmal ist das Produkt einer solchen Teilung auch ein lebensunfähiges Tochterindividuum, und es müssen sich dann auch lebensunfähige, rasch zugrundegehende Zellen finden lassen. Unter diesem Gesichtspunkte erlangen die zahlreich beschriebenen Fälle von abnormen Chromosomenzahlen, abnormen Chromosomenformen, Atypien der Kernteilung usw. erneute Bedeutung. Sie fordern dazu auf, wiederum diesen zytologischen Veränderungen vermehrtes Interesse zuzuwenden, werden doch diese Befunde manchmal direkt als Charakteristikum der Malignität aufgefasst. Exakte Angaben hierüber existieren im Gebiete der menschlichen Pathologie allerdings nicht und sind auch schwer zu erbringen. Vielleicht führt das Studium von Tumoren bei niederen Tieren hier weiter. Zytologische Untersuchungen an Zuckerrübentumoren (WINGE, 1927) haben sowohl bei den spontanen, wie auch bei den experimentell hervorgerufenen Rübentumoren neben gewöhnlichen diploiden Kernplatten in grosser Zahl tetraploide und octoploide ergeben. Der Zuckerrübentumor lässt sich allerdings nicht ohne weiteres mit den malignen Geschwülsten der Säugetiere und Menschen vergleichen, es handelt sich nur um eine analoge Bildung. Ferner liegt eine weitere Schwierigkeit darin, dass die Aenderung in der Chromosomenzahl zwar das Primäre und die Ursache für die veränderten äusseren Eigenschaften sein kann, dass man aber ebensogut eine genotypische Mutation als primär und als Ursache für die Chromosomenvermehrung annehmen kann. Letztere wäre dann lediglich eine Eigenschaft des neuen Phaenotypus unter anderen.

Jedenfalls ist die Mutationstheorie der Geschwülste umfassend genug, um alle Tatbestände erklären zu können. Sie ist auch von heuristischem Werte. Es ist wahrscheinlich, dass zahllose Krebse

1. durch vegetative Genmutation entstehen, wobei ein Gen oder ein ganzer Genbestand der Mutterzelle sich ändert, z. B. ein Gen, das den Regulationsmechanismus des

Wachstums und der Teilung beherrscht oder

2. durch direktes Ausfallen eines Gens, das vielleicht in der normalen Zelle als Hemmungsgen wirkt oder

3. durch Genommutation.

Alle Forscher, welche experimentell Krebs erzeugt haben, lösten vegetative Mutationen aus, ebenso wie die Biologen, welche experimentell sexuelle Mutationen ausgelöst haben. Die Lösung des einen Problems ist eng verknüpft mit der Lösung des anderen. Fortschritte auf dem einen Gebiete lösen Fortschritte auf dem anderen aus

Scheinbar weit auseinanderliegende Gebiete und Forschungsmethoden rücken nahe aneinander, und wenn es schliesslich der genialen Technik von CARREL gelungen ist, auch *in vitro* künstlich aus normalen Zellen des Blutes vom Huhn maligne Sarcomzellen durch Einwirkung von höchst verdünnter Lösung von arseniger Säure entstehen zu lassen, so ergibt sich hieraus vielleicht umgekehrt ein Weg, um mit gleicher Technik neue Arten zu erzeugen.

III. Die Idee der mutativen Entstehung der Geschwülste ist naheliegend. Sie ist zu verschiedenen Zeiten in verschiedenen Köpfen entstanden. Schon der Pathologe VON HANSEMANN (1897) hat begrifflich klar auseinandergesetzt, dass die Krebszelle bei ihrer Entstehung aus der Mutterzelle durch «Anaplasie» ihren Charakter in jeder Beziehung ändert und zu einer neuen Zellart wird. Für den Zoologen BOVERI war es 1902 nichts weiter als eine Konsequenz seiner Lehre vom Primat des Zellkernes, dass die Krebsentstehung nichts anderes sei, als die Folge einer abnormen Chromosomenverschmelzung bei der Zellteilung. Er hat diesen Gedanken im Anschluss an ähnliche Beobachtungen von AICHEL (1911) in einer grösseren Schrift 1914 wieder aufgegriffen und die Idee, die malignen Tumoren seien die Folge eines gewissen abnormen Chromosomenbestandes, bis in alle Folgerungen durchgeführt. Er hat eigentlich schon alles das geschildert, was wir in dieser Arbeit Genom-

mutanten genannt haben. Er stiess bei den Pathologen nicht auf Gegenliebe. Seine Schrift fand keinen Widerhall. Erst seitdem die Mutationstheorie bei den Vererbungsforschern überall gesiegt hat, mehren sich die Mitteilungen darüber, dass ein ähnlicher Vorgang auch bei der Geschwulstentstehung eine Rolle spielen könne. Allerdings nennt LEVY (1921) die Tumorzelle direkt eine Gewebsmutation, er irrt sich aber bestimmt, wenn er dafür in den von ihm beobachteten Verschmelzungen von Kernen in Tumoren die histologische Grundlage zu finden meint. Wir haben schon gesagt, dass vegetative Bastardierung nicht in Frage komme. GADE (1921) ist ebenfalls der Parallelismus zwischen einer Mutation im Sinne der Biologen und denjenigen Erscheinungen aufgefallen, die sich beim Uebergang einer Normalzelle in eine Krebszelle abspielen müssen. Er subsummiert das Krebsproblem unter das allgemein-biologische Problem der Mutation. Direkt mit der Knospenmutation der Pflanzen vergleicht LENZ (1921) den Krebs und sieht das Wesentliche des Vorganges darin, dass das «Idioplasma einer Zelle eine solche Aenderung erleidet, dass die Zelle in schrankenloses, die Nachbarzellen zerstörendes Wachstum gerät». Der Vererbungsforscher BAUR schreibt in seiner Einführung in die experimentelle Vererbungslehre 1922: «Als ein ausgesprochen mutationsartiger Vorgang ist vielleicht die Entstehung vieler maligner Tumoren (Carcinomen, Sarcomen usw.) bei den höheren Tieren anzusprechen.» Aehnlichen Gedankengängen begegnen wir bei MORGAN (1922) und bei STOMPS (1923). Immer wieder sind es Botaniker oder Zoologen, die darauf aufmerksam machen, währenddem sich die Schulmedizin ablehnend verhält. Von 1923 ab ändert sich das Bild. Die Mediziner K. H. BAUER (1923) und E. SCHWARZ (1923) deuten das Wesen der Tumorgenese als eine Mutation, ohne freilich ausführlich das Thema zur Diskussion zu stellen. Weitere Anklänge finden sich in der recht interessanten, aber zum Teil abstrusen Darstellung von C. S. ENGEL (1924) über den Krebs und seine zellulären Verwandten als pathologische Knospenbildungen. Sicherlich ist in der unübersehbaren Krebsliteratur noch da und dort ein ähnlicher Gedanke niedergelegt worden. Ich will nur noch beifügen, dass i c h selber 1927 in einem Vortrag in der Natur-

forschenden Gesellschaft in Zürich die Idee der Krebsentstehung durch Knospenmutation ausführlich erörtert und mich schon damals dazu bekannt habe, dass die Krebsentstehung nichts anderes als eine solche Knospenmutation sei, eine Defektmutation, wobei der Defekt im heredozyellulären Ausfall von Regulationen bestehe. Während der Abfassung der vorliegenden Arbeit ist nun ein kleines Büchlein über die Mutationstheorie der Geschwulstentstehung von K. H. BAUER (1928) erschienen, in dem ausführlich das Pro und Kontra der ganzen Frage erörtert wird. Ich habe mich in manchen Details an seine Darstellung halten können.

Meine persönliche Auffassung, die vor Kenntnis dieser Literatur entstanden ist, unterscheidet sich von der Anschauung der zitierten Autoren dadurch, dass sie im mutativen Vorgang ^y o n somatischen Zellen einen ganz allgemeinen u n d häufigen Vorgang sieht, von dem die Mutation zur Krebszelle nur ein, für das Individuum aber lebenswichtiger Spezialfall ist.

IV. In der Kategorie « G e s c h w i i l s t e » hat die Medizin lange Zeit ganz heterogene Dinge zusammengefasst. Es fehlte eine genaue Definition, ja sie wurde für unmöglich gehalten (Viacnow). Heute sind definitiv aus der Geschwulstgalerie die sogenannten Infektionsgeschwülste ausgeschaltet worden. Es sind Entzündungsprodukte. «Ihr Bauplan nach Art der jungen Wundgranulationen ist dem Wesen der Geschwülste fremd» (AsKANAZY). Ferner hat man alle jene Bildungen abtrennen müssen, die sich durch Regeneration, oder durch Metaplasie erklären lassen, oder die als Missbildungen zu deuten sind. Der Umfang der echten Geschwülste ist dadurch stark zusammengeschmolzen. Wir trennen sie in die beiden grossen Gruppen der gutartigen und der bösartige n Blastome. In der grossen Mehrzahl der Fälle handelt es sich um so l i t ä r e , seltener um multiple Bildungen. Für die letzteren — es handelt sich dabei meist um gutartige Tumoren — gelingt nicht selten der Nachweis der V e r e r b u n g nach dem dominanten oder nach dem rezessiven Typus. Als Beispiel für viele sei das Krankheitsbild der multiplen kartila-

ginären Exostosen genannt. Hier treten die exogenen Faktoren vollständig in den Hintergrund. Es liegt ein Leiden vor, das durch ein Gen in den Keimzellen bedingt ist und das wahrscheinlich durch eine Genmutation in den Geschlechtszellen entstanden ist. Solitäres Vorkommen spricht **aber durchaus nicht gegen eine Anlage der Krankheit in den Geschlechtszellen.** Es gibt zahlreiche singuläre gutartige Geschwülste, bei denen ebenfalls die äusseren Faktoren keine Rolle spielen, bei denen es vielmehr genügt, dass das Gen für die Geschwulst im Genotypus der Keimzellen vorhanden ist. Sogar isolierte bösartige Tumoren können so entstehen. So hat MORGAN bei der Fruchtfliege eine Mutation beobachtet, bei der alle männlichen Larven an einem Tumor zugrunde gingen. Auch hier ist die Tumoranlage bereits in den Keimzellen vorhanden, auf ein Geschlecht begrenzt; die Geschwulst erscheint als **notwendige Folge der Manifestation der krankhaften Erb anlage während der Entwicklung,** ohne dass spezielle äussere Umstände, die sich irgendwie von den Realisationsfaktoren der gewöhnlichen Phaenogenese unterscheiden würden, mitspielten.

Was wir bei der vorliegenden Erörterung der Geschwulstgenese vor allem im Auge haben, das sind jene meist isoliert auftretenden bösartigen Tumoren, bei denen die Heredität nicht allein massgebend ist, sondern bei deren Erscheinen verschiedene Bedingungen mitspielen, die wir einleitend aufgezählt haben. Wir sprechen im besonderen von den Karzinomen und den Sarkomen. Gewiss beschränken sich die dargelegten Erörterungen nicht ausschliesslich auf sie, aber wir sehen in ihnen doch den Prototypus, an dem jede Theorie über die Tumorgenese verankert sein muss.

Jede Theorie über die Entstehung der Geschwülste muss sich mit einigen Kardinaltatsachen der Geschwulstlehre auseinandersetzen. Wir nennen folgende:

1. Die pathologische Anatomie beschreibt

eine sehr grosse Anzahl von histologisch durchaus verschiedenen Geschwulstformen.

2. Gemeinsam ist allen das Wachstum ohne Ende.

3. Charakteristisch ist das «zufällige» und «spontane» Entstehen an isolierter Stelle auf dem Boden einer ausgedehnteren lokalen Gewebsbereitschaft.

4. Typisch ist das «autonome» Verhalten gegenüber dem Geschwulstträger.

5. Spezifisch ist die dauernde Beibehaltung des individuellen Geschwulsttypus auch in Metastasen.

6. Eigenartig, aber fakultativ ist überhaupt die Metastasierung.

7. Auffällig ist das Transplantationsvermögen der Geschwulstkeime vieler Tumoren auf nahverwandte Tierrassen.

Zahllos sind die Theorien, die ausgeheckt worden sind, um alle diese Phänomene zu erklären. Die wichtigste Rolle spielen auch heute immer noch die Reiztheorie (Vincnow), die Keim-ausschaltungstheorie (COHNHEIM-RIBBERT) und die Infektionstheorie (BONNEL u. v. a.).

Wir haben bei Erörterung der exogenen Faktoren gezeigt, dass wir keine spezifischen Geschwulstreize kennen. Kein Reiz ist zur Erzeugung eines Tumors so unentbehrlich, wie der Tuberkelbazillus zur Erzeugung der Tuberkulose. Natürlich muss ein Reiz vorhanden sein, aber nicht einer, sondern «irgend einer» im Sinne unserer Definition S. 748. Schwierigkeiten erwachsen ferner der Reiztheorie aus der Tatsache des Latenzstadiums zwischen Reizapplikation. und Tumorbildung. Die Existenz zahlreicher histologischer Geschwulstformen zwingt dazu, das Hauptkriterium vom Reiz weg in die Zelle hinein zu verlegen. Unerklärbar bleibt, warum der auf eine grössere Gewebspartie applizierte Reiz nur an wenigen «auserwählten» Stellen tumorbildend wirkt. Das dauernde Wachstum und die dauernde Beibehaltung des individuellen Geschwulsttypus kann nur durch die Hilfannahme von Dauerreizen erklärt werden usw.

Auch die erweiterte Keimausschaltungstheorie erklärt nur die Keimversprengung, aber nicht die Geschwulstentstehung. Die Verlagerung spielt jedenfalls nicht die wesentlichste Rolle.

Die Infektionstheorie verwischt den Grenzstrich zwischen Infektionskrankheiten und wirklichen Geschwülsten. Sie hat noch nie einen «Geschwulsterreger» feststellen können, der einwandfreie Bestätigung gefunden hätte, oder der sich nicht durch andere unbelebte Faktoren hätte ersetzen lassen.

Es ist nicht die Aufgabe dieses Aufsatzes, diese Theorien zu widerlegen. Ich habe mich auf wenige Andeutungen beschränkt.

Der Zweck der vorliegenden Mitteilung ist der, zu zeigen, dass der Mutationstheorie der Geschwulstentstehung die Erklärung der Kardinaltatsachen keine prinzipiellen Schwierigkeiten bietet, ja dass dieselben als notwendige Konsequenzen aus ihr folgen:

1. Jede teilungsfähige Körperzelle kann mutativ verändert werden. Durch diesen Vorgang werden nur eine oder einige wenige Eigenschaften der Zelle, aber nicht der ganze Genotypus geändert. Je nach dem Mutterboden und dem Ausgangspunkt der Krebszelle muss die Geschwulstform verschieden sein. Die Mannigfaltigkeit der histologisch beschriebenen Tumoren findet ihre zwanglose Erklärung. Die Mutationstheorie der Krebsentstehung könnte gar nicht richtig sein, wenn diese Mannigfaltigkeit nicht bestehen würde.

2. Unter den vielen Möglichkeiten der mutativen Aenderung einer Zelle ist für die «carcinomatöse» Mutation gerade die Aenderung jenes Gens charakteristisch, welches das beschränkte Wachstum reguliert.

3. Das zufällige und spontane Entstehen eines bösartigen Tumors aus einem «tumorbereiten» Boden ist die notwendige Konsequenz daraus, dass er f a h r u n g s- gemäss nur immer wenige Zellen im Vergleich zu der ungeheuer grossen zur Verfügung ste-

henden Zellenzahl mutieren. Dies beweist der relativ geringe Prozentsatz der Mutationen von Geschlechtszellen im Tierexperiment.

4. Das autonome Verhalten ist ein Charakteristikum der karzinomatösen Mutation, indem ein und dieselbe Erbanlage vermutlich Wachstum und autonomes Verhalten reguliert, wobei die mutierte Zelle von ihrer nicht mutierten Stammzelle in gleicher Weise genotypisch verschieden ist, wie eine mutierte Fruchtfliege von ihrer Stammmasse.

5. Weil der Genotypus der neuen Zellrasse verändert ist und in den folgenden Zellgenerationen dauernd beibehalten wird, kann sich der individuelle Geschwulsttypus auch in Metastasen nicht ändern. Die einzige Möglichkeit wäre eine neue Mutation einzelner Geschwulstzellen z. B. in Form eines mutativen Rückschlages in die Ausgangsform.

6. Neben dem Wachstum ohne Ende und dem autonomen Verhalten ist die Möglichkeit der Metastasierung ein weiteres Spezifikum der Genänderung in der Erbmasse der Zelle. Diese drei Eigenschaften scheinen im Phaenotypus koordiniert zu sein, weil sie im Genotypus durch ein Gen oder durch Genkopulation repräsentiert sind.

7. Die mutierte Zelle ist genotypisch nicht mehr körpereigen, auch wenn sie im und auf dem Körper weiterwächst und aus ihm ihre Nahrung bezieht. Sie lässt sich am besten vergleichen mit einer von der Mutter genotypisch verschiedenen, aber in die Mutter eingebetteten befruchteten Eizelle. Es hängt vom Differenzierungsgrade ab, ob eine Transplantation möglich ist, oder nicht; zeigen doch die Versuche über Gewebs- und Organverpflanzungen, dass sich nicht-ausdifferenzierte, embryonale Gewebe leichter transplantieren lassen als hoch-differenzierte.

Der heuristische Wert der Mutationstheorie kann sich darin bewähren, dass alle möglichen Einzelbeobachtungen der fast unübersehbaren Geschwulstforschung unter diesem Gesichtspunkte geprüft und untersucht werden. Eine umfassende systematische

Darstellung ist hier nicht möglich. Die angeführten Beobachtungen der Geschwulstlehre sind nur wichtige ausgewählte Beispiele.

Hingegen möchte ich zum Schlusse noch darauf hinweisen, dass aus der mutativen Entstehung der Tumoren **mancher wichtige Fingerzeig für die Therapie resultiert**, während sich die Prophylaxe darauf beschränken muss, die lokale Gewebsbereitschaft zu bekämpfen — eine fast unmögliche Forderung. Die Therapie kann nur **eine lokale sein: Ihr Ziel ist die Zerstörung sämtlicher karzinomatös mutierter Zellen**. Gelingt dies nicht, so kommt das **Rezidiv**. Die elektive Vernichtung ist aber nur im Frühstadium durch Radikalentfernung möglich oder dann, wenn wir Mittel finden, denen gegenüber die mutierten Zellen sensibler sind, als die eng mit ihnen verbundenen Körperzellen. Eine rein biologische Heilung, eine **Selbstheilung ist nur durch eine neuerliche Zellmutation vorstellbar**. Wenn auch im Tumorgewebe — genau so wie im Körpergewebe — ebenfalls vermutlich zahllose vegetative Mutationen vorkommen, so scheitert diese «natürliche» Krebsheilung doch daran, dass bei einer **Geschwulst von makroskopischer Grösse nie sämtliche Tumorzellen mutieren werden, die nicht-mutierten aber zur Regeneration und zum Weiterwachsen des Tumors führen**.

Der rein physikalisch-chemisch orientierte Forscher wird die Theorie der Karzinomentstehung durch Mutation unbefriedigend finden und ihr vorwerfen, dass sie das Problem aus dem physikalisch-chemischen Geschehen heraus in die Zelle und innerhalb der Zelle auf die Erbmasse derselben verschiebe. Der vorwiegend biologisch orientierte Forscher, dem immer wieder täglich die Kompliziertheit sämtlicher Lebensvorgänge zum Bewusstseinkommt, wird eine hohe Befriedigung darüber empfinden, wenn er bei der Analyse des biologischen Geschehens

zu einer Einteilung in gewisse Kategorien gelangt, deren Charakteristika zwar nicht physikalisch-chemisch zu geben sind, deren Eigenartigkeiten aber aus der biologischen Beobachtung und Analyse heraus resultieren. Es wird niemandem einfallen, die strenge Trennung der Begriffe Modifikation, Mutation und Kombination auf dem Gebiete der Biologie für wertlos zu erklären. So ist es auch von eminenter Wichtigkeit, zu entscheiden, ob die Krebszelle eine modifizierte oder eine mutierte Körperzelle ist.

Der liebenswürdigen Aufforderung des Herausgebers, für die Festschrift meines Vaters einen Beitrag zu leisten, bin ich aus naheliegenden Gründen gerne gefolgt. Hier liegt auch die Entschuldigung dafür, dass in einem der Botanik gewidmeten Festbände die Arbeit eines Mediziners erscheint: Sie ist einem Problem der allgemeinen Biologie gewidmet. Es zeigt sich wiederum, dass nicht nur die Tatsachen, sondern auch der Ideengehalt der Naturwissenschaften in der Heilkunde ihren Niederschlag und ihre praktische Auswertung finden. Physik, Chemie und Biologie bleiben immer eine der grossen Wurzeln der Medizin.

Zitierte Literatur.

- AIcuEL, O. Heber Zellverschmelzung mit qualitativ abnormer Chromosomenverteilung als Ursache der Geschwulstbildung. Vortr. u. Aufs, über Entwicklungsmech. 1911, S.1.
- ASKANAZY, M. Die Krebsbildung vom Standpunkt der komplexen Reizwirkung betrachtet. W. ,kl. W. 1927, Nr. 1927, 40. Jg.
- Das experimentelle Karzinom. Schweiz. med. Wochenschr. 1927, Nr. 51, S. 1209.
- BAUER, K. H. Allgemeine Konstitutionslehre. In: Kirschner-Nordmann, Die Chirurgie 1, 1923.
- Mutationstheorie der Geschwulst-Entstehung. Berltn, Verlag Springer 1928.
- BAUR, E. Einführung in die experimentelle Vererbungslehre. Berltn 1922, 5. und 6. Aufl.
- BENEKE, R. Heber physiologisches und pathologisches Wachstum. Berlin kl. W. 1905, Nr. 36, S. 1133 und Nr. 37, S. 1186.

- BLOCH, B. Der experimentelle Krebs. Schweiz. med. Wochenschr. 1927, S. 1218.
- BORREL. Die Parasiten als Quartiermacher der Tumoren. Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'étude du cancer. 1909, Bd. 2, S. 29.
- BORST, M. Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig 1924, S. 4.
- BOVERI, Tu. Ueber mehrpollge Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. Würzburg 1902.
- Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena 1914.
- BURKARD, H. Gleichzeitige und gleichartige Geschwulstbildung in -der linken Brustdrüse bei Zwillingsschwestern. D. Z. f. Chir. 169, 1922, S. 166.
- CARREL, A. Des faeteurs nécessaires à la genèse d'un sarcome. Compte rendu Soc. Biol. 1925, 92, S. 1493.
- Lia résistance de l'organisme à la formation du sarcome. Compte rendu Soc. Biol. 1925, 93, S. 10.
- Mesure de la susceptibilité de l'organisme à la substance de Rous. Ebenda S. 12.
- Serum sanguin et résistance à la substance de Rous. Ebenda S. 85.
- Action du principe filtrant d'un sarcome du goudron sur des cultures de rate. Ebenda S. 491.
- Le principe filtrant des sarcomes de la poule produits par l'arsenic. Ebenda S. 1083.
- Un sarcome fusocellulaire produit par l'indol et transmissible par un agentfiltrant. Ebenda S. 1278.
- COHNHEIM, J. Vorlesungen über allgemeine Pathologie. 1. Bd. 1877.
- ENGEL, C. S. Der Krebs und seine zellulären Verwandten als pathologische Knospentbildungen. Berlin 1924.
- ERNST, A. Einführung neuer Eigenschaften und Erbanlagen. •ektoratsreden und Jahresbericht der Univ. Zürich, April 1927, Verlag Orell- Füssli.
- FIBIGER, Spiroterakarzinom. Zschr. Krebsforschung, Bd. 17, S. 48, 1920.
- FISCHER-WASELS, B. Allgemeine Geschwulstlehre. In Hb. d. norm. u. pathol. Physiol. 14. Bd. 2. Hälfte, 2. Teil, 1927.
- Krebsbildung und Regeneration. Schweiz. med. Wochenschr. 1928, S. 473.
- CADE, F. G. Is cancer a biological phenomen? Journ. of Cancer Research, 6, 1921, S. 357.
- GAGER, STUART und BLAKESLEE. Mutations in Datura following exposure to X-Rays..Proc. nat. acad. of Sciences 1927, Bd. 13.
- HALLIDAY-CROOM. Adenocarcinom des Uterus, zugleich. mit Myom bei Zwillingsschwestern. Zbl. f. gynäkol. 1913, 3, 144.
- V. HANSEMANN, D. Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1897.
- HAUSER, G. Gibt es eine primäre zur Geschwulstbildung führende Epithelerkrankung? Ein Beitrag zur Geschwulstlehre. Zieglers Beiträge, 1905, 33, S. 1.

- HEDINGER, E. Primärer Leberkrebs bei zwei Schwestern. Zbl. f. allg. Pathol. 26, 1915.
- HERTWIG, P. Partielle Keimessehädigungen durch Radium- und Röntgenstrahlen. Hb. d. Vererbungswissenschaften, Berlin 1927, Bd. 3.
- LENZ, FR. In Baur-Fischer-Lenz, Grundriss der menschlichen Erblichkeitslehre u. Rassenhygiene 1, 258. München 1921.
- LEVY, F. Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren und anderer Gewebsmissbildungen. Berlin Kl. Wochenschr. 1921, Nr. 34, S. 989.
- LEWIN, K. Die Aetiologie der bösartigen Geschwülste. Berlin 1928.
- LITTLE and BAGG. The occurrence of 2 heritable types of abnormality among the descendants of x-rayed Mice. Journ. of Roentgenology, 1923, Bd. 10. Bd. 10.
- The occurrence of four inheritable morphological Variations in Mice and their possible relation to treatment with X-Rays. Journ. of exp. Zool. 1924, Bd. 41.
- MAVOR, J. W. On the Elimination of the X-Chromosome from the Egg of Drosophila met. by X-Rays. Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1912, Bd. 18, S. 301.
- The production of Nondisjunction by x-rays. Science N. S. 55, 296, 1922.
- The Production of Nondisjunction by X-Rays. Journ of exp. Zool. 1924, Bd. 39.
- MORGAN, TH. H. Die stofflichen Grundlagen der Vererbung. Berlin 1921.
- Some possible bearings of genetics on pathology. Lancaster 1922, 33.
- MULLER, H. J. Artificial transmutation of the Gene. Science N. S. 1927, Bd. 66, S. 84.
- and DIPPEL, A. L. Chromosome breakage by x-Rays and the production of eggs from genetically male tissue in Drosophila. Brit. Journ. of exp. Biol. 3, 1926.
- NEWTON, Zit. nach REGAUD, CL. Quels moyens avons-nous d'éviter la mort par le cancer? Paris, 1928, musée social.
- RIBBERT, H. Die Herkunft der Geschwülste. D. m. W. 1919, Nr. 46, S. 1266.
- SCHINZ, H. R. Referat über: A. LANG «Vererbungsversuche». In Berichte der Schweiz. Botan. Ges. 1910, 5.25.
- Grundfragen der Strahlenbiologie. Kl. Wochenschr. 1924, S. 2349.
- Vom Krebs und seiner Bekämpfung. Sitzungsberichte der Zürcher Naturforsch. Ges. v. 7. Nov. 1927.
- SCHWARZ, E. Tumorzellen und Tumoren. Zschr. f. Krebsforsch. 19, 1923, S. 171.
- SLYE, M. Biological evidence for the inheritability of cancer in man. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. Journ. of Cancer Research 7, 107, 1923.
- STOMPS, TH. J. Erblichkeit und Chromosomen. Jena 1923, 5.104.
- V. SZONTAGH. Heber Disposition. Berlin 1918.
- VIRCHOW, R. Geschwülste, I, II. 1863.

- WARRURG, O. Ueber den Stoffwechsel der Carcinoanzelte. *Klin. Wochenschr.* 1925, Nr. 12, S. 534.
- **lieber** den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin 1926.
- V. WETTSTEIN, F. Wie entstehen neue vererbare Eigenschaften? *Zschr. «Züchtungskunde»* Bd. 2, H. 5, 1927.
- lieber .plasmatische Vererbung, sowie Plasma- und Genwirkung. Aus den Nachrichten d. G•esellsch. d. Wissenschaften zu Göttingen. *Mathemat.-physikal. Klasse*, 1926.
- Die Erscheinung der Heteroploidie, besonders im Pflanzenreich. *Erg. d. Biologie*, Bd. 2, 1927, S. 311.
- WINGE, O. Zyl:ologische Untersuchungen über die Natur maligner Tumoren. *Zschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anatom.* 1927, Bd. 6, Heft 3, S. 397.
- WINELER, H. Ueber das Wesen der Pflanz. Ber. d. dt.sch. botan. Ges. 28, 1910.
- Die Rolle von Kern und Protoplasma bei der Vererbung. *Ber. d. dt.sch. Ges. f. Vererbungswiss.* 1923.
-

