

(Aus der Universität in Sofia.)

Proteinreaktionen und Tumorbildungen. (Ein Beitrag zur Ätiologie der Tumoren.)

Vorläufige Mitteilung.

Von

Dontscho Kostoff.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Februar 1931.)

In Veröffentlichungen über frühere Untersuchungsergebnisse wurde gezeigt, daß die Viscosität des Cytoplasmas in der Prophase der Pflanzenzellen größer ist als im Stadium des ruhenden Kerns, daß die Viscosität des Cytoplasmas der Tumoren höher ist als die des normalen Gewebes (*Kostoff* 1930 b) und daß die Tumorbildung bei gewissen Hybriden der *Nicotiana* von der wechselseitigen Präcipitationsstärke der Extrakte aus dem elterlichen Gewebe abhängt (*Kostoff* 1930 a). Weitere Ergebnisse wurden bei der Beobachtung ähnlicher Erscheinungen bei heterogenen Pfropfreisen an Solanaceen erzielt. In dem Callusgebiet vieler Pfropfreisverbindungen von verschiedener Familie und Spezies wurden nichtparasitische Tumorneubildungen beobachtet (*Kostoff* 1928, 1929/1930). Die Cytoplasmaviscosität im Callusgewebe war größer als in den normalen Geweben des Stammes und des Reißes. Diese Beobachtungen führten zu der Fragestellung, ob chemische Agenzien eine Zunahme der Viscosität verursachten, indem sie die Zellteilung anregten und weiterhin zur Tumorbildung führten und ob die chemischen Agenzien, die die Tumorbildung veranlaßten, eine Präcipitation der Pflanzenextrakte bewirkten.

Die Annahme schien berechtigt, daß chemische Agenzien, die die Cytoplasmaviscosität erhöhten, die Urheber der Tumorbildung waren, indem sie die Cytoplasmaviscosität der ruhenden Zellen bis zur Höhe des Vorstadiums (Prophase) der Zellteilung brachten, und daß bei einer solchen Erhöhung der Cytoplasma-Viscosität (C.-V.), die durch chemische Agenzien unterhalten wird, eine dauernde Zellteilung zu erwarten wäre. Beispiele einer vermehrten Zellteilung durch verschiedene physikalische und chemische Agenzien, die eine Zunahme der C.-V. bewirkten, sind

mehrfach mitgeteilt worden (siehe die Literatur bei *Kostoff* 1930). Zwecks weiterer Untersuchung dieser Frage wurde eine Reihe von Chemikalien in bestimmter Konzentration und verschiedenen Mengen (0,5—20,0 ccm) in die Stengelglieder der Stämme von *Ricinus communis*, *Datura stramonium* und *Datura ferox* eingespritzt. 20—40 Tage nach der Einspritzung wurden Tumoren bei Anwendung folgender Chemikalien erzielt: 2,5proz. wässrige Ätherlösung, Lösung von 2,5 g $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ in 1 l Aq. destillata, 5 g $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ in 1 l Aq. dest., 1proz. Milchsäurelösung, 0,8proz. Ameisensäurelösung, 1 g As_2O_3 in 1 l Aq. dest., 1 ccm und 5 ccm einer Ammoniaklösung (spez. Gew. 0,90) in 1 l Aq. dest. und das wässrige Extrakt von scharfem Capsicum.

Die durch Ätherlösung erzielten Tumoren (siehe Abb. 3) sind mehr oder weniger runde, erbsenförmige Proliferationen. Sie entstanden innerhalb 28 Tagen nach leichter Verletzung des Parenchyms durch Äther. Abb. 4 zeigt einen Stamm 35 Tage nach der Injektion von Capsicumextrakt. Nach 2 Monaten wuchs das Parenchym des affizierten Zwischengliedes und erfüllte den hohlen Stamm. Abb. 5 zeigt einen hohlen Stamm nach Injektion von Arsensäure. Das Parenchym war verletzt, und an verschiedenen Stellen hatten sich erbsenförmige Tumoren in 25—35 Tagen gebildet. Lösungen von Zinknitrat riefen verhältnismäßig rasch Proliferationen in gewissen Stämmen hervor. Zuerst erschienen erbsenähnliche Proliferationen, bei ihrem weiteren Wachstum (Abb. 6) wurde die ganze zentrale Höhle des Stammes mit parenchymatösem Gewebe ausgefüllt.

In der Abb. 7 sind die Resultate der Injektion von Milchsäure zu sehen. Wässrige Ammoniaklösungen schädigen bei hoher Konzentration und großen Dosen die Stämme stark, während schwache Konzentrationen (z. B. 0,1%) und kleine Mengen, je nach der Größe des Stammes, solche Proliferationen hervorrufen, wie sie in der Abb. 8 zu sehen sind. Ameisensäure schädigt stark das Gewebe um die Stelle der Injektion herum und ruft nur bei *Datura* Tumoren hervor.

Alle Chemikalien, welche Tumorproliferationen hervorriefen, verzögerten anfangs die Strömung im Cytoplasma der Trichome der *Petuniablätter* und hoben sie schließlich bei 18—20° in 15—35 Minuten auf. Die Geschwindigkeit, mit der diese Hemmung eintritt, hängt von der Größe und dem Alter der Trichome ab, je jünger und kleiner dieselben sind, desto leichter werden sie affiziert. Zur Kontrolle wurde destilliertes Wasser angewandt, und dabei dauerte die Strömung in dem Cytoplasma der Trichome ungehemmt mehrere Stunden fort. Das Vorhandensein einer gegenseitigen Abhängigkeit zwischen Cytoplasmaströmung und C.-V. ist von *Ewart* (1903, weitere Literatur bei *Heilbrunn* 1928) erhöht worden, so daß weitere Einzelheiten hier nicht angeführt zu werden brauchen.

Verschiedene Forscher haben bereits die Wirkung einzelner Chemikalien auf lebende Zellen studiert und über die Ergebnisse berichtet. *Weber* (1922) erforschte die Wirkung einer wässrigen Ätherlösung auf die C.-V., wobei er fand, daß eine 2,5proz. Lösung eine reversible Zunahme der C.-V. hervorrief. *Kendall* (1930) rief Proliferationen im Stammgewebe von *Pisum* durch Einspritzung von Ameisensäure- und Milchsäurelösungen hervor. *Smith* (1917) erzielte Tumorbildungen in den zentralen Hohlräumen verschiedener Pflanzen durch Injektion von wässriger Ammoniaklösung. Arsensäure wurde von *Carrel* (1925) zur Erzielung von Krebsgeschwülsten bei Tieren verwendet. Zink wird von *Zlataroff*, *Andreitschewa* und *Kaltschewa* (1929/1930) als ein Heilmittel für Tumoren angesehen, da es die Proliferation behindere. Sie meinten, daß der Krebs durch Zinksalze geheilt werden könnte dank der Eigenschaft des Zinks, Oxydationsprozesse zu beschleunigen. Das Zink soll nach ihrer Ansicht die normalen Funktionen der gestörten Zellatmung im Krebsgewebe wiederherstellen, im Sinne einer Alkoholgärung. Das Zink und die Bernsteinsäure müssen eine ungünstige Wirkung auf die Geschwulstentwicklung ausüben. Dieses Mittel müßte somit logischerweise eine Gegenwirkung auf die von *Warburg* (1926) in Tumoren gefundene anaerobe Glykolyse ausüben. Jedoch ist ein praktischer Wert fraglich mit Rücksicht auf die Tatsache, daß durch Injektion von salpetersaurem Zink Tumoren erzeugt wurden.

In der Absicht, die Frage zu prüfen, ob Pflanzenextrakte durch Chemikalien gefällt werden, welche Tumoren erzeugen, wurden Extrakte aus den Blättern von *Ricinus communis* (1 Teil der Pflanze auf 2 Teile destillierten Wassers) hergestellt. Die Präcipitationsstärke der tumor-erzeugenden Chemikalien wurde an diesen Pflanzenextrakten geprüft. Die erzielten Resultate sind in der Tab. 1 wiedergegeben.

Tabelle 1. Fällung von *Ricinus communis*-Extrakt durch verschiedene Chemikalien nach der Ringmethode.

Nr.	Chemikalien	Konzentration	Grad der Fällung
1	Zinknitrat	2,5 g in 1 Liter destillierten Wassers . . .	++
2	„	5,0 g „ 1 „ „ „ . . .	+++
3	Milchsäure	1proz. Lösung in destilliertem Wasser . .	++++
4	Ameisensäure	0,8proz. Lösung in destilliertem Wasser .	++++
5	Ätherlösung	2,5proz. in destilliertem Wasser	Spuren bis +
6	As ₂ O ₃	1 g in 1 Liter destillierten Wassers	++
7	Capsicumextrakt	1 Teil des Gewebes auf 1 Teil dest. Wass. .	+++
8	Ammoniaklösung	5 Teile Ammoniak auf 1 Liter dest. Wassers	+++
9	Alkohol	10proz. wässrige Lösung	Spuren

Ein Vergleich der in Tab. 1 wiedergegebenen Resultate mit der Wirksamkeit derselben Chemikalien bei der Geschwulsterzeugung zeigt

eine auffallende Übereinstimmung zwischen dieser Wirksamkeit und dem Grade der Proteinfällung der einzelnen Chemikalien. Die 2,5proz. wässrige Ätherlösung erzeugte nur kleine Tumoren, und eine 10proz. Alkohollösung rief Proliferationen hervor, die nur im Mikroskop sichtbar waren. Diese beiden Chemikalien zeichnen sich auch durch eine schwache Präcipitationsfähigkeit gegenüber Pflanzenextrakten aus, wie aus der Tab. 1 ersichtlich ist. Milchsäure, wässrige Ammoniaklösung und Zinknitrat besaßen eine relativ starke Präcipitationsfähigkeit und erzeugten bei Einspritzung in den Stamm von *Ricinus communis* relativ rasch

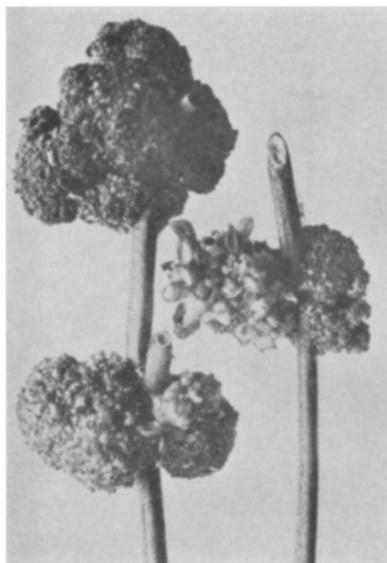


Abb. 1.



Abb. 2.

Proliferationen. Ameisensäure gab eine starke Fällung mit *Ricinus*-extrakt, erzeugte aber keine Tumoren, indem das Gewebe im Bereich der Injektion durch sie abgetötet wurde. Indessen führten solche Injektionen bei *Datura* zu Tumorbildung, da hier die schädigende Wirkung der Injektionen nicht so stark war.

Es ist interessant, hierbei daran zu erinnern, daß Extrakte von *Nicotiana glauca* und *Nicotiana Langsdorffii* sich gegenseitig fällen (+++) und daß die Pflanzen der ersten Tochtergeneration aus einer Kreuzung von *N. glauca* und *N. Langsdorffii* und aus der Rückkreuzung sehr große Tumoren bilden (Abb. 1, 2), ohne Mitwirkung anderer fremden Agentien, wie Bakterien, Fungi oder Virus. Über ein ausgedehntes Studium der Korrelation zwischen dem Grade der Tumorbildung bei

diesen Hybriden und der Stärke der gegenseitigen Fällung der elterlichen Extrakte ist bereits ausführlich berichtet worden (*Kostoff* 1930a), so daß hier nur darauf hingewiesen werden soll, daß diese Korrelation derjenigen ähnlich ist, die oben bei der Tumorerzeugung durch Chemikalien erwähnt wurde.

Smith (1917) erzeugte mit Erfolg ähnliche Tumoren in der Markhöhle verschiedener Pflanzen durch Injektion von Lösungen verschiedener Chemikalien. Es interessierte mich daher, zu erfahren, ob die von ihm benutzten Chemikalien die Eigenschaft hatten, Ricinusextrakt zu fällen, denn Ricinus gehörte zu den Pflanzen, bei denen es ihm gelungen war, Tumorbildung hervorzurufen und die auch ich benutzt hatte. Um diese Zeit waren unglücklicherweise Ricinuspflanzen nicht zu bekommen und daher wurden Samen zur Herstellung des Extrakts benutzt. Dieses Extrakt wurde von den von *Smith* benutzten Chemikalien in folgender Weise gefällt: Apfelsäure + + + +, wässrige Ammoniaklösung + + +, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ Spuren, $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$? und Na_2CO_3 Spuren. Da das Ammoniumcarbonat eine unbeständige Verbindung ist, bildete es fortwährend Blasen (NH_3 und CO_2), so daß die Fällung gestört wurde und eine richtige Bestimmung der Reaktion unmöglich war. Apfelsäure und Ammoniaklösung gaben sehr ausgesprochene Fällungen. $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ und Na_2CO_3 gaben nur Spuren einer Fällung, wir wissen aber jedenfalls nicht, in welcher Weise — wenn überhaupt — und wie weit sie die spezifischen Ricinusproteine verändern. Dieselbe Frage kann natürlich bei allen zur Erzeugung von Tumoren verwendeten Agenzien erhoben werden, denn die Fällung der Proteine und die Auflösung der Niederschläge sind Reaktionen, die eine fundamentale Veränderung der spezifischen Proteine hervorrufen kann.

Das letzte Ziel aller Forscher auf dem Gebiet der Tumoren bei Pflanzen und Tieren ist die Korrelation der Resultate dieser Untersuchungen und die erfolgreiche Anwendung solcher Kenntnisse auf die Lösung des Problems des menschlichen Krebses.

Die Untersuchungen einer Anzahl von Forschern, die sich mit der Krebsätiologie beschäftigten (Literatur siehe bei *Lewin* 1928), ergaben, daß Teer, Anilin und viele andere Chemikalien mit Erfolg zur experimentellen Krebserzeugung bei Tieren verwendet worden sind. Es wurde versucht, diese Ergebnisse mit den Ergebnissen unserer Untersuchungen an Pflanzen zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurden Versuche angestellt, wobei die Wirkung der zur Krebserzeugung bei Tieren verwendeten Chemikalien auf Blutserum und Erythrocyten geprüft wurde. Es wurden in 2 Reagensgläser je 5 ccm destillierten Wassers gegossen. In das eine Reagensglas wurde 1 ccm Teer hinzugegeben, in das andere 1 ccm Anilinwasser. Beide Reagensgläser wurden dann etwa 4 Minuten lang auf 80—90° erwärmt, gut geschüttelt und

der Inhalt eines jeden einzelnen filtriert. Die Wirkung der Filtrate wurde an Serum und Erythrocyten geprüft. Es stellte sich heraus, daß beide Filtrate eine starke Fällung mit Blutserum (++++) erzeugten und daß das Teerfiltrat eine schwache Agglutination der roten Blutkörperchen bewirkte. Kontrolluntersuchungen mit destilliertem Wasser ergaben weder Fällung noch Agglutination. Dies entspricht den Beobachtungen, die wir bei dem Zusammenbringen von tierischen und pflanzlichen Proteinen mit den Chemikalien, welche zur experimentellen Tumorerzeugung benutzt werden, machen, d. h. die chemischen Agenzien verändern den physikalischen Zustand der Proteine (wahrscheinlich in manchen Fällen auch den chemischen).

Bevor ich in die allgemeine Erörterung der Krebsätiologie eintrete, will ich kurz die Hypothese der polyploiden Krebsentstehung besprechen. Diese Hypothese wurde von *Winge* (1927) verteidigt.

In seiner letzten Veröffentlichung (1930) hat er seine frühere Auslegung ähnlicher Befunde etwas erweitert. Er glaubt, daß „die Krebszelle als eine Zelle anzunehmen ist, die infolge ihres Chromosomenbestandes und somit ihres Geninhalts erhöhten Wachstumsimpuls und eine gestörte Physiologie erreicht hat“. Indessen zeigt die Tatsache, daß triploide, tetraploide und heteroploide Pflanzen (mit Chromosomenabweichungen) wachsen, ohne Tumoren zu bilden, daß Polyploidität und Heteroploidität nicht die Ursache der Geschwulstbildung sein kann (Literatur siehe *Kostoff* 1930 c, d. e. und *Kostoff* und *Kendall* 1930 a und 1931). Ebenso wenig kann die Summierung der Gene „wachstumsfördernde Gene“, *Winge* 1927, S. 418) als die Ursache der Tumorbildung angesehen werden, denn es sind Kerne mit einer geringeren Anzahl von Somen (weniger als $2n$) in den Tumoren gefunden worden, (*Kostoff* 1929/1930 a, 1930 a, S. 258, *Kendall* 1930 a). *Winge* berichtet (1930) über einen neuen Befund von Zellen mit weniger als $2n$ Chromosomen in den Mäusetumoren. Vom formativen Standpunkt scheint es mir richtiger, anzunehmen, daß die polyploiden Erscheinungen oder, allgemein gesprochen, die Zunahme der Chromosomenzahl in Pflanzen ein Korrektiv für das abnorme Wachstum und die abnorme Organbildung ist. So war es wenigstens bei einer *Nicotiana*-hybride der Fall, die defekte Blätter und defekte sterile Blüten entwickelte, bis eine Verdoppelung der Chromosomen in einigen Zweigen erfolgte, und an diesen Zweigen entwickelten sich normale, zum Teil fruchtbare Blüten (*Kostoff* 1930 f.). Ein besserer Stoffwechsel und eine stärkere Fruchtbarkeit wurde in allen Fällen erreicht, in denen von Pflanzen berichtet wird, die unter Verdoppelung der Chromosomen nach Hybridisierung (*Clausen* und *Goodspeed* 1925, *Tschermak* und *Bleier* 1926, *Karpachenko* 1928 usw.) oder auf andere Weise (verschiedene Tetraploide; siehe bei *Kostoff* 1930 d und *Kostoff* und *Kendall* 1931 die Literatur) entstanden waren.

Die Erscheinung der Polyploidität und Heteroploidität in Tumoren ist eher die Folge der im Gebiet des Tumorwachstums vorhandenen physiologischen Bedingungen (*Kostoff* 1930a) als die Ursache der Tumorentstehung, wie *Winge* (1927, 1930) geneigt ist anzunehmen.

Auf Grund der hier angeführten Daten, zusammen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen in meinem Laboratorium über Immunität bei Pflanzen, Zellteilung unter verschiedenen abnormen Bedingungen, Gallapfelproblem, C.-V. in verschiedenen Geweben und experimentell hervorgerufene Proliferationen (*Kostoff* 1928, 1929, 1929/30, 1929/30a, 1930, 1930a, b, c und d; *Kostoff* und *Kendall* 1929, 1929a, 1930, 1930a, 1931; *Kendall* 1930, 1930a; *Popoff*, *Kostoff* und *Kendall* 1930 usw.) erscheint das Krebsproblem in einem ganz anderen Licht.

Ein Tumor stellt eine Masse von unorganisierten, häufig sich teilenden Zellen dar, von denen einige sich ausdehnen und sterben, andere fortfahren, sich zu teilen. Die Zellen stammen ohne Zweifel in vielen Fällen von einer bereits differenzierten Zelle oder mehreren solchen Zellen. Eine differenzierte Zelle mit einer bestimmten hereditären Konstitution müßte vom genetischen Gesichtspunkt etwas ganz Bestimmtes hervorbringen und nicht eine solche Masse von mehr oder weniger identischen, undifferenzierten Zellen, wie sie in Tumoren vorhanden sind. Offenbar ist etwas mit diesen Zellen geschehen, von denen der Tumor stammt. Es ist festgestellt worden, daß die Agenzien, die die Tumorbildung in den erwähnten Experimenten hervorrufen, auf die Zellproteine einwirken und gewisse Veränderungen erzeugen, wie Fällung, Lysis, Agglutination. Wenn eine spezialisierte Zelle mit einer ganz bestimmten genetischen Konstitution von gewissen Chemikalien oder anderen Agenzien angegriffen wird, welche die Fähigkeit haben, die spezifischen Zellproteine zu verändern, indem die Präzipitation, Dissolution oder sogar Destruktion in der Zelle verursachen, ohne sie zu töten, so kann eine solche Zelle hierbei ihren spezifischen Charakter verlieren. Wir wollen eine solche degradierte, ihrer Spezifität entkleidete Zelle als „Redukt“ bezeichnen. Viele Erbinheiten, Gene, können in dem Redukt zerstört oder verändert sein, und der Grad der Veränderungen hängt wesentlich ab sowohl von der Natur, Intensität und Dauer der Einwirkung des reduzierenden Agens als auch von dem Gewebe und der Art, zu welcher die Zelle gehört. Wenn die Fähigkeit der Zellteilung — eine der fundamentalsten Eigenschaften der Zellen — in der reduzierten Zelle nicht gehemmt ist, dann wird sie ebensolche degradierte, Zellen hervorbringen, wie sie selbst. Veränderungen und Störungen der Erbinheiten, Genmutationen sind in pflanzlichen und tierischen somatischen und generativen Zellen von vielen Beobachtern häufig geschildert worden. Solche Veränderungen treten ein, wenn die Zellen

der Einwirkung verschiedener Chemikalien, Röntgen- oder Radiumstrahlen, mechanischen Traumen usw. ausgesetzt werden (Müller 1928, Goodspeed 1929, Stadler 1930, Kostoff 1929/30, 1930 c, d; Stubbe 1930; Kostoff und Kendall 1931, um nur einige zu nennen). Bei Genveränderungen zeigt sich der Einfluß solcher Einwirkungen am häufigsten im Fehlen oder im Verlust gewisser charakteristischer Eigenschaften der betreffenden Zellen. Nach der Behandlung mit den obenerwähnten Agenzien entstehen oft abnorme Organismen mit defekten Organen. Das Auftreten solcher Defekte und Mutationen ist die Folge des durch die Einwirkung der Agenzien hervorgerufenen Degradationsvorgangs. Wird die Degradation weitergeführt, wie z. B. bei der Behandlung der Zellen mit gewissen Dosen von Röntgenstrahlen, so entstehen keine Defekte und Mutationen, sondern Tumoren aus den geschädigten Zellen (Komuro 1928), die alle charakteristischen, histologischen und cytologischen Struktureigentümlichkeiten der Tumoren aufweisen (Komuro 1928). Ähnliche Resultate wurden bei gewissen gekreuzten Arten erzielt (Kostoff 1930 a). Die gegenseitige Ausflockungsfähigkeit der elterlichen Extrakte von der Hybride *Nicotiana glauca* und *Nicotiana Langsdorffii* ist stärker als diejenige zwischen den elterlichen Extrakten der Hybride *N. Tabacum* und *N. Sanderae*. Die 1. Hybride bilden Tumoren (Abb. 1 und 2), während die 2. defekte Organe und geschwulstartig Mißbildungen in einem späteren Stadium hervorbringt, welche denjenigen auf der linken Seite des rechten Schößlings ähnlich sind (Abb. 1). Bei den Pflanzen der 1. Kreuzung muß die Degradation bei weitem größer sein als bei denen der 2. Kreuzung, wie ein Vergleich der Ausflockungsfähigkeit der elterlichen Extrakte zeigt. Diese und viele andere Beispiele zeigen, daß Abstufungen in dem Degradationsprozeß vorhanden sind und daß diese verschiedenen Abstufungen auch in dem Grade der daraus folgenden Abnormitäten oder Abweichungen von der Norm sich äußern.

Es mögen verschiedene Faktoren bei dem Degradationsvorgang, der zu solchen reduzierten Zellen führt, mitspielen. Die Hybridentumoren bieten ein gutes Beispiel für diesen Ursprung aus verschiedenen Ursachen. Junge Hybriden aus der Kreuzung der *N. glauca* und *N. Langsdorffii* bilden nur defekte Organe und Hexenbesen (Kostoff 1930 a, Abb. 1 a), während ältere Hybriden derselben Kreuzung typische Tumoren bilden, wie die Abb. 1 und 2 zeigen (Kostoff 1930 a, Abb. 1 b). Dieser Unterschied steht offenbar in naher Beziehung zum Phänomen der Protoplasmahysterese (Ružička 1922). Sowohl die spezifischen als die mehr allgemeinen Proteine weisen als Kolloide in älteren Organismen eine Annäherung ihrer isoelektrischen Punkte auf, und in diesem Stadium geschieht die Ausflockung leichter als in jüngeren Stadien. Verletzungen können ein weiterer Faktor bei dem Degradationsvorgang

sein, denn sehr oft entstehen typische Tumoren bei Hybriden an der Stelle der Verletzung. Die Verletzung selbst ist von großer Bedeutung, das Werkzeug, das sie hervorruft, spielt keine Rolle, gleichviel ob sie durch ein Insekt, Abreißen von Blättern, Nadelstiche oder andere Mittel entsteht. Die Verletzung scheint in ähnlicher Weise zu wirken, wie die bereits obenerwähnten Agenzien, die zur Tumorerzeugung verwendet werden. Die Zerfallsprodukte der abgetöteten Zellen mögen ebenfalls aktiv wirken, wie von der *Haberlandtschen* Schule (*Wehnelt* 1927) nachgewiesen ist.

Obige Erörterungen führen zu der Frage, ob die spontanen Tumoren bei Menschen ebenfalls auf Grund gewisser immunologischer Vorgänge in vivo erklärt werden können oder, allgemein gesagt, durch ähnliche Degradationsvorgänge. Dank den Forschungen *Landsteiners* und anderer Autoren kennen wir die 4 menschlichen Blutgruppen O, A, B und AB. Die Agglutinationsreaktion zwischen dem Serum und den roten Blutkörperchen dieser Gruppen ist in Tab. 2 dargestellt, wo + das Vorhandensein einer Agglutination und „—“ ihr Fehlen bedeutet.

Tabelle 2.

Rote Blutkörperchen	Sera			
	O	A	B	AB
O	—	—	—	—
A	+	—	+	—
B	+	+	—	—
AB	+	+	+	—

Nach dieser Tabelle ist die stärkste Reaktion zwischen Serum und Erythrocyten in vivo bei der elterlichen Kombination von A und B zu erwarten, wobei A Vater oder Mutter sein kann. Wenn die biophysischen und biochemischen Vorgänge bei Menschen mit denjenigen bei Pflanzen und Tieren vergleichbar sind, so kann man somit spontanen Krebs bei Menschen am häufigsten und frühesten bei einer Nachkommenschaft der A- und B-Kombination erwarten, seltener bei denjenigen von A und O, B und O, AB und O, A und AB, B und AB und überhaupt nicht, wenn man nur die Blutgruppenreaktion berücksichtigt, bei solchen von einer Kombination von O und O, A und A, B und B, AB und AB. Diese Hypothese wurde durch die Untersuchung einiger weniger Fälle von Krebs beim Menschen bestätigt (*Kostoff* 1930 a), aber die Untersuchungen müssen weiter fortgesetzt werden, bevor endgültig festgestellt werden kann, ob es sich so verhält oder nicht, da hieraus nützliche Maßregeln für die Prophylaxis des Krebses abgeleitet werden könnten. Die klinische Feststellung, daß der Krebs häufiger im mittleren Lebensalter auftritt als in der Jugend und daß Agglutinine im Blut von Neugeborenen nicht differenziert werden können, dient als Stütze

der obigen Annahme. Zieht man die Summe der Faktoren in Betracht, die bei dem Degradationsvorgang bei Pflanzen mitspielen, so kann man einige Abweichungen beim Auftreten des Krebses beim Menschen bei der obenerwähnten Blutgruppenkombination erwarten. Einer der wichtigen Faktoren bei der Krebsentstehung ist die Protoplasmahisteresis. Die Proteine lassen sich leichter im höheren Alter als in der Jugend fällen, daher kommt der Degradationsprozeß im vorgerückten Alter leichter zustande. Einige Chirurgen haben gemeint, jeder Mensch würde den Krebs haben, wenn er lange genug lebte, d. h. wenn er bis zu dem Alter lebte, wo die isoelektrischen Punkte seiner Proteine sich so einander näherten, daß eine Fällung durch verschiedene innere und äußere Agenzien, wie Trauma, Chemikalien, plötzliche Temperaturschwankungen leichter zustande käme.

Wenn sowohl die Blutgruppenkombination als auch die Protoplasmahisteresis für das Zustandekommen des Krebses bei gewissen Individuen günstig ist, kann ein dritter Faktor, der die Degradation (Despezifizierung) der Zellen veranlaßt, die Geschwulstbildung herbeiführen. Dieser dritte Faktor mag aus dem Verdauungstraktus stammen, wo die Nahrung, die verschiedene Chemikalien enthält, Änderungen in den Proteinen der lebenden Zellen beim Durchgang durch den Magen und Darm verursachen kann. Die Urogenitalorgane bilden ebenfalls ein günstiges Substrat, da sie Traumen ausgesetzt sind und durch sie die meisten Abbauprodukte ihren Weg nehmen. Die Leber muß gleichfalls viele Gifte aus dem Blut durchsieben, welche imstande sind, eine Degradation der Proteine der Zellen, mit denen sie in Berührung kommen, zu verursachen. Dies sind nicht die einzigen Quellen und Orte für die Tätigkeit derjenigen Faktoren, welche eine wichtige Rolle bei der Geschwulstbildung spielen, aber sie dienen dazu, um die verschiedenen Möglichkeiten der Tumorbildung zu zeigen und die Verschiedenheit ihrer Lokalisation zu erklären.

Die Metastase der Tumoren im tierischen Organismus wird oft durch eine Wanderung der Zellen des primären Tumors erklärt. Wenn man bedenkt, daß das Blutserum eines mit Krebs behafteten Organismus proteolytische Enzyme (*Abderhalden* 1922) gegen die Proteine des Krebsgewebes enthält, dann erscheint es nicht wahrscheinlich, daß eine einzige Zelle oder eine Zellgruppe, die im Blut aus dem Krebsgebiet schwimmt, imstande wäre, dem Angriff der Enzyme Widerstand zu leisten und sich irgendwo auf ihrem Wege anzusiedeln, um eine neue Krebsbildung zu veranlassen. Viele Untersucher haben die Versuche *Abderhaldens* wiederholt, ohne daß es ihnen gelungen wäre, das Vorhandensein solcher proteolytischer Enzyme zu beweisen, andere konnten aber die Befunde *Abderhaldens* bestätigen. Der negative Ausfall der Untersuchung der ersten Autoren, die keine Enzyme fanden, beweist

natürlich nicht, daß es keine solchen Enzyme gibt. Die Übertragung der Metastasen auf dem Wege der Lymphbahnen erscheint plausibler, aber sie ist nicht die wahrscheinlichste.

Mir scheint es wahrscheinlicher, daß die Metastase eine Folge der Wirksamkeit der Degenerationsprodukte aus dem nekrotischen Krebsgewebe ist, die durch die Blut- und Lymphzirkulation weitergetragen werden und zusammen mit den Faktoren wirken, welche die primäre Krebsgeschwulst erzeugten, nicht aber die Folge einer fortgesetzten Teilung einer angeschwemmten und an einem neuen Ort angesiedelten Zelle. Einige Zerfallsprodukte der Tumoren mögen die Fähigkeit haben, die Proteine der Zellen, mit denen sie in Berührung kommen, zu schädigen, so daß beim Vorhandensein anderer günstigen Bedingungen eine Reduktion oder Reduktionen erfolgen, die die Veranlassung für eine neue Krebsbildung abgeben. Die an Pflanzentumoren gemachten Beobachtungen (*Kostoff* 1930 a) sind eine Stütze für diese Ansicht. Bei einigen Pflanzen aus der Kreuzung von *Nicotiana glauca* und *N. Langsdorffii* ist rasche Proliferation und Ausbreitung der Tumoren eine auffallende Erscheinung. Eine Wanderung von Zellen aus dem ersten Tumor nach anderen Organen kommt gemäß unseren Kenntnissen in der Anatomie der höheren Pflanzen für die Erklärung einer solchen Ausbreitung der Tumoren nicht in Frage. Eine reduzierte Zelle kann wachsen und neue bilden, ohne daß die Wirksamkeit des Agents, welches ursprünglich den Degradationsprozeß verursachte, weiter andauert. Dies ist durch die Ergebnisse der Experimente mit *Ricinus* erwiesen, die in allen Einzelheiten an einer anderen Stelle wiedergegeben werden sollen, sobald die weiter fortgeführten Untersuchungen abgeschlossen sind.

Reduzierte Zellgebilde wachsen und vervielfältigen sich nur, wenn die Bedingungen für das Wachstum günstig sind, d. h. günstig für die Zellteilung und Zellenausbreitung bei genügendem Nahrungsvorrat. Wenn eine Zelle beginnt, sich zu teilen (Vorstadium, Prophase), nimmt ihre C.-V. zu. Die C.-V. ist in Pflanzentumoren der *Nicotiana*-Hybriden immer erhöht (*Kostoff* 1930 b) und die Tumorzellen teilen sich in gewissen Gebieten andauernd. Somit scheint eine gewisse Abhängigkeit zwischen der C.-V. und der Zellteilung zu bestehen. Die Zunahme der C.V. im Vorstadium ist offenbar durch die Verminderung der V. im Kern bedingt. Das Dispersionsmedium des Cytoplasmas tritt in den Kern ein und der Kern nimmt an Umfang zu (vgl. Abb. 1 und 2 bei *Kostoff* 1930 b). Traumen (*Bünning* 1926) und verschiedene chemische und physikalische Agenzien erhöhen die Permeabilität (*Magistris* und *Schaeffer* 1929, *Gellhorn* u. a.). und führen zur Zellteilung (*Haberlandt* und seine Schüler, *Gurwitsch* und seine Schüler u. a.). Die Zunahme der Permeabilität mag den Eintritt des Dispersionsmediums des Cytoplasmas in den Kern erleichtern und den biophysischen Zustand des Vorstadiums herbei-

führen. Solche Phänomene sind wenigstens bei Beginn der Tumorbildung zu erwarten, wenn alle Agenzien vorhanden sind, die nicht nur den Degradationsprozeß verursachen, sondern auch eine relativ rasche Zellteilung zuwege bringen. Später wird die Zunahme der Permeabilität und der C.-V. durch die speziellen Stoffwechselfvorgänge im Tumor unterhalten, gleichviel ob die ursprünglichen ursächlichen Agenzien vorhanden sind oder nicht, oder ob der Tumor transplantiert ist. Ich brauche hier nur die von *Warburg* (1926) berichtete anaerobe Glykolyse in Tumoren zu erwähnen. *Warburg* sagt: „In bezug auf die anaerobe Glykolyse — zum mindesten in bezug auf ihre Größenordnung — besteht also kein Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren.“ Also „. . ., daß zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren keine prinzipiellen, sondern nur graduelle Unterschiede bestehen“ (*Warburg, Posener und Negelein* 1924). Dies ist wahrscheinlich bedingt durch den Grad des Schwundes des spezifischen Charakters der Zellen, aus denen solche Geschwülste bestehen (Despezifikations- d. h. Degradationsvorgänge). Andere Untersuchungen zeigten, daß „der Sauerstoffmangel zu einer reversiblen Permeabilitätssteigerung führt“ (*Gellhorn* 1929, hier auch fernere Literatur über diesen Gegenstand), die offenbar die C.-V. auf einem hohen Niveau erhält, welches günstige Bedingungen für eine dauernde Zellteilung schafft.

Die unzulängliche Sauerstoffversorgung der Tumoren ist zum großen Teil, wenn nicht ausschließlich, durch die schwache Organisation des Tumorgewebes bedingt, welche eine normale Blutversorgung der tierischen Tumoren und einen normalen Saftaustausch in Pflanzentumoren ausschließt. Die reduzierten Gewebe haben viel von ihrer bildenden Kraft verloren, die normalen Capillaren im Tumor sind oft geschädigt und neue werden in dem sich entwickelnden Krebsgewebe nicht gebildet. Ähnliche Bedingungen bestehen in Pflanzentumoren, welche eine Masse von Parenchymgewebe vorstellen (Abb. 1—8); das Xylem und das Phloem des betroffenen Gebietes weist zuweilen Abweichungen auf und dasjenige, das später zur Entwicklung der Tumoren führt, ist spärlich und schlecht organisiert.

Die Zunahme der Permeabilität in den Tumoren sichert eine reichliche Nahrungszufuhr, aber die Zirkulation ist zu langsam, um eine anaerobe Glykolyse zu verhindern. Die vergrößerten Tumorzellen sind Lagerstätten für Vorräte an Proteinen und Kohlehydraten (*Sokoloff* 1926, *Kostoff* und *Kendall* 1929 a, 1930 b, *Kostoff* 1929/30, 1930 a, *Kendall* 1930, 1930 a).

Die Ausbreitung der reduzierten Zellen ist angeregt, so daß sie den normalen Reifezustand überschreitet. Durch verschiedene Agenzien angegriffene Zellen oder solche in pathologischen Gebieten erreichen bei genügender Nahrungszufuhr eine stärkere Größenzunahme als unter

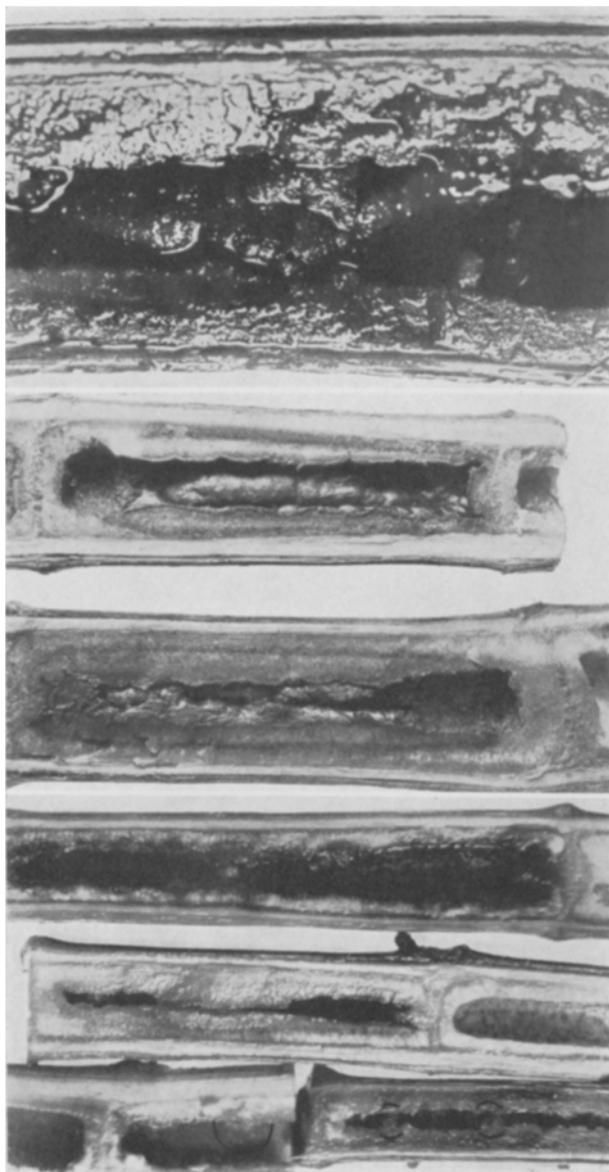


Abb. 8.

Abb. 7.

Abb. 6.

Abb. 5.

Abb. 4.

Abb. 3.

normalen Bedingungen. So gibt es z. B. mit Bakterien gefüllte Zellen in den Knötchen von Leguminosen, die 3—4 mal größer sind als normale Zellen des Wurzelgewebes und die Zellen in dem geschädigten Gewebe der Galläpfel (*Kostoff* und *Kendall* 1929 a, 1930 b, *Kostoff* 1930, *Kendall* 1930 a usw.). In Tumoren können sowohl die wirksamen Agenzien als auch die folgenden speziellen Stoffwechselvorgänge und die zur Gegenwirkung auf das Tumorgewebe entstehenden proteolytischen Enzyme stimulierend auf die Zellausbreitung wirken. In den Ricinustumoren sind die Zellen viel größer als die normalen, vom Sitz der Tumorpheriferation entfernt liegenden; das Verhältnis ist 4 : 3.

Die unregelmäßige Zellteilung in Tumoren, die Erscheinung der Heteroploidität und Polydiploidität, die Bildung von 2 und mehr Kernen, die reichliche Nahrungsspeicherung und andere karyologische Abweichungen, die so oft in Berichten über Tumorbeobachtungen beschrieben worden sind, scheinen mir die *Folgen* der Degradationsvorgänge (Flockung, Agglutination, Lysis usw.) zu sein und ebenso die mit diesen verwandten Erscheinungen (abnorme Stoffwechselvorgänge, erhöhte C.-V. und Permeabilität), nicht aber die *Ursachen* der Tumorbildung, wie einige Forscher geneigt sind, anzunehmen.

Literaturverzeichnis.

- Abderhalden, Emil* (1922), Die Abderhaldensche Reaktion. Berlin: Julius Springer. — *Bünning, E.* (1926), Untersuchungen über die Koagulation des Protoplasmas bei Wundreizen. Bot. Archiv **14**, 138 — (1927), Untersuchungen über traumatische Reizung bei Pflanzen. Bot. Archiv **19**, 433. — *Carrel, A.* (1925), Le principe filtrant des sarcomes de la poule produits par l'arsenic. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1083 — (1925), Sarcome de la poule par l'arsenic et principe filtrant. Ibidem **93**, 1089. — *Clausen, R. E.*, and *T. H. Goodspeed* (1925), Interspecific hybridization in Nicotiana. Genetics **10**, 278. — *Ewart, A. J.* (1903), Physics and physiology of protoplasmic streaming in plants. Clarendon press. Oxford. — *Gellhorn, E.* (1929), Das Permeabilitätsproblem. Berlin: Julius Springer. — *Goodspeed, T. H.* (1929), The effect of X-rays and radium on species of the genus Nicotiana. J. Hered. **20**, 243. — *Heilbrunn, L. V.* (1928), The colloid chemistry of protoplasm. Protoplasma-Monogr. **1**. — *Karpechenko, G. D.* (1928), Polyploid hybrids of Raphanus sativus L. x. Brassica oleracea L. Z. Abstammungslehre **48**, 1. — *Kendall, J.* (1930), The structure and development of certain Eriophyid galls. Z. Parasitenkunde **2**. — (1930 a), Histological and cytological studies of stems of plants injected with certain chemicals. Inaug.-Diss. Univ. Sofia. — *Komuro, Hideo* (1928), Über den Ort der in dem Wurzelspitzengewebe von Vicia Faba gebildeten Röntgengeschwülste. (In Jap. with germ. summary.) Gann (jap.), **22**, 4—14. (Biolog. Abstr. Ent. **1930**, 21078.) — *Kostoff, Dontcho* (1928), Studies on callus tissue. Amer. J. Bot. **15**, 565 — (1929), Acquired immunity in plants. Genetics **14**, 37. — (1929/30) Biology of the callus. Ann. Fac. Agr. Sof. Univ. **8**, 297—316. — (1930), Ontogeny, genetics, and cytology of Nicotinia hybrids. Genetica (-s'Gravenhage) **12**, 33—139 — (1930 a), Tumors and other malformations on certain Nicotinia hybrids. Zbl. Bakter. I, Orig. **81**, 444—460 — (1930 b), Protoplasmic viscosity in plants. Protoplasma (Berl.) **11**, 177—195 —

(1930c), Chromosomal aberrants and gene mutations in *Nicotiana* obtained by grafting. *J. Genet.* **22**, 399—418 — (1930d), Hybrid mutations, chromosome aberration and sterility in pepper (*Capsicum*). *Sved. Minest. Zemed.* **11**, 17—57. (1930e), Eine tetraploide *Petunia*. *Z. Zellforschg* **10**, 783 — (1930), Somatic non-disjunctions and doubling of chromosomes in a *Nicotiana* hybrid. *J. Hered.* **21**, 445—448 — *Kostoff, Dontcho* and *James Kendall* (1929a), Studies on the structure and development of certain Cynipid galls. *Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Woods' Hole* **56**, 402 — (1929), Irregular meiosis in *Lycium halimifolium* Mill. produced by gall mites (Eriophyid). *J. Genet.* **21**, 113 — (1930), Irregular meiosis in *Datura ferox* caused by *Tetranychus telarius*. *Genetica* ('s-Gravenhage) **12**, 140 — (1930a), Studies on certain *Petunia* aberrants. *J. Genet.* (im Druck) — (1930b), Cytology of Nematode galls on *Nicotiana* roots. *Zbl. Bakter. I, Orig.* **81**, 86 — (1931), Variants and aberrants of *Nicotiana tabacum* obtained experimentally. *Biol. generalis* (Wien), **7**, 271—282. — *Lewin, C.* (1928), Die Ätiologie der bösartigen Tumoren. Berlin: Julius Springer. — *Magistris, H.*, u. *P. Schäfer* (1929), Biochemie und Physiologie organischer Phosphorverbindungen in Pflanze und Tier. *Biochem. Z.* **214**, 440. — *Muller, H. J.* (1928), The measurement of gene mutation rate in *Drosophila*, its high variability, and its dependence upon temperature. *Genetics* **13**, 279. — *Popoff, Iv.*, *Dontcho Kostoff* and *James Kendall* (1930), The nicotine content in an experimentally obtained tobacco population. *Zeml. Misal.* **2**, 71. — *Ružička, V.* (1922), Über Protoplasmahysteresis und eine Methode zur direkten Bestimmung derselben. *Pflügers Arch.* **194**, 134. — *Smith, E.* (1917), Mechanism of tumor growth in crown gall. *J. Agr. Res.* **5**, 165. — *Sokoloff, B.* (1926), Canceration de la cellule. II. *Biol. generalis* (Wien) **2**, 467. — *Stadler, L. J.* (1930), Some genetic effects of X-rays in plants. *J. Hered.* **21**, 3. — *Stubbe, Hans* (1930), Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei *Antirrhinum majus* L. Inaug.-Diss. Berlin. — *Tschermak, E.* u. *H. Bleier* (1926), Über fruchtbare *Aegilops-Weizenbastarde*. *Ber. dtsh. bot. Ges.* **44**, 110. — *Warburg, O.*, (1926) Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Julius Springer. — *Warburg, O.*, *K. Posener* u. *E. Negelein* (1924), Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem. Z.* **152**, 309. — *Weber, F.* (1922), Reversible Viscositätserhöhung des lebenden Protoplasmas bei Narkose. *Ber. dtsh. bot. Ges.* **40**, 212. — *Wehnelt, B.* (1927), Untersuchungen über das Wundhormon der Pflanze. *Jb. Bot.* **66**, 753. — *Winge, Ö.* (1930), Cytologische Untersuchungen über die Natur maligner Tumoren I, II. *Z. Zellforschg* **6**, 397; **10**, 683. — *Ziataroff, A.*, *M. Andreitschewa* et *D. Kaltschewa* (1929/30), Le chimie biologique du zinc et le problème du cancer I. *Ann. de l'Univ. de Sofia, Faculté Méd.* **9**, 1—24.