

PREPRINT 214 (2002)

Karlheinz Lüdtke

Zur Entscheidbarkeit wissenschaftlicher Kontroversen

[erörtert am Beispiel einer Auseinandersetzung
in der früheren Geschwulstforschung]

Zur Entscheidbarkeit wissenschaftlicher Kontroversen – erörtert am Beispiel einer Auseinandersetzung in der früheren Geschwulstforschung*

Karlheinz Lüdtke (Weimar)

Einleitung

Gegenstand dieses Aufsatzes ist ein Ausschnitt aus der Geschichte der Krebsforschung¹, und zwar ein Ausschnitt, wo es zu dem, was Krebs hervorbringt bzw. zur Natur dessen, was als Agens der Geschwulstbildung betrachtet wurde, unterschiedliche Auffassungen gab, die in langwierigen Debatten gegeneinander ins Feld geführt wurden. „Few things, even in medicine, have ever been so tangled as the views which are held by different people on the origin and cause of cancer, and few subjects have suffered so much from extremes of opinion ...“, wie bereits 1903 die Lage in der Geschwulstforschung von einem ihrer Betreiber geschildert wird², eine Lage, die sich in den folgenden Jahrzehnten eher noch zugespitzt denn entschärft hatte. Jahr um Jahr stritt man darum, ob es sich bei dem Agens der Geschwulstkrankheit um eine irgendwie krankhaft veränderte Zelle (vielleicht eine Mikrozelle, ein Zellfragment, eine Einheit des Vererbungsapparates) oder um eine Mikrobe (eine Bakterie oder um einen anderen Mikroorganismus) handelt. Hier sind zwei Strömungen erkennbar, eine infektionstheoretisch und eine zelltheoretisch orientierte Strömung. Die Majorität der Forscher folgte der letztgenannten. Sie führte alle Erscheinungen der Krebswucherung auf zellinterne Prozesse, auf in einer bestimmten Hinsicht gestörte zelluläre Vorgänge zurück und meinte, dass Krebs ein Regulationsproblem solcher Vorgänge im Organismus sei. Die Anhänger der erstgenannten Richtung hingegen machten in Zellen eindringende, schmarotzende Lebewesen für die Geschwulstkrankheit verantwortlich. Der Gegensatz zwischen beiden Richtungen wurde in einer veränderten Form weitergeführt, nachdem einige Forscher berichtet hatten, sie hätten aus Tumormaterial etwas gewonnen, das frei von Zellen sei und das sich dafür eigne, Geschwülste von Organismus zu Organismus zu übertragen, etwas, das als „Virus“ zu verstehen sei. Bei den Auseinandersetzungen, die dann folgten, ging es zunächst vor allem um die Frage, ob sich tatsächlich ein zellfreier Stoff habe gewinnen lassen oder nicht. Später traten Auseinandersetzungen im Lager derjenigen Forscher in den Vordergrund, die sich wohl darin einig waren, dass dem Agens der Tumorkrankheit subzelluläre Dimensionen und ihm deshalb eine Virusnatur zugesprochen werden müsse. Aber es gab kein einhelliges Urteil darüber, wie diese Natur aufzufassen sei. Die einen Forscher setzten das Virus einem (wenngleich subzellulär beschaffenen) exogenen Erreger gleich und folgten damit einer Vorstellung, die sich an jenes Verständnis anschließen ließ, das für die Geschwulstbildung Mikroorganismen verantwortlich machte. Ihr stand die Auffassung anderer Krebsforscher gegenüber, die dem Virus eine endogene Herkunft bescheinigten, was eher mit dem zelltheoretischen Konzept vereinbar war. Der Ursprung des Ge-

* Der Autor bedankt sich bei den Herren Dr. Ton van Helvoort und Prof. Dr. Hans-Jörg Rheinberger (Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte) für etliche Anregungen, auf die er sich bei der kritischen Durchsicht des Textes stützen konnte.

¹ „This field of research has yet to be subjected to historical and sociological analysis.“ Helvoort, T. van: Research Styles in Virus Studies in the Twentieth Century: Controversies and the Formation of Consensus. Dissertation, Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht. 1993, S. 211. Die Entstehungsgeschichte der Krebsforschung, „ - intellectual trends and institutional imperatives – awaits writing.“ Kay, L.: Molecules, cells, and life: an annotated bibliography of manuscript sources on physiology, biochemistry, and biophysics, 1900-1960, in the library of the American Philosophical Society. Philadelphia: American Philosophical Society Library 1989, S. 30 f.; zitiert nach van Helvoort: Research Styles in Virus Studies in the Twentieth Century: Controversies and the Formation of Consensus. A.a.O., S.211.

² Siehe Plimmer, H.G.: The parasitic theory of cancer. - In: The British Medical Journal (London). 2(1903), 1511-1515, S.1511.

schwulstvirus sollte die Zelle sein, das jedoch von Zellen getrennt übertragen werden könne.

Unser Interesse an dem wissenschaftshistorischen Material bezieht sich vor allem auf den Verlauf der Kontroverse und die Frage, wie die Auseinandersetzungen ein Ende finden konnten. Nach überkommenem Verständnis sind in der Wissenschaft Maßstäbe verfügbar, die es ermöglichen, gegeneinander ins Feld geführte Standpunkte zur Deutung einer wissenschaftlichen Tatsache daraufhin zu beurteilen, welcher von ihnen auf die „besseren“ empirischen Daten verweist und somit als korrekte Erweiterung des Wissens über einen Gegenstand bzw. eine Erscheinung anzuerkennen ist.³ Im erfolgreichen Einsatz empirischer Verfahren vor allem wird der Weg gesehen, auf dem die Kontrahenten – Sachlichkeit, Vorurteils- und Fehlerfreiheit vorausgesetzt - schließlich von dem, was sich ihnen im Ergebnis von Forschungen darbietet, zu einer Übereinstimmung hingeführt werden, die der theoretischen Einheit einer Disziplin zugute kommt.⁴ Gegensätze zwischen den Positionen der Akteure werden nach diesem Verständnis durch das empirisch Gewonnene immer mehr getilgt, weil mit dem Erkenntnisfortschritt die Zeit näher zu rücken scheint, wo sich auf Fragen zum erörterten Fakt endgültig antworten läßt. Dieser Sichtweise steht die Vorstellung entgegen, dass, wenn Forscher bei der Untersuchung eines Gegenstandes nach Maßgabe divergenter theoretischer Orientierungen handeln, sich auch unterschiedliche Erfahrungsbereiche herausbilden. Es ergeben sich einander widersprechende empirische Befunde, die wieder auf die unterschiedlichen Voraussetzungen des Forschens zurückführen und in der Regel das bestätigen, wovon die Akteure konzeptionell ausgegangen sind. Forscher, die Forschungsfragen eine solche Fassung geben, dass sich zu deren Behandlung gerätetechnische Bedingungen sowie Konzepte zu Vorausberechnungen der antizipierten Resultate anwenden lassen, die ihnen jeweils geläufig sind, agieren in „experimentellen Zirkeln“, und wenn sie in Auseinandersetzungen miteinander verstrickt sind, so verrät das, dass sie in verschiedenen Kreisläufen handeln.

Von den Ergebnissen der angewandten Methoden kann folglich nicht einfach abgelesen werden, was wissenschaftliche Kontroversen zu einem definitiven Ende verhelfen würde⁵, weil die Parteien ja gemäß ihren einander widersprechenden Positionen und Anwendungen von Methoden die strittigen Phänomene auf einander entgegengesetzte Weise erfahren. Aber was ist es dann, das Auseinandersetzungen zu einem Ende führt? Was bringt die Beteiligten dazu, aus dem

³ „When scientists must choose between competing theories, two men fully committed to the same list of criteria (rules) for choice may nevertheless reach different conclusions. Perhaps they ... have different convictions about the range of fields within which the consistency criterion must be met. Or perhaps they agree about these matters but differ about the relative weights to be accorded to these or to other criteria when several are deployed together. With respect to divergences of this sort, no set of choice criteria yet proposed is of any use ... one must go beyond the list of shared criteria to characteristics which vary from one scientist to another without thereby in the least jeopardizing their adherence to the canons that make science scientific.“ Kuhn, Th.S.: *The Essential Tension*. Chicago et al.: University of Chicago Press 1977, S.324.

⁴ „Die Vorstellung, dass über die effektiven Resultate empirischer Methoden die im Feld der Theorie fehlende Einheit des Faches gestiftet werden könnte, scheint immer noch eine so verlockende Perspektive zu sein, dass die disziplinären Folgekosten solcher Bemühungen häufig übersehen werden: der Verlust an Wissen, das dazu zwingt, überkommene Vorstellungen des Faches von seinem Gegenstandsbereich zu hinterfragen.“ Am Beispiel der Soziologie wird ausgeführt, dass „die Pazifizierung theoretischer Kontroversen durch eindeutige Daten“ zu den uneinlösbaren Ansprüchen gehöre, die mit den Methoden verbunden würden. Amann, K./ Hirschauer, K.: *Soziologie treiben*. Für eine Kultur der Forschung. – In: *Soziale Welt. Zeitschrift für sozialwissenschaftliche Forschung und Praxis* (Göttingen). 50(1999)4, 495-506, S.497; siehe auch Jungius, B.: *Wahrnehmung und Naturerkenntnis. Zur Darstellung des Galilei bei Brecht und Feyerabend*. – In: *Leviathan. Zeitschrift für Sozialwissenschaft* (Wiesbaden). 28(2000)1, 69-86, S.76.

⁵ Siehe Collins, H.M.: *Die Soziologie des wissenschaftlichen Wissens: Studien zur gegenwärtigen Wissenschaft*. – In: *Soziale Welt, Zeitschrift für sozialwissenschaftliche Forschung und Praxis* (Göttingen). Sonderband 3: *Entzauberte Wissenschaft. Zur Relativität und Geltung soziologischer Forschung*. Hrsg. v. W.Bonß und H.Hartmann. Göttingen: Otto Schwartz & Co 1985, 129-149, S.137. Übersetzung aus: *The Sociology of Scientific Knowledge: Studies of Contemporary Science*. – In: *Annual Reviews Sociology* (Palo Alto/Calif.). 9(1983), 265-285; derselbe: *Changing Order. Replication and Induction in Scientific Practice*. London et al.: SAGE 1985, S.79 ff.

Bannkreis der jeweils vertretenen Überzeugungen herauszutreten, um Gegnerschaften zu überwinden?

Zum Streit zwischen zell- und infektionstheoretisch orientierten Geschwulstforschern in der Zeit vor der Entdeckung eines filtrierbaren Tumorigens

Dass der Ursprung der Geschwülste in den Geweben selbst gesucht werden sollte, war eine Forderung, die sich sowohl aus der auf Cohnheim zurückgehenden Lehre von der Krebsentstehung aus von Geburt an abnormen Zellen als auch aus der von Virchow erdachten Theorie ergab, wonach Krebs durch langwährende Reize zustande käme. Für Cohnheim lag in der „Unregelmäßigkeit der embryonalen Anlage die eigentliche Ursache der späteren Geschwulst.“⁶ Er dachte an Zellen, die sich im erwachsenen Körper in einem früheren Embryonalstadium befänden. Und eine Wucherung embryonaler Epithelzellen sollte es sein, die die Krebsbildung bewirkt. Bei der Entwicklung des Individuums liegende gebliebene undifferenzierte Embryonalzellen sollten die ersten Geschwulstzellen sein, die unter dem Einfluß gewisser Faktoren schrankenlos zu wachsen begannen: Embryonale Epithelzellen würden während des Fötallebens von ihrem Muttergewebe abgesprengt werden, würden in anderem Gewebe eingeschlossen gehalten und befänden sich im postfötalen Leben in einer Art von Latenzstadium, aus dem sie nun durch verschiedene Reize heraustreten und zur Geschwulstbildung angeregt werden könnten. Die Cohnheimsche Vorstellung, dass sich nur aus abgesprengten Keimen embryonalen Ursprungs der Krebs entwickeln könne, dass die Geschwülste allein von in der Entwicklungsperiode aus ihrem normalen Verband versprengten Gewebskeimen abzuleiten sei, wurde später von Ribbert, einem Schüler Cohnheims, erweitert. Von Cohnheim ausgehend, hatte er eine Theorie der primären Bindegewebsveränderung aufgebaut, die die Entstehung von Geschwülsten erklären sollte, und er behauptete nun, dass die Geschwülste nicht nur aus Embryonalzellen, sondern auch aus im postfetalen Leben aus dem Muttergewebe ausgeschalteten Zellen abstammten. Solche Zellen entzögen sich unter den veränderten Bedingungen den Entwicklungsgesetzen des Muttergewebes, sie passten sich dem neuen Milieu an, sie entdifferenzierten sich und würden damit die Fähigkeit zur Wucherung erwerben.⁷

In später folgenden Veröffentlichungen findet man Berichte darüber, dass modernen Untersuchungsmethoden zu verdankende Ergebnisse die Anschauung der Verwandtschaft von embryonalen und Krebszellen miteinander gestützt hätten, „indem sie nicht nur äußerlich Ähnlichkeiten, sondern in physiologischer Beziehung weitgehende Übereinstimmung gezeigt haben“, so A.Fischer.⁸ Fuchs kennzeichnete in einem 1936 erschienenen Aufsatz die maligne Zelle als eine Embryonalzelle, „deren Ausdifferenzierungsfähigkeit in einer bestimmten Ausdifferenzierungszone blockiert wurde. Die maligne Zelle unterscheidet sich also von anderen Embryonalzellen ... gleicher stofflicher Beschaffenheit ... durch das Fehlen weiterer Differenzierungsfähigkeit, welche erstere besitzen. Diese Unfähigkeit, die stofflichen Anlagen zur Weiterdifferenzierung zu bringen, ist das besondere Kennzeichen der malignen Zelle ...“⁹ Zum anderen wurde die Rückführung von Geschwülsten auf embryonale Gewebsmißbildungen neueren Ver-

⁶ Cohnheim, H.J.: Vorlesungen über allgemeine Pathologie, 2 Bände. Bd.1, 2.Aufl., Berlin: August Hirschwald 1885 (1.Aufl. 1877), S.757. Siehe auch derselbe: Gesammelte Abhandlungen. Hrsg. v. E. Wegner. Mit einem Lebensbilde Cohnheims von W.Kuhne. Berlin: August Hirschwald 1885.

⁷ Ribbert, H.: Neuere Arbeiten zur Aetiologie des Carcinoms. – In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 17(1891)1, 13-15.

⁸ Fischer, A.: Embryonale Zellen und Krebszellen. – In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 6(1927), 433-435, S.433.

⁹ Fuchs, H.J.: Die Bedeutung der „CaR“ für das Krebsproblem und andere Forschungsgebiete. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 44(1936), 384-404, S.385.

suchsergebnissen gegenübergestellt, die mit ihr nicht vereinbar sein sollten, so etwa damit, dass man an jeder beliebigen Stelle der Haut von Mäusen durch lange fortgesetzte Teerpinselungen Krebse zu erzeugen imstande war. Geschwülste, die sich der Wirkung äußerer Reize verdankten und an einem beliebigen Orte auf der Haut hervorgerufen werden konnten, ließen sich nicht umstandslos dem Cohnheimschen Konzept unterordnen. Auch nicht Tumoren späteren Alters, die zu der schwierigen Frage Anlaß gaben, was denn der Grund für das so späte Wiederaufleben der angeblich embryonalen Wachstumsneigungen sein könnte und wieso aus völlig normal entwickelten Zellen Geschwülste herauswüchsen. Es habe sich, wie Lewin 1928 unter Verweis auf Ergebnisse verschiedener Forscher ausführt, gezeigt, dass solche Embryonalzellen „erst durch Zusatz von allerlei reizenden Substanzen maligne Tumoren bilden, Reize, von denen wir wissen, dass sie imstande sind, auch die Zellen erwachsener Individuen zu maligner Entartung und Tumorentwicklung zu bringen ... So wird ... nur der eine Schluß zulässig sein, dass alle Zellen, embryonale wie erwachsene, unter dem Einfluß mannigfachster Reize zu malignen Zellen umgewandelt werden können.“ Lewin führt weiter aus, dass erwachsene Zellen sogar häufiger als Embryonalzellen durch Einwirkung von Reizen zu Tumorzellen würden. „So bedeuten auch diese Beobachtungen alle nichts anderes als den vollgültigen Beweis für die Richtigkeit der Lehre von R. Virchow, dass die malignen Tumoren durch chronische Reizung von normalen Zellen ganz gleich welcher Art hervorgerufen werden.“¹⁰

Die oben angedeuteten Fragestellungen schienen sich also besser nach Maßgabe der Virchowschen Reiztheorie beantworten zu lassen. Krankheit verstand Virchow als eine von irgendwelchen Reizen („Irritanten“) – von äußeren (traumatischen, mechanischen, mikrobiellen, chemischen) oder inneren Reizen - ausgehende Störung der normalen physiologischen Prozesse in den Zellen.¹¹ Den Ursprung der häufigsten Karzinome verlegte er in das Bindegewebe.¹² Die meisten Geschwülste betrachtete er als etwas, das aus aktiven Prozessen hervorgeht, „welche im Körper Platz greifen“, die entweder auf eine der Reizung zu verdankende vermehrte Sekretion oder Ausschwitzung bei Entzündungen oder auf eine wirkliche Formation hinausliefen.¹³ Dabei verstand er die gesteigerte Wucherungsneigung der Zellen als etwas, das weiterlaufen kann, ohne dass der Reiz noch andauert. Die Geschichte einer Geschwulst sollte wohl nach

¹⁰ Lewin, C.: Das Krebsproblem. - In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung (Jena). 25(1928)13, 466-470, S.467.

¹¹ Der Grundstein der Virchowschen Zellulärpathologie war die Anschauung, dass alle krankhaften Vorgänge im Organismus an irgendeiner Stelle und in irgendeiner Form die letzten Lebenseinheiten, die Zellen, ergriffen und zu irgendeiner Reaktion veranlaßten, welche dann aus dem Verhalten der morphologischen oder chemischen Substrate erschlossen werden könne. In diesen Rahmen paßte auch die Vorstellung, dass eine primäre biologische Veränderung der Zellen die Form jener Reaktionen nach verschiedenen Richtungen beeinflussen und modifizieren könne. Seine Theorie, die die Zelle in den Mittelpunkt krankhafter Prozesse stellt, entwickelte Virchow 1855 bis 1958 in Vorlesungen vor Berliner Ärzten. Sie wurden 1858 unter dem Titel „Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre“ veröffentlicht. Mit seiner Krankheitslehre stellte sich Virchow der „Krasen-Lehre“ (Lehre von den Körpersäften) des Wiener Pathologen Carl Rokitansky entgegen. Die Anhänger dieses Konzeptes hielten das Blut für den Sitz des Lebens. Man glaubte, dass sich aus der in den Organismus ausgetretenen Flüssigkeit auch neue Zellen bilden könnten. Nach Virchow können sich aber Zellen nur aus ihresgleichen durch Teilung neu bilden (omnis cellula e cellula). Rokitanski, C.: Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie. Wien: Braumüller & Seidel 1846, S.208 und 277. Zur Auseinandersetzung Virchows mit Rokitanski siehe: Virchow, R.: Die krankhaften Geschwülste, 3.Bd., 1.Hälfte. Berlin: August Hirschwald 1863, S.321 ff.

¹² Siehe Virchow, R.: Der Kampf der Zellen und der Bakterien. - In: Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin (Berlin). 1885, Bd. 101 (10.Folge Bd I), Heft 1, 1-13.

Thiersch und Waldeyer-Hartz veränderten diese Anschauung durch Untersuchungen, deren Ergebnis den Beweis dafür erbracht haben sollte, dass die Krebszellen nicht aus dem Bindegewebe, sondern aus der obersten Zellschicht des Haut- und Schleimhautgewebes (aus dem Epithel) herstammten und dass sich in den Tumoren immer noch die gleichen Epithel- oder epithelähnlichen Zellen nachweisen ließen, aus welchen die Tumoren hervorgegangen seien. Siehe Leyden, E. von: Weitere Untersuchungen zur Frage der Krebsparasiten. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 1(1904)1-4, 293-314, S.295 (ohne Quellenangaben).

¹³ Siehe Virchow, R.: Die krankhaften Geschwülste. 30 Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin, 1.Bd. Berlin: August Hirschwald 1863, S.74; siehe auch S.75, 85 und 92.

seiner Ansicht beginnen mit der Feststellung eines „Irritationsstadiums“, aber die aus Reizwirkungen hervorgegangenen Tumoren unterschieden sich in ihren weiteren Schicksalen dann durch nichts mehr von denjenigen, welche spontan zur Entfaltung gekommen waren.¹⁴

Zur Cohnheimschen und zur Virchowschen Theorie äußert sich W. Fischer 1937 wie folgt: „Beide waren nicht geeignet, alle allmählich bekannt gewordenen Tatsachen der Geschwulstpathologie befriedigend zu erklären. Aber es ist nicht so, dass wir diese beiden Theorien nun als falsch ablehnen müßten, vielmehr ist ganz klar, dass in beiden Theorien sehr wichtige Tatsachen verwertet sind, die wir heute nur etwas besser erklären können. Dass embryonale Störungen der Gewebsentwicklung in vielen Fällen mit Geschwulstentwicklung zusammenhängen, ist ganz augenscheinlich ... Bei der embryonalen Entwicklung begangene Fehler schaffen zweifellos häufig genug die lokale Disposition zum Tumor, also die sog. Geschwulstkeimbildung, und nun bedarf es noch des auslösenden ‚Reizes‘. Die vielfältigen Versuche der experimentellen Tumorerzeugung, die ja zunächst die Virchowsche Reiztheorie zu bestätigen scheinen, lehren eindeutig, dass wir schließlich jede Körperzelle durch gewisse Reize so umstimmen und verändern können, dass sie zu einer Geschwulstzelle wird oder, mit anderen Worten, wir erzeugen künstlich Geschwulstkeimanlagen, aus denen ... schließlich die Geschwulst hervorgeht.“¹⁵

Eine spezielle Hypothese zur endogenen Krebsbildung wurde von Warburg aufgestellt: Für ihn gab es etliche tertiäre und sekundäre Ursachen für die Geschwulstentstehung, beispielsweise Schädigungen physikalischer oder chemischer Art. Aber die *primäre* Ursache sah er in einer irreversiblen Störung der Zellatmung.¹⁶ „Wie es viele entfernte Ursachen der Pest gibt – Hitze, Insekten, Ratten -, aber nur *eine gemeinsame Ursache, der Pestbazillus*, so gibt es viele entfernte Krebsursachen – Teer, Strahlen, Arsen, Druck, Urethan, Sand -, aber es gibt nur *eine gemeinsame Krebsursache*, in die alle anderen Krebsursachen einmünden, die irreversible Schädigung der Atmung“, so Warburg auf einer Tagung im Jahre 1955. Er untersuchte den Stoffwechsel von Tumorzellen im Vergleich zu Normalzellen und fand dabei wesentliche Unterschiede. Während normale Zellen die zum Leben notwendigen Energien allein durch Atmung gewinnen, zeigt sich in malignen Zellen noch eine andere Kraftquelle ihres Bestehens, nämlich die Fähigkeit, sich auch bei vollständigem Abschluß von Sauerstoff am Leben zu erhalten, und zwar durch die Vergärung von Zucker zu Milchsäure. Krebszellen haben einen gesteigerten Zuckerverbrauch, so dass das Blut, das die Tumoren durchströmt hat, reicher an Milchsäure ist als das Blut, das in sie hineinfließt. Normale Gewebe gären nicht, weil ihre Atmung so groß ist, dass in der Zelle die Zuckervergärung zu Milchsäure unterdrückt wird. In allen wachsenden Zellen erzeugt die Atmung ein geordnetes Wachstum. Im Krebs aber verursachen Atmung *und* Gärung das ungeordnete bösartige Wachstum. Nur bei Sauerstoffmangel bilden auch normale Zellen aus Zucker Milchsäure. In den Tumorzellen aber ist die Atmung auch normalerweise

¹⁴ Ebenda, S.74 f. Siehe dazu auch Beneke, R.: Ueber physiologisches und pathologisches Wachstum. – In: Berliner klinische Wochenschrift (Berlin). 42(1905)37, 1186-1188, S.1188: Es müsse wohl auch die Möglichkeit parasitärer Erregungen anerkannt werden, „in ihrer Einwirkung auf normale Zellen (liegt) aber keineswegs die Gewähr ..., dass sie eine Geschwulst erzeugen *müssen*, wie etwa der Tuberkelbacillus ein Tuberkelknötchen erzeugt: der Uebergang der Zellen aus dem physiologischen in das pathologische Wachstum, aus dem normal strukturierten Organ in das Blastom bedeutet immer eine besondere, irreparable Schädigung des Zellenlebens, welche sich, je nach Empfänglichkeit der betreffenden Zellen für den Reiz, entwickelt oder auch ausbleibt. Ist diese Schwelle aber erst einmal überschritten, so läuft der Process ... weiter, *mag der accidentelle Reiz andauern oder nicht*; denn das Wesen der Erkrankung beruht ja eben in der gesteigerten Wucherungsneigung der Zellen.“

¹⁵ Fischer, W.: Einige wichtige zeitgemäße praktische Krebsfragen. - In: Die medizinische Welt (Berlin). 11(1937)1, 2-4, S.2.

¹⁶ Warburg, O.H.: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin: Springer 1926.

nicht groß genug, die Zuckervergärung zu unterdrücken.¹⁷ Alle Gifte und Schädigungen, die künstlich normale Zellen in ihrer Atmung schädigen, verändern diese Zellen so, dass sie schließlich ihre Lebensenergie vorrangig von der Zuckervergärung bestreiten. Nach dem Verständnis von Warburg bewirkt der Defekt in der Atmungskette gewissermaßen einen Rückfall der Zelle in den primitiven Energiestoffwechsel der gärenden Hefe, worin die eigentliche Ursache der malignen Transformation bestehen soll.¹⁸ Somit wäre das Krebsproblem letzten Endes ein Stoffwechselproblem.

Den aufgeführten Konzepten standen Auffassungen gegenüber, wonach maligne Geschwülste von Parasiten verursacht würden, von Schmarotzern, die es aufzuklären galt, verbunden mit der Vorstellung, dass Therapien entwickelt werden könnten, die sich gegen einen Erreger statt gegen die Geschwulstzellen wenden. Krebs wurde schon im Altertum und noch lange nachher als ansteckendes Leiden betrachtet. So wurde vom preußischen Sanitätsreglement von 1797 Krebs in die Gruppe der Infektionskrankheiten eingereiht.¹⁹ Dass ein belebtes Agens die Krebskrankheit hervorrufen würde, wurde vor allem von Klinikern und Ärzten angenommen (woran die meisten anatomischen Pathologen nicht glauben konnten). Und seit es eine Bakteriologie gab, wurde versucht, ein aktives tumor erzeugendes Agens von der Tumorzelle abzutrennen, den Parasiten vom Wirtskörper vollkommen zu isolieren und in Reinkultur hinreichend oft umzuzüchten und so Krebs von neuem zu erzeugen.²⁰

Die Mitteilungen über angebliche Krebserreger wurden mitunter mit dem Anspruch verknüpft,

¹⁷ Warburg, O.H.: Über die Entstehung der Krebszellen. – In: Krebsforschung und Krebsbekämpfung. Vierte Jahrestagung des Deutschen Zentralausschusses für Krebsbekämpfung und Krebsforschung in Stuttgart vom 24. Bis 27. Mai 1955. Hrsg. v. A. Dietrich. München – Berlin: Verlag von Urban & Schwarzenberg 1956, 3-13, S.9. Für ihn stand außer Frage, damit endgültig die Frage nach der Ursache der Krebsentstehung beantwortet zu haben. „Was früher nur wahrscheinlich war, ist sicher geworden. Die Ära, in der die Gärung der Krebszellen oder ihre Bedeutung bestritten werden konnte, ist vorüber, und niemand kann heute noch daran zweifeln, dass wir die Entstehung der Krebszellen verstehen, wenn wir wissen, wie ihre große Gärung entsteht, oder, um es vollständiger auszudrücken, wenn wir wissen, wie die geschädigte Atmung und die zu große Gärung der Krebszellen entstehen.“ Ebenda, S.3. Zu Ausführungen, inwieweit die Warburgschen Hypothesen mit den modernen Vorstellungen noch in Einklang zu bringen sind, siehe Langen, P.: Stoffwechsel der Tumoren. – In: Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften der DDR (Berlin). Mathematik – Naturwissenschaften – Technik: Die Bedeutung Otto Warburgs für die Entwicklung der Biochemie, Zellbiologie und Medizin. (1985) 3 N, 15-24; siehe auch Schneider, F.: Die aerobe Glykolyse der Tumorzelle. – In: Die Naturwissenschaften (Berlin). 68(1981), 20-27.

¹⁸ „Es ist, wie wir glauben, die wichtigste Tatsache, die wir in bezug auf den Stoffwechsel des Carcinomgewebes gefunden haben, dass Carcinomgewebe sich nicht verhält wie der Muskel oder der Pasteursche Mucor, sondern wie die Hefe. Bringen wir den Tumor aus Stickstoff, in dem er Zucker spaltet, in Sauerstoff, so sinkt zwar die Glykolyse, verschwindet aber nicht, sondern bleibt zum größten Teil bestehen. In Stickstoff bildet der Tumor pro Stunde im Mittel 31 mm³, in Sauerstoff 25 mm³ Extrakohlensäure.“ Warburg, O.H./ Posener, K./ Negelein, E.: Stoffwechsel der Carcinomzelle. – In: Biochemische Zeitschrift (Berlin). 152(1924), 308-344, S.308; siehe auch Warburg, O. H.: Stoffwechsel der Carcinomzelle. – In: Die Naturwissenschaften (Berlin). 12(1924), 1131-1137.

¹⁹ Siehe von Leyden: Weitere Untersuchungen zur Frage der Krebsparasiten. A.a.O, S.294.

²⁰ Dass man eines Tages vielleicht einen „Krebsbacillus“ entdecken könnte, wurde übrigens auch von Virchow für durchaus denkbar gehalten, obgleich gemäß seiner „Cellularpathologie“ nur lebende, vom Krebs befallene Zellen die Fähigkeit besitzen sollten, Geschwülste auf andere Organismen zu übertragen. „Die seit einer Reihe von Jahren immer zahlreicher werdenden Nachweise parasitärer Mikroorganismen in krankhaften Theilen haben bei Vielen die ... Hoffnung erregt, es werde sich auch ein Krebsbacillus auffinden lassen. Bis jetzt sind die Ergebnisse auch der eifrigsten Forschung noch nicht in einer überzeugenden Demonstration vorgelegt worden. Indess ist die Möglichkeit eines solchen Vorkommens nicht einfach abzuweisen; ja, man kann zugestehen, dass mit dem Auffinden eines spezifischen Bacillus ein wichtiger Fortschritt in der Diagnose und Prognose des Carcinoms gemacht werden würde. Der Versuch, alle Erscheinungen der Krebswucherung bis zur Dissemination und Metastase auf die Verbreitung von Krebszellen zurückzuführen, ist keineswegs durch anatomische und experimentelle Feststellungen so sicher unterstützt, dass für einen anderen Modus der Erklärung kein Raum übrig bliebe. Umgekehrt ist aber auch das Bedürfniss nach einem Krebsbacillus kein so grosses, dass wir ohne denselben jeder Möglichkeit eines Verständnisses beraubt sein würden. Thierische oder menschliche Zellen besitzen ebenso gut, wie Bakterien, die Fähigkeit, auf den Stoffwechsel bestimmend einzuwirken und wirkungsfähige Secretstoffe der verschiedensten Art zu erzeugen.“ Virchow, R.: Zur Diagnose und Prognose des Carcinoms. – In: Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin (Berlin). 1888, Bd. 111 (11.Folge Bd I), Heft 1, 1-24, S.18.

den alleinigen „Universalerreger“ entdeckt zu haben. Erwogen wurde, ob es bestimmte Würmer²¹, Milben²², Trichinen²³ oder Blastomyzeten²⁴ (einzellige Pilze, die sich durch Sprossung vermehren) sein könnten, die Geschwülste hervorrufen. Größeren Raum nahm in den Veröffentlichungen seinerzeit die Bestimmung von in Krebsgeweben mikroskopisch ausfindig gemachten Körperchen als *Protozoen* ein, die Krebs verursachen würden.²⁵ Der Auffassung folgend, dass für die Geschwulstbildung oftmals höher organisierte Organismen wichtiger seien als Bakterien, hatte man, wie Ribbert 1891 hervorhob, „hier Organismen im Auge, die den Coccidien nahe stehen (zu den Protozoen gehörende Sporentierchen, die vor allem in Zellen des Verdauungstraktes und der Leber schmarotzen – K.L.), welche im Epithel bei Thieren vielfach beobachtet werden und auch in der menschlichen Pathologie ausserhalb des Bereiches der Carcinome eine Rolle zu spielen begonnen haben“.²⁶ So sah es auch Feinberg (1903). Nach seiner Überzeugung konnte über Krebsentstehung und –ausbreitung nur ein Moment Aufschluß geben, nämlich das „Befallenwerden einer Epithelzelle durch einen tierischen Gewebsparasiten“, den er in Sporentierchen ermittelt zu haben glaubte, in Organismen, deren einfache Fortpflanzung sich in den Krebsgeschwülsten selbst vollziehe.²⁷ Die zur Ansteckung eines Wirtes führende Sporenbildung sollte in kleinen, im Wasser vorkommenden Krebsen erfolgen.²⁸ Dass

²¹ Abramowski beschuldigte 1911 einen Wurm, *opisthorchis febricens*, als Krebserreger. Er werde durch den Genuß roher oder ungenügend gekochter Fische auf den Menschen übertragen und sei zuerst in Sibirien und bei den Anwohnern des Kurischen Haffs festgestellt worden.. Der Wurm lebe vorzüglich in den Gallengängen und auch in der Bauchspeicheldrüse und könne durch seine Anwesenheit chronisch entzündliche Prozesse auslösen, die den Boden für Karzinombildung böten. Abramowski, H.: Disposition und Irritation bei Krebs. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 10(1911)2, 235-246. Fibiger berichtete 1921, dass er durch Verfütterung von Eingeweidewürmern, die in einer bestimmten, in einer Zuckerfabrik vorgefundenen Schabenart schmarotzten, bei Ratten in systematischen Versuchen die Bildung von Magenkarzinomen herbeiführen könnte. Fibiger, J.: Virchows Reiztheorie und die heutige experimentelle Geschwulstforschung. - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 47(1921)48, 1449-1452; 47(1921)49, 1481-1483. Curtis und Bullock meinten, bei Ratten durch Verfütterung von Eiern eines Bandwurmes (*taenia crassicolis*), der bei diesen Tieren schmarotzte, in sehr vielen Fällen Lebersarkome erzeugt zu haben. Hinweis aus: Lewin: Das Krebsproblem. A.a.O., S.468 (ohne Quellenangabe).

²² Siehe Saul, E.: Untersuchungen zur Aetiologie der Tumoren. - In: Münchener medizinische Wochenschrift (München). 63(1916)51, 1803; derselbe: Untersuchungen zur Ätiologie der Tumoren. - In: Berliner klinische Wochenschrift (Berlin). 53(1916)52, 1400.

²³ Dass Trichinen in Karzinomen des Menschen vorkommen können, wurde, so Fibiger, von einer Reihe von Forschern erwähnt, zuletzt von Ewing, der sie in Zungenkarzinomen nachgewiesen haben wollte. Siehe Fibiger: Virchows Reiztheorie und die heutige experimentelle Geschwulstforschung. A.a.O., S.1450 (ohne Quellenangaben).

²⁴ Nach Morris' Angaben wurde erstmals von Russel, und zwar 1890, verkündet, dass Blastomyzeten die Krebserreger seien. Er hatte kleine Körperchen von rundlicher Form innerhalb von Krebszellen identifiziert, die die Fuchsfärbung annahmen. Morris, H.: „The Bradshaw Lecture“ on Cancer and its origin. . - In: The British Medical Journal (London). 12(1903), 1505-1511, S.1506 (ohne Quellenangabe). Weitere Autoren, die berichteten, dass, wenn man aus Tumoren isolierte Blastomyzeten bei der Impfung verwendet, sich bei Tieren bösartige Geschwülste bilden würden: Maffucci, A./ Sirleo, L.: Ueber die Blastomyceten als Infektionserreger bei bösartigen Tumoren. - In: Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Virologie (Berlin-Göttingen-Heidelberg). 27(1898), 1-30; Leopold, Ch.G.: Zur Aetiologie des Carcinoms und über die pathogenen Blastomyceten. - In: Archiv für Gynäkologie (Berlin). 61(1900), 77-120; derselbe: Zur Aetiologie des Carcinoms und über die pathogenen Blastomyceten. - In: XIII'e Congrès International de Médecine. Comptes Rendus (Paris) 1900. Bd.3: Bacteriologie, 143-146. Bd.15: Gynecologie, 154-191; Roncali, D.B.: Die Bedeutung der pathogenen Blastomyceten für die Ätiologie des Karzinoms. - In: Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin (Berlin). 1914, 216.Bd., Heft 1-2, 141-182; Pentimalli, F.: Über die Geschwülste bei Hühnern. I.Mitteilung. Allgemeine Morphologie der spontanen und der transplantablen Hühnerggeschwülste. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 15(1916)1, 111-153, S.111 und 114.

²⁵ Eine der älteren Veröffentlichungen, in der erwogen wird, ob Protozoen Krebserreger sein könnten: Pfeiffer, L.: Die Protozoen als Krebserreger. Jena: Gustav Fischer 1895 (siehe vor allem Kapitel IV: Zur Aetiologie des Carcinoms und das Vorkommen desselben als Endemie).

²⁶ Ribbert: Neuere Arbeiten zur Aetiologie des Carcinoms. A.a.O., S.14.

²⁷ Siehe Feinberg, L.: Ueber das Gewebe und die Ursache der Krebsgeschwülste. - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 29(1903)4, 834-847; derselbe: Ueber die Erreger der Krebsgeschwülste der Menschen und Säugetiere. - In: Wiener klinische Wochenschrift (Wien). 16(1903)45-46, 680-692; zitiert nach Gutmann, C.: Referat. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 1(1904), 340-341 (ohne Seitenangabe).

²⁸ Feinberg, L.: Ueber die Verhütung der Infektion mit den Erregern der Krebsgeschwülste. Leipzig: F.C.W.Vogel 1905. Seine auf dieser Überzeugung beruhenden Vorschriften für Krebsverhütung besagen u.a., dass Personen, die älter als 30

sich aus Sarkomen²⁹ und Karzinomen ein Schimmelpilz (von der Art des *Mucor racemosus*) züchten läßt, wurde 1904 von Schmidt behauptet. In dessen Myzelfäden seien regelmäßig Parasiten zur Entwicklung gekommen, die sich als Protozoen deuten ließen. Das protozoenartige Lebewesen würde durch Aufnahme der genannten Hefeart auch in den menschlichen Organismus übertragen werden. Mit den Kulturen wurde eine größere Anzahl weißer Mäuse (70 Exemplare) geimpft. In zwei Fällen, so Schmidt, habe er nach einigen Monaten die Entwicklung einer bestimmten Geschwulst (eines Endothelioms) beobachten können. Obgleich sie bei Mäusen häufig spontan aufkommt, sah Schmidt in seiner Beobachtung einen hinreichenden Beweis dafür, dass das von ihm beschriebene Gebilde der Erreger der malignen Gewächse sei.³⁰ Ebenso sah van Calcar die Krebsursache in schmarotzerartig lebenden Protozoen. Er ging davon aus, dass alle seinerzeit als Krebserreger gedachten Parasiten, zur Klasse der Würmer gehörig, Protozoen beherbergten. Er gab an, aus mit Würmern der Gattung *methorrhis truncatus* besetzten Hundelebern Protozoen gezüchtet zu haben, wenn sie in der Leber Gallengangswucherungen erzeugt hätten. Er überimpfte Protozoen, die er in Darmparasiten und Schaben fand, auf Hunde. 44 mikrofotografische Tafelabbildungen sollten dann beweisen, dass es ihm gelungen sei, infiltrativ wachsende und metastasierende „maligne Adenome“ und Karzinome zu erzeugen. Auch beim experimentellen Teerkrebs der Mäuse würden Protozoen eine Rolle spielen. Dies folgerte er daraus, dass solche von ihm mit Teer gepinselte Tiere, die er andauernd vor dem Kontakt mit protozoentragendem Material durch besondere Maßnahmen geschützt haben wollte, seltener Karzinom bekamen als andere Tiere.³¹

Jahre sind, das Waschen des Leibes in stehenden und langsam fließenden Wässern verboten werden sollten. Auch sollte das Ausspülen von Gefäßen in solchem Wasser untersagt werden. Er forderte, dass man nur in filtriertem Wasser baden solle usw. In einer von Hauser verfaßten Buchbesprechung heißt es dazu: „... geradezu lächerlich muss dabei das Pathos und die Anmassung wirken, mit welchen solche Autoren jeden Zweifel an der Richtigkeit der von ihnen verkündeten ‚Tatsachen‘ von vornherein zurückweisen.“ Hauser, G.: Buchbesprechung. – In: Münchener medizinische Wochenschrift (München). 53(1906)25, 1220.

²⁹ Unter „Sarkomen“ versteht man Weichgewebstumoren. Es sind selten auftretende Tumoren, die lediglich einen Anteil von 0,4 bis 1 % an der Gesamthäufigkeit aller malignen Geschwülste haben. Mit dem Ausdruck „Sarkom“ wurden früher alle Geschwülste benannt, deren Beschaffenheit – beispielsweise Farbe und Konsistenz – zu einem Vergleich mit rohem Fleisch einlud, weshalb auch von „Fleischgeschwülsten“ gesprochen werden konnte. Siehe Virchow.: Die krankhaften Geschwülste. 30 Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin. A.a.O., S.17.

Zur Geschichte des Sarkombegriffes siehe Kügler, D./ Holzhausen, H.-J.: Historische Entwicklung der Graduierung von malignen Weichgewebstumoren. – In: Sudhoffs Archiv. Zeitschrift für Wissenschaftsgeschichte (Stuttgart). 85(2001)1, 45-53, S.45.

³⁰ Schmidt, O.: Mitteilung über einen in den malignen Geschwülsten ausnahmslos vorkommenden Parasiten. Vortrag auf einer Sitzung des Allgemeinen ärztlichen Vereines zu Köln. – In: Münchener medizinische Wochenschrift (München). 51(1904)14, 629-630; derselbe: Ueber den Nachweis des Schmidtschen Parasiten der malignen Tumoren im Gewebe. Vortrag auf einer Sitzung des Allgemeinen ärztlichen Vereines zu Köln. – In: Münchener medizinische Wochenschrift (München). 51(1904)46, 2074-2075; derselbe: Ueber das Vorkommen eines protozoenartigen Parasiten in den malignen Tumoren und seiner Kultur ausserhalb des Körpers. Weitere Resultate einer spezifischen Therapie des Karzinoms. – In: Mitteilungen aus Dr.Schmidts Laboratorium für Krebsforschung. Heft 1 und 2. Bonn: Martin Hager 1905; derselbe: Ueber den protozoenähnlichen Mikroorganismus in malignen Tumoren und durch diesen erzeugte transplantierbare Geschwulstformen beim Tiere. – In: Münchener medizinische Wochenschrift (München). 53(1906)4, 162-166. Eine kritische Analyse der Theorie von O.Schmidt findet sich in einem 1928 veröffentlichten Aufsatz von E. Rehorn. Rehorn, E.: Über Parasiten beim Carcinom. Eine Nachprüfung der Theorie von O.Schmidt. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 26(1928), 404-413.

³¹ Calcar, R.P. van: Die Ursache des Carcinoms. Leiden: S.S. van Doesburgh 1926; siehe auch Glogner, M.: Phylogenese und Geschwulstentstehung. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1933. Glogner glaubte, zeigen zu können, dass die Geschwulstkrankheit „die einzige bis jetzt bekannte, erbliche, chronisch verlaufende Protozoenkrankheit“ sei. Zitiert nach Teutschlaender, O.: Buchbesprechung. – In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 12(1933), 1460 (Zitat ohne Seitenangabe). Auf die Auffassung, dass ein protozoenartiges Wesen Krebs verursachen würde, stößt man mitunter noch in der Jahrzehnte später erschienenen Literatur. So vertrat R.Koch auf einem Kongreß im Jahre 1950 den Standpunkt, dass es sich bei den virusartigen Körpern weder um Bakterien noch um ein selbständiges onkogenes Virus handele, sondern um ein Entwicklungsstadium eines „höher organisierten protozoischen Organismus“. Koch, R.: Referat auf dem 5.Internationalen Krebskongreß in Paris vom 16.-22.Juli 1950. Bericht über diesen Kongreß, bearbeitet von K.Hinsberg und W.Berendt. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 57(1950)2, 191-220, S.205.

Im Widerspruch zu der unter Krebsforschern verbreiteten Auffassung, dass der Nachweis bestimmter Arten von Bakterien in Karzinomen gescheitert sei³² oder dass sie lediglich als sekundär in die Tumoren eingedrungene Elemente aufgefaßt werden dürften, wollten manche Forscher um die Jahrhundertwende in Krebszellen Bakterien gesehen haben³³, die sie als Geschwulstverursacher betrachteten. Behauptet wurde, man habe „Spaltpilze“ – eine ältere Bezeichnung für das, was man später unter „Bakterien“ verstand - durch Färbung in den Krebsbildungen sichtbar machen können. Gesehen wurden gewöhnliche Entzündungs- und Eitererregere, Staphylokokken und Streptokokken. Als „the ultimate cause of cancer“ bezeichnete Ochsner den 1919 von Nuzum im Zusammenhang mit Krebs betrachteten Streptokokkus. Nuzum glaubte, dieses Bakterium regelmäßig aus menschlichen Brustkrebsen isoliert und durch wiederholte Injektionen von Reinkulturen bei Mäusen und einem Hunde Karzinom erzeugt zu haben. Ochsner berichtete über ähnliche Erfolge mit dem gleichen Mikrokokkus.³⁴

Dass es bestimmte Bakteriengruppen sein könnten, die Geschwülste verursachen, wurde auch später noch in manchen Veröffentlichungen dargetan.³⁵ So wurde beispielsweise 1925 von Blumenthal mitgeteilt, dass er aus malignen menschlichen Tumoren und aus der bösartigen Geschwulst eines Hundes eine Anzahl von Bakterienstämmen isoliert habe. Einigen von denen sprach er die Fähigkeit zu, bei Ratten Tumoren zu erzeugen.³⁶

Die Vorstellung, dass es so etwas wie geschwulstbewirkende Parasiten gebe, wurde von zelltheoretisch orientierten Krebsforschern von Anfang an bekämpft. Während das Konzept, wonach äußerst winzige, schmarotzende Lebewesen Geschwülste verursachten, von der infektiionstheoretisch ausgerichteten Partei für durchaus wissenschaftlich begründet gehalten wurde - „The parasitic theory is by no means yet extinct, although some would have us believe so, especially those who are more willing, as are many, to talk about cancer than to work at it“, so Plimmer 1903³⁷ - , wurde ihm von der Gegenpartei jede Beweiskraft aberkannt. Häufig wurde

³² Siehe Ribbert: Neuere Arbeiten zur Aetiologie des Carcinoms. A.a.O., S. 13. Und wenn sich solche in Tumormaterialien zeigten, so wären sie verschiedensten Spezies zugehörig gewesen, so dass sie „als angesiedelt angesehen werden müssen.“ Ebenda.

³³ Morris verweist 1903 auf Nepveu (1872), Rappin 1886), Scheuerlen (1887) und Schill (1887). Morris: „The Bradshaw Lecture“ on Cancer and its origin. A.a.O., S.1505 f. (ohne Quellenangabe).

³⁴ Hinweise aus: Teutschlaender, O.: Infektion und Krebs. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 24(1927), 223-251, S.225 und 240 f. (ohne Quellenangaben). Nach Auffassung Teutschlaenders wurden hier oftmals Gewebsveränderungen ohne Rücksicht auf ihr histologisches Verhalten als Krebsbildung ausgegeben, ohne Nachweis, dass das angeblich krebs erzeugende Agens nicht nur atypische Epithelwucherung, sondern auch klinisch und morphologisch nachweisbare Krebsbildung hervorzurufen vermöge. Ebenda, S.225 f.

³⁵ Siehe Blumenthal, F.: Bericht über die Tätigkeit im Universitätsinstitut für Krebsforschung an der Königl. Charité in Berlin. Die parasitäre Aetiologie der bösartigen Geschwülste. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 16(1918)1, 39-51; derselbe: Bericht über die Tätigkeit im Universitätsinstitut für Krebsforschung an der Königl. Charité in Berlin. Das Problem der Bösartigkeit beim Krebs. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 16(1918)3, 357-373. 1924 berichteten Blumenthal et al., dass sie aus menschlichen Tumoren eine dem Erreger des Pflanzenkrebses nahestehende Bakteriengruppe (das aus Pflanzengeschwülsten gezüchtete *bacterium tumefaciens*) isolieren könnten, die bei Ratten, vereinzelt auch bei Mäusen, Karzinome und Sarkome hervorriefe. Blumenthal, F./ Auler, H./ Meyer, P.: Über das Vorkommen neoplastischer Bakterien in menschlichen Krebsgeschwülsten. - In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 3(1924)25, 1114-1117.

³⁶ Siehe Blumenthal, F.: Bemerkungen zu der Arbeit von W.E.Gye über die Entstehung maligner Neubildungen. - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 51(1925)32, 1305-1306, S. 1306. Blumenthal hielt es auch für möglich, dass „die Bakterien sich außerhalb und innerhalb der Tumoren mit einem Virus beladen und dieses auf der Kultur mit fortgezüchtet wird.“ Es sei wahrscheinlich, dass auch andere Mikroorganismen das fragliche Virus in sich aufnehmen können. „Verschiedene Parasiten würden dann durch ein solches Virus krebs erregende Eigenschaften bekommen können.“ Ebenda. Einen ähnlichen Standpunkt vertrat u.a. auch Reichert 1925. Er sah in dem Umstand, dass es sich dabei um bakteriologisch gesehen sehr differente Keime zur Tumorbildung handelt, den Ausdruck dafür, „dass den Bakterien ein aus der Geschwulst stammendes ultravisibles Virus anhaftet, welches als der eigentliche Geschwulsterreger zu gelten hat.“ Reichert, F.: Über die tumor erzeugenden Bakterien. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 22(1925)6, 446-449, S.449.

³⁷ Siehe Plimmer: The parasitic theory of cancer. A.a.O., S.1511

nach solchen Erregern fahndenden Forscher nachgesagt, sie seien Artefakten aufgesessen oder hätten in Untersuchungen angetroffene Erscheinungen fehlgedeutet. Einige Beispiele dazu:

Von Hansemann sah in den Körperchen, die in Krebszellen gefunden und von einigen Forschern als belebtes Agens der Geschwulstkrankheit vermutet wurden, nur etwas, das von der Wirkung des Fixiermittels herrührte. Dieses Mittel ziehe Wasser aus dem hyalinen, vom Protoplasma umschlossenen Material heraus, das in der Folge schrumpfe und die zentral Masse der Inklusion forme.³⁸

Auch die kleinen beweglichen Kugeln, die einige Forscher bei der Untersuchung von Blut Krebskranker oder von Tumorabstrichen bei Verdünnung mit Serum oder nach Zufügen von Bouillon zwischen den Blutkörperchen oder zwischen den Tumorzellen erblickt und die sie als Blastomyzeten, Protozoen oder als etwas anderes bestimmt hatten – sie zeichneten sich durch eine helle, grünlich-gelbe Färbung und durch auffallende Mobilität aus -, wurden als Artefakt verdächtigt. Jenen Forschern, die die fraglichen Kugeln als Krebsparasiten auswiesen, weil sie, wie behauptet wurde, nur bei den Trägern maligner Tumoren feststellbar seien, wurde entgegengehalten, dass sich wohl tatsächlich solche beweglichen Kugeln bei Blutproben Karzinomkranker identifizieren ließen. „Da aber im Blute an sich, besonders, wenn es längere Zeit außerhalb des Körpers aufbewahrt wird, vielerlei Umsetzungen und Abspaltungsvorgänge an den roten Blutkörperchen vor sich gehen“, bewiesen diese Beobachtungen nicht die Existenz eines Parasiten, so Rehorn 1928. Dazu komme noch, dass ähnliche Gebilde von kugeliger, beweglicher Gestalt auch in dem Blute nicht an Tumoren erkrankter Patienten beobachtbar seien, „und dass es nicht möglich war, durch eine besondere Methode der Fixation oder der Färbung diese Gebilde als blutfremde Körper zu bestimmen.“³⁹

Die von Saul in allen möglichen Geschwülsten gefundenen Milben wurden als postmortale Eindringlinge beurteilt, wofür unter anderem sprach, dass bei Untersuchungen frischen Materials Milben bzw. Milbeneier vermißt wurden; deren Nachweis gelang erst an 6 Jahre lang konservierten Tumoren.⁴⁰ In den Abbildungen, die als Krebserreger wirkende Protozoen darstellen sollten, konnten auch hypertrophische Schleimhäute in verschiedenen Schnittrichtungen und Faltungszustände der Schleimhäute gesehen werden. Sich gegen van Calcar wendend, der mit solchen Abbildungen an die Öffentlichkeit getreten war⁴¹, führte Teutschlaender aus: „Insbesondere die aus seinen Abbildungen deutlich hervorgehende Tatsache, dass die *Muscularis mucosae* die Epitheleinsenkungen in den meisten Bildern umgibt, hätte v. C. seiner Illusion, Krebs durch seine Protozoen hervorgerufen zu haben, berauben müssen.“⁴² Forschern, die Kokzidien als krebserregende Schmarotzer betrachteten, konnte entgegengehalten werden, dass „doch erst noch bewiesen werden (müßte), dass die Coccidien auch die Ursache des Carcinoms und nicht nur zufällig oder auch regelmässig vorhandene sekundäre Ansiedelungen darstellen“, so Ribbert 1891.⁴³ Anhängern jenes Konzeptes, wonach das Geschwulststagens in Blastomyzeten gesehen werden sollte, wurde entgegengehalten, dass sich Blastomyzeten

³⁸ Hansemann, D. von: Parasitologische Aetiologie des Carcinoms. - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 28(1902)1, S.44. Hinweis aus: Plimmer: The parasitic theory of cancer. A.a.O., S.1513.

³⁹ Rehorn: Über Parasiten beim Carcinom. Eine Nachprüfung der Theorie von O.Schmidt. A.a.O., S.409 f.

⁴⁰ Siehe Teutschlaender: Infektion und Krebs. A.a.O., S.231.

⁴¹ van Calcar: Die Ursache des Carcinoms. A.a.O.

⁴² Teutschlaender, O.: Buchbesprechung zu: R.P. van Calcar: Die Ursache des Carcinoms. A.a.O. - In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 5(1926)26, 1193.

⁴³ Ribbert: Neuere Arbeiten zur Aetiologie des Carcinoms. A.a.O., S.14.

hauptsächlich im ulzerierten⁴⁴ Karzinom fänden und deshalb als hinzugekommene Verunreinigungen aufgefaßt werden müßten, also nichts mit der Krebsätiologie zu tun hätten.⁴⁵

Als Schmarotzer präsentierte Erscheinungen ließen sich auch in einem zelltheoretischen Sinne umdeuten: Das was als Bakterien ausgegeben wurde, konnte als sekundär in die Tumoren eingedrungene Elemente aufgefaßt oder die in den Karzinomzellen gesehenen Protozoen und Blastomyzeten als Degenerationsprodukte granulärer Art im Kern und Zelleib⁴⁶, als Rückbildungsprodukte der lebenden Zellsubstanz oder als atypische Zellkernteilungen bestimmt, in Karzinomen entdeckte und auf eingedrungene Parasiten zurückgeführte „Zelleinschlüsse“ als entartete Leukozyten, als regressive Metamorphose⁴⁷ oder als eine Sekretion hyaliner (glasig erstarrter) Substanzen des Protoplasmas⁴⁸ verstanden werden.

Zur Abwehr der Idee, dass für die Geschwulstbildung Parasiten verantwortlich seien, wurde auch darauf verwiesen, dass keinerlei klinische Beweise für die wirksame Anwesenheit eines spezifischen Mikroorganismus und dessen Übertragbarkeit etwa von Mensch zu Mensch und damit die Impfbarkeit der durch ihn veranlaßten Krankheit vorlägen. Es ließ sich einwenden, dass die pathologische Anatomie keine Schmarotzer bei der mikroskopischen Untersuchung gefunden habe.⁴⁹ Auch neuen Färbemethoden oder Präparationsweisen wurde abgesprochen, dass sie bewiesen hätten, dass gewisse Gebilde Parasiten seien.⁵⁰ Morris, ein Anhänger der Cohnheimschen Lehre, führt 1903 aus, „neither fission fungus, yeast fungus nor psorosperm, neither bacterium, blastomycete, nor protozoon, has up to the present moment been satisfactorily shown, in spite of years of patient study by many skilled workers, to bear any sort of causal relationship to these (malignant) diseases.“⁵¹ Oder es wurde zwar die Existenz von Parasiten im Tumormaterial anerkannt, ihnen aber eine wesentliche Bedeutung für die Krebsentstehung abgesprochen. So zweifelte beispielsweise Kelling (1907) nicht daran, dass in den verschiedenen Krebsen Parasiten vorkämen, aber nach den Versuchen, die man mit transplantablen Karzinomen und Sarkomen gemacht habe, sei es unwahrscheinlich, dass ihnen eine ätiologische Bedeutung zukomme. Die Transplantationsversuche zeigten, dass die Übertragungsfähigkeit der Geschwülste allein an die Krebszelle geknüpft sei und dass *diese* parasitär wuchere.⁵²

⁴⁴ Mit „Ulzeration“ ist die Ausbildung von Geschwüren gemeint.

⁴⁵ So H.G. Plimmer und Ch.G. Leopold nach einem Hinweis von Roncali: Die Bedeutung der pathogenen Blastomyzeten für die Ätiologie des Karzinoms. A.a.O., S.160 f. (ohne Quellenangabe).

⁴⁶ Siehe Roncali: Die Bedeutung der pathogenen Blastomyzeten für die Ätiologie des Karzinoms. A.a.O., S.152.

⁴⁷ Siehe von Leyden: Weitere Untersuchungen zur Frage der Krebsparasiten. A.a.O., S.308 f.

⁴⁸ Siehe Honda, T.: Zur parasitären Aetiologie des Carcinoms. - In: Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin (Berlin). 1903. Bd. 174, Heft 1, 34-82; siehe auch Rosin, H.: Aus der inneren Medizin. Aufsatz unter der Rubrik: Aus Wissenschaft und Praxis. Fortschritte auf den einzelnen Sondergebieten. - In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung (Jena). 4(1907)9, 273-274, S.273; Kelling, G.: Ueber den jetzigen allgemeinen Stand der Krebsforschung. - In: Wiener medizinische Wochenschrift (Wien). 57(1907)24-29, 1177, 1236, 1282, 1336, 1381, 1425, S.1236.

⁴⁹ Siehe Pentimalli, F.: Über den Stoffwechsel des regenerierenden Gewebes. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 25(1927), 347-356, S.348.

⁵⁰ Siehe Dietrich, A.: Referat zu: Koch, J.: Über die Ursache und Entstehung des Krebses. Zugleich eine Anleitung zur Erschließung des Zellbildes bösartiger Geschwülste. Jena: Gustav Fischer 1936. - In: Referateteil der Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 45(1937)4, 188-189, S.188. Koch erblickte die parasitäre Ursache des Krebses in der „Cellula canerosa specifica“. Er behauptete, dass von ihm beschriebene Zelleinschlüsse und veränderte Zellformen parasitärer Natur seien.

⁵¹ Morris: „The Bradshaw Lecture“ on Cancer and its origin. A.a.O., S.1506; siehe auch ebenda, S.1505.

⁵² Kelling: Ueber den jetzigen allgemeinen Stand der Krebsforschung. A.a.O., S.1236. Ribbert faßte die Krebszellen als epitheliale Gebilde auf, die sich so wie Parasiten verhielten, denn sie zeigten nicht nur, wie embryonales Gewebe, eine erhöhte Wachstumsenergie, sondern sie hätten eine unbegrenzte Kraft erhalten, auf Kosten des normalen Gewebes zu wuchern. Ribbert: Neuere Arbeiten zur Aetiologie des Carcinoms. A.a.O., S.14 f

Aber auch die Gegenpartei konnte in dem Streite schwere Geschütze einsetzen. Man konnte vorbringen, dass sich durch Impfung von Tumorsubstanz Geschwülste aus den Geweben des geimpften Tieres erzeugen ließen, die sich vom Impfmateriale histogenetisch unterscheiden würden. „Carcinome sind nach Impfung von Spindelzellensarkomen, Sarkome nach der Transplantation von Carcinomen gewachsen. Das sind durchaus Grundlagen für eine ätiologische Geschwulstforschung“, wie Lewin 1912 ausführte.⁵³ Auf einer Krebskonferenz in Düsseldorf im Jahre 1927 wurde von Blumenthal et al. mitgeteilt, dass es ihnen in mehreren Fällen gelungen sei, „mit Injektion von Milzbrei von Tumorratten ... bei anderen gesunden Ratten Tumoren zu erzeugen, die anscheinend von den eingespritzten Tumoren in ihrer Histologie abwichen. Es wurde angenommen, dass in diesen Versuchen nicht eine übertragene Krebszelle die Ursache des neu gebildeten Tumors sein könne, vielmehr glaubten wir, dass ein Krebsagens mit dem Milzbrei in diesen Fällen übertragen wurde.“⁵⁴ Man brachte hier Probleme ins Spiel, denen sich die Kontrahenten bei dem Versuch gegenübersehen, die Tumorentstehung histogenetisch zu erklären, was gefordert mußte, um der These zu folgen, dass die Geschwulstzellen von Zellen des Wirtsorganismus abstammten.

Das Konzept, dass die Zellen einer Geschwulst körpereigene Zellen seien und nicht etwa fremde Zelleindringlinge, führte zu der Schwierigkeit, dass nicht erklärt werden konnte, wie sich irgendeine Körperzelle (durch krebserzeugende „Reize“) schließlich in die Geschwulstzelle umwandelt. „... das können wir heute noch längst nicht deutlich genug verfolgen ...“, so Fischer 1937. „Wir kennen wohl gewisse Veränderungen, die bei solchem Geschehen den bösartigen Geschwülsten oft vorangehen – es sind dies die sog. präcancerösen Veränderungen -, aber wir können diesen Zellen leider nicht ansehen, ob sie sich tatsächlich einmal zur Krebszelle umwandeln oder nicht, und wie lange sie dazu brauchen werden. Biologisch verhält sich ja die Krebszelle in so vielen Punkten entscheidend anders als die normale entsprechende Körperzelle. Die vielfachen Regulationen, die sich beim Wachstum und beim Stoffwechsel abspielen, sind bei ihr erheblich geändert oder aufgehoben (man denke nur an die veränderte Atmung dieser Zellen), und die Tatsache ihres destruirenden Wachstums ist ja offenbar ein Ausdruck solchen Versagens von Regulation.“⁵⁵

„... das Wesen der Verwandlung von Gewebszellen in Geschwulstzellen bleibt ungeklärt“, wie Skubiszewski 1928 feststellen mußte.⁵⁶ Weder für das Wachstum der größeren noch selbst der allerkleinsten Geschwülste gelang es, einen „Übergang“ von Epithelzellen der normalen Hautorgane in die Geschwulstzellen aufzufinden. Beobachtungen vermittelten einigen Forschern stets, dass sich Geschwulstzellen von normalen Epithelzellen scharf unterscheiden. Auch bei den kleinsten Tumorformen konnte eine Entstehung im eigentlichen Sinne, das heißt, das Her-

⁵³ Lewin, C.: Versuche über die Biologie der Tiergeschwülste. – In: Verhandlungen der Berliner medizinischen Gesellschaft aus dem Gesellschaftsjahre 1912 (Berlin). 1912, Bd. XLIII, 2. Teil, 577-599, S.595.

Spindelzellensarkome zählte Max Borst 1906 zu den Sarkomen niederster Gewebsreife, denen er u.a. Fibroblastosarkome als Vertreter von Sarkomen höherer Reife gegenüberstellte. Wie er behauptete, würde mit steigendem Grad der Reifefähigkeit die Malignität abnehmen und umgekehrt. Borst, M.: Einteilung der Sarkome. – In: Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie (Jena). 39(1906), 507-538; Hinweis aus: Kügler/ Holzhausen: Historische Entwicklung der Graduierung von malignen Weichgewebstumoren. A.a.O., S.45.

⁵⁴ Blumenthal, F./ Auler, H./ Solecka, M.: Erzeugung maligner Tumoren durch Milzbrei eines Rattensarkoms. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 25(1927), 229-234, S.229; siehe auch Blumenthal: Bemerkungen zu der Arbeit von W.E.Gye über die Entstehung maligner Neubildungen. A.a.O., S.1306.

⁵⁵ Fischer: Einige wichtige zeitgemäße praktische Krebsfragen. A.a.O., S.2.

⁵⁶ Skubiszewski, L.: Wachstum transplantierte embryonale Gewebe und Geschwulstgenese. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 26(1928), 308-329. Der Autor hatte versucht, dass Problem der Geschwulstgenese experimentell mit transplantiertem Embryonalgewebe zu lösen. Er kam aber zu dem Schluß, dass es sich auch auf diesem Wege nicht bewältigen lasse. Ebenda, S.328.

vorgehen aus normalen Gewebsbestandteilen, nicht beobachtet werden. Vielmehr vermittelten durchgeführte Versuche immer wieder den Eindruck, dass die Hautkarzinome und andere Tumoren wie die Magenkarzinome in allen Stadien ausschließlich „aus sich selbst heraus“ - das heißt, durch Vermehrung der bereits krankhaft veränderten Zellen - wüchsen.⁵⁷

Andere Forscher bestritten, dass sich gesunde Zellen von Tumorzellen überhaupt unterscheiden ließen, so Lubarsch 1922, der keine wesentlichen Differenzen zwischen ihnen auszumachen vermochte. „Je überstürzter das Wachstum ist, je rascher eine Zellgeneration auf die andere folgt, um so unausgebildeter werden die Zellen sein müssen, um so mannigfaltiger auch ihre Zell- und Kernformen. Deswegen können auch ‚gutartige‘ Gewächse, wenn in ihnen auch nur zeitweise unter dem Einfluß irgendwelcher ... Umstände ein sehr beschleunigtes Wachstum eintritt, ‚unreife‘ Abschnitte enthalten, und umgekehrt anarchistische (böartige) Gewächse ganz oder teilweise völlig ausgereifte Zellen und Gewebe enthalten, wenn das Wachstum kein ausgesprochen überstürzter ist. Schon deswegen sind alle derartigen Abweichungen vom normalen Zelltypus diagnostisch kaum zu verwerten, und das alte Bestreben, entscheidende Kennzeichen für die ‚Krebszelle‘ zu finden, ist immer noch mißglückt.“⁵⁸ Er stellte nicht nur eine absolute morphologische Spezifität der Geschwulstzelle, sondern ebenso durchgreifende chemische und biologische Unterschiede zwischen Gewächs- und normalen Zellen in Abrede, die andere als quantitativer Natur wären und es erlaubt hätten, die Geschwulstbildung als eine primäre fundamentale Wesensänderung der Zellen zu begreifen. „... mögen auch die Krebszellen, besonders in den Metastasen, befähigt sein, heterolytische Fermente zu bilden, und mag ihnen vielleicht auch eine größere Überlebensfähigkeit zukommen als normalen Zellen ..., so sind das doch alles Eigenschaften, die auch bei normalen Zellen, wenn auch vielleicht in vermindertem Maße, anzutreffen sind.“⁵⁹ Für Lubarsch war deshalb das Krebsproblem kein Spezifitäts-, sondern ein Quantitätsproblem.

Zur Entdeckungsgeschichte krebsverursachender zellfreier Substanzen

Dass sich Geschwülste von Hühnern, Ratten oder anderen Tieren mit einer aus Tumormaterial gewonnenen, *zellfrei* gemachten Substanz auf gesunde Tierkörper übertragen ließen, wurde bereits im ersten Jahrzehnt des 20. Jahrhunderts von einigen Forschern behauptet. Den fraglichen Stoff hatten sie mit Hilfe von Verfahren – beispielsweise Filtrations- oder Zentrifugationstechniken - gewonnen, die geeignet erschienen, Zellen aus dem Material herauszulösen. Dass die Impfung mit Filtraten Geschwülste hervorrief – gewonnen mit Hilfe bakteriendichter Filter, die doch zu dem Zwecke konstruiert worden waren, keimfreie Flüssigkeiten zu erhalten -, und dass dieser Effekt ebenso mit der Flüssigkeit gelang, die man erhielt, nachdem man die Zellen aus dem Tumormaterial mit einer Zentrifuge ausgeschleudert hatte, legte es nahe, dem Agens Zellfreiheit zuzusprechen. Diese Vermutung stützte sich auch darauf, dass die Übertragung der Krankheit ebenso mit pulverisiertem Tumorgewebe gelang. Das im luftleeren Raume

⁵⁷ Karzinome wüchsen durchweg von einem oder mehreren Primärherden ausgehend allein „aus sich selbst heraus“, so Ribbert 1891. Ribbert: Neuere Arbeiten zur Aetiologie des Carcinoms. A.a.O., S.13; siehe auch Lubarsch, O.: Der heutige Stand der Geschwulstforschung. – In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 1(1922)22, 1081-1083, S.1081; Kelling: Ueber den jetzigen allgemeinen Stand der Krebsforschung. A.a.O., S.1177; Borrmann, R.: Die Entstehung und das Wachstum des Hautkarzinoms nebst Bemerkungen über die Entstehung der Geschwülste im allgemeinen. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 2(1904)1/2, 1-170 (Hinweis aus : Benda, C.: Referat. – In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung (Jena). 2(1905)18, 582-584, S.582 f.).

⁵⁸ Ebenda, S.1082

⁵⁹ Ebenda.

getrocknete und zu feinem Pulver reduzierte Tumormaterial blieb monatelang virulent, also unter Bedingungen, die die Lebendigkeit von Zellen nicht zulassen. Die Behauptung, dass Tumorbildung mit zellfreiem Material bewirkt werden könne, ließ sich zudem mit Verweis darauf erhärten, dass das Geschwulstmaterial auch ansteckungsfähig blieb, nachdem es viele Wochen in (zellauflösendem) Glycerin aufbewahrt worden war.⁶⁰ Hier schien der gleiche Fall vorzuliegen, wie man ihn bei der Erforschung bestimmter Infektionskrankheiten schon angetroffen hatte, nämlich die Wirksamkeit eines Erregers mit submikroskopischen Dimensionen, mit Dimensionen also, die eine zelluläre Organisation fraglich erscheinen ließen. Solche Agenzien wurden als Viren aufgefaßt, und man konnte nun in Erwägung ziehen, ob es nicht auch ein „Geschwulstvirus“ gebe.

Die Idee, „zellfreien Krebsaft zu injizieren“, um der Geschwulstbildung auf die Spur zu kommen, wurde bereits 1902 von Lubarsch ausgesprochen.⁶¹ Die ätiologische Bedeutung eines (licht-)mikroskopisch nicht sichtbaren Virus für die Frage der Geschwulstentstehung wurde einem Hinweis Lewins zufolge erstmals von Borrel 1909 erörtert. Allerdings war er auf experimentellem Wege zu keinem positiven Resultat gekommen.⁶² Als frühesten Beweis der Virusnatur dessen, was Krebs verursacht, geben Wunderlich und Uckert die den Dänen Ellermann und Bang 1908 geglückte zellfreie Übertragung einer Hühnerleukose an.⁶³ Die Aufschwemmung erkrankten Gewebes wurde zentrifugiert, und die Flüssigkeit, die über dem Bodensatz stand, in dem sich die ausgeschleuderten Zellbestandteile befanden, wurde anschließend durch die Poren einer Filterkerze geleitet. Etwa 3 Monate nach der Verimpfung des Filtrats beobachteten Bang und Ellermann zwei Fälle von Leukämie bei den untersuchten Hühnern, und es gelang ihnen, die Affektion in der Reihenfolge zu überpflanzen. Sie vermochten noch nicht, die Natur des Agens zu beschreiben. Bakterien konnten nicht nachgewiesen werden, ebensowenig Spirochäten. Die Forscher vermuteten aber, dass das Agens möglicherweise organisiert sei, das sie „Leukosevirus“ nannten.⁶⁴ Diese Versuche hätten, so von Hansemann in einer Besprechung dieser Arbeit, „bewiesen ..., dass die Hühnerleukose eine Infektionskrankheit ... (und) eine

⁶⁰ „Auch die einige Wochen dauernde Resistenz gegen Glycerin ... bietet sicherlich ein Element besonderer Wichtigkeit in der Aetiologie dieses krankhaften Prozesses.“ Pentimalli: Über die Geschwülste bei Hühnern. I.Mitteilung. Allgemeine Morphologie der spontanen und der transplantablen Hühnergeschwülste. A.a.O., 113.

Es wurden Versuche gemacht, mit denen sich zeigen ließ, dass beispielsweise das Agens eines Hühnersarkoms in glyzerinhaltigen Auszügen beständiger ist als in wässrigen. Siehe Maschmann, E.: Beiträge zur Kenntnis des carcinogenen Agens des Hühnersarkoms von P.Rous. – In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 10(1931)8, 358-359, S.358.

⁶¹ Lubarsch, O.: Pathologie der Geschwulstzelle. – In: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie (Wiesbaden). (35)1902, 884-893. Hinweis aus: Teutschlaender: Infektion und Krebs. A.a.O., S.242.

⁶² Borrel, A.: Le probleme étiologique des Cancer. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 7(1909)1-3, 265-275. Hinweis aus: Lewin, C.: Invisibles Virus und maligne Geschwülste. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 22(1925)6, 455-471, 456 f. Haaland verweist 1905 auf eine am 18.Januar 1902 in *Comptes rendus Société de Biologie* erschienene Arbeit Borrels (ohne weitere Angaben). Haaland, M.: Les tumeurs de la souris. - In: Annales de l'institut Pasteur (Paris). (1905)1, 165-207. Als junger Mann und Angehöriger des Pasteur-Instituts in Paris hatte sich Borrel an Arbeiten beteiligt, mit denen die Filtrierbarkeit des Erregers der Rinder-Pleuropneumonie nachgewiesen werden sollte. „Although it was a discovery which hindered rather than helped the understanding of the virus concept in years to come, it did lead Borrel on to the study of other virus diseases, and in particular those he called infectious epithelioses in which the virus invades the epithelial cells and causes proliferation“, wie Waterson und Wilkinson meinen. Waterson, A.P./ Wilkinson, L.: An Introduction to the History of Virology. Cambridge: Cambridge University Press 1978, S.158.

⁶³ Wunderlich, V. / Uckert, W.: Enträtselung einer Virusstruktur. - In: Spectrum (Berlin). 15(1984)10, 5-7, S.7.

⁶⁴ Ellermann, W. / Bang, O.: Experimentelle Leukämie bei Hühnern. - In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten (Jena). 1908, Abt.I, Orig., Bd.46, 595-609. In einem von Ellermann 1918 geschriebenen Buch läßt sich nachverfolgen, welche weiteren Versuche angestellt wurden, um die Infektionsfähigkeit von Filtraten nachzuweisen. Ellermann, W.: Die übertragbare Hühnerleukose (Leukämie, Pseudoleukämie, Anämie u.a.). Berlin: J. Springer 1918 (siehe vor allem das 5.Kapitel); siehe auch derselbe: Experimentelle Leukämie bei Hühnern. – In: Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. 11.Tagung 1907/1908. Hrsg.v. G.Schmorl. Jena: Gustav Fischer 1908, S.224.

übertragbare Krankheit ist.“⁶⁵

Als besonders bedeutsam für die weitere Entwicklung dieser Forschungsrichtung erwiesen sich vom amerikanischen Pathologen Francis Peyton Rous angestellte Untersuchungen, wenngleich die 1911 publizierten Ergebnisse zunächst von der wissenschaftlichen Öffentlichkeit kaum beachtet wurden.⁶⁶ Seine Arbeit wurde erst beinahe 50 Jahre später (1966) mit einem Nobelpreis gewürdigt. Rous teilte mit, dass er darauf gestoßen sei, dass sich das Hühnersarkom mit filtriertem Geschwulstsafte übertragen lasse.⁶⁷ Ein auf solche Art verursachtes Gewächs hätte eigentlich, wie es in einem 2 Jahre später erschienenen Artikel heißt, nur ein Granulom, aber nicht eine bösartige Geschwulst sein dürfen.⁶⁸ In seinen ersten Versuchen war gewöhnliches Filterpapier verwandt worden (das Material wurde unter Druck durch Papier-Sandfilter filtriert), und zwar in der Annahme, dass die dünne Papierschicht, die die Passage von roten Blutzellen und Lymphozyten gestattete, das Tumormaterial zurückhalten würde, so dass sich ein harmloses Filtrat ergeben müßte, zumal andere Forscher, die Mäuse- und Hundetumoren beobachtet hatten, meinten, dass die in ihren Versuchen angefallenen Filtrate steril gewesen seien. Aber Rous stellte fest, dass es zu einem Wachstum von Tumoren kam, wenn man den Versuchstieren etwas vom wässrigen Filtrat einspritzte, wofür schon wenige Tropfen genügten. Auch als er die nach einer Zentrifugation der Tumoraufschwemmung gewonnene klare Flüssigkeit zur Impfung verwandte, gelangte er zu diesem Ergebnis.⁶⁹

Rous betrachtete die Ergebnisse seiner Versuche als Beleg dafür, dass sich nach Filtrierung einer Tumoremulsion und der Impfung des Filtrats in die Brustmuskulatur eines gesunden Huhnes an demselben ein Tumor von gleichem Typ erzeugen läßt. Dafür, dass nicht die Zelle des Tumors, vielmehr die zellfreie Substanz die Vermehrbarkeit des Tumors bedingt, ließ sich auch anführen, dass die Übertragbarkeit des Tumors erhalten bleibt, auch wenn man mit ultraviolettem Licht die Zellen der Geschwulst abgetötet hat.⁷⁰ Rous konnte auf einige Charakteristika dieses Agens verweisen, die dem Verständnis entgegenkamen, dass es sich um eine lebende, aber extrem kleine Mikrobe handele. Dafür sprach u.a., dass die Sättigung mit Chloroform die Virulenz des Materials aufhob. Das Agens wurde überdies schon bei einer Temperatur von 55° Celsius in verhältnismäßig kurzer Zeit (nach 15 Minuten) zerstört. Diese Einwirkungen hätten einem chemischen Stoff nichts anhaben können. Über die Natur des Filtrats eines Hühnersarkoms, mit dem Sarkome an anderen Hühnern erzeugt werden konnten, war sich Rous dennoch nicht schlüssig. Ein Beweis für die Belebtheit des Agens lag nicht vor. Um ihn anzutreten, hätte man zeigen müssen, dass es sich außerhalb des Körpers züchten läßt. Rous sah auch keine triftigen Gründe für die Vermutung, dass das natürliche Auftreten von Hühnertu-

⁶⁵ Hansemann, D. von: Buchbesprechung zu: Ellermann, W.: Die übertragbare Hühnerleukose (Leukämie, Pseudoleukämie, Anämie u.a.). Berlin: J. Springer 1918. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 16(1919), 472-473.

⁶⁶ Siehe Studer, K.E. / Chubin, D.E.: The Cancer Mission: Social Contexts of Biomedical Research. London et al.: SAGE 1980; siehe auch Fujimura, J.H.: Standardizing Practices: A Socio-History of Experimental Systems in Classical Genetic and Virological Cancer Research, ca. 1920-1978. - In: History and Philosophy of the Life Sciences (London). 18(1996)1, 3-54, S. 32.

⁶⁷ Rous, P.: Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. - In: The Journal of the American Medical Association (Chicago). 56(1911), 198. Text wiedergegeben in: Lechevalier, H.A. / Solotorovsky, M.: Three Centuries of Microbiology. New York et al.: McGraw-Hill 1965, 301-303.

⁶⁸ Rous, P./ Murphy, J.B.: Beobachtungen an einem Hühnersarkom und seiner filtrierbaren Ursache. - In: Berliner klinische Wochenschrift (Berlin). 50(1913)14, 637-639., S.637.

⁶⁹ Siehe Rous, P.: A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. - In: Journal of Experimental Medicine (New York). 13(1911), 397-411.

⁷⁰ Siehe Rous, P.: The influence of ultra-violet light on a tumor caused by a filterable agent. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 13(1913)1-3, 555-556.

moren einer auf eine Mikrobe zurückgehenden, exogenen Infektion geschuldet sei.⁷¹ In einem 1913 gemeinsam mit Murphy verfaßten Artikel wurde dann aber doch auf Merkmale des Agens verwiesen, die auf einen Mikroorganismus als Erreger der Geschwulst schließen ließen. „Das Hauptinteresse der Erkrankung liegt nicht in der Belehrung über das Verhalten verpflanzbarer Tumoren beim Vogel ..., sondern in der Tatsache, dass die Ursachen des Gewächses in einer filtrierbaren Substanz, fast ohne Zweifel einem lebenden Organismus, entdeckt worden ist.“⁷² Und an anderer Stelle: „Die Kennzeichen des Agens sind diejenigen, welche wir als charakteristisch für Mikroorganismen ansehen ...“⁷³

Zu den Forschern, die sich zugute hielten, bei ihren Experimenten auf ein Virus gestoßen zu sein, gehört u.a. Keysser, der sogar für sich in Anspruch nahm, schon vor Rous ermittelt zu haben, dass nicht Karzinomzellen, sondern ein filtrierbares Agens Geschwülste hervorriefen.⁷⁴ Er war von der Frage ausgegangen, ob sich „experimentell an Mäusen infiltrierend wachsende Geschwülste...erzielen (lassen), die den menschlichen Tumoren als gleichwertig anzusehen sind“.⁷⁵ Um ein infiltratives Wachstum der Geschwülste zu erreichen, hielt er es jedoch für geboten, Impfungen in Organe vorzunehmen, statt die „bisher ausgeübte subkutane Uebertragung durch Transplantation von Gewebstücken oder Injektion unverdünnten, zerstampften Tumorbreies“ fortzuführen, weil „möglicherweise ... Schutzstoffe des Blutes und der Säfte ... ein Angehen der Tumoren verhindern“, wohingegen in einem Organ wie dem Auge nur geringe Mengen solcher Stoffe enthalten seien.⁷⁶ Um ein Organ im angezeigten Sinne zu verwenden, bedurfte es nach seiner Auffassung einer Methode, mit der den beabsichtigten experimentellen Effekt überlagernde grobe Verletzungen der Versuchstiere vermieden werden können, wie sie bei der Überpflanzung von Gewebstücken oder Injektion mit unverdünntem Geschwulstbrei hingenommen werden mußten. Er führte deshalb die Impfung mit möglichst dünnen Aufschwemmungen aus Mäusegeschwülsten durch, die durch haarfeine Kanülen durchgängig waren. Seinem Bericht zufolge gelang bereits mit einer Impfung von einem bis zwei Tropfen dieser Emulsion in die Organe die Bildung von Tumoren zu bewirken. Da die Impfung bereits mit so dünnen und äußerst geringen Geschwulstsaftmengen dazu verhalf, eine Tumorentwicklung in Gang zu setzen, hielt es Keysser für naheliegend anzunehmen, dass die Krebszellen womöglich für die Weiterimpfung gar nicht von Bedeutung seien. Um dies zu prüfen, ging er zu

⁷¹ Mitunter sprachen Forscher, die sich mit dem Rousschen Sarkom befaßten, statt von einem „Virus“ lieber von einem zellfreien „Agens“, was die Frage nach dessen Natur offen ließ. Siehe u.a. Wallgren, A.: Über geschwulsterzeugendes Agens im zellfreien Geschwulstextrakt. – In: Finska Läkarsällskapets Handlingar (Helsinki). 79(1936), 109-123, S.123 (deutsche Zusammenfassung). Hinweis aus: Gutzeit, R.: Referat dieses Beitrages. – In: Referateteil der Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 45(1937)4, 191-192, S.191.

⁷² Rous/ Murphy: Beobachtungen an einem Hühnersarkom und seiner filtrierbaren Ursache. A.a.O., S.637.

⁷³ Ebenda, S.639. Rous und Murphy vermuteten, dass es zu den größeren der filtrierbaren Krankheitserreger gehöre, „da es nicht durch ein Chamberland-Bougie hindurchgeht, obgleich es leicht durch einen für Bacillus fluorescens liquefaciens unpassierbaren Berkefeld-Cylinder ... hindurchgeht. Unsere wiederholten Versuche, das Agens direkt zu beobachten und in vitro zu züchten, sind bisher misslungen. In ausgetrocknetem oder glycerinisiertem Gewebe wird es allmählich abgeschwächt. In frischem Sarkomgewebe überlebt es wiederholtes schnelles Gefrieren und Auftauen, wodurch das Gewebe selbst breiig wird. Es wird inaktiv durch Hitze (55° C während 15 Minuten), die etwas höher ist als die Hitze, welche die dazugehörigen Tumorzellen zerstört (50° C), wie aus unseren Versuchen, dieselben in vitro zu züchten, hervorgeht. Schnell wird es inaktiv gemacht durch Autolyse, durch Chloroform und Toluol in den Verhältnissen, wie sie zur Verhinderung des Bakterienwachstums in autolytischen Lösungen dienen.“ Ebenda.

⁷⁴ Keysser, F.: Beiträge zur experimentellen Karzinomforschung. – In: Wiener klinische Wochenschrift (Wien). 26(1913)41, 1664-1667.

⁷⁵ Ebenda, S.1664.

⁷⁶ Das Auge sei als Versuchsobjekt besonders geeignet. Man habe im Auge einen für sich abgeschlossenen Organismus, „von dem wir wissen, dass sowohl in den Flüssigkeiten des Glaskörpers wie der Vorderkammer keine oder nur geringe Mengen von Schutzstoffen enthalten sind, dass die im Auge enthaltenen Eiweißstoffe zu den niederen und einfachen Eiweißarten gehören, denen eine Spezifität nicht zukommt.“ Ebenda.

Versuchen mit Impfmateriale über, das er mittels Zentrifugation zellfrei gemacht haben wollte. Er impfte mehrmals Organe mit Aszites von Mäusen (mit einer Flüssigkeit, die sich bei Bauchwassersucht in der freien Bauchhöhle ansammelt), der sich bei diesen als Folge eines großen Lebertumors gebildet hatte. Es gelang, mit der aus verflüssigten Tumoren auszentrifugierten klaren Substanz bei Organen Tumorbildung zu erzielen. Diese Befunde sprachen nach seiner Auffassung dafür, dass sich in einem Material, in dem es keine Krebszellen gibt und mit dem sich erfolgreiche Impfungen ausführen lassen, Virus vorhanden sein muß, das unabhängig von Zellen in der Lage ist, neue Geschwülste zu erzeugen. Um diese Annahme zu erhärten, dehnte er die Impfversuche in bestimmter Richtung aus. Mit Filtraten von Mäusetumoren gelang es seinem Bericht zufolge im Auge einer Ratte einen makroskopisch sichtbaren Tumor zu erzielen und nachzuweisen, dass sich aus dem Filtrat ein Tumor entwickelt hatte, der dem Ausgangstumor, aus dem das Filtrat hergestellt worden war, pathologisch-anatomisch entsprach. Dieser Befund entsprach nach seiner Meinung den Rousschen Untersuchungen zur Filtrierbarkeit eines Sarkoms, die ergeben hatten, dass sich mit einem Filtrat Sarkome von der gleichen Zellstruktur bei Hühnern erzielen und mit diesem Filtrat ständig neue Passagen weiterzüchten lassen.⁷⁷

Dass sich ein Karzinom durch filtriertes Ausgangsmaterial übertragen läßt, wurde etwas später auch von Henke und Schwarz mitgeteilt.⁷⁸ Sie verwendeten dafür einen Mäusekarzinomstamm. Neben etlichen fehlgeschlagenen Versuchen, so ihr Bericht, hätten sie einmal bei 3 von 8 geimpften Mäusen ein positives Resultat erzielt. Diese Tiere waren mit einem wie folgt hergestellten Filtrat geimpft worden: Nach Zerreibung zweier lebenden Mäusen entnommener Tumoren mit Quarzsand wurde mit 6 cm³ Kochsalzlösung eine weitgehend homogene Emulsion aufgeschwemmt und zentrifugiert. Die über dem Bodensatz stehende, schon ziemlich klare Flüssigkeit wurde dann filtriert, um die Sicherheit zu erhöhen, dass eine Trennung von den Zellen gelungen ist. Wenngleich sie sich nicht völlig sicher waren, ob ihnen die Trennung tatsächlich gelungen war, sahen sich Henke und Schwarz zu der Vermutung veranlaßt, dass im Filtrat Erreger gewesen sein könnten, die in dem neuen Tierkörper die Geschwulst reproduziert hätten. Die neu entstandenen Tumoren hatten sich an der Impfstelle selbst gebildet. Fujinami und Inamoto beschrieben zur gleichen Zeit ein Schleimgewebesarkom des Huhnes, mit dessen Filtrat durch Verimpfung der gleiche Tumor habe gebildet werden können. Auf dieselbe Weise ließen sich dann auch andere Sarkome auf Hühner überimpfen.⁷⁹ Morris hatte, wie er 1917 bekanntgab, bei etwa 3000 Ratten und Mäusen durch Filtrate von Tumoren neue Geschwülste erzeugen können, die sich histologisch wesentlich vom Ausgangstumor unterscheiden. Bei einigen dieser Tiere entwickelten sich Drüsenkarzinome.⁸⁰ Auch Morris nahm an, dass ein mikroskopisch invisibles Virus die Ursache der Geschwulstentwicklung sei. Eine ähnliche Auffassung wurde von Teutschlaender 1920 im Hinblick auf Hühnersarkome vertreten⁸¹ (eini-

⁷⁷ Ebenda, S.1665. Dies würde aber, so Lewin 1920, für die Tumorätiologie nur wenig bedeuten. „Die Bedeutung dieser Experimente ist größer, wenn meine ... Auffassung zutrifft, ... dass der neu entstandene Tumor von den Zellen des geimpften Tieres selbst als Reaktion auf die Impfung mit bösartigen Zellen ... gebildet worden ist.“ Lewin, C.: Die Entstehung histologisch neuartiger Tumoren bei der Transplantation und ihre Beziehungen zur Reiztheorie. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 17(1920)3, 556-564, S.557

⁷⁸ Henke, F. / Schwarz, E.: Uebertragung von Mäusekarzinomen durch filtriertes Ausgangsmaterial. - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 40(1914)6, 267-268.

⁷⁹ Fujinami, A. / Inamoto, K.: Ueber Geschwülste bei japanischen Haushühnern, insbesondere über einen transplantablen Tumor. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 14(1914)1-3, 94-119.

⁸⁰ Morris, H.: Tumor production in animals. - In: Proceedings of the New York Pathological Society (New York). 16(1917)8, 127.

⁸¹ Teutschlaender, O.: Nachschrift zu meinem Aufsatz: Über regelmäßige Kombination von Sarkom und Epithelioma

ge Jahre später rückte er davon ab⁸²). Seinen Angaben zufolge ließen sich mit filtriertem Tumorsaft, mit getrocknetem Tumorpulver sowie mit wochenlang in Glycerin aufbewahrtm Tumorgewebe positive Überimpfungen erzielen.

Die Vorstellung, dass Viren Krebs verursachten, war in den 20er Jahren auch aus einer Richtung hervorgegangen, in der man versucht hatte, Fragen zur Krebsbildung im Lichte der Genetik zu beantworten. Forscher, die an der Krebsanfälligkeit von Tieren und der Entwicklung von spezifischen Krebsarten interessiert waren, fragten sich, ob es genetische Faktoren der Geschwulstverursachung gebe.⁸³ Die Frage war u.a. deshalb aufgekommen, weil es Ergebnisse von Versuchen gab, die dafür sprachen, dass Geschwülste von Ratten und Mäusen nur auf Tiere derselben Art verpflanzt werden können. Es galt also zu prüfen, ob die Neigung zu Tumoren ein Problem der genetischen Steuerung ist oder nicht.

Damals wußte man schon seit längerer Zeit, dass es Mäusestämme gibt, bei denen die Weibchen regelmäßig und in einem ganz bestimmten (von Stamm zu Stamm verschiedenen) Prozentsatz Brustkrebs bekommen. Männchen wie auch kastrierte Weibchen bekommen normalerweise keinen Brustkrebs. Verabreicht man jedoch, wie Lacassagne (1936) ermittelt hatte, den Männchen oder kastrierten Weibchen Follikelhormon, so entwickeln sich die Brustdrüsen, und bei den Tieren bilden sich Mammakarzinome heraus (in dem durch die Abstammung festgelegten Prozentsatz). Daraus ließ sich folgern, dass durch die Hormonbehandlung lediglich Potenzen des Erbgutes aktiviert werden, solche, die latent vorhanden sind, sich jedoch wegen des schwach ausgebildeten Brustdrüsengewebes nicht manifestieren können. Es scheint gar nicht auf die chemische Konstitution des verabreichten Hormons, sondern lediglich auf die Anregung des Brustdrüsenwachstums anzukommen. Auf Mäuse aus unbelasteten Stämmen hatten alle diese Substanzen keinerlei kanzerogene Wirkung.⁸⁴

Zur Erforschung des Zusammenhangs zwischen Geschwulstneigung und genetischer Steuerung war es naheliegend, in die Untersuchungen Tiere mit einer weitgehend gleichen genetischen Komposition einzubeziehen. Um dies zu ermöglichen, wurden Inzuchtlinien von Mäusen (später auch Ratten und Meerschweinchen) durch Bruder-Schwester-Kreuzung über mehrere Generationen geschaffen.⁸⁵ Genetisch bedeutet Inzucht die Vermehrung der reinerbigen und die Verminderung der mischerbigen Genpaare. Den Populationen mit stark reinerbigen Individuen wurde die Neigung zugesprochen, dieselben Arten und Strukturen von Geschwülsten zu entwickeln. Es zeige sich eine große Einheitlichkeit der Tumorarten, die „der großen genetischen Einheitlichkeit dieser Mäuse zuzuschreiben“ sei, so Strong 1949.⁸⁶ Von Mäusen verschiedener Inzuchtlinien wurde erwartet, dass sie sich sowohl in der genetischen Konstitution

contagiosum bei einer Taube. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 17(1920)1, 192-193.

⁸² Siehe Teutschlaender, O.: Ist der Krebs eine Infektionskrankheit ? Kritisches Referat zu den Arbeiten von Gye und Barnard. - In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 4(1925)35, 1698-1701.

⁸³ Zuerst hatte sich J.A.Murray mit der Frage auseinandergesetzt, ob Erbfaktoren Einfluß auf die Brustkrebsherkunft bei Mäusen haben, und zwar in einer 1908 erschienenen Arbeit. Murray, J.A.: Spontaneous Cancer in the Mouse, Histology, Metastasis etc. Third Scientific Report. Imperial Cancer Research Fund. London: Taylor and Francis 1908, 69-114.

⁸⁴ Lacassagne, A.: Rapports entre les hormones sexuelles et la formation du cancer. - In: Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung (Leipzig). II.Bd., 1936, 259-296. Hinweis aus: Danneel, R.: Grundprobleme der Krebsforschung. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 59(1953)2, 167-179, S.169.

⁸⁵ Siehe u.a. Kirschbaum, A. / Strong, L.C.: Leukemia in the F strain. Observations on cytology, general morphology, and transmission. - In: American Journal of Cancer (New York). 37(1939), 400-413.

⁸⁶ Strong, L.C.: Genetik und Krebs. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1949)3, 208-224, S.216. Es sei sehr wahrscheinlich, dass die große Verschiedenheit spontaner Tumoren und Krebse, die beim Menschen vorkommt, die Folge der großen Variabilität seiner inneren oder genetischen Konstitution sei, die durch ständige Beiträge von unterschiedlichen Vorfahren her beeinflußt worden sei. Ebenda.

als auch in ihren Geschwulstarten voneinander unterscheiden.

Die weitere Untersuchung des Mammakarzinoms der Maus zeigte nun, dass an seiner Entstehung außer der erblichen Belastung und der hormonalen Disposition ein weiterer Faktor beteiligt sein muß: Bittner führte 1935 und 1936 reziproke Kreuzungen zwischen Tieren eines belasteten und eines unbelasteten Stammes durch. Die zwei Mäusestämme mit unterschiedlicher Neigung zur Bildung von Brusttumoren waren zuvor für diesen Versuchszweck gezüchtet worden. Nun ergaben die Kreuzungsversuche, dass nur Nachkommen von Muttertieren aus der in besonderem Maße zu Brusttumoren neigenden Gruppe wiederum Geschwülste entwickelten, wohingegen dann, wenn männliche Tiere dieser Gruppe in den Versuch einbezogen und mit Weibchen der anderen Gruppe gekreuzt wurden, die Nachkommen tumorfrei blieben. Dieses Ergebnis war mit der These von der genetischen Vererbbarkeit der Geschwülste allein nicht erklärbar. Die experimentellen Ergebnisse sprachen eher dafür, dass es beim Brustkrebs, der bestimmte Stämme befallen hatte, ein Faktor substantieller Natur ist, der eine ursächliche Rolle spielt: Man stellte sich vor, dass der Krebs durch ein Virus verursacht werde, das mit der Muttermilch auf die Nachkommen weitergegeben werde, durch ein Agens, das von Bittner in Analogie zu einigen näher untersuchten Virusarten als hochmolekulares Nucleoprotein beschrieben (und das später gelegentlich „Bittner-Virus“ genannt) wurde.⁸⁷ Diese Annahme wurde noch glaubwürdiger, nachdem Bittner und andere Forscher gezeigt hatten, dass sich die Anfälligkeit für spontane Brusttumoren und andere Krebserkrankungen (zum Beispiel Leukämie) bedeutend erhöht mit steigender Nummer des Wurfes, in dem die Mäuse geboren wurden, was als Beweis dafür gewertet wurde, dass sich der „Milchfaktor“ im Körper der Mutter vermehrt.⁸⁸ Und über Ausschaltung dieses Faktors durch Ammensäugung (durch Einbeziehung krebsresistenter Ziehmütter) ließ sich die Krebsbildung (bei zu Brustkrebs neigenden Weib-

⁸⁷ Siehe Bittner, J.J.: The breeding behavior and tumor incidence of a black agouti strain of mice. – In: American Journal of Cancer (New York). 25(1935), 614-620; derselbe: Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. – In: Science (Washington). 84(1936)2172, 162-163, S.162; derselbe: Further studies on active milk influence in breast cancer production in mice. – In: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (Cambridge/ Ma. et al.). 45(1940), 805-810; derselbe: Possible relationship of the estrogenic hormones, genetic susceptibility and milk influence in the production of mammary cancer in mice. – In: Cancer Research (Baltimore, Md.). 2(1942), 710-721; siehe auch Strong: Genetik und Krebs. A.a.O., S.214.

Einige Pathologen hatten bemerkt, dass tumorfreie Tiere, gewonnen aus dem Stamm mit hoher Tumorneigung, Abnormalitäten im Brustgewebe aufwiesen, die die Forscher als präkanzerös betrachteten. Angenommen wurde, dass sie sich mit der Zeit zu Tumoren entwickeln würden. Untersuchungen von Geweben der tumorfreien Mäuse aus Stämmen mit hoher Geschwulstneigung wurden ein Schwerpunkt dieser Richtung. Die Transplantation solcher präkanzerösen Gewebe von einem auf ein anderes Tier sollte der empirischen Prüfung dieser These dienen. Diese Richtung führte dann zur Erforschung der sogenannten Proto-Onkogene in normalen Zellen. Ihr folgte eine von Kenneth DeOme geführte Gruppe am Berkeley's Cancer Research Laboratory. Hinweis aus: Fujimura: Standardizing Practises: A Socio-History of Experimental Systems in Classical Genetic and Virological Cancer Research, ca. 1920-1978. A.a.O., S.18.

Das „Milchvirus“ ließ sich später elektronenoptisch in der laktierenden Mamma belasteter Mäuse nachweisen. Die den Milchfaktor enthaltenden Extrakte zeigten, so Passey 1950, massenhaft Teilchen von 240 m μ Größe. Sie kämen bei allen Brusttumoren vor. Es ergebe sich durch ständiges hochtouriges Zentrifugieren eine inaktive Lösung und ein aktives Sediment. Untersuchungen mit dem Elektronenmikroskop und der Ultrazentrifuge hätten auch gezeigt, dass neben dem „Bittner-Faktor“ der Milch noch ein zweites sichtbares Teilchen von bestimmter Form vorkomme. Passey, R.D.: Referat auf dem 5.Internationalen Krebskongreß in Paris vom 16.-22.Juli 1950. Bericht über diesen Kongreß, bearbeitet von Hinsberg und Berendt. A.a.O., S.194, .205.

⁸⁸ Hinweis aus: Strong: Genetik und Krebs. A.a.O., S.214 (ohne Quellenangabe). Nach Bittners Angaben kann die Anzahl der Tumoren von 90 auf 8 % vermindert werden, wenn man die Jungen eines Stammes mit hoher Tumorzahl, bevor sie 24 Stunden alt sind, Weibchen eines Stammes mit geringer Tumorzahl übergibt. Bei der Untersuchung der Faktoren, die die Übertragung durch die Milch bedingen, ergab sich nach Bittner, dass der krebs erzeugende Einfluß, der der Milch der weiblichen Tiere des Stammes mit hoher Tumorzahl zugesprochen wurde, wahrscheinlich während der ganzen Laktationszeit vorhanden und tätig ist. Er könne, so Bittner, durch Überpflanzung von Milz, Thymus, tätigen Milchdrüsen von krebsbelasteten Tieren, auch an vier Wochen alte Weibchen durch Füttern mit Milch von säugenden Weibchen des Krebsstammes übertragen werden. Bittner: Further studies on active milk influence in breast cancer production in mice. A.a.O.

chen) verhüten.⁸⁹ Das Erbliche - die Übertragung eines biologischen Antriebes zu Spontantumoren von einer Generation auf die nächste - konnte man sich in diesem Zusammenhang nur noch so vorstellen, dass das Karzinomaufkommen auch von der genetischen Konstitution insofern abhängig ist, als diese die Widerstandskraft der Tiere gegenüber dem Einfluß des erwähnten „extrachromosalen“ Faktors (des Virus in der Milch) bestimmt.

Mitte der 20er Jahre schien eher als zuvor die Aussicht zu bestehen, der Schwierigkeiten Herr zu werden, ohne deren Bewältigung die Existenz eines als Lebewesen zu verstehenden Krebsvirus nur vermutet werden durfte - Schwierigkeiten, die bei der Sichtbarmachung geschwulsterregender Agenzien sowie bei den Versuchen aufgekommen waren, dieselben zu züchten. Aus Großbritannien kam zum einen die aufsehenerregende Mitteilung an die Öffentlichkeit, dass es gelungen sei, etwas, das Geschwülste verursache, zu fotografieren. Barnard, der die technischen Bedingungen dafür entwickelt hatte, glaubte, es von anderen ähnlichen Körpern, wie sie sich in den meisten organischen Flüssigkeiten finden, unterscheiden zu können, nachdem Versuche mißlungen waren, es mittels verschiedener Färbetechniken sichtbar zu machen.⁹⁰ Es ließen sich wohl mit der Färbung Körnchen auf hauchdünnen Gewebeschichten ausmachen, die aber nach Auffassung einer Reihe von Forschern nicht die gesuchten Viren sein konnten.⁹¹ Barnard teilte mit, dass er das Agens des Rous-Tumors auf Agarplatten durch ein ultraviolettes Licht und mit den Wellenlängen 275 $\mu\mu$ als rundliche Körperchen auf der fotografischen Platte abbilden konnte. Dies würde für eine korpuskuläre Natur des Agens sprechen. Die Teilchen ähnelten in ihrer Form und anscheinend auch in ihrem Lebenszyklus der Pleuropneumonie der Rinder.⁹² Belege, dass es sich bei den Erregern um Teilchen von erheblicher und gleichmäßiger Größe handelt, ließen es nach seiner Auffassung nicht zu, sie sich als ein endogenes Agens vorzustellen.

Wie oben bereits angedeutet, wurde den Mitteilungen auch deshalb ein großes Gewicht beigegeben, weil sie Hoffnungen weckten, nun endlich bei der Bewältigung der Schwierigkeiten vorangekommen zu sein, den Erreger zu kultivieren, Hoffnungen, die an den Beitrag Gyes geknüpft wurden. Beim damaligen Stande der bakteriologischen Kulturtechnik galt es als sehr schwierig, Kulturen herzustellen, die außer dem Erreger in ihrem Medium keine anderen an der Kolloidgrenze stehenden Partikel (wie Staub- und Nährbodenteilchen oder womöglich andere filtrierbare Mikroorganismen) enthalten.⁹³ Dass die Mitteilungen Gyes und Barnards zu jenen Arbeiten gehörten, durch die sich die Gegner des Krebsvirus-Konzeptes im besonderen Maße herausgefordert fühlten, hat wohl auch mit deren Anspruch zu tun, sich mit einigem Erfolg

⁸⁹ Siehe Murray, W.S.: Studies on the inheritance of mammary carcinoma in the mouse. Concentration of the extrachromosomal factor. Physiological stability of the individual. - In: Cancer Research (Baltimore, Md.). 1(1941), 123-129. Oder dessen Auftreten werde durch Ammensäugung eines krebserresistenten Jungen von einer krebsempfänglichen Ziehmutter verstärkt. Strong: Genetik und Krebs. A.a.O., S.210 f.

⁹⁰ Barnard, J.E.: The microscopical examination of filterable viruses. - In: The Lancet (London). 209(1925)5316, 117-122. Mit der Entwicklung mikroskopischer Techniken zur Sichtbarmachung filtrierbarer Infektionserreger hatte sich Barnard bereits ab 1916 beschäftigt: siehe Barnard, J.E.: Presidential Address. I.-Towards the smallest living things. - In: Journal of the Royal Microscopical Society (London). 59(1939), 1-10, S.3 f.

⁹¹ „The films“, so Gye, „showed innumerable pink granules on the borderline of resolution. Such experiences as these have led me to the opinion that such granules are not the virus. The visual discovery of such small organisms is obviously a special problem in optics.“ Gye, W.E.: The aetiology of malignant new growths. - In: The Lancet (London). 209(1925)5316, 109-116, S.114.

⁹² Barnard: The microscopical examination of filterable viruses. A.a.O., S.122.

⁹³ Siehe Pfeiler, W. / Simons, H.: Über die physikalischen Grenzen objektähnlicher Abbildung von filtrierbaren Virusarten und anderen Objekten durch ultraviolettes Licht (U.V.-Licht) und die Verwertung der Photographie im U.V.-Licht überhaupt. - In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 4(1925)6, 253-257, S.255 f.

dem Kultivierungsproblem gestellt zu haben.⁹⁴ Einer der wesentlichen Gründe, weshalb sich, wie Blumenthal et al. meinten, so lange das „Dogma“ erhalten konnte, dass nur die unversehrte Krebszelle imstande sei, wieder Tumoren zu erzeugen,⁹⁵ bestand ja darin, dass seinerzeit allen Anstrengungen mißtraut wurde, die unternommen worden waren, ein Tumor-agens außerhalb der Geschwülste zur Wirksamkeit zu bringen. Es gelang nicht, im Verständnis des Krebses als eines ansteckenden Leidens gemäß den Kochschen Postulaten ein Agens von der Geschwulstzelle abzulösen, den Schmarotzer vom Wirt zu isolieren und in Reinkultur hinreichend oft umzuzüchten und so die Geschwulstkrankheit von neuem hervorzubringen.

Gye sah es nun als möglich an, das Agens der Hühnersarkome in vitro zu züchten, dass sich der filtrierbare Krebserreger in Nährböden bestimmter Zusammensetzung von Kultur zu Kultur weiter fortpflanze⁹⁶ (er wollte aber damit nicht behaupten, schon bewiesen zu haben, dass die von ihm und Barnard dargestellten Gebilde das Krebsvirus seien; dazu wäre erforderlich gewesen, den Erreger aus einer einzelnen Viruszelle zu züchten und durch Einspritzung der Kultur Geschwülste zu erzeugen⁹⁷). Er war von der Rousschen Entdeckung ausgegangen, dass Filtrate und Auszüge aus pulverisierter Hühnergeschwulst, die keine lebenden Zellen mehr enthalten sollten, gesunden Hühnern eingespritzt, sarkomähnliche Geschwülste erzeugen. Gye gelang es, das aus den Geschwülsten gewonnene Agens zu enormer Vermehrung zu bringen, wenn er Stückchen der Geschwulst in Bouillon brachte, der er Kaliumchlorid, Kaninchenserum und Zucker zugesetzt hatte. Einer solchen Brühe wurde ein Fragment von einem 12 bis 16 Tage alten Hühnerembryo zugesetzt. Das Ganze wurde anaerob bei 35 und 36° Celsius gehalten. In diese Mischung wurde ein Tropfen der ersten Kultur gebracht. Übertrug man eine kleine Menge einer solchen Subkultur immer wieder auf neuen Nährboden, so konnte ungeachtet dessen, dass das Ausgangsmaterial extrem verdünnt worden war, durch Impfung eines gesunden Huhnes mit der gewonnenen Flüssigkeit immer wieder die Geschwulst erzeugt werden.

⁹⁴ Vielleicht auch damit, dass sie seinerzeit in der britischen Presse als Wendepunkt in der Krebsforschung gefeiert worden waren. Für dieses Aufsehen machte Teutschlaender vor allem die Sensationsgier der Presse verantwortlich. Er befürchtete, dass sich dadurch eine unbegründete Ansteckungsfurcht verbreiten könnte. Teutschlaender: Infektion und Krebs. A.a.O., S.251. Ähnliches hatte sich auch noch in folgenden Jahrzehnten zugetragen: In einigen deutschen Zeitungen wurden in den 30er Jahren erregte Debatten über den angeblich gerade entdeckten „Krebserreger“ ausgetragen. Siehe Schilling, V.: Bericht über die „Frankfurter Wissenschaftliche Woche“ vom 2. Bis 9. September 1934. – In: Die medizinische Welt (Berlin). 8(1934)40, 1413-1414, S.1413 f. 1953 wurde auf einem in Rom abgehaltenen Kongress für Mikrobiologie berichtet, dass es einer Gruppe amerikanischer Ärzte gelungen sei, den Krebserreger zu isolieren und so den Beweis dafür zu erbringen, dass der Krebs eine Infektionskrankheit sei. Darüber hinaus sei es gelungen, aus „krebssinfizierten“ Tierkörpern ein Antikrebsserum zu erhalten, das, wie sich aus Versuchen ergeben habe, die den Krebs hervorrufenden Mikroorganismen schwächen und manchmal auch zerstören könne. „... sollte man sich später ... einmal daran erinnern“, werde man „von einer Episode der Selbsttäuschung oder eines Falles ungerechtfertigter Verallgemeinerung einzelner Beobachtungen im Tierversuch sprechen. Nicht so leicht liegt die Sache bei dem großen Kreis unserer Zeitungsleser, die fast sämtlich den ... Bericht in seiner durchaus optimistischen Fassung unter Ueberschriften, wie ‚Krebserreger gefunden‘ oder ‚Dem Krebserreger erfolgreich auf der Spur‘, vorgesetzt bekommen haben und nun vor einer ‚Infektion‘ bangen.“ Darlegung unter dem Titel „Die Schlagzeile“ (ohne Angabe des Verfassers). – In: Medizinische Klinik. Wochenschrift für Klinik und Praxis (Berlin – München – Wien). 48(1953)43, 1595-1596, S.1595 f.

⁹⁵ Blumenthal/ Auler/ Solecka: Erzeugung maligner Tumoren durch Milzbrei eines Rattensarkoms. A.a.O., S.231. Jedenfalls galt dieses „Dogma“ für Säugetierkrebs. Dass sich das Hühnersarkom sicher zellfrei übertragen läßt, dass also das Agens von der spezifischen Krebszelle abtrennbar ist, was – neben anderen später bekannt gewordenen Einzelheiten wie zum Beispiel der Größe des Agens - für ein „invisibles Virus“ sprach, wurde mitunter als etwas angesehen, wovon sich die Ursache von Säugetiertumoren grundlegend unterscheiden würde, und Behauptungen, man habe auch diese Geschwulstarten zellfrei übertragen können, wurden zurückgewiesen. Siehe u.a. Fischer-Wasels, der versucht hatte, Mäusetumorbrei auf Ratten und Hähne zu übertragen, was aber nicht zum Nachweis eines spezifischen Agens in der Zelle der bösartigen Wirbeltiergeschwülste führte. Fischer-Wasels, B.: Versuche zum Nachweis des spezifischen Agens (Virusenzyms) bei bösartigen Geschwülsten. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 44(1936), 157-159.

⁹⁶ Gye: The aetiology of malignant new growths. A.a.O.

⁹⁷ Und so konnte auch nach seiner Auffassung nicht gesagt werden, dass nun das Krebsproblem gelöst sei, wie aber von der *Lancet*-Redaktion bei der Vorstellung der Arbeiten von Gye und Barnard verbreitet worden war. Ebenda, S.109.

Gye war auch darauf gestoßen, dass das untersuchte Agens nach einer Anzahl von Kulturpassagen seine Wirksamkeit verlor, das heißt, die Tumorpflanzbeute wurde immer geringer, was das Bild von einem vermehrungsfähigen Erreger trübte. Dass es gelang, typische Rous-Sarkome zu erzeugen, ließ sich deshalb ebensogut auf die Übertragung einer chemischen Substanz wie eines filtrierbaren lebenden Agens zurückführen. Eher für die erstgenannte Variante schienen die Resultate dosierter Filtratimpfungen zu sprechen, weil sie eine Vermehrungsfähigkeit des Agens auszuschließen schienen. Sie zeigten nämlich, dass die Wirksamkeit der Filtrate mit deren Menge zu- bzw. abnimmt. Bei Impfung mit 1 cm³ reinen Filtrats entstand schon nach 2 Wochen ein fühlbarer Tumor, während bei Impfung von 0,5 cm³ der Tumor erst nach 3 und bei Impfung von 0,25 cm³ nach 4 Wochen ungefähr dieselbe Größe aufwies. Bei noch geringerer Menge blieb die Tumorbildung aus. Hingegen sprach es für ein belebtes Agens, dass die Virulenz der „Primärkulturen“, die man bei den Versuchen erhalten hatte, den Tumor zunächst in kaliumchloridhaltiger Bouillon zu züchten, bereits nach 48 Stunden, bei Zusatz von Kaninchenserum oder unter anaeroben Bedingungen erst nach 1 Woche - also langsamer als bei Fehlen von Serum oder Vorhandensein von Sauerstoff, worauf Lebewesen angewiesen sind - verlor. Gye kam zur Erklärung der abnehmenden Wirksamkeit des Materials auf die Idee, dass diese Erscheinung nicht auf das Absterben des Virus, sondern auf das Verschwinden einer in den Primärkulturen ursprünglich enthaltenen, aus den Tumorzellen stammenden chemischen Substanz („accessory chemical factor“ oder „specific factor“) zurückführbar sei, von deren Vorhandensein die Infizierbarkeit gesunder Zellen mit dem Virus bei der Impfung abhängt.⁹⁸ Es seien bestimmte, im erkrankten Gewebe enthaltene labile chemische Stoffe zur Virulenzhaltung des filtrierbaren Erregers nötig. Weder steril gemachtes Filtrat allein noch Virus allein sei imstande, Tumoren zu erzeugen. „Neither of these factors operating alone will cause the formation of a sarcoma.“⁹⁹ Die Hühnertumoren würden wohl durch ein belebtes, vermehrungsfähiges Virus übertragen, doch müsse der Widerstand der Gewebe erst durch einen aus den Tumoren extrahierbaren chemischen Stoff gebrochen werden, der sich jedoch bei wiederholten Fortzüchtungen aufbrauche, weil er sich nicht so wie die Viren vermehre. Um das Agens zu regenerieren, mußte es deshalb – im Einklang mit dieser These – darum gehen, den fraglichen Stoff der Kultur wieder zuzusetzen. So wurde frisches Filtrat, in welchem durch Chloroformzugabe die Erreger inaktiviert worden waren, so dass dann nur noch jene fragliche Substanz verblieb, mit solchen unwirksam gewordenen Kulturen gemischt, und diese Mischung fortgezüchteter Erreger und wirksamer, aber „abgetöteter“ Extraktsubstanz ergaben wieder volle Impfpflanzbeute. Die Subkulturen, die das fragliche darin zur Vermehrung gebrachte Virus enthielten, erzeugten also, Hühnern eingespritzt, keinen Tumor. Wirksam wurden sie erst, wenn ihnen außer Kieselgur¹⁰⁰ noch das mit Chloroform vorbehandelte Filtrat zugesetzt wurde, nachdem das Chloroform wieder ausgetrieben war.¹⁰¹

Von besonderem Interesse sind fernerhin Gyes Untersuchungen an Säugetiertumoren. Mit Chloroform behandelte Filtrate von Hühnersarkomen, die also virusfrei sein sollten, erzeugten zusammen mit Kultur von Mäuse- oder Rattenkarzinom, Hühnern eingespritzt, Tumoren, die nicht von den Rous-Hühnersarkomen unterschieden werden konnten. Weil er aus der Mi-

⁹⁸ Ebenda, S.116.

⁹⁹ Ebenda, S.113.

¹⁰⁰ Eine mehligte Masse aus den Panzern abgestorbener Kieselalgen, die chemisch aus Kieselsäure besteht. Sie wird als Isolations-, Füll- und Filtermaterial eingesetzt. Kieselgur wurde in der Krebsforschung als Reizmittel verwandt, das eine Krebsbildung in Gang setzen sollte.

¹⁰¹ Es gab allerdings Nachprüfungen der Gyeschen Resultate, die nach Teutschlaender ergeben hatten, dass die Tumorextrakte nach Chloroformzusatz wirksam bleiben können. Teutschlaender: Infektion und Krebs. A.a.O., S.245.

schung von kultiviertem Virus von Ratten- und Mäusetumoren und dem wirksamen chemischen Faktor von Hühnertumoren bei Hühnern Geschwülste vom Typus der Rousschen Hühnersarkome hervorrufen konnte, schloß Gye, dass er aus den Mäuse- und Rattengeschwülsten das gleiche Virus zur Vermehrung gebracht habe, das auch der Erreger der Hühnergeschwulst sei. Die wirksame chemische Substanz sollte hingegen spezifisch für jede Tierart und für jede Tumorart sein. Aus der Parasitentheorie im Verein mit der Lehre von der Spezifität müßte damit, so Gye, nicht mehr gefolgert werden, dass jede Tierart und jedes Gewebe ihren eigenen Erreger hätte, dass also für jede Spezies wenigstens eine Gruppe von Viren und für jedes Gewebe ein spezielles Virus existierte.¹⁰² Mit der Einführung eines solchen art- und gewebsspezifischen Faktors ließ sich berücksichtigen, dass immer nur die Tierart und das Gewebe, von der der Geschwulstextrakt stammte, mit dem Agens infizierbar gemacht werden konnte, während es immer das gleiche Virus zu sein schien, das alle malignen Tumoren entstehen ließ.¹⁰³

Gye hatte bei der Untersuchung auch die Zentrifugation angewandt.¹⁰⁴ Mit diesem Verfahren ließ sich das Agens bei einer gewissen Tourenzahl (etwa ab 9000 Touren je Minute) quantitativ sedimentieren, wobei die überstehende Flüssigkeit ihre tumorerzeugende Eigenschaft vollkommen verlor. Nach Gye ließ sich daraus auf eine korpuskuläre Natur des Agens der filtrierbaren Hühnertumoren schließen.¹⁰⁵ Auf den gleichen Zusammenhang war Claude schon wenige Jahre zuvor eingegangen: Die Impfung mit dem Sediment führte in der Hälfte aller Versuche, die mit der überstehenden Flüssigkeit aber in keinem Fall zur Geschwulstbildung. Auch wenn zur Impfung der Hühner das Sediment mit der überstehenden Flüssigkeit nachträglich gemischt wurde, wurde das aktive Prinzip völlig neutralisiert.¹⁰⁶ Vergleichbar damit sind Versuche, die Amies etwa zur gleichen Zeit mit dem Rous- und dem Fujinami-Sarkom durchführte und die ebenfalls auf eine Trennung des Agens vom zellfreien Tumorextrakt mittels Zentrifuge abzielten.¹⁰⁷ Durch eine Zentrifugalkraft, die 20000 bis 30000mal größer war als die Schwerkraft, wurde die gesamte tumorerzeugende Substanz aus den Extrakten sedimentiert. Im Ergebnis wiederholten Zentrifugierens wurden, so Amies, wirksame Aufschwemmungen des Agens hergestellt. Mikroskopisch war in solchen Suspensionen eine große Zahl gleichmäßig gestalteter Körperchen zu entdecken, deren Größe unterhalb der Grenze des optischen Auflösungsvermögens lag und in denen das Geschwulstagens vermutet werden konnte. Nach der Porengröße der Filter, die das Agens noch passierte, wurde dessen Korngröße auf 100 μ m bestimmt. Aus anderen Untersuchungen ergab sich, dass die aus Tumormaterial gewonnenen Viruselemente (im infektiösen Saft des Rous-Sarkoms) untereinander gleiche Größe und einen Partikeldurchmesser von etwa 60 bis 70 μ m aufweisen¹⁰⁸, die sich bei entsprechender Umdrehungsge-

¹⁰² Siehe Gye: The aetiology of malignant new growths. A.a.O., S.110.

¹⁰³ Siehe dazu Lehmann, E.: Mitteilungen zur Tumorübertragung durch filtrierbares Virus. - In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung (Jena). 23(1926)7, 225-226, S.226.

¹⁰⁴ Sie wurde ja auch zur Trennung der beiden Komponenten verwandt: Das vermutete Virus wurde aus der Kultur abzentrifugiert, sodann durch Waschen mit Ringerflüssigkeit von etwa anhaftendem spezifischen Agens befreit. Während dieses gewaschene Zentrifugat und die obere Flüssigkeit wirkungslos waren, denn ersteres enthielt nur das Virus, letzteres nur die fragliche chemische Substanz, zeigten beide zusammen, einem Huhn eingespritzt, volle Wirksamkeit.

¹⁰⁵ Hinweis aus: Graffi, A.: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 50(1940)6, 501-551, S.517 (ohne Quellenangabe).

¹⁰⁶ Claude, A.: Preparation of an active agent from inactive tumor extracts. - In: Science (Washington). 1(1937), 294-295, S.294 f.

¹⁰⁷ Amies, C.R.: The particulate Nature of avian sarcoma agents. - In: Journal of Pathology and Bacteriology (Edinburgh). 44(1937), 141-166.

¹⁰⁸ Siehe Elford, W.J. / Andrewes, C.H.: Estimation of the size of a fowl tumour virus by filtration through graded membranes. - In: British Journal of Experimental Pathology (London). 16(1935)1, 61-66; dieselben: Centrifugation studies: II. The viruses of vaccinia, influenza and Rous Sarcoma. - In: British Journal of Experimental Pathology (Lon-

schwindigkeit auszentrifugieren ließen und in gefärbten Präparaten des ausgeschleuderten Bodensatzes als Körnchen darboten.¹⁰⁹

Die Virustheorie der Krebsentstehung fand in den 30er Jahren eine Stütze in Arbeiten von Rous sowie Beard und Shope¹¹⁰ mit dem Kaninchenpapillom (eine Zottengeschwulst), das von wilden Kaninchen durch zellfreie Filtrate auf Hauskaninchen übertragen werden konnte. Die erfolgreiche Übertragung dieser Geschwulst durch filtrierten Geschwulstsafte teilte Shope bereits Anfang der 30er Jahre mit, dem die Anerkennung zuteil wurde, mit diesem Experiment erstmals die Existenz von Tumoviren auch bei Säugern nachgewiesen zu haben.¹¹¹ Das isolierte Agens, das Papillomvirus, ließ sich im Kühlschrank in 50%iger Glycerinlösung ein Jahr lang aufbewahren und blieb gleich wirksam. Einige Zeit später wurde, wie weiter oben bereits angegeben, von Bittner kundgetan, dass sich auch das Mammakarzinom der Maus auf ein filtrierbares Agens zurückführen lasse.¹¹² Anfang der 50er Jahre wurde ein solcher Zusammenhang auch im Hinblick auf Mäuseleukämie entdeckt.¹¹³ 1957 gelang es, ein Agens aus Mäusen zu isolieren, das eine Vielzahl von Tumoren bei den verschiedensten Säugerarten (zum Beispiel bei Ratten, Hamstern und Kaninchen) bewirkte. Die Entdeckung dieses „Polyoma-Virus“ genannten Agens „schlug ... auch die letzte Bresche in die Mauer von Gleichgültigkeit gegenüber einer möglichen Rolle der Viren beim Krebs des Menschen“, so Rubin in einem Rückblick auf die Geschichte der Tumorforschung.¹¹⁴

Die Existenz virusverdächtiger Körperchen auch im Hinblick auf menschliche Tumoren wurde u.a. von Küster (1939) vermutet, der mit dem Fluoreszenzmikroskop Ausstriche menschlichen Geschwulstmaterials untersucht hatte.¹¹⁵ Das Material wurde in 80%iges Glycerin eingelegt und ein daraus hergestellter Organbrei bei 7000 Touren zentrifugiert, dann filtriert, oder zu einer Organbreiemulsion verarbeitet, zentrifugiert und getrocknet. Sodann wurden die Ausstriche mit einem bestimmten Mittel gefärbt. Nach Küster gelang es, unter 97 Fällen 5mal Partikel

don). 17(1936)5, 422-430; siehe auch Elford, W.J.: The sizes of viruses and bacteriophages, and methods of their determination. - In: Handbuch der Virusforschung. Erste Hälfte. Hrsg. v. R.Doerr und C.Hallauer. Wien: Julius Springer 1938. 126-231, S.167 und 206.

¹⁰⁹ Siehe Ledingham, J.C.G./ Gye, W.E.: On the nature of the filterable tumour-exciting agent in avian sarcomata. - In: The Lancet (London). 1(1935), 376-377.

¹¹⁰ Rous, P./ Kidd, J.G./ Beard, J.W.: Observations on the relation of the virus causing rabbit papillomas to the cancers deriving from it. I. The influence of the host species and of the pathogenic activity and concentration of the virus. - In: Journal of Experimental Medicine (New York). 64(1936), 385-400; siehe auch Beard, J.W./ Wyckoff, R.W.G.: The pH stability of the papilloma virus protein. - In: Journal of Biological Chemistry (Baltimore/ Md.). 123(1938), 461-470; Shope, R.E.: A filtrable virus causing a tumor-like condition in rabbits and its relationship to virus myxomatosis. - In: Journal of Experimental Medicine (New York). 56(1932), 803-822; derselbe: Infectious papillomatosis of rabbits. - In: Journal of Experimental Medicine (New York). 58(1933), 607-624.

¹¹¹ Bei den untersuchten Tieren handelte es sich um nordamerikanische Baumwollschwanz-Kaninchen, bei denen ein sehr ansteckendes gutartiges Hautpapillom verbreitet war, das gewöhnlich nach einiger Zeit von selbst abfiel, aus dem sich aber gelegentlich nach langer Latenz Karzinome entwickeln konnten.

¹¹² Bittner: Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. A.a.O., S.162 f.

¹¹³ Siehe Gross, L.: „Spontaneous“ leukemia developing in C3H mice following inoculation, in infancy, with AK-leukemia extracts, or AK-embryos. - In: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (Cambridge/ Ma. et al.). 76(1951), 27-32.

¹¹⁴ Rubin, H.: Quantitative Tumor-Virologie. - In: Phagen und die Entwicklung der Molekularbiologie. Hrsg. v. J.Cairns et al. Berlin: Akademie-Verlag 1972, 278-286, S.278.

¹¹⁵ Küster, H.: Untersuchungen über den Nachweis von Virus in menschlichen Tumoren mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie. - In: Frankfurter Zeitschrift für Pathologie (Frankfurt a.M.). 53(1939), 374-389; vgl. Rusch 1966, der die Annahme, dass es Geschwülste auch beim Menschen gebe, die von einem Virus verursacht würden, für noch unbewiesen hielt. „Viruses are frequently found in human cancers, but this is obviously not proof of causation. Also, the inability to identify a virus in a given neoplasm with the electron microscope cannot be considered as evidence that the neoplasm is not of viral origin, since viruses may be „hidden“. Rusch, H.P.: Changing Horizons in Cancer Research. - In: Aktuelle Probleme aus dem Gebiet der Cancerologie. Symposium anlässlich des 75.Geburtstages von K.H.Bauer. Hrsg. v. W.Doerr, F.Linder und G.Wagner. Berlin et al.: Springer-Verlag 1966, 151-155, S. 152.

auszumachen, die Viruspartikel sein könnten. Eine morphologische Differenzierung auf dem Fluoreszenzbild sei nicht möglich gewesen, so dass nur von einem fluoreszenzmikroskopischen Nachweis feinsten Körper gesprochen werden dürfe, die vielleicht Viren seien.

Im folgenden sei auf jene Partei eingegangen, deren Anhänger in der Isolierung des Agens auf chemisch-physikalischem Wege eine Möglichkeit sahen, den wissenschaftlichen Beweis dafür anzustellen, dass es sich beim Virus nicht um einen Mikroorganismus, sondern um einen im Wirtsorganismus entstandenen chemischen Stoff handelt, der sich bei experimentell erzeugten oder klinisch entstandenen Tumoren gebildet hat.¹¹⁶ Der Glaube, dass das Agens solcher Geschwülste wie der Hühnertumoren nur aus den Geweben der tumorbehafteten Tiere selbst stammen könne, entsprach der Überzeugung, dass Übertragungen gewebsspezifisch verliefen und dass kein augenscheinlicher ätiologischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten zweier nacheinander zu Tage kommender Spontantumoren in einer Hühnerzucht nachweisbar sei, „aller Wahrscheinlichkeit nach wird der zweite spontan vorkommende Tumor histologisch einen ganz anderen Aufbau aufweisen als der zuerst gefundene“, so Andrewes und Burnet 1933 unter Verweis auf nacheinander auftretende Spontantumoren in einem untersuchten Tierbestand. „Es ist deswegen nicht unverständlich, wenn manche Forscher“ (sie nennen Murphy, Sturm und Boycott und beziehen sich auf von ihnen 1928 geschriebene Aufsätze¹¹⁷ –

K.L.) „den Verdacht hegten, dass das filtrierbare Agens solcher Tumoren aus den Geweben der tumorbehafteten Tiere selbst stamme und kein selbständiges, autonomes Agens sei.“¹¹⁸ (1913 hatte Murphy noch, wie weiter oben angegeben, „fast keinen Zweifel“ daran gehabt, dass das Agens des Hühnersarkoms ein Mikroorganismus sei.)

Die Vorstellung, dass es sich beim Geschwulstvirus um ein endogenes Agens handele, gewann an Attraktivität, nachdem es Stanley 1935 gelungen war, das Tabakmosaikvirus in kristalliner Form darzustellen. Das Virus gab sich ihm als etwas zu erkennen, das sich in allen Eigenschaften wie ein chemisch reiner Eiweißstoff verhält, ohne Beimischungen von Fett, Kohlehydraten und Salzen.¹¹⁹ Die Einzelkristalle bestehen aus sehr vielen stäbchenförmigen Molekülen, die man nicht sichtbar machen konnte (das wurde erst mit dem Elektronenmikroskop möglich). Einen derartigen Körper konnte man sich kaum als einen individuellen Organismus vorstellen. Stanleys Entdeckung regte u.a. Fuchs wenig später dazu an, mit den gleichen Methoden das Agens einer Krebsart zu untersuchen. Er berichtete 1936 auf einer Tagung in London, dass er aus zellfreiem Extrakt eines Kaninchenkarzinoms eine kristallinische Substanz gewonnen habe, mit der er auch wieder bei Kaninchen histologisch gleichartige Tumoren erzeugen könne.¹²⁰ An-

¹¹⁶ Siehe Fränkel, E.: Studien zur Geschwulstentstehung am Rous-Sarkom. – In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 9(1930)23, 1064-1065, S.1065.

¹¹⁷ Siehe Murphy, J.B. / Sturm, E.: Further Observations on experimentally produced sarcoma of chicken. - In: Journal of Experimental Medicine (New York). 47(1928), 493-502; Boycott, A.E.: President's address: transition from live to dead: the nature of filtrable viruses. - In: Proceedings of the Royal Society of Medicine (London). 22(1928), 1-15: „As to its origin, all the evidence seems to concur in indicating that the Rous virus arises *de novo* in each tumour. There is no epidemiological evidence that cancer comes into the body from the outside; everything we know supports the classical view that it is a local autochthonous disease“, wie Boycott 1928 seinen Standpunkt formuliert. Zitiert nach Waterson/ Wilkinson: An Introduction to the History of Virology. A.a.O., S.161.

¹¹⁸ Andrewes, C.H. / Burnet, F.M.: Über die Natur der filtrierbaren Vira. - In: Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten (Jena). 1933, Abt. I, Orig., Bd.130, Heft 3-4, 161-183, S.172.

¹¹⁹ Stanley, W.M.: Isolation of a crystalline protein possessing the properties of tobacco-mosaic virus. - In: Science (Washington). 81(1935), 644-645.

¹²⁰ Hinweis aus: Seiffert, G.: Virus und Viruserkrankheiten bei Menschen, Tieren und Pflanzen. Biologische Einführung in die allgemeinen Forschungsergebnisse, praktischen Anwendungen und Arbeitsmethoden. - In: Wissenschaftliche Forschungsberichte. Naturwissenschaftliche Reihe, Bd.46. Hrsg. v. E.D.Liesegang. Dresden - Leipzig: Steinkopff 1938, S.28 (ohne Quellenangabe).

gefügt sei, dass es schon drei Jahrzehnte vorher Hinweise gegeben hatte, dass sich aus Tumoren eine solche Substanz gewinnen läßt. In einem 1913 veröffentlichten Aufsatz von Nowell wird angegeben, dass aus Karzinomen von Menschen eine für die Geschwulst kennzeichnende kristallinische Substanz isoliert worden sei, die bei einem Kaninchen nach Impfung zu multipler Krebsbildung führe.¹²¹ Allerdings wurde diese Angabe von anderen Forschern, so von Fränkel und Klein 1916¹²², in Zweifel gezogen.

Es gab auch einzelne Forscher, die das Virus einem exogenen Erreger gleichsetzten und es deshalb ablehnten, ihm im Hinblick auf Krebs eine Rolle zuzubilligen. So waren beispielsweise für Murphy, der glaubte, aus Keimzellen von Hühnern filtrable Tumoren erzeugt zu haben, tumor erzeugende Agenzien etwas, das sich grundlegend von den Virusarten unterscheiden würde, weil Geschwülste endogen entstünden und der Wirksamkeit einer körpereigenen chemischen Substanz geschuldet seien.¹²³ Murphy sprach das zellfreie und doch hochwirksame Extrakt des Rous-Sarkoms und anderer spezifischer Tumoren nicht als Virus, sondern als nichtlebendige organische Substanz an, die von den malignen Zellen selbst produziert werde. Er verglich das Geflügeltumoren verursachende Agens mit dem von Alloway 1932 nachgewiesenen filtrierbaren Agens der 1928 von Griffith beschriebenen Umwandlung der Pneumokokkentypen¹²⁴ (weiter unten kommen wir darauf zurück). Diesen beiden Gruppen – also den Agenzien der Übertragung der Geflügeltumoren und den der Pneumokokkentransformation – räumte er eine Sonderstellung unter den übertragbaren Agenzien ein. Sie sollten nach seiner Auffassung als „transmissible mutagens“ benannt werden, um sie von der Virusgruppe zu unterscheiden.¹²⁵ Es wurden auch Versuche unternommen, die auf den Nachweis dafür abzielten, dass die auslösenden Agenzien von Vogeltumoren bestimmte physikalisch-chemische Unterschiede gegenüber Viren haben, denen ein organismusähnlicher Aufbau zugestanden wurde, Unterschiede, die einen im Vergleich zu Viren einfacheren Aufbau des Vogeltumoragens belegen sollten. Murphy und Sturm berichteten, dass sich das Rous-Agens durch Adsorption bei Nukleoproteinfällung oder bei Ausfällung durch Ansäuerung der Geschwulstemulsion reinigen ließe. Es war für sie unvorstellbar, dass ein so behandeltes Agens in Beziehung zu einem lebenden Organismus stehen könnte.¹²⁶

¹²¹ Nowell, H.W.: Experimentelle Krebsforschungen. - In: Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie (Jena). 24(1913)15, 682-686, S. 682.

¹²² Fränkel, E./ Klein, W.: Studien über die chemische Ätiologie des Carcinoms nach Nowell. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 15 (1916), 76-84.

¹²³ Murphy, J.B.: Experimental approach to the Cancer problem. - In: Bulletin of the John Hopkins Hospital (Baltimore, Md.). 56(1935), 1-31; Hinweis aus: Seiffert: Virus und Viruskrankheiten bei Menschen, Tieren und Pflanzen. Biologische Einführung in die allgemeinen Forschungsergebnisse, praktischen Anwendungen und Arbeitsmethoden. A.a.O., S.9.

¹²⁴ Alloway, J.L.: Use of pneumococcus extracts. - In: Journal of Experimental Medicine (New York). 57(1933), 255; Griffith, F.: The significance of pneumococcal types. - In: Journal of Hygiene (Cambridge, England). 27(1928), 113-159.

¹²⁵ Murphy: Experimental approach to the Cancer problem. A.a.O.; Hinweis aus: Avery, G.T, MacLeod, C.M, McCarty, M.: Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus Type III. - In: Journal of Experimental Medicine (New York). 79(1944), 137-158. Zitat aus deutscher Übersetzung: Untersuchungen über die chemische Natur einer Substanz, die Transformation von Pneumokokken-Typen induziert. - In: Molekulargenetik. Beiträge zu ihrer Entwicklung. Ausgewählt, eingeleitet und kommentiert von E.Geißler. - In: Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften. Hrsg. v. D.Goetz, E.Wächter und H.Wußing. Bd.254. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.G. 1975, 35-63, S.60. Ihm sollte es auch gelungen sein, aus Hodensubstanz normaler Versuchstiere ein Prinzip zu isolieren, mit dem sich typische Rous-Sarkome hätten erzeugen lassen. Siehe Teutschlaender, O.: Internationaler Krebsforscher-Kongreß London. 16.-20.VII.1928 (Bericht). - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 54(1928)38, S.1617 (ohne Quellenangabe).

¹²⁶ Murphy/ Sturm: Further Observations on experimentally produced sarcoma of chicken. A.a.O. Andrewes und Burnet wandten sich gegen diese Folgerung. Und sie verwiesen auf Ergebnisse von Versuchen, die zeigen würden, dass sich

Doch wie gesagt: Die Abwehr der Vorstellung, dass es sich bei der Tumorursache um etwas Lebendiges handelte, nötigte nicht dazu, die Virusnatur schlechthin in Frage zu stellen. Der Glaube an die Existenz von Tumoviren ließ nicht nur das Verständnis eines *exogenen* Erregers zellfrei übertragbarer Sarkome oder anderer Krebswucherungen zu. Das Viruskonzept konnte eben auch mit der Vorstellung verbunden werden, dass Geschwülste *endogen* entstünden, wenngleich man die Frage, wie sich denn das Geschwulstvirus in einem Organismus bildet, noch nicht beantworten konnte.¹²⁷ Normale Zellen beinhalten endogene Viren, die jedoch von Zellen separiert und in dieser gewandelten Form übertragen werden könnten, wie die Verfechter dieser Position meinten.

Zur Bestätigung dieser These wurden Versuche angestellt, mit denen gezeigt werden sollte, dass es mit bestimmten Mitteln möglich sei, Zellen zu einem schnellen, unorganisierten, abnormen Wachstum zu bewegen. Es wurden Chemikalien auf krebserregende Wirkungen in Zellkulturen getestet, und es wurde berichtet, dass sich aus mit Stoffen wie Teer¹²⁸ oder Arsen behandelten Gewebekulturen ein filtrables, tumorproduzierendes Virus hervorbringen lasse, was bedeutete, dass für den pathologischen Effekt nichtinfektiöse Ursachen verantwortlich wären.¹²⁹ Dass sich aus mit chemischen Reizen (auch mit Röntgenstrahlen und mit Radium) behandelten Gewebekulturen filtrierbare Viren hervorbringen ließen, wurde mitunter als „Provokationsphänomen“ gekennzeichnet, das das Verständnis des Virus als eines Zellproduktes in besonderem Maße zu bestätigen schien.¹³⁰ Für Doerr war damit bewiesen, dass es eine exogene Infektion als spezifische Entstehungsursache etwa der spontan auftretenden, zellfrei übertragbaren Hühnersarkome gar nicht gebe.¹³¹

Ein wesentlicher Beitrag zur Fortführung dieser Richtung der Krebsforschung wurde vom französisch-amerikanischen Chirurgen und Physiologen Alexis Carrel (1873-1944) geleistet. Er gehört zu den Forschern, die die Gewebekulturtechnik weiterentwickelt und in die Krebsforschung eingeführt haben.¹³² Mit dieser Technik sollten Zellen und Gewebe auf künstlichem

ähnliche Reinigungsmethoden auch bei verschiedenen Virusarten anwenden ließen. Andrewes / Burnet: Über die Natur der filtrierbaren Vira. A.a.O., S.173.

¹²⁷ Siehe u.a. Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O. ; Doerr, R.: Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. - In: Handbuch der Virusforschung. Erste Hälfte. A.a.O., 1-125, S.55 f.

¹²⁸ Die Analyse des bereits 1875 von Volkmann entdeckten „Teerkrebses“ hatte zu der Entdeckung geführt, dass die kanzerogenen Teerstoffe sämtlich frei von Stickstoff sind, dass nur die sogenannten aromatischen (hochkondensierten, aus Wasserstoff und Kohlenstoff bestehenden) Kohlenwasserstoffe es sind, die Krebs erzeugen, und seit den 20er Jahren wurde an vielen Forschungsstätten der Welt dem Zusammenhang zwischen krebserzeugender Wirkung und chemischer Konstitution aromatischer Kohlenwasserstoffe nachgegangen. Siehe Volkmann, R.: Allgemeine Geschwulstlehre. - In: Jahresbericht über die Fortschritte auf dem Gebiete der Chirurgie (Wiesbaden). 7(1901), 178-203; siehe auch Butenandt, A.: Biochemische Untersuchungen zum Problem der Krebsentstehung. - In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. 55.Kongreß, gehalten zu Wiesbaden vom 25. bis 28.April 1949. München: Verlag von J.K.Bergmann, 342-364, S.342 f. Zur Geschichte der Bestimmung, welche der im Teer enthaltenen chemischen Verbindungen die eigentlich reizende Ursache des Teerkrebses sein müßten, siehe u.a. Fibiger: Virchows Reiztheorie und die heutige experimentelle Geschwulstforschung. A.a.O., S.1481. Diese Frage hatte etliche Forscher beschäftigt, eine, wie Bauer in einem 1943 erschienenen Aufsatz meinte, Frage, die als unlösbar betrachtet worden sei, „denn ... Teer, Pech usw. sind ja aus Hunderten von verschiedenen Stoffen zusammengesetzt. Dass diese Frage nach den wirksamen krebserzeugenden Stoffen heute weitgehend gelöst ist, darf als einer der größten Triumphe der modernen Chemie betrachtet werden.“ Bauer, K.H.: Die Mutationstheorie der Krebsentstehung im Lichte ihrer physikalischen und chemischen Beweismittel. - In: Münchner medizinische Wochenschrift (München). 90(1943)48-49, 681-687, S.684.

¹²⁹ Siehe Fust, B.: Die unspezifische Provokation manifester Virusinfektionen. - In: Handbuch der Virusforschung, 1.Ergänzungsband. Hrsg. v. R.Doerr/ C.Hallauer. Wien: Julius Springer 1944, 195-218, S.199 und 203.

¹³⁰ Siehe Fust: Die unspezifische Provokation manifester Virusinfektionen. A.a.O., S.208.

Doerr: Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. A.a.O., S.56 f.; Fust: Die unspezifische Provokation manifester Virusinfektionen. A.a.O., S.208.

¹³¹ Ebenda, S.45 ff.

¹³² Siehe Witkowski, J.A.: Alexis Carrel and the Mysticism of Tissue Culture. - In: Medical History (London).

Nährboden zum Wachstum gebracht werden, so dass sich die Ursachen, die das Wachstum der Gewebe regeln, genauer untersuchen ließen. Diesem Verfahren wurden auch Neubildungen unterworfen. Die Entstehung von Kern und Zelle, das Wachstum der Organe und auch der Geschwülste ließ sich genau überwachen. Es ließ sich technisch zuwege bringen, bösartige Zellen in permanenten Stämmen zu züchten, was es u.a. erlaubte, deren relatives Wachstum im Vergleich zu dem normaler Zellen zu ermitteln.¹³³ Bei seinen Versuchen mit zerkleinerten Hühnerembryonen (oder weißen Hühnerblutkörperchen) meinte Carrel, durch bestimmte schädigende Einwirkungen auf wachsende Zellen deren „Entartung“ bewirkt zu haben.¹³⁴ Er verwandte bestimmte Stoffe - zum Beispiel Teer -, um in der Gewebeskultur normale in bösartige Zellen umzuwandeln. Ihm gelang es zum einen (1), ganz unabhängig von einem Spontantumore das Rous-Sarkom *in vivo* (auf Hühnern) experimentell zu erzeugen, und zwar durch eine Kombination von Embryonalbreiimpfungen und chemischen Reizen. Den Tieren wurde Brei 7 Tage alter Hühnerembryonen mit Teer, Arsen oder Indol gemischt in die Brust injiziert. In allen diesen Fällen bildeten sich (nach Wiederholung der Reizeinwirkung oder ohne solche) Sarkome vom Typus der Rous-Tumoren. Bei mit sehr stark verdünnten Arsenlösungen versetzten Embryonalzellen beispielsweise hatte Carrel schon nach 12 Tagen eine Sarkombildung bei einem Huhn gesehen. Diese Geschwülste glichen nicht nur histologisch und in ihrem ganzen klinischen Verhalten den gewöhnlichen Hühnersarkomen, sondern konnten auch in einigen Fällen durch Filtrat auf andere Hühner übertragen werden. Zum anderen (2) unternahm Carrel Versuche, die maligne Entartung normaler Zellen *in vitro* herbeizuführen, indem er einer Leukozytenkultur Filtrat eines Arseniksarkoms zusetzte, das unter Infektionsfreiheit versprechenden Bedingungen erzeugt worden war. Nach 5 Tagen zeigte die Kultur das gewöhnliche Aussehen eines Sarkomexplantates, und nach Überimpfung derselben auf ein Huhn entstand ein typisches Sarkom, das das Tier verenden ließ. Auch wenn er gewisse Zellen (Blutmakrophagen) *in vitro* mit filtriertem Extrakt des Rous-Sarkoms versetzte, würden sich diese, so Carrel, in höchst maligne Zellen verwandeln.¹³⁵

Für Carrel waren mindestens 2 Faktoren zur Geschwulstentstehung erforderlich: Eine intensive Proliferation gewisser Gewebezellen (Embryonalzellen, Leukozyten, Makrophagen) sowie kleine Mengen an „Krebsgift“ (des filtrierbaren Agens) in der pericellulären Flüssigkeit, das die vor der Krebsentwicklung in einem Stadium einer starken gutartigen Proliferation befindlichen Gewebezellen so irritiert, dass sie sich in Tumorzellen verwandeln. In dem Gift sah er eine körpereigene Substanz („principle“), die bei der Einwirkung von Teer oder Arsen auf in Teilung begriffene embryonale Zellen oder Makrophagen gebildet werde, eine von den Tumorzellen trennbare Substanz, wie dessen Filtrierbarkeit und zellfreie Übertragbarkeit zeigen wür-

23(1979), 279-296; Bang, F.B.: History of tissue culture at Johns Hopkins. - In: Bulletin of the History of Medicine (Baltimore, Md.). 51(1977)4, 516-537, S.528; Diepgen, P.: Geschichte der Medizin. Die historische Entwicklung der Heilkunde und des ärztlichen Lebens. Berlin: Walter de Gruyter 1955, S.54 und 292 f.

¹³³ Die Zunahme der Gewebsmasse ließ sich bestimmen, sie betrug, wie Carrel 1913 berichtet, das 12- bis 15fache. Im Kulturmedium lebten und vermehrten sich gleich den Mikroben Bindegewebszellen unbegrenzt fort. Weiter sei es gelungen, die verschiedensten Gewebe von verschiedenen Tieren in zahlreichen Generationen außerhalb des Organismus am Leben zu erhalten. Zellkulturen, die von malignen Tumoren stammten, habe er 46 Tage lang vor dem Absterben bewahren können. Carrel, A.: Neue Untersuchungen über das selbständige Leben der Gewebe und Organe. - In: Berliner klinische Wochenschrift (Berlin). 50(1913)24, 1097-1101, S.1098. Hinweis aus: Geissler (o.V.): Besprechung des Artikels. - In: Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften (Leipzig). (1913)46, 755-756; siehe auch derselbe: Die Kultur der Gewebe ausserhalb des Organismus. - In: Berliner klinische Wochenschrift (Berlin). 48(1911)30, 1364-1367; derselbe: Neue Fortschritte in der Kultivierung der Gewebe ausserhalb des Organismus. - In: Berliner klinische Wochenschrift (Berlin). 49(1912)12, 533-536.

¹³⁴ Carrel, A.: Essential characteristics of a malignant cell. - In: The Journal of the American Medical Association (Chicago). 84(1925)3, 157-158.

¹³⁵ Ebenda.

de. Es handelte sich also für ihn um *chemisch* induzierte Hühnersarkome, die sich zellfrei übertragen ließen, und diese glichen, wie Carrel behauptete, in allem den Rous-Tumoren, so dass beide von den Zellen selbst gebildet würden. Das heißt, er meinte, seine Beobachtungen hätten ein aktives filtrierbares Virus allein in experimentell durch chemische Verbindungen erzeugten Hühnertumoren nachgewiesen. Carrel war sich sicher, dass es ihm gelungen war, filtrierbare Geschwülste, die in allem den Rous-Tumoren glichen, völlig unabhängig von einem Spontantumor und unter Ausschluß infektiösen Materials bei Hühnern experimentell neu erzeugt zu haben. Beispielsweise die Herbeiführung einer malignen Entartung normaler Zellen *in vitro*, indem man einer Leukozytenkultur Filtrat eines „Arseniksarkoms“, das nach Carrels Überzeugung infektiionsfrei erzeugt worden war, zusetzte, war für ihn ein Beweis dafür, dass weder das filtrierbare Agens des Arseniksarkoms noch des Rous-Sarkoms ein ultramikroskopischer Organismus ist, wenngleich, wie er einräumte, die Natur der filtrierbaren Substanz des Teersarkoms noch unbekannt war. Dieses Verständnis ließ sich durch Beiträge anderer Forscher erhärten, zum Beispiel, dass man bei Mäusen, die gegen exogene Infektionen weitgehend geschützt worden sein sollten, in gleichem Prozentsatz Teertumoren erzeugen konnte wie bei ungeschützten Tieren.¹³⁶

Carrel nahm an, dass sich die chemische Substanz im Verlaufe der Erkrankung der Zellen mit dieser unendlich erneuere. Er glaubte, dass dieser Stoff eine weitgehende Analogie zum Bakteriophagen aufweise, der eine bestimmte Krankheit erzeugen könne und zugleich sich selbst unbegrenzt vermehre.¹³⁷ Aus dem oben Gesagten ergibt sich, dass Carrel jener Partei der Phagenforscher zuneigte, die im Phagen einen unbelebten chemischen Stoff, eine Art von Ferment gesehen hatte.

Carrel verwies auch auf Belege dafür, dass zwischen der Reproduktion des Rous-Agens *in vitro* und der proliferativen Tätigkeit der im Kulturmedium vorhandenen Gewebe eine unverkennbare quantitative Beziehung besteht, dass also die Vermehrung des Rous-Agens *in vitro* ohne Teilungen der Wirtszellen unmöglich zu sein scheint.¹³⁸ Das heißt, es soll ein zeitlicher und quantitativer Parallelismus zwischen der Virusvermehrung und der Gewebewucherung der Wirtszellen existieren, etwa in gleicher Weise wie zwischen der Zellteilung und der zahlen- und mengenmäßigen Vermehrung der Gene und der Zellorganelle, wie Graffi den Bericht Carrels kommentiert.¹³⁹ Nach Carrels Meinung zeigten auch diese Fakten, dass das Rous-Sarkom nicht als ein infektiöses Sarkom betrachtet werden darf.

Dass die Injektion von Embryonenbrei, u.a. vermischt mit verdünnten Teerlösungen und Arsen, bei Hühnern Tumoren hervorrufen könne, und dass sich diese Erkrankung durch zellfreie Filtrate weiter übertragen lasse, wurde auch von Fischer behauptet.¹⁴⁰ Er berichtete, dass er

¹³⁶ Siehe Rous, P./ Botsford, E.: The incidence of cancer in tarred and sheltered mice. - In: Journal of Experimental Medicine (New York). 55(1932), 247.

¹³⁷ Siehe auch Otto, R./ Munter, H. : Bakteriophagie. - In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd.1. Jena - Berlin - Wien: Gustav Fischer 1928, S.423: Die Autoren verweisen auf andere Forscher, die gleich Carrel eine solche Analogie hergestellt hatten.

¹³⁸ Carrel, A.: Some conditions of the reproduction *in vitro* of the Rous virus. - In: Journal of Experimental Medicine (New York). 43(1926), 647.

¹³⁹ Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O., S.503. Ein solcher Zusammenhang trete, so Doerr, noch deutlicher bei der Phagenzüchtung zutage, „die nach dem übereinstimmenden Urteil aller maßgebenden Untersucher an die Anwesenheit proliferierender Bakterien gebunden ist. In frisch angelegten, mit Phagen infizierten Kulturen setzt die Zunahme der Phagen mit dem Anstieg der Bakterienzahl ein, und Faktoren, welche das Bakterienwachstum hemmen, hindern auch die Phagenbildung ...“ Doerr: Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. A.a.O., S.64.

¹⁴⁰ Fischer, A.: Transformation des cellules normales en cellules malignes *in vitro*. - In: Comptes rendus hebdomadaires

durch Behandlung von Gewebeskulturen mit arsenhaltiger Säure ein filtrables, tumorbewirkendes Virus hervorgerufen habe. McIntosh und Selbie kamen zu vergleichbaren Ergebnissen: Ihnen gelang es, von 13 durch Teer induzierten, passageweise transplantablen Hühnersarkomen 5 durch zellfreie Filtrate weiter zu übertragen.¹⁴¹ Im Hinblick auf Geschwülste, die sich nicht durch Filtrate übertragen ließen, wurde angenommen, dass es eine inaktive Phase des Virus gebe, die ähnlich wie bei anderen filtrierbaren Tumoren (Rous-Sarkom) eine beträchtliche Zeit bestehen bleiben könne.

Zur Entwicklung der Auseinandersetzung um Beschaffenheit und Natur der Agenzien der Geschwulstkrankheit

Bevor wir uns der Debatte im Lager derjenigen Forscher zuwenden, die wohl gleichermaßen von der Zellfreiheit des Agens der Geschwulstbildung überzeugt, aber uneins darin waren, wie dessen Natur aufzufassen sei, wollen wir im folgenden auf den Streit darum eingehen, ob überhaupt von Zellfreiheit gesprochen werden durfte oder nicht. Denn zunächst hatte man sich in den Auseinandersetzungen vor allem diesem Thema gewidmet. Der Streit um die Natur des „Geschwulstvirus“ spielte wohl auch schon eine Rolle, rückte aber erst später in den Vordergrund.

Haaland und Haaland stellten in den späten 20er Jahren Nachprüfungen der Versuche Gyes an, mit zellfreier Fleischbrühe, in der Tumorstücke gelegen hatten, Geschwülste auf Mäuse zu verimpfen.¹⁴² Zu Vergleichszwecken wurden zudem Zellen eingepflegt. Es wurden geeignete flüssige Nährböden mit steril entnommenem Geschwulstmaterial beschickt, teils aerob, teils anaerob (durch Auspumpen der Luft und Einführung von Wasserstoff in einige Reagenzgläser) bebrütet. Die Impfung erfolgte getrennt, sowohl mit der abpipettierten klaren überstehenden Flüssigkeit, die man nach einer Zentrifugation erhält und die nach Gye infektiös sein sollte, als auch mit dem Bodensatz, der die Reste der eingepflegten Geschwulst enthielt. Bei insgesamt 168 Impfungen mit der klaren Flüssigkeit konnten Haaland und Haaland in keinem Fall Tumorwachstum bewirken. Die Inokulation des Tumorstückchens nach 24stündiger anaerober Inkubation fiel in 7% der Fälle positiv aus, nach ebenso langer aerober Inkubation in 11%. Die Impfung frischen Geschwulstmaterials hatte in 95 % ein positives Resultat. Diese Geschwülste wuchsen auch schneller als die aus dem bebrüteten Material gewonnenen, was die Forscher darauf zurückführten, dass die Bebrütung die Zellen geschädigt habe. Es sei aber damit zu rechnen, dass es sich um noch überlebende Zellen handele - auch bei den anaerob bebrüteten Röhrchen - , die den Tumor übertragen. Wo diese fehlten, wie in der klaren überstehenden Kulturflüssigkeit, dort sei eine erfolgreiche Tumoringpfung auch nicht möglich. Dass ihnen die Tumorübertragung nur dann gelang, wenn Zellen eingepflegt wurden - die selbst nach 24stündiger anaerober Behandlung ihre Wachstumsfähigkeit beibehielten - , dass also die zell-

res des séances et mémoires de la société de Biologie (Paris). 1926, Bd. 94, 1217; derselbe: Embryonale Zellen und Krebszellen. A.a.O., S.433; siehe auch Seiffert: Virus und Viruskrankheiten bei Menschen, Tieren und Pflanzen. Biologische Einführung in die allgemeinen Forschungsergebnisse, praktischen Anwendungen und Arbeitsmethoden. A.a.O., S.9.

¹⁴¹ McIntosh, J./ Selbie, F.R.: Further observations of filterable tumours induced in fowls by injection of tar. - In: British Journal of Experimental Pathology (London). 20(1939), 49-63, S.49; siehe auch McIntosh, J.: On the nature of the tumours induced in fowls by injections of tar. - In: British Journal of Experimental Pathology (London). 14(1933), 422.

¹⁴² Haaland, M./ Haaland, M.: On transference of mouse sarcoma without cells. - In: Acta pathologica et microbiologica scandinavica (Kopenhagen). 4(1927), 39-44.

freie Flüssigkeit nicht zur Tumorübertragung genügte, waren für beide Forscher Gründe dafür, die Annahme einer zellfreien Übertragung des Mäusekarzinoms und die daran geknüpften Vorstellungen über das Virus zurückzuweisen.¹⁴³

Die von Haaland und Haaland angestellten Übertragungsversuche zeigen beispielhaft, wie etliche Tumorforscher vorgegangen waren, um das Krebsviruskonzept zu widerlegen. Seit von Geschwülste übertragenden Filtraten die Rede war, hatte es auch stets Berichte gegeben, in denen die behauptete Zellfreiheit von Tumoragenzien in Frage gestellt wurde. Zumindest konnte eingewandt werden, dass, auch wenn sich in den Filtraten Krebsnester oder mikroskopisch als tumorverdächtig erkennbare Stellen nicht auffinden ließen, nicht auszuschließen sei, dass in der Zirkulation noch einzelne Krebszellen vorhanden gewesen waren und diese ihren Charakter innerhalb der möglichen Grenzen geändert hatten. Die verbreitete Überzeugung, dass allein lebende Krebszellen fähig seien, den Tumor auf andere Tiere zu übertragen¹⁴⁴, konnte durch die wachsende Anzahl von Angaben, mit denen behauptet wurde, dass experimentelle Übertragungen von zellfreien Karzinom-Filtraten mit dem Effekt neuen Krebswachstums bei zuvor gesunden Organismen gelungen seien - was an eine virusinduzierte Umwandlung normaler in maligne Zellen denken ließ - , nicht sogleich erschüttert werden. Forschern, die glaubten, sie hätten mit zellfreien Filtraten die Bildung von Geschwülsten bewirkt, wurde vor allem von Vertretern der pathologisch-anatomischen Forschung, die die Basis zu einer wissenschaftlichen diagnostischen Lehre der Geschwülste entwickelt hatte, entgegengehalten, sie hätten in Wirklichkeit Zellübertragungen bewirkt, die sie nur nicht bemerkt hätten. Seit vielen Jahren, so Andrewes in einem Rückblick auf diese Zeit, „pathologists re-fused to consider that the discovery was relevant to the problem of cancer ... Some ... argued ... that the growths were not really cancers; others that the infective agent was not a virus or else that tumours cells had somehow penetrated the filters.“¹⁴⁵

Zu den ersten Forschern, die sich gegen die Annahme der Zellfreiheit wandten, gehört Loeb, der 1899 prüfte, ob sich mit aus Rinder- und aus Rattentumoren gewonnenen zellfreien Filtraten positive Ergebnisse erzielen ließen.¹⁴⁶ Doch wie er berichtete, habe sich nach Ausschaltung von Tumorzellen durch Filtration keine Geschwulstbildung mehr zuwege bringen lassen, während Kontrollversuche stets positiv ausgefallen seien. Nach allen Versuchen sei „mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen, dass irgend ein außerhalb einer Zelle existenzfähiger, durch Berkefeldfilter filtrierbarer Mikroorganismus die Ursache dieser Sarkome ist.“¹⁴⁷ Königsfeld

¹⁴³ 1905 hatte Haaland noch Beobachtungen mitgeteilt, die im Sinne der Geschwulstentstehung durch ein invisibles Virus gedeutet werden konnten. Er meinte, durch Impfung mit einem zellfrei gemachten Filtrat eines Mäusekarzinoms bei einer Maus einen bösartigen Tumor erzeugt zu haben. Mit dem Filtrat infizierte er die Mamille von säugenden Mäusen. Nach vier Wochen entwickelte sich an der Vulva einer Maus - also ohne Zusammenhang mit der Impfstelle - ein Karzinom, das aber in seinem Bau dem Ausgangstumor entsprach. Als Krebsursache vermutete Haaland jedoch ein Gift. Die intrazellulären Einschlüsse, die man bei verschiedenen Mäusegeschwülsten finden konnte, führte er auf das Eindringen von Leukozyten in die Zelle und das Zugrundegehen derselben in der Zelle zurück. Er betrachtete die Einschlüsse nicht als Parasiten. Haaland: *Les tumeurs de la souris*. A.a.O.

¹⁴⁴ Siehe Darányi, A.H.: Biologischer Zusammenhang zwischen Virus, Bakteriophag, Gen und Krebsreger. - In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (Leipzig). 63(1937)33, 1266-1267, S.1267.

¹⁴⁵ Andrewes, C.H.: Francis Peyton Rous 1879-1970. - In: *Biographical memoirs of fellows of the Royal Society*. 17(1971), S.644; zitiert nach van Helvoort: *Research Styles in Virus Studies in the Twentieth Century: Controversies and the Formation of Consensus*. A.a.O., S.205

¹⁴⁶ „Die ersten Versuche der Injektion von Tumorsaffiltraten in Tiere der gleichen Art führte ich 1899 bei mit Karzinom behafteten Rindern aus. Auch in diesen Versuchen entwickelten sich hiernach keine Tumoren.“ Verwiesen wird auch auf ähnliche Versuche anderer Forscher, die, wie Loeb meint, ebenfalls zu keinem Erfolg geführt hätten. Loeb, L.: Über Transplantation von Tumoren. - In: *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* (Berlin). 1903, Bd.172 (17.Folge, Bd.II), Heft 3, 345-368, S.353.

¹⁴⁷ Ebenda, S.352 f.

und Prausnitz, die mit Mäusetumoren experimentiert hatten, kamen 1914 zu dem gleichen Resultat. Auch sie konnten bei Anwendung von Berkefeldfiltern niemals eine Tumorbildung beobachten. Die Ergebnisse, die sie erzielten, verstanden sie so, dass ein Angehen der Tumoren um so später und unsicherer erfolge, je weniger Zellmaterial in der Impfflüssigkeit enthalten sei.¹⁴⁸ Auch in den 20er und 30er Jahren wurden immer wieder Befunde gemeldet, die die Wirkung von Zell- bzw. Zellkernresten in den als zellfrei behaupteten Filtraten bzw. die Wirkungslosigkeit von Filtraten zeigen sollten.¹⁴⁹ Büngeler wollte 1927 an Mäusen Übertragungsmöglichkeiten eines Karzinoms durch Filtrat einer mit Kochsalz versetzten Aufschwemmung erkunden, konnte jedoch eine Tumorerzeugung auf diesem Wege nicht bestätigen.¹⁵⁰ Auch im Hinblick auf das Rous-Sarkom, das doch schon bei manchen Forschern als herausragendes Beispiel einer gelungenen Übertragung von Tumoren ohne Verimpfung von Geschwulstzellen galt, gab es eine ganze Reihe von Untersuchern, die meinten, aus Tumorpulver noch lebende Zellen gezüchtet und durch Sedimentieren der Filtrate Zellen histologisch nachgewiesen zu haben. Für Pentimalli (1916) war es durchaus vorstellbar, „dass unter Umständen bei den ersten Experimenten durch die Poren des Filters wenn auch nicht ganze Zellen, so doch mehr oder minder grosse Teile derselben durchwaschen, die im neuen Wirtstiere eine passende Umgebung finden und so sich regenerieren und proliferieren können.“¹⁵¹ Jung berichtete 1924, dass in dem Filtrat zumindest Zelltrümmer bzw. Kerne, an denen noch Bruchstücke von Plasma hingen, enthalten waren.¹⁵² So auch Teutschlaender etwas später, dass in den Filtraten bzw. dem Pulver, mit dessen Herstellung ja alle Zellverbände aufgelöst werden sollten, noch vereinzelt Zellen oder wenigstens Zellbestandteile vorhanden gewesen seien.¹⁵³ Überhaupt habe doch „jeder, der mit diesen Dingen Bescheid weiß, die Erfahrung gemacht ... , dass ziemlich erhebliche Mengen von Krebszellen in Form von Geschwulstbrei eingespritzt werden müssen, um zur Geschwulstbildung Veranlassung zu geben ...“¹⁵⁴ Es kam auch der Einwand auf, dass es ja ganz kleine Zellen gebe, die die Poren von Filtern passiert haben könnten. So berichtete Borst 1936, dass man in den Randgebieten der Nekrosen (abgestorbener Gewebezellen) von transplantierten Tiertumoren (zum Beispiel Mäusekrebsen) oft mehr oder weniger breite Zonen von Geschwulstzellen sehe, „welche viel kleiner sind als die übrigen, oft in lebhafter Mitose befindlichen Geschwulstelemente.“ Sie hätten teilweise „strukturlose, sich dunkel färbende, wie pyknotische, kleine Kerne“ und oftmals auch ein „sehr dichtes strukturloses Protoplasma.“ Diese „Zwergzellen“, die sich womöglich in große Geschwulstzellen verwandeln könnten – um diese Vermutung zu erhärten, werden „Übergangsbilder“ präsentiert, Bilder, die einen Übergang von kleinen zu großen Zellen belegen sollen -, veranlaßten Borst zu fragen: „Vielleicht können winzig kleine ‚Zellen‘, mit einer Spur von Protoplasma um einen ‚Kernpunkt‘

¹⁴⁸ Königsfeld, H./ Prausnitz, C.: Filtrierbares, transplantables Mäusekarzinom. - In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten (Jena). 1914, Abt.I, Orig., Bd.74, 70-81.

¹⁴⁹ Siehe Lewin: Invisibles Virus und maligne Geschwülste. A.a.O., S.455.

¹⁵⁰ Büngeler, W.: Geschwulsttransplantation am gespeicherten Tier. - In: Frankfurter Zeitschrift für Pathologie (Frankfurt a.M.). 35(1927)1, 67-82.

¹⁵¹ Es müßte sich aber, wie er einwendet, um sehr kleine zelluläre Fragmente handeln, von denen man kaum annehmen könne, dass sie sich nachher regenerierten. Es sei vernünftiger anzunehmen, „dass, wenn es auch einigen Teilen von Geschwulstzellen gelingt, das Berkefeldsche Filter zu passieren und so mit dem Filtrat inokuliert zu werden, dieselben nach einer kürzeren oder längeren Zeit zugrunde gehen müssen.“ Pentimalli: Über die Geschwülste bei Hühnern. I.Mitteilung. Allgemeine Morphologie der spontanen und der transplantablen Hühnergeschwülste. A.a.O., S.113 f.

¹⁵² Jung, G.: Carcinombildung an den Geschlechtsorganen bei einem jugendlichen weiblichen Affen. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 21(1924)1-2, 227-229.

¹⁵³ Teutschlaender: Infektion und Krebs. A.a.O., S.241 f. ; siehe auch Lewin: Invisibles Virus und maligne Geschwülste. A.a.O., S.460-463.

¹⁵⁴ Teutschlaender: Infektion und Krebs. A.a.O., S.229.

herum, die Poren der Filter passieren oder auch große Kältegrade als Dauerform von Zellen nach der Art von Bakteriensporen aushalten, und bei günstigen Bedingungen zu ‚vollwertigen‘ Zellen werden ?¹⁵⁵ Schon etliche Jahre früher war von Forschern berichtet worden, dass es tatsächlich solche winzigen Zellen gebe. So teilte Nakahara 1928 mit, dass er bei Experimenten mit dem Rousschen Sarkom festgestellt habe, dass der Tumor zahlreiche kleine Zellformen enthalte, die mit Leichtigkeit grobe und mittlere Berkefeldfilter passierten. Schon eine äußerst kleine Zahl dieser Zellen reichte nach Waschen mit Kochsalzlösung aus, um den Tumor zu übertragen. Ein wirklich zellfreies Tumorfiltrat konnte nach Auffassung Nakaharas das Wachstum dieser Zellen gar nicht beeinflussen.¹⁵⁶

Mitunter wurde auch von Vertretern der ätiologischen Geschwulstforschung eingeräumt, dass in den Filtraten vereinzelt Zellen vorhanden sein könnten, ohne damit aber die Virusnatur des tumor erzeugenden Agens auszuschließen. Fränkel hatte der Behauptung, dass die in Filtraten vorhandenen Zellen – und nicht ein Virus - an der Übertragung der Tumoren schuld seien, wie folgt zu entkräften versucht: Durch Verimpfung gezählter Geschwulstzellaufschwemmungen meinte er nachweisen zu können, dass schon eine erhebliche Zahl von vielen tausend Tumorzellen nötig ist, um das Angehen beim Organismus (es wurde mit Hühnern experimentiert) zu ermöglichen. „Während z.B. eine Suspension von 12000 Zellen auf der einen Brustseite des Tieres keinen Tumor erzeugte, genügte der Zusatz von ein wenig Filtrat oder die Verimpfung von Filtrat allein auf der anderen Seite zur Erzeugung mächtiger und typischer Rous-Sarkome. Es war schon danach unwahrscheinlich, dass die wenigen Zellen der Filtrate an dem Angehen der Tumoren schuld sein könnten.“¹⁵⁷

Unsere Schilderungen fördern, wie sich abschließend sagen läßt, die Vermutung, dass es nicht so war, dass die Gründe für Auseinandersetzungen um die Verursachung von Krebswucherungen mit der Aufstockung empirischer Daten sukzessive entfallen wären. Immer wieder wurden die Maßstäbe zum Streitfall gemacht, an denen die Zuverlässigkeit des Ausschlusses von Zellresten aus Tumorfiltraten gemessen wurde, die Funktionstüchtigkeit solcher Verfahren wie der Filtrierung, Pulverisierung oder Zentrifugation bei der Behandlung von Tumormaterial vor dessen Überimpfung auf gesunde Tiere. Zweifel daran, dass mit der Filtration etwa durch Berkefeldsche Kerzen oder mit dem Austrocknen des Gewebes die zellulären Faktoren völlig eliminiert werden könnten, ließen sich nicht restlos ausräumen. Behauptungen von Tumorforschern, dass sie im Experiment die Anwesenheit von Zellen hätten ausschließen können, ließen sich unter Verweis auf Unzulänglichkeiten der angewandten Mittel zur Filtrierung, Pulverisierung des Tumormaterials oder anderer Techniken in Frage stellen.

Nun zu den Auseinandersetzungen im Lager derjenigen Forscher, die sich darin einig waren, dass sich aus Tumormaterial *zellfreie* Substanzen gewinnen ließen, mit denen man Geschwülste von Organismus zu Organismus übertragen könne ! Weiter oben haben wir schon zeigen können, dass die einen Forscher das Virus als (äußerst winzige) Mikrobe auffaßten und so das Verständnis der Geschwulstkrankheit als einer Infektionskrankheit weiterführten. Andere Forscher hingegen agierten von einer zelltheoretischen Warte aus: Normale Zellen beinhalteten

¹⁵⁵ Borst, M.: Über Kleinzellen in Tumoren. Ein Beitrag zur Frage der zellfreien Geschwulstübertragung. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 44(1936), 145-156, S.147 f., 151, 156.

¹⁵⁶ Nakahara, W.: A critical study on the question of the so-called causative agent of chicken sarcoma. – In: Scientific reports from the government institute for infectious diseases (Tokyo). 5(1927), 287-302; Hinweis aus: Krauspe (o.V.): Besprechung dieses Artikels. – In: Referatenteil der Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 26(1928), 37.

¹⁵⁷ Fränkel: Studien zur Geschwulstentstehung am Rous-Sarkom. A.a.O., S.1064.

endogene Viren, die jedoch durch zellfreie Filtrate übertragbar seien, wie sie glaubten. Sie betrachteten das Virus als subzelluläres Element bzw. als chemische Substanz, weil eben einiges dafür sprach, dass die Tumorbildung auf ein Enzym oder auf Toxine in den Filtraten zurückgeht.¹⁵⁸ Und so läßt sich sagen, dass der Streit zwischen den genannten Seiten die Kontroverse zwischen der zell- und der infektionstheoretischen Richtung - in einer veränderten Form – weiterführte.

Es gab kein einheitliches Verständnis zur Virusnatur, das man von der Virusforschung hätte übernehmen können: In der Virusforschung wurde gleich nach der Entdeckung eines filtrierbaren Agens (des Virus der Tabakmosaikkrankheit - „TM-Virus“) heftig darum gestritten.¹⁵⁹ In den Bakterienviren beispielsweise - den „Phagen“, wie sie genannt wurden - sah die eine Partei eine Ultramikrobe, einen Parasiten des Bakteriums, während die Gegenpartei, die sich bei der Deutung des Phänomens mehr auf Konzepte biochemischer Art stützte (Katalysator-theorie, Lehre vom Eiweiß u.dgl.), darin nur eine chemische Substanz erblicken konnte, ein Ferment bzw. ein Enzym, das das Bakterium selbst erzeugen und so seine eigene Zerstörung bewirken würde. Und so - wie bei den Resultaten zur Erforschung von Tier- und Pflanzenviren - traf es auch bei den Ergebnissen zur Bakteriophagie zu: Es gab Belege, die für eine belebte Natur des Agens, und es gab solche, die dagegen sprachen, so dass „vielen Beurteilungen über die Natur des Bakteriophagen Subjektives anhaftet“, wie Gildemeister und Herzberg Mitte der 20er Jahre feststellen mußten.¹⁶⁰ Auch im Hinblick auf den Bakteriophagen kam es bei der Entscheidung für oder gegen die Lebewesen-Theorie „letzten Endes auf den Standpunkt des Autors an, wie er seine Resultate auswertet“, so von Gutfeld 1925.¹⁶¹ Und Doerr 1922: „...zwischen einem nur für Bakterien pathogenen, mikroskopisch nicht sichtbaren, nur innerhalb von lebenden Bakterienzellen vermehrungsfähigen Ultramikroben und einem nur für lebende (wachsende) Bakterien toxischen, unbelebten, kolloidal gelösten Stoff, der von den durch ihn beeinflussten Bakterien in ungeheurem Maßstabe reproduziert wird, besteht de facto eine solche Summe von Beziehungen, dass sich daraus die Möglichkeit ergeben muß, viele Beobachtungen und Versuchsergebnisse ebensowohl in dem einen wie im anderen Sinne zu interpretieren.“¹⁶²

Doch zurück zur Geschwulstforschung ! „Welcher Art ist dieses Agens (das Agens der Geschwulstkrankheit – K.L.)?“, fragte sich Lewin Ende der 20er Jahre. „Ist es ein lebendiges Virus oder eine Art von Ferment, ein unbelebter chemischer Stoff?“ Er selbst war wie eine Reihe anderer Forscher der Ansicht, „dass sehr wohl ein lebendiges ultravisibles Virus in Frage kommt“¹⁶³, also ein *exogener* Erreger zellfrei übertragbarer Krebswucherungen. Aber es gab auch vertretbare Gründe für die andere Sichtweise, wonach das Viruskonzept eher als Frucht der Weiterentwicklung des zelltheoretischen Konzeptes aufzufassen war: Das „Krebsvirus“

¹⁵⁸ Siehe Lewin: *Invisibles Virus und maligne Geschwülste*. A.a.O., S.455.

¹⁵⁹ Siehe van Helvoort: *Research Styles in Virus Studies in the Twentieth Century: Controversies and the Formation of Consensus*. A.a.O., S.31 ff., 52 ff.; Lüdtkke, K.: *Zur Geschichte der frühen Virusforschung*. Wie sich mit technischen Fortschritten bei der Untersuchung „filtrierbarer“ infektiöser Agenzien das Verständnis der Virusnatur entwickelt hatte. – In: Preprint 125. Schriftenreihe des Max-Planck-Institutes für Wissenschaftsgeschichte. Berlin: 1999, 1-88.

¹⁶⁰ Gildemeister, E. / Herzberg, K.: *Theorie der Bakteriophagen (d'Herelle-Lysine)*. – In: *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten (Jena)*. 1925, Abt.I, Bd.93, Heft 6-8, Referate, 402-420, S.403; siehe auch dieselben: *Theorie der Bakteriophagen (d'Herelle-Lysine)*. – In: *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, 55.Bd., 1925, 487-506.

¹⁶¹ Gutfeld, F. von: *Ergebnisse der Bakteriophagenforschung (Phänomen von d'Herelle)*. – In: *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung (Jena)*. 22(1925)14, 424-431, S.427.

¹⁶² Doerr, R.: *Die Bakteriophagen (Phänomen von Twort und d'Herelle)*. Teil II. – In: *Klinische Wochenschrift (Berlin)*. 1(1922)31, 1537-1541, S.1538.

¹⁶³ Lewin.: *Das Krebsproblem*. A.a.O., S.469.

sollte seinen Ursprung in der Zelle haben. Man konnte sich das Agens als subzellulären Bestandteil oder als chemischen Stoff im Sinne einer fermentativen Beeinflussung vorstellen, der im Wirtsorganismus entstehen würde.

Das Virus-Konzept nötigte sowohl das zell- als auch das infektionstheoretische Lager der Krebsforscher auch zu Modifikationen der jeweils vertretene Position. Die erstgenannte Partei stand vor dem Problem, dass den meisten Tier- und Pflanzenpathologen Viren wesentlich kleiner als die seinerzeit bekannten tierischen oder pflanzlichen Zellen zu sein schienen. Die Poren der verwandten Filter erlaubten ja nur Passagen von Partikeln mit äußerst winzigen Ausmaßen und schienen Zellen zurückzuhalten. Diese Problemlage berücksichtigend, faßte man die fraglichen Krankheitsprozesse als Folge und Manifestation der Störung intrazellulärer Prozesse auf, in deren Verlauf unorganisierte chemische Substanzen ohne korpuskuläre Organisation in Freiheit gesetzt würden, die die gleiche Störung in weiteren Zellen des gleichen oder verwandten Gewebes (über Autokatalyse) hervorriefen¹⁶⁴, so dass es allein um Forschungen in der Art einer „Viruschemie“ gehen müßte¹⁶⁵, um die Suche nach endogenen chemischen Stoffen (von womöglich fermentartiger Natur). Auch für die andere Seite brachte die Winzigkeit des Virus Probleme mit sich. Für eine Mikrobe schien das Virus zu klein zu sein, es bot nicht den für einen Stoffwechselapparat nötigen Raum, so dass es kein Lebewesen im üblichen Sinne sein konnte. Man mußte sich mit der Frage auseinandersetzen, ob es auch Lebewesen ohne einen solchen eigenen Apparat gibt und sich stattdessen in den Stoffwechsel eines Wirtsorganismus eingliedert.

Der Streit darum, ob es ein Krebsvirus gebe und wie dessen Natur aufzufassen sei, wurde auch ungeachtet dessen fortgeführt, dass man dank technischer Entwicklungen das Agens näher in Augenschein nehmen konnte. In den 20er und 30er Jahren waren Dunkelfeldbeleuchtung und UV-Mikroskopie¹⁶⁶ zugänglich geworden, mit deren Hilfe Barnard, wie weiter oben ausgeführt, Viruspartikel auf einem indirekten Wege sichtbar machen konnte. Partikel ließen sich dadurch sichtbar machen, dass man im Dunkelfeld des Mikroskops arbeitet, das heißt, die indirekte Beleuchtungsmöglichkeit zur Reflexion der seitlich auftreffenden Lichtstrahlen ausnutzt. So ließen sich Objekte als Lichtpunkte oder -flecken wahrnehmen. Mit anderen Worten, es war möglich, eine Menge stärker lichtbrechender Partikel in einer schwächer lichtbrechenden Grundmasse auszumachen. Wir fragen uns nun: Nachdem es Barnard gelungen war, das Agens des Rous-Tumors auf Agarplatten durch ein ultraviolettes Licht und mit den Wellenlängen 275 µµ als rundliches Körperchen auf der fotografischen Platte abzubilden, hätten sich da nicht die Kontroversen zu dieser Frage verflüchtigen müssen? War denn nicht für alle gleichermaßen die

¹⁶⁴ Siehe Andrewes / Burnet: Über die Natur der filtrierbaren Vira. A.a.O., S.167.

¹⁶⁵ Siehe Maurer, K.: Chemische Virusforschung. – In: Münchner medizinische Wochenschrift (München). 86(1937)8, 317; Schramm, G.: Referat auf einer Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft über neuere Ergebnisse und Probleme in der Untersuchung der Virusarten. – In: Zeitschrift für ärztliche Fortbildung (Jena). 39(1938)11, 257; derselbe: Neuere Ergebnisse und Probleme in der Untersuchung der Virusarten. – In: Medizinische Welt (Berlin). 16(1942)15, 379.

¹⁶⁶ Der Gebrauch der UV-Mikrofotografie machte kleinere Teilchen eher sichtbar, als dies mit normalen lichtmikroskopischen Techniken möglich war, weil die Auflösung eines Mikroskops von der Wellenlänge des Lichts abhängig ist. Um deutliche Bilder von Viruspartikeln zu gewinnen, wurde auf eine Lichtquelle zurückgegriffen, deren Wellenlänge dem ultravioletten Teil des Spektrums entstammt und die nicht zu groß ist in Beziehung zu der Größenordnung des zu messenden Teilchens. „Außer einer monochromatischen ultravioletten Lichtquelle benötigt man natürlich ein Quarzlin- und Quarzprismensystem und eine Vorrichtung, die die Auffindung der gesuchten Objekte im sichtbaren Licht gestattet. Nachdem das Objekt mit sichtbarem Licht eingestellt worden ist, wird es durch errechnete Feineinstellung in den Brennpunkt der zur Aufnahme gewählten ultravioletten Strahlen gebracht, und dann wird das dem menschlichen Auge unsichtbare Bild mit Ultraviolett-Licht-Dunkelfeldbeleuchtung photographiert.“ Andrewes / Burnet: Über die Natur der filtrierbaren Vira. A.a.O., S.164.

wahre Natur des Virus sichtbar geworden, nachdem gezeigt werden konnte, dass es sich um Teilchen von erheblicher und gleichmäßiger Größe handelt? Im folgenden zeigen wir, dass die verschiedenen Parteien in den fraglichen Körperchen eben nicht das Gleiche gesehen hatten. Während es sich für die einen Forscher – so auch für Barnard – um Teilchen handelte, die dem Bild eines endogenen Agens widersprachen, war für die anderen die endogene Herkunft der Partikel ganz offensichtlich. Dieser Sachverhalt ist gewiß nicht so aufzufassen, dass die eine Partei feinere Details wahrzunehmen bzw. genauer hinzuschauen mußte, als die andere. Vielmehr ist zu fragen, wie bestimmte Forschungstätigkeiten die Körperchen sehen machte, und gemäß den unterschiedlichen Herangehensweisen an das Geschwulstproblem sahen Forscher der einen Partei in den Partikeln etwas anderes als Forscher der anderen Partei.¹⁶⁷

Zweibaum hatte in den frühen 30er Jahren mit Hilfe der oben aufgeführten Techniken bei der Untersuchung von *normalem* (also tumorfreiem) Hühnergewebe reichliche Mengen an Fädchen gesehen, in denen äußerst kleine, runde Granula eingelagert waren und die färbereich dargestellt sowie bei der Osmierung geschwärzt werden konnten.¹⁶⁸ In den Fädchen glaubte er bestimmte Zellorganellen (Zellstrukturen, die in der Zelle bestimmte Funktionen erfüllen) zu erkennen, und zwar Mitochondrien (meist stäbchenförmige Organellen, die in allen eukaryotischen Zellen vorkommen, sich durch Teilung vermehren, eigenes genetisches Material besitzen und die Stoffumwandlungen und Formbildungsprozesse durchführen).¹⁶⁹ Die Organellen würden sich, wie er berichtete, bei der Betrachtung im Dunkelfeld als einzelne Granula, als kleinste, aufleuchtende Körnchen präsentieren. Sie ließen sich von den „Rous-Agenskörperchen“ optisch überhaupt nicht unterscheiden, was dafür spreche, dass die fädchenförmigen Elemente und besagte Körperchen bezüglich ihres chemischen Aufbaues und wohl auch in genetischer Beziehung sehr nahe verwandt oder völlig identisch sein dürften.¹⁷⁰ Auch Amies fand 1937 in einer durch hochtouriges Zentrifugieren gewonnenen Fraktion aus normalem Hühnergewebe (Leukozyten, Milzgewebe) winzige Körperchen, die von den Rous-Agenskörperchen weder im Dunkelfeld noch nach ihrem färbereichlichen Verhalten unterscheidbar waren.¹⁷¹ Etwas später sah sich ebenso Claude diesem Phänomen gegenüber: Mit der gleichen Methode (fraktioniertes, hochtouriges Zentrifugieren¹⁷²), die er zur Isolierung des Rous-Agens angewandt hatte, konnte Claude aus dem normalen Gewebe von Hühnerembryonen eine Fraktion gewinnen, die der

¹⁶⁷ So wie Eskimos nicht deshalb besonders viele Farbschattierungen von Weiß zu unterscheiden wissen, weil sie mit unbewaffnetem Auge feinere Schattierungen wahrnehmen würden, als man es Nicht-Eskimos zutraut. Einfluß hierauf haben geordnete Abläufe sozial wichtiger Tätigkeiten (Jagd usw.). „... wie ‚ihre Kultur‘ Eskimos Schnee sehen macht, und wie ‚unsere Kultur‘ uns Schnee sehen macht, dies fällt ... auseinander.“ Kettner, M.: Kulturrelativismus oder Kulturrelativität? – In: Dialektik. Zeitschrift für Kulturphilosophie (Hamburg). (2000)2, 17-38, S.22. Ähnliches läßt sich zu dem Vermögen von Aborigines-Stämmen sagen, auf äußerst differenzierte Weise die Konsistenz und die verschiedenen Arten und Bodensorten von Sand zu beschreiben. In der Sprache eines Stammes gibt es, wie M. Morgan berichtet, 20 Wörter für „Sand“. Morgan, M.: Traumfänger. Die Reise einer Frau in die Welt der Aborigines. München: Goldmann 1995, S.119 f.

¹⁶⁸ Osmium ist ein zur Gruppe der Platinmetalle gehörendes Edelmetall, und „Osmiumsäure“ eine Verbindung, die in der Mikroskopie zum Anfärben und Härten biologischer Präparate verwendet wird.

¹⁶⁹ Das heißt, sie weisen genetische Kontinuität auf, vermehren sich also ausschließlich durch Selbstteilung und besitzen autokatalytisches Wachstumsvermögen. Man nimmt an, dass sie im Laufe der Evolution aus in die Zelle eingewanderten Bakterien entstanden sind.

¹⁷⁰ Zweibaum, J.: Recherches cytologiques sur les cellules du sarcome de Rous cultivées in vitro. – In: Archiv für experimentelle Zellforschung (Jena). 14(1933), 358-390, S.359.

¹⁷¹ Amies: The particulate Nature of avian sarcoma agents. A.a.O., S.141; siehe auch Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O., S.520.

¹⁷² Die groben Zellbruchstücke werden zunächst bei niedriger Tourenzahl ausgeschleudert, während die Agenskörperchen noch in der überstehenden Flüssigkeit verbleiben. Die Körperchen werden darauf durch längeres Zentrifugieren des Überstandes bei hoher Tourenzahl zur Sedimentation gebracht.

wirksamen Fraktion aus dem Rous-Tumor bezüglich ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften in sehr hohem Maße ähnlich war, nur dass sie beim normalen Huhnembryonalgewebe keine tumorerzeugende Eigenschaften besaß. Sowohl beim Rous-Sarkom als auch beim normalen Embryonalgewebe bestand diese Fraktion bei Betrachtung im Dunkelfeld aus kleinsten, gleichförmigen, aufleuchtenden, runden Körnchen von völlig gleichem Typus, von gleicher Farbe, Leuchtkraft, Größe, Dichte und Form. Das heißt also, dass Claude die durch fraktioniertes Zentrifugieren isolierten und gereinigten Rous-Agenskörperchen im Dunkelfeld in gleicher Weise wie die Mitochondrien und die von Zweibaum festgestellten Körnchen als winzige, annähernd gleich große Korpuskeln mit verhältnismäßig starker Leuchtkraft wahrgenommen hatte.¹⁷³

Dies brachte allerdings die Frage mit sich, als was man, wenn man im Hinblick auf das Rous-Sarkom annimmt, dass die ermittelten äußerst winzigen Körnchen das wirksame Agens selber seien („Viruselementarkörperchen“), die Granula aus *normalem* Gewebe auffassen sollte: Obgleich sie den Rous-Agenskörperchen sehr ähnlich waren, konnten sie doch nicht als Viruselementarkörperchen eingestuft werden. Claude erwog, dass die Körnchen aus Embryonalgewebe ein korpuskulär gestaltetes, normales Element der Hühnerzellen darstellten, das als Vorläufer des Rous-Agens anzusehen sei, indem es unter bestimmten (reizenden) Umständen maligne Eigenschaften annehme.¹⁷⁴ Das heißt, dass ein unspezifischer kanzerogener Reiz ein bereits vorhandenes, relativ selbständiges, korpuskuläres, sich normalerweise schon aus sich selbst heraus durch Zweiteilung und Autokatalyse vermehrendes *Zellelement* bloß in einer bestimmten Weise irreversibel verändert hat, wodurch dieses bösartige Eigenschaften gewinnt.

Auch Graffi sah in den Rous-Agenskörperchen Mitochondrien, die unter der Einwirkung der oben genannten Techniken als kleinste Körperchen hell aufleuchteten.¹⁷⁵ Er hatte Versuche mit Benzpyren – ein im Steinkohlenteer enthaltener krebserzeugender Stoff - an Tierzellen angestellt. Es ergab sich, dass dieser Stoff „besonders elektiv von kleinen präformierten Granula aufgenommen wird, bei denen es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um Mitochondrien und Lipochondrien ... handelt.“ Es stellte sich ihm die Frage, ob der bösartigen Umwandlung einer Zelle nicht vielleicht eine irreversible Wesensänderung ihrer Mitochondrien und Lipochondrien zugrunde liege.¹⁷⁶ Graffi bezog in seine Argumentation auch Befunde anderer Untersuchungen ein, und zwar in dem Glauben, dass sie mit der Annahme, dass es sich beim Rous-Agens eventuell um bösartig abgewandelte granuläre Zellorganellen (Mitochondrien oder eventuell auch kleinste Entwicklungsformen von Lipochondrien) handeln könnte, in gutem Einklang stünden. Bei seinem Urteil ließ er sich davon leiten, dass die Methode, mit der die wirksame Fraktion des Rous-Tumors und der übrigen filtrierbaren Hühnertumoren in gereinigter Form isoliert werden konnte und mit der Claude und Amies auch die den Rous-Agenskörperchen so ähnlichen, kleinsten Granula aus normalen Geweben gewonnen hatten, in hohem Maße der Methode entsprach, die zur Isolierung und Reinigung der Mitochondrien aus den verschiedensten Geweben (Normal- und Tumorgeweben) verwandt wurde.¹⁷⁷ „ ... diese kleinsten Granula ...

¹⁷³ Claude, A.: A fraction from normal chick embryo similar to the tumor producing fraction of chicken tumor. I. - In: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (Cambridge/ Ma. et al.). 40(1938), 398-405.

¹⁷⁴ Ebenda.

¹⁷⁵ Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O., S.518.

¹⁷⁶ Ebenda, S.503 f.; siehe auch Jordan, P.: Die Stellung der Quantenphysik zu den aktuellen Problemen der Biologie. - In: Archiv für die gesamte Virusforschung, Bd.I, Heft 1. Hrsg. v. R.Doerr. Wien: Julius Springer 1939, 1-20, S.11.

¹⁷⁷ Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O., S.520; siehe auch Goerner, A./ Goerner, M.: Vitamin A and liver cell tumors. - In:

(lassen sich) mit der gleichen Methode darstellen ... wie die fädchenförmigen Mitochondrien...“ So weisen ihre Schwärzung durch Osmiumsäure darauf hin, dass sie ebenfalls gleich den Mitochondrien reichlich Lipide als wesentliche Bestandteile ihrer Substanz enthielten und deshalb wahrscheinlich aus einem Eiweißlipidkomplex bestünden.¹⁷⁸ Dass unter der Einwirkung eines krebserregenden Reizes in den Zellen ein vollkommen neues, sich gleichsam autokatalytisch vermehrendes, gleichmäßig geformtes Gebilde von so erheblicher Teilchengröße *erstmalig* entsteht, schloß Graffi aus.

Wir stellen fest, dass den Bildern, auf denen sich Geschwulstviren nach Barnard 1925 als exogene Erreger präsentierten, später Bilder folgten, die eine endogene Virusentstehung zu erkennen geben sollten. Doch von welchem Bilde man auch ausging, in jedem Falle gab es Gründe für den Verdacht, dass es wegen bestimmter Wechselwirkungen des Untersuchungsobjektes mit den verwandten Techniken etwas vortäuschen würde. Zweifel konnten sich im Hinblick auf die Wege einstellen, die Barnard gegangen war, um das Tumovirus sichtbar zu machen, Zweifel, ob es tatsächlich gelungen war, das Tumovirus von anderen ähnlichen Körpern, wie sie sich in den meisten organischen Flüssigkeiten finden, zu unterscheiden. Infolge des erhöhten Auflösungsvermögens machten sich Verunreinigungen in den Kulturen viel störender bemerkbar als bei Aufnahmen im gewöhnlichen Licht. Irgendeine andere morphologische Kontrolle war ja wegen der „Ultravisibilität“ des Agens gar nicht durchführbar, so dass sich nicht mit Sicherheit entscheiden ließ, ob das Gesehene der Erreger oder eine Verunreinigung war. Die Behauptung beispielsweise, dass die tiefschwarzen Gebilde, die sich auf der mit UV-Strahlen erhaltenen Fotografie des aus infektiösem Material gewonnenen Filtrats entdecken ließen, die Erreger seien und nicht die hellen Gebilde auf der Platte, war nicht zweifelsfrei nachvollziehbar¹⁷⁹ (abgesehen davon, ließ sich nicht ausschließen, dass sich die Mikroorganismen, sollte es sie geben, durch die Wirkungen der UV-Strahlen morphologisch verändern, dass sie während der Aufnahme weitgehend geschädigt oder abgetötet werden). Den bei der Dunkelfeldbeleuchtung gewonnenen Bildern mißtrauten manche Forscher, weil, wie sie vermuteten, die winzigen, aufleuchtenden Körnchen ja erst aus einem Prozeß des Zerfalls der Organellen durch Einwirkung des Lichtes bei der Betrachtung im Dunkelfeld entstanden seien, die sich dann von den Rous-Agenskörperchen optisch nicht unterscheiden ließen. Die bei der Dunkelfeldbeleuchtung entstehenden Beugungsbilder ermöglichten es überdies nicht, die Größe der sie hervorrufenden Partikel direkt zu bestimmen. Zur Feststellung der wirklichen Partikelgröße konnte auch die Betrachtung im gefärbten Präparat keine genauen Werte liefern. Man wußte, dass zum Beispiel in einem Giemsa-gefärbten Ausstrich die als Infektionserreger gedeuteten Partikel einen viel größeren Durchmesser zu haben scheinen als im ungefärbten Präparat. Die umgebende Farbhülle bringt die Körperchen ja erst in den Sichtbarkeitsbereich des Mikroskops. So konnte aus einem gefärbten Präparat lediglich gefolgert werden, dass die Größenordnung der Partikel klei-

Journal of Biological Chemistry (Baltimore, Md.). 128(1939), 559-565.

Dass Viren aus Mitochondrien entstehen würden, meinten auch Du Buy und Woods (1943, 1946). Hinweis aus: Melchers, G.: Einige Probleme der Virusforschung. - In: Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft (Berlin). 50(1951)Bd. LXIII, Generalsversammlungs-Heft, 19-24, S.22 (ohne Quellenangaben).

¹⁷⁸ Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O., S.519.

¹⁷⁹ Siehe Erörterungen zum Problem der Virus-Sichtbarmachung: Frosch, P./ Dahmen, H.: Die Entdeckung des Maul- und Klauenseucheerregers. Bericht über die Sitzung der Mikrobiologischen Gesellschaft am 7. April 1924. - In: Berliner tierärztliche Wochenschrift (Berlin). 40(1924)15, 185; Frosch, P.: Der Erreger der Maul- und Klauenseuche. - In: Berliner tierärztliche Wochenschrift (Berlin). 40(1924)27, 341-343; Pfeiler/ Simons: Über die physikalischen Grenzen objektähnlicher Abbildung von filtrierbaren Virusarten und anderen Objekten durch ultraviolettes Licht (U.V.-Licht) und die Verwertung der Photographie im U.V.-Licht überhaupt. A.a.O., S.255 f.

ner ist als die, die das gefärbte Präparat vorgibt. Aber auch gegen die Vorstellung, dass es sich bei den mittels fraktionierter Zentrifugation gewonnenen Rous-Agenskörperchen um kleinste maligne abgewandelte Mitochondrien oder eine frühe granuläre Entwicklungsstufe derselben handele, konnte eingewandt werden, dass vielleicht außer den Mitochondrien noch eine andere korpuskuläre und womöglich doch von außen eingedrungene Komponente in der gereinigten Fraktion enthalten sei, der die eigentliche tumorproduzierende Wirkung ausschließlich zukomme, während die gleichzeitig anwesenden kleinsten Mitochondrien bloß eine Verunreinigung darstellten. Ein solcher Einwand gegen die Annahme der Mitochondriennatur der Rous-Agenskörperchen ließ sich seinerzeit nicht so ohne weiteres entkräften, wie Graffi einräumen mußte.¹⁸⁰

Bei Untersuchungen von Tieren ermittelte gewebliche und zelluläre Veränderungen, die nach dem Urteil der Untersucher auf ein histologisches Karzinomspezifikum hindeuten würden, konnten, wie Kritiker einwandten, nicht sicher von postmortalen Veränderungen unterschieden werden, die sich nach Tötung der Versuchstiere einstellten, Veränderungen, die sich als trübe Schwellung, als blasige Entartung u.a.m. äußerten. So monierten Druckrey et al. die Durchführung von Untersuchungen an Mäusen, bei denen die Sektion nicht schnell genug nach der Tötung erfolgte und schon nach 20 bis 30 Minuten nach dem Tode postmortale Veränderungen eintraten, beispielsweise Veränderungen an den Hauptstückepithelien der Niere. Auch die Todesart (Tötung durch Leuchtgas) brachte es mit sich, dass häufig bei Versuchs- und Kontrolltieren gewisse Veränderungen eintraten, so „gewisse Leberveränderungen ... , nämlich kernnahe Vacuolen in den Leberzellen und eine Abhebung der Capillaren von den Zellbalken in den inneren Läppchenschichten.“¹⁸¹ Die frische Nieren- und Leberschädigung würde „auf den operativen Eingriff als solchen und auf die dadurch gesetzten Durchblutungsstörungen“ zurückgehen.¹⁸²

Argwohn gegenüber Tierexperimenten konnte immer wieder dadurch geweckt werden, dass man die Kenntnisse des Experimentators zur Spontanpathologie der betreffenden Tierart für unzureichend erklärte. „Zu welchen Folgen die Mißachtung dieser Voraussetzung führt, zeigen“, so Teutschlaender in einem 1936 geschriebenen Aufsatz, „die peinlichen Erfahrungen mancher Forscher, die sich sagen lassen mußten, dass ihre angeblichen Erfolge zum Teil ganz gewöhnliche Spontanveränderungen der betreffenden Tierart darstellen, dass ihre Experimente am laufenden Band ganz überflüssige Schädigungen oder Belästigungen der Versuchstiere waren.“ Um schwere Irrtümer zu vermeiden, sei es für den Krebsforscher nicht nur wichtig, vor Beginn eines Versuches jedes Tier möglichst genau zu untersuchen und jede krankhafte Erscheinung zu protokollieren, sondern auch zu wissen, welche Blastome bei der Tierart, mit welcher er experimentieren wolle, häufiger vorkämen. „So wird man z.B. zur Erzeugung von Lungentumoren die Maus, die spontan häufig an solchen erkrankt, und die Ratte, deren Bronchopneumonie mißdeutet werden kann, nicht empfehlen können.“¹⁸³

Einige Forscher meinten, dass die zum Vergleich von normalen mit Krebszellen gebildeten Zelllinien prädisponiert seien für Malignität. Sie seien bereits partiell „transformiert“, wenn sie auf

¹⁸⁰ Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O., S.522.

¹⁸¹ Druckrey, H./Altmann, H.-W./Schmähl, W.: Der Gewebstoffwechsel als innere Krankheitsursache für die Krebsentstehung. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1939)6, 601-614, S.607.

¹⁸² Ebenda, S.609.

¹⁸³ Teutschlaender, O.: Neue Beiträge zur vergleichenden Onkologie. I. Eigenartige Gewächse. Der Hornstrahlentumor und das Kalkbeincarcinom. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 44(1936), 281-295, S.281

Tiere übertragen würden, wo sie im Vermehrungsprozeß zu hoher Dichte gelangten, so dass es nicht überrasche, dass sie oft Tumoren bildeten. Die Zellen in den besagten Linien alterten nicht, was sie von normalen lebenden Zellen unterscheidet, die unvermeidlich absterben. Es gab auch die Vorstellung, dass eine Tumorübertragung über Artgrenzen hinweg nur dem Umstand zu verdanken sei, dass man sie durch zellfreie Filtrate zuwege gebracht hätte. Tumolviren wären also nur Laborartefakte. Ein spontaner Tumor von Hühnern beispielsweise – das Rous-Sarkom – konnte zuerst nur zwischen eng verwandten Hühnern übertragen werden, und nun war eine Übertragung sogar zwischen verschiedenen Spezies möglich.

Es zeigt sich, dass das, was man dank der Entwicklung verschiedener Techniken wahrnehmen konnte, keinesfalls die Gegensätze in den Auffassungen der Krebsforscher über die Verursachung der Geschwülste hinfällig machte. Auch die Auseinandersetzungen um die Natur des Geschwulstvirus wurden nicht durch empirische Fortschritte beigelegt. Zur Verteidigung des Konzeptes, dass Viren endogen entstünden, wurden häufig Befunde mit der Behauptung vorgeführt, dass man bei Organismen, die gegen exogene Infektionen geschützt worden und damit auch in allen Teilen frei von Virus gewesen seien, zumeist nach Ablauf einiger Wochen dann doch reichlich Virus nachweisen konnte. Aussagen darüber, dass mittels Zentrifugation aus infektiösem Saft des Rous-Sarkoms gewonnene Viruselemente untereinander von gleicher Größe seien und sich in gefärbten Präparaten des ausgeschleuderten Bodensatzes als Körnchen zeigten, wurden u.a. mit dem Argument in Zweifel gezogen, dass der Umstand, dass sämtliche Teilchen untereinander annähernd gleich groß sind, eine natürliche Folge der Technik des fraktionierten Zentrifugierens sei. Dass die unterstellte morphologische Homogenität der Viruselemente mit den Zentrifugierungsversuchen erzeugt worden wäre, wurde zum Beispiel mit folgenden Argumenten begründet: Man könne aus normalen Gewebsextrakten durch Ausschleudern (15000 Umdrehungen pro Minute) winzige Körperchen von gleicher Größe erhalten, die in jeder Hinsicht den Körperchen glichen, die man mit derselben Technik aus einem zellfreien Geschwulstsaft (Rous-Sarkom) gewinne. Oder man sagte, diese Körperchen, denen eine spezifische Viruswirkung zugeschrieben wurde, unterschieden sich in keiner Weise von anderen verunreinigenden Partikeln gleicher Dimension.¹⁸⁴

Es wären weitere Techniken nötig gewesen zur Prüfung, ob die verwendeten Verfahren tatsächlich das erfaßt hatten, was sie erfassen sollten, weitere Techniken, deren Einsatz aber – im Lichte der vom Anwender gewählten konzeptionellen Voraussetzungen - ebenfalls als problematisch beurteilt werden konnte usw. Gye sah keine Möglichkeit, den Graben zwischen dem zell- und dem infektionstheoretischen Ansatz irgendwie zu überbrücken. „... Opinion against a microbic cause of tumours is strong and few are prepared to accept for tumours conclusions which, on similar evidence, are unquestioned in other fields of medicine“, wie Gye schon bald nach seinen aufsehenerregenden Arbeiten feststellen mußte.¹⁸⁵ Und in einem Anfang der 30er Jahre gemeinsam mit Purdy geschriebenen Aufsatz heißt es: „The one, which is inseparable from the cell theory, assumes that the cause of cancer is something which is operative only at the time when the primary cells of a cancer take on their malignant qualities, the disease afterwards progressing in dependently; the other assumes that cancer is due to the continuous action of some persisting cause, such for example as a living virus. It will be seen that the two

¹⁸⁴ Siehe Fraenkel, E.M./ Mawson, C.A.: Further studies of the agent of the Rous fowl sarcoma. A. Ultracentrifugation experiments; B. Experiments with the lipid fraction. - In: British Journal of Experimental Pathology (London). 18(1937)6, 454-460.

¹⁸⁵ Gye, W.E.: The Lloyd Roberts memorial lecture on the cancer problem. - In: The Lancet (London). 2(1926), 989-995, S.991.

theories are mutually incompatible.“¹⁸⁶

Die Behauptung, durch Behandlung von Gewebskulturen mit bestimmten Chemikalien oder mit Strahlen habe man ein filtrables, tumorbewirkendes Virus erzeugt, wurde natürlich von jenen Forschern, die ein lebendes Agens als ätiologische Ursache der zellfrei übertragbaren Tumoren betrachteten, nicht akzeptiert. Dieser Haltung kam auch entgegen, dass die Studien von Chemikalien, die auf krebserregende Wirkungen in Versuchstieren und Zellkulturen hin untersucht worden waren, gewisse Schwächen zeigten. Man hatte vermutet, dass all diesen Stoffen etwas Gemeinsames zukomme. Doch obwohl viele Stoffe untersucht worden waren, es konnte keine gemeinsame chemische Struktur aufgedeckt werden. Außer mit dem Problem, dass man es mit ganz verschiedenen Chemikalien zu tun hatte, die Tumoren induzieren konnten, mußte man sich auch mit der Heterogenität der Wirkungen auf Gewebe sowohl durch Chemikalien als auch Strahlung auseinandersetzen. Es gab einen enttäuschenden Mangel an Kohärenz auf diesem Gebiet der Krebsforschung. Die Reaktion auf Krebserreger schien keinen Regeln zu gehorchen. Eine Spezies war sensitiv bezüglich eines Karzinoms, aber eine andere nicht.

Gegen das Konzept der endogenen Virusbildung ließ sich auch ins Feld führen, dass exogene Infektionen wegen technischer Unzulänglichkeiten bei den angestellten Versuchen gar nicht völlig auszuschließen seien und dass man mit Laboratoriumsinfektionen rechnen müsse.¹⁸⁷ Es gab genügend Verdachtsgründe dafür, dass das Virus schon von Anfang an in den Kulturen vorhanden gewesen war, wenn auch in so schwachen Konzentrationen, dass es sich einer Identifikation entzogen hatte.¹⁸⁸ Zur Stärkung der These, dass das lebende Agens bereits im Ausgangsmaterial enthalten sei, wurde die Vorstellung entwickelt, dass mittels solcher Stoffe wie Teer, Arsen, Paraffin, Röntgenstrahlen usw. nur eine *latente* Infektion durch ein (lebendes) Virus aktiviert werde. So äußerte Andrewes 1934 mit Blick auf das Rous-Sarkom die Überzeugung, dass die äußeren Reize auf ein vom Virus bereits befallenes Gewebe träfen. In den Zellen aller oder zumindest der meisten Hühner würde das Virus schon von Anbeginn als harmloser Symbiont vorhanden sein. Ähnlich lägen die Verhältnisse bei der Hühnerleukämie und beim Shopeschen Kaninchenpapillom. Auch die Entstehung mancher gutartiger Mäusebrustdrüsenkrebsse könne man auf eine Ansteckung zurückführen, die bereits in der Jugend der Tiere stattgefunden habe. Das sogenannte karzinogene Agens würde lediglich zu einer Störung des Zell-Virus-Gleichgewichtes führen. Der unspezifische Eingriff mache die Zelle nur für die pathogene Auswirkung des Virus empfänglich, er störe das symbiotische Gleichgewicht, schaffe bloß die Disposition für eine Virulenzentfaltung des bereits vorhandenen „indigenen“ Virus.¹⁸⁹ Dies impliziert, dass es, wenn Teer, Röntgenstrahlen oder andere reizende Agenzien

¹⁸⁶ Gye, W.E./ Purdy, W.J.: The Cause of Cancer. London: Cassell 1931. S.501; zitiert nach Helvoort, T. van: The Construction of Bacteriophage as Bacterial Virus: Linking Endogenous and Exogenous Thought Styles. - In: Journal of the History of Biology (Dordrecht et al.). 27(1994)1, 91-139, S.138.

¹⁸⁷ Siehe Seiffert: Virus und Viruskrankheiten bei Menschen, Tieren und Pflanzen. Biologische Einführung in die allgemeinen Forschungsergebnisse, praktischen Anwendungen und Arbeitsmethoden. A.a.O., S.9.

¹⁸⁸ Siehe Smith, K.M.: Some aspects of the plant virus problem. - In: Smithsonian Report (Washington, D.C.). 31(1936), 345-352.

¹⁸⁹ Andrewes, C.H.: Viruses in relation to the aetiology of tumours. - In: The Lancet (London). 2(1934), 63-69 und 117-124. Andrewes verwies auch darauf, dass man bei vielen Hühnern neutralisierende Antikörper gegen das Rous-Sarkomvirus gefunden habe, ohne dass sie selbst Tumoren bekämen, was auf einen Kontakt bzw. eine latente Infektion der Tiere mit einem Virus hinweise, das serologisch (immunochemisch) mit dem Rous-Sarkomvirus verwandt sei. Ebenda; siehe auch derselbe: Latent virus infections and their possible relevance to the cancer problem. - In: Proceedings of the Royal Society of Medicine (London). 33(1939), 75-86; derselbe: Further serological studies on fowl-tumor viruses. - In: Journal of Pathology and Bacteriology (Edinburgh). 37(1933), 27-44.

einwirken, eigentlich gar keiner exogenen Infektion von *einzelnen* Organismen bedarf, damit dieselben erkranken, auszugehen ist vielmehr von einer allgemein verbreiteten (ubiquitären) Infektion der Individuen tumorempfänglicher *Spezies*. Die Infektion sitzt in den Zellen, gekennzeichnet durch eine Symbiose zwischen Virus und Wirtszelle.¹⁹⁰ Demnach könnte Krebs experimentell gar nicht erzeugt werden, vielmehr würde nur durch irgendeinen Reiz eine schon vorher vorhandene Tumoranlage zu bösartigem Wachstum veranlaßt werden. Der Streit um die Natur des Geschwulstvirus präsentierte sich nun als Auseinandersetzung darum, ob ein Eingriff geschilderter Art eine latente Infektion aktiviert oder die Bildung eines krankmachenden chemischen Stoffes im Wirtsorganismus bewirkt.¹⁹¹ Die Annahme einer latenten Zellinfektion der Spezies Huhn mit dem Tumovirus wurde von Anhängern der Gegenpartei als bloße Spekulation abgetan, mit der das Konzept eines exogenen Krebsvirus verteidigt werden sollte.¹⁹²

Für das infektionstheoretisch annehmbare Verständnis der Erkrankung als einer Folge intrazellulären Eindringens eines parasitischen Erregers sprach ja auch - wie oben bereits erwähnt -, dass das Agens zu unverminderter Vermehrung fähig war. Bei einem chemischen Stoff hätte sich mit der Verdünnung des Geschwulstmaterials eine fortschreitende Abschwächung einstellen müssen. Es war ja kein Beispiel dafür bekannt, dass sich eine chemische Substanz im Organismus vermehrt. Dass sich das Virus *autokatalytisch* vermehrte, ließ sich durchaus in Frage stellen. „Will man im Virus eine unbelebte Eiweißmolekel sehen, so zieht man sich zur Erklärung der doch als Lebensäußerung imponierenden Vermehrungsfähigkeit gerne auf das Schlagwort ‚Autokatalyse‘ zurück“, so Staudinger 1947. „Das Virus sei ein Ferment, so sagt man, das in der Wirtszelle die Bildung seiner selbst anregt, also katalysiert. Als Modell wird die Tatsache herangezogen, dass Pepsin aus Pepsinogen, also einer Vorstufe von Pepsin, die Bildung von Pepsin zu katalysieren vermag. Allein diese Anschauung ist nicht haltbar, wenn wir uns vor Augen führen, dass ein und derselbe Wirt von zahlreichen verschiedenen Virusarten befallen werden kann, dass andererseits ein und dasselbe Virus sich in zahlreichen, im natürlichen System der Organismen oft sehr weit auseinanderliegenden Wirten vermehren kann. Es ist nicht denkbar, dass in einem Wirt alle zur autokatalytischen Umwandlung geeigneten Vorstufen für die verschiedensten Virusarten vorhanden sein sollen.“ Es „ist ... nicht so, dass etwa Schweinepepsin aus Hühnerpepsinogen die Bildung von Schweinepepsin anzuregen vermag, sondern aus Hühnerpepsinogen entsteht auch unter der Einwirkung eines fremden Pepsins immer nur Hühnerpepsin. TM-Virus aber bildet aus Tabak, Tomaten, Kartoffeln, Bohnen immer nur wieder das TM-Virus.“¹⁹³

¹⁹⁰ Nach Peacock entstehen die induzierten Hühnersarkome in der Regel am Orte der Einwirkung des reizenden Agens. Peacock, P.R.: Production of tumours in the fowl by carcinogenic agents: (1) tar; (2) 1:2:5:6 dibenzanthracen-lard. - In: Journal of Pathology and Bacteriology (Edinburgh). 36(1933), 141-152, S.141.

Nach einer Entgegnung von Andrewes, war dies in den Versuchen nicht immer der Fall, so dass bezweifelt werden konnte, ob Teerung und Sarkombildung in diesen Experimenten „kausal koordiniert“ waren. Andrewes: Viruses in relation to the aetiology of tumours. A.a.O., S.63 und 117. Hinweis aus: Doerr: Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. A.a.O., S.57; siehe auch McIntosh: On the nature of the tumours induced in fowls by injections of tar. A.a.O., S.422.

¹⁹¹ Siehe Fust: Die unspezifische Provokation manifester Virusinfektionen. A.a.O., S.202 f. Der Begriff der latenten Virusinfektion wurde ursprünglich zur Erklärung des Problems geprägt, dass man das „Virus“ oftmals nicht wiederzuerlangen vermochte. Das „Verschwinden“ eines Tumovirus wurde bis zu den 50er Jahren als eine mysteriöse Erscheinung gesehen, hinter der ein unbekannter Mechanismus wirkte. Das Konzept der viralen Latenz steht in einem Entwicklungszusammenhang mit dem Begriff des „Provirus“. Siehe Andrewes: Latent virus infections and their possible relevance to the cancer problem. A.a.O., S.83 ff.

¹⁹² Siehe Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O., S.535 f.; Doerr: Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. A.a.O., S.56 f.

¹⁹³ Staudinger. H.: Zum Stand der Virusforschung. - In: Universitas. Zeitschrift für Wissenschaft, Kunst und Literatur

Zudem konnte darauf verwiesen werden, dass das Agens nur bis zu gewissen Grenzen filtrierbar war und durch die feinsten Filterporen nicht mehr hindurchgeht.¹⁹⁴ Es ließ sich auch die Bodensatzbildung mittels Zentrifugation anführen. All dies konnte als Ausdruck einer korpuskulären Natur des Agens gelesen werden. Und man konnte davon ausgehen, dass Metastasen nur dann entstehen, wenn die an andere Stellen verschleppten Geschwulstzellen einen Parasiten in sich bergen, der dieselben zur schrankenlosen Wucherung anregt. Dass sich das geschwulsterregende Agens beispielsweise beim Hühnersarkom nicht nur im Primärtumor, sondern auch in den Metastasen fand, deutete darauf hin, dass es sich vermehrte. Für die Belebtheit des Agens im Filtrat sprach u.a. auch, dass der Zusatz von Chloroform, das Lebewesen abträglich ist, deutlich die Virulenz des Virus beeinträchtigte bzw. gänzlich aufhob, so dass es nicht mehr tumorbildend wirkte. Doch die Filtrierbarkeit erschwerte es auch, diese Sichtweise beizubehalten. Die Partikel schienen viel zu klein zu sein, um das „Raumbedürfnis des Eiweißes“ zu befriedigen, ohne das an Leben nicht zu denken war.¹⁹⁵ Es gelang überdies nicht, spezifische Krebsreger nach Maßgabe der Kochschen Postulate¹⁹⁶ nachzuweisen.

Zur Behauptung der Annahme, dass das Virus ein selbständiger, ein von außen auf Zellen wirkender, lebender Erreger sei, wurden immer wieder Versuche mit dem Ziel angestellt, nachzuweisen, dass die Infektiosität nicht streng auf eine Spezies (erforscht wurde dies seinerzeit vor allem im Hinblick auf Vogelarten) beschränkt ist. Fujinami berichtete 1929, dass sich nachweisen lasse, dass das Myxosarkom des Huhns auf die Ente übertragbar sei¹⁹⁷, und Gye behauptete in den frühen 30er Jahren, dass er dieses Hühnersarkom Fujinamis durch zellfreie Filtrate von Ente zu Ente fortgezüchtet habe.¹⁹⁸ Andrewes teilte im etwa gleichen Zeitraum mit, dass das Rous-Sarkom bei Fasanen, mit längeren Passagen von Fasan zu Fasan, fortgezüchtet werden könne, ob man es nun durch Tumorzellen-Emulsionen oder durch zellfreie Filtrate weiterzüchte. 1911 war sogar schon gemeldet worden, daß mit Tonfilterfiltrat von menschlichen Karzinomen Karzinome vom Bau des Ausgangstumors bei Mäusen hätten erzielt werden können.¹⁹⁹

Es hätte ja das Konzept wesentlich gestützt, wenn man die Existenz eines *ubiquitären* Krebsvirus hätte belegen können. Teutschlaender sah in dem Versuch, die Existenz eines ubiquitären Tumovirus nachzuweisen, den „beste(n) Beweis für die Schwäche der Infektionslehre. Diese Verlegenheitshypothese scheint uns um so absurder, als wir sie überhaupt nicht nötig haben, wenn wir das spezifische Moment der Krebsentstehung nicht in einem von außen kommenden, sondern in einem im betroffenen Körper selbst gelegenen spezifischen Faktor sehen, der in

(Stuttgart). 2(1947)9, 1069-1076, S.1073..

¹⁹⁴ Siehe Lewin: Invisibles Virus und maligne Geschwülste. A.a.O., S.463.

¹⁹⁵ Errera, L.: Sur la limite de petitesse des organismes. - In: Recueil de l'Institute botanique Léo Errera (Paris). 6(1903), 73-82, S.73 Fujinami, A. - In: Transactions of the Japanese Pathological Society (Tokio). 19(1929), S.646; Hinweis aus: Andrewes /Burnet: Über die Natur der filtrierbaren Vira. A.a.O., S.173 (ohne Titelangabe).

¹⁹⁶ Koch, R.: Zur Untersuchung von pathogenen Organismen. - In: Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte (Berlin). Bd.I, 1881, 1-48; derselbe: Ueber bakteriologische Forschung. - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 16(1890), 756-757.

¹⁹⁷ Fujinami, A. - In: Transactions of the Japanese Pathological Society (Tokio). 19(1929), S.646; Hinweis aus: Andrewes /Burnet: Über die Natur der filtrierbaren Vira. A.a.O., S.173 (ohne Titelangabe).

¹⁹⁸ Gye, W.E.: The propagation of Fujinami's fowl myxosarcoma in ducklings. - In: British Journal of Experimental Pathology (London). 13(1932), 458-460, S.458.

¹⁹⁹ Hinweis aus: Gargano, C.: Verpflanzung von epithelialen Tumoren an der Maus und Umwandlung in Sarkome. - In: Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten (Jena). Bd.59, 1911, Orig., 35-47, S.35 (ohne Quellenangabe).

jedem Organismus bereits in irgendeiner Form vorhanden ist oder gebildet werden kann.“²⁰⁰ Nach der parasitären Theorie mußte man sich eine fortschreitende Infektion neuer Zellen vorstellen. Hier kam aber, so die Auffassung von Opponenten, die schwierige Frage auf, warum die parasitäre Invasion in jedem Einzelfall gesetzmäßig nur Zellen derselben Art betreffe, andere Körperzellen aber verschone. Diesem Konzept ließ sich „besonders aus der Beobachtung ein Strick“ drehen, „dass auch solche Epithelien, die selbst häufig genug Ausgangspunkt primärer Karzinome sind, sich nicht an der malignen Degeneration beteiligen, sobald sie in sekundäre Berührung mit Karzinomzellen geraten. Mancher glaubte die Parasitenlehre hierbei in dem Dilemma zu sehen, dass sie eventuell für jede bösartige Geschwulstart, ja selbst für jede einzelne Karzinomart besondere Parasiten voraussetzen müsse“, wie Benda 1905 ausführte.²⁰¹ Auf Skepsis war auch die weiter oben wiedergegebene Behauptung Gyes gestoßen, dass er mit Mischungen von kultiviertem Virus, gewonnen aus Ratten- und Mäusetumoren, und dem wirksamen chemischen Faktor von Hühnertumoren bei Hühnern Tumoren vom Typus der Hühnersarkome hervorgerufen habe, woraus sich folgern ließ, dass das gleiche Virus in allen übrigen Tumoren vorhanden, die wirksame chemische Substanz jedoch spezifisch für jede Tier- und für jede Tumorart ist. Die Gyesche Annahme sahen Forscher wie zum Beispiel Fuchs nur „als letzte Bemühung ..., die ‚Idee des Virus‘ aufrechtzuerhalten.“²⁰² Den indirekten Beweis für die Existenz eines ubiquitären Virus, die Erzeugung des Hühnersarkoms durch das aus Ratten- und Mäusekrebs gewonnene Virus bei Hühnern, hielt u.a. Lewin nicht für schlüssig, weil sich Versuchsfehler in die experimentellen Abläufe eingeschlichen haben könnten. „Noch nicht erwiesen ist, dass wirklich alle malignen Tumoren parasitären Ursprungs sind und dass alle Tumoren durch das gleiche Virus entstehen.“²⁰³

Wie sich das Verständnis der Natur des „Geschwulstvirus“ im Lichte der Vererbungsfor-
schung und der organischen Chemie entwickelte

„Die Krebsforschung bedient sich heute“, so Haagen 1936, „soweit sie experimenteller Natur ist ..., fast aller wissenschaftlichen Disziplinen, um der Lösung des Krebsproblems, unter dem man ja wohl schlechthin die Ursache des Krebses versteht, näher zu kommen. Die bisher gewonnenen Erfahrungen weisen darauf hin, dass es in der Tat wohl aussichtslos zu sein scheint, die Ursache des Krebses durch Einschlagen nur eines Weges ... finden zu wollen.“²⁰⁴ Als besonders bedeutsam für die Entwicklung der Geschwulstforschung erwies sich die Genetik.

„Die Heranziehung der Ergebnisse der Erbforschung lag nahe“, so Henschke 1944, „da sich die bei der Umwandlung gewonnenen neuen Eigenschaften der Geschwulstzellen auch auf alle ihre Nachkommen übertragen und da diese Eigenschaften auch in Metastasen und Impftumoren streng beibehalten werden. Es muß sich also bei der Umwandlung der Somazelle zur Geschwulstzelle um eine Änderung des Erbgutes der Zelle handeln.“²⁰⁵ Etliche Virusforscher hatten dem Virus eine Ähnlichkeit mit dem Gen zugeschrieben. Viren konnte man als genähnliche Entitäten betrachten, einst aus normalen Genen hervorgegangen durch eine abnorme Transfor-

²⁰⁰ Teutschlaender: Infektion und Krebs. A.a.O., S.247

²⁰¹ Benda: Referat. A.a.O., S.583.

²⁰² Fuchs: Die Bedeutung der „CaR“ für das Krebsproblem und andere Forschungsgebiete. A.a.O., S.392.

²⁰³ Lewin: Invisibles Virus und maligne Geschwülste. A.a.O., S.470.

²⁰⁴ Haagen, E.: Das Krebsproblem. – In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 62(1936)49, 1997-2001, S.1998.

²⁰⁵ Henschke, U.: Über Geschwulsttheorien und die Möglichkeit der Entstehung der Geschwulstzelle durch Spontanmutation. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 54(1944)1, 11-25, S.13.

mation oder Mutation, die in ihrer neuen Form innerhalb der lebenden Zellen fortbeständen. Solche mutierten („vagabundierenden“) Gene würden eine normale Zelle, wenn sie in sie eindringen, mit einer neuen Eigenschaft ausstatten, die für sie schädlich sein könne. Damit schien sich das Konzept weiter ausbauen zu lassen, wonach man sich das Agens als Zellprodukt vorstellen sollte, das als chemischer Stoff die Fähigkeit der Zellvermehrung beeinflussen würde.

Dass das Virus womöglich dem Gen gleichkommt, wurde aus Entwicklungen der Vererbungs-forschung hergeleitet: Man konnte davon ausgehen, dass jedem Gen ein winziges Stoffteilchen als materielles Substrat der betreffenden Erbanlage entspricht und dass diese Teilchen in den Chromosomen fadenförmig aneinandergereiht sind. Kennt man die Masse der Chromosomen und die Zahl der in ihnen angesiedelten mendelnden Erbfaktoren, so läßt sich der Raum, den jedes Gen für sich in Anspruch nimmt bzw. dessen Teilchengröße kalkulieren. An geeigneten Objekten (Gameten von *Drosophila melanogaster*) wurden Anfang der 30er Jahre auf diesem Wege Durchmesser des Genvolumens ermittelt, die den Dimensionen der kleinsten bis mittelgroßen Viruselemente entsprachen. Die Virusmoleküle und die Gene erwiesen sich also, soweit man schon über den Aufbau der als Gene bezeichneten Strukturen im Chromosom urteilen konnte, von gleicher Größenordnung. Hier wie dort hatte man Strukturen ermittelt, die sich identisch zu reproduzieren vermögen. Die Gene konnten unter artifiziellen Bedingungen (beispielsweise durch Röntgenbestrahlung) zur Variation veranlaßt werden, so wie sie auch spontan variieren (Mutation). Und in physiologischer Hinsicht zeigte das Wachstum der Gene in den Zellen als Vermehrung individueller Einheiten eine Ähnlichkeit mit der Virusvermehrung. Und dass die Viren ebenso wie die Gene im Organismus „eine Reaktionskette einzuleiten vermögen, an deren Ende ein manifest gewordenes Merkmal, eben das Symptom, steht“²⁰⁶, bot einen weiteren aufschlußreichen Berührungspunkt. Dass die Gene im Verlaufe der Vermehrung - beurteilt nach ihrer phänotypischen Auswirkung - eine erhebliche Zähigkeit in der Bewahrung ihrer Eigenschaften bekundeten, kombiniert mit einem gewissen Grad von Veränderlichkeit, wie er in den spontanen und experimentell induzierten Mutationen zum Ausdruck kommt, half Virusforschern, sich den Zusammenhang zwischen konstanten Eigenschaften des Virus und der Stabilität bzw. Veränderlichkeit der Symptome verständlich zu machen.²⁰⁷

Eines der vorherrschenden Themen war die Idee, dass durch pathologische Zellteilungen Zellen entstehen können, die weiter lebens- und vermehrungsfähig sind und die Eigenschaften besitzen, die sich an Tumorzellen beobachten lassen. Es wurde für möglich gehalten, dass ein Faktor im Zellinnern existiert, der an der Tumorbildung wesentlich beteiligt ist. Anfang dieses Jahrhunderts wurde dieser Faktor noch „Chromosom“ genannt (bei der Kernteilung beobachtete Strukturen). Krebs wurde als etwas interpretiert, das von mißgebildeten Chromosomen im Zellkern abhängig sei. Im einzelnen besagt dieser Ansatz etwa folgendes: Durch chronische Reizung wird eine bestimmte Änderung im Chromosomengehalt der Zellen hervorgerufen, was

²⁰⁶ Kausche, G.A.: Untersuchungen zum Problem der biologischen Charakterisierung phytopathogener Virusproteine. - In: Archiv für die gesamte Virusforschung. Hrsg. v. R.Doerr, Band I, Heft 3. Wien: Julius Springer 1940, 362-372, S.362. „Für die Virusforschung ergeben sich viele Berührungspunkte mit den die mikrophysikalischen Steuerungsorgane der Zelle betreffenden Untersuchungen aus der schon oft betonten Ähnlichkeit zwischen Genen und Viruselementen. Die Erforschung der Gene hat aus den Resultaten der Virusforschung viel zu lernen; und umgekehrt können die Methoden und Ergebnisse der Genforschung mancherlei Anregungen für die Virusforschung bieten“, so Jordan 1939. Jordan: Die Stellung der Quantenphysik zu den aktuellen Problemen der Biologie. A.a.O., S.12; siehe auch derselbe: Über die Spezifität von Antikörpern, Fermenten, Viren, Genen. - In: Die Naturwissenschaften (Berlin). 29(1941), 89-100.

²⁰⁷ „Die Mutationen der Viren manifestieren sich in veränderten Krankheitssymptomen.“ Melchers, G.: Warum interessiert den Biologen das Tabakmosaikvirus? - In: Jahrbuch 1960 der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. (Tübingen). 1960, 85-113, S.97.

die abnorme Wucherung, die Emanzipierung der Geschwulstzellen von den übrigen Körperzellen, die Änderung der Zellfunktion, die Vererbung der neuen Eigenschaften auf alle aus solchen Zellen neu entstandenen Zellen erklären soll.

Schon frühere Beobachtungen hatten die Varianz der Chromosomenzahlen in Tumorzellen, die man während der Zellteilung nachweisen konnte, aufgezeigt. Von Klebs wurde vielleicht erstmalig ein von normalen Verhältnissen abweichender Chromatingehalt als ein besonders wichtiger Bestandteil dessen gesehen, worin die biologischen Eigenschaften der Krebszelle bestehen sollten. Es müsse, wie er in einem 1890 erschienenen Aufsatz zum Ausdruck bringt, von einer ungleichen Chromatinsubstanz-Verteilung gesprochen werden, die sich besonders bei der unvollkommenen Teilung dokumentiere und in den verschiedenen Teilen unabhängig voneinander verlaufen könne, so dass gar nicht selten sehr chromatinreiche neben chromatinarmen Teilstücken in derselben Zelle gefunden würden. „Als Abweichung von den normalen Verhältnissen der Mitose kann ... die Grösse, theilweise auch der Chromatinreichtum einzelner dieser Bildungen bezeichnet werden.“²⁰⁸ Dass Krebs mit Mitosestörungen einhergehen könnte, wurde u.a. auch von Beneke (1905) erörtert: Mikroskopisch werde die Wachstumssteigerung, wodurch sich Krebs als eine Störung des Zellenlebens darbiere, erwiesen „durch die relative Vergrößerung des Protoplasmas, vor allem aber durch die gesteigerten Wachstums- und Teilungsvorgänge an den Kernen, ihre Hyperchromasie und ihre gehäuften Mitosen und Amitosen ... ; als besonderer Effekt der Überstürzung aller einschlägigen Vorgänge dürfen die Mehrteilungen und die asymmetrischen Teilungen angesehen werden.“²⁰⁹

Es folgten Debatten um die sogenannte somatische Mutationstheorie, die für die Krebsforschung der 20er Jahre von besonderem Gewicht war.²¹⁰ Diese Theorie versprach eine Klärung des zuvor ungelösten Problems, worin die grundlegende Änderung des Zellcharakters besteht, die die normale Somazelle in eine Geschwulstzelle verwandelt, was der Grund dafür ist, dass die Körperzellen beim Übergang in Krebszellen, „- offenkundig schlagartig - ihren Zellcharakter ändern“, wie Bauer 1943 in einem Rückblick darlegt.²¹¹ Ihre ursprüngliche Fassung zur Interpretation des Krebses wird meist mit den Namen Boveri und Murray in Verbindung gebracht.²¹² 1908 beschrieb Murray die Krebsentstehung wie folgt: Die Existenz solcher Tumo-

²⁰⁸ Klebs, E.: I. Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung. – In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 16(1890)32, 709-714, S.711.

²⁰⁹ Beneke: Ueber physiologisches und pathologisches Wachstum. A.a.O., S.1186.

²¹⁰ Henschke: Über Geschwulsttheorien und die Möglichkeit der Entstehung der Geschwulstzelle durch Spontanmutation. A.a.O., S.14 f.; siehe auch Strong, L.C.: Krebs durch Mutation. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1949)3, 258-273; Rajewsky, B.: Zur Mutationstheorie der Krebsentstehung. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1949)3, 274-284; Michaelis, P.: Zur Theorie der Krebsentstehung. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1949)2, 165-170; Nothdurft, H.: Zur Theorie der primären Geschwulstursachen. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1949)3, 176-204, S.179 ff.

²¹¹ Bauer: Die Mutationstheorie der Krebsentstehung im Lichte ihrer physikalischen und chemischen Beweismittel. A.a.O., S.681; siehe auch derselbe: Mutationstheorie der Geschwulstentstehung: Übergang von Körperzellen in Geschwulstzellen durch Gen-Änderung. Berlin: Springer 1928.

²¹² Den Ausdruck „somatische Mutation“ hatte es schon während des ersten Weltkrieges gegeben, und er wurde in dieser Zeit von mehreren Forschern ziemlich gleichzeitig zur Erklärung der Tumorentstehung verwendet. Die Idee hatte aber zunächst keine zentrale Bedeutung und trat in der Literatur sehr verstreut auf. Erst knapp 2 Jahrzehnte nach der 1901 von de Vries aufgestellten Mutationstheorie zur Erklärung von Erbgutveränderungen bei Pflanzen und Tieren änderte sich dies. Ihren eigentlichen Platz in der Krebsforschung gewann die Idee erst in den späten 20er Jahren, was u.a. K.H. Bauer zu verdanken ist. Ausgangspunkt seiner Vorstellungen zur Geschwulstentstehung war die Mullersche Entdeckung, dass sich Mutationen in Keimzellen durch Röntgenstrahlen experimentell hervorrufen lassen, die gleichen Röntgenstrahlen, die in Körperzellen Krebs erzeugen. Daraus folgerte er, „dass mutierte Gene (in Körperzellen) als die letzten stofflichen Träger der Geschwulsteigenschaften anzusehen sind.“ Bauer: Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Übergang von Körperzellen in Geschwulstzellen durch Gen-Änderung. A.a.O., S.16. „Was die Mutationstheorie selbst anbelangt, so darf ich ... darauf hinweisen, dass ich bereits 1924 die Auffassung der somatischen Mutation als Grundlage der Krebsentstehung vertreten ... habe. Nachdem die ersten experimentellen Mutationen durch

ren, deren biologische Merkmale über lange Perioden der Vermehrung beibehalten würden, zeige, dass die Zellumwandlung, die das Krebswachstum auslöse, in verschiedenen Graden vor sich gehen könne. Die Eigenschaft, welche die Zellen zu diesem Zeitpunkt erhielten, färbe dauernd ihr ganzes biologisches Verhalten, wenn sie auch bei den Nachkommen viele histologische Varianten zulasse. Diese biologische Veränderung sei derart, dass die Zellen Nahrung aufzunehmen, an Größe zu wachsen und sich unendlich zu vermehren vermögen. Sie würden eine Individualität und Abwehrkräfte gegen schädliche Agenzien erwerben, die denen normaler Gewebselemente überlegen seien.²¹³ Boveri, der sich auf dem Gebiet der Zytogenetik hervorgetan hatte und als Autorität auf dem Gebiet der feineren Vorgänge der Zellteilung galt, hat 1912 – ausgehend von Beobachtungen auf dem Gebiete der experimentellen Embryologie und im besonderen von Beobachtungen über atypische Mitosen - eine kernpathologische Theorie entwickelt, auf die die Mutationshypothese zurückgeht. Für die Entstehung bösartiger Geschwülste machte er einen Defekt der Zellkerne verantwortlich, der ein abnormes Zellwachstum bedingen würde. Er bezog sich darauf, dass in Tumoren sehr oft eine große Ungleichheit im Chromosomenbestande gesehen wurde. Hier kam experimentell erzeugten Mitosestörungen eine gewisse Bedeutung zu, die zu Anomalien führten, u.a. zu mehrpoligen Mitosen und Chromosomenabspaltungen.²¹⁴ Eine ungleiche Chromosomenverteilung sollte durch atypische Mitosen zustande kommen, die dann zu unkontrolliertem Wachstum führt. Den Kern des Krebsgeschehens sah er auch nicht in abnormaler Mitose, sondern in einem bestimmten abnormalen Chromosomenkomplex. Wie dieser auch entsteht, das Resultat sollte stets eine wirkliche Geschwulst sein. Neben den multipolaren Mitosen sollte vor allem die asymmetrische Mitose bei der Tumorentstehung beachtet werden. In Analogie zu bestimmten Vorgängen bei den Seeigeln würde diese davon abhängen, dass gewissen Chromosomen die Teilungsfähigkeit fehle. Dieser Umstand würde mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer Geschwulst führen als multipolare Mitosen, die bei der Verteilung ihres Chromatins vom Zufall abhängig seien. Agenzien, deren Wirkung am unmittelbarsten sei, seien diejenigen, die die Kraft hätten, bestimmte Chromosomen einer Zelle zu zerstören, während sie andere unbeschädigt ließen. Nach Bauer mußte man, um der Mutationstheorie einen klaren Inhalt zu geben, annehmen, „dass es in normalen Zellen Zellstrukturen gibt, die das Zellwachstum, die Differenzierung und die Einordnung ins Gefüge des Organismus regulieren ... , Regulationsfaktoren also, deren Mutation wie fast alle Mutationen einen Defekt, und zwar einen ... hinsichtlich der cellulären Einordnung in den Zellenstaat bedingen würde. Darnach wäre dann die Krebs-entstehung eine Mutation, auslösbar durch alle mutationserzeugenden chemischen und physikalischen Noxen, eine Mutation ... derjenigen Erbsubstanzen, die sonst in Körperzellen Wachstum, Differenzierung und Einordnung in den Gesamtplan regulieren, eine Defektmutation, die zu Enthemmung des Wachstums, Steigerung

Röntgenstrahlen bekannt geworden waren, habe ich schon 1931 ... dargetan, dass solche Mittel, die bei ihrer Einwirkung auf die Körperzellen *Krebs erzeugen*, bei ihrer Einwirkung auf Keimzellen sich *als neue mutationserzeugende Mittel erweisen lassen* könnten...“ Bauer, K.H.: Diskussionsbeitrag auf der Krebsstagung in Heidelberg am 18.07.1948. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1949)3, 224.

²¹³ Murray: Spontaneous Cancer in the Mouse, Histology, Metastasis etc. Third Scientific Report. A.a.O. Hinweis aus: Strong: Krebs durch Mutation. A.a.O., S.258 (ohne Seitenangabe).

²¹⁴ Boveri, Th.: Die Blastomerenkerne von *Ascaris megaloccephala* und die Theorie der Chromosomenindividualität. – In: Archiv für Zellforschung (Leipzig). 3(1909)1-2, 181-268; derselbe: Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena: Gustav Fischer 1914; derselbe: The Origin of Malignant Tumors. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1929, S.111. Siehe auch Koehler, O.: Die Frage der Verursachung des Krebses im Lichte der Erbforschung. – In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 61(1935), 1791-1796: Abnorme Mitosen seien Ursache der Umwandlung normaler Körperzellen in Krebszellen. Es handle sich dabei um eine gerichtete Mutation. Siehe auch Moellendorff, W. von: Durch carcinogene Kohlenwasserstoffe und Geschlechtshormone in Gewebekulturen erzielte Mitosestörungen. – In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 18(1939)32, 1098-1099, S.1098.

der Wachstumsgeschwindigkeit und Störung der Differenzierung führt. Die Geschwulstentstehung überhaupt wäre also ein Übergang von Körperzellen in Geschwulstzellen durch mutative Änderung der wachstumssteuernden Erbstrukturen somatischer Zellen.²¹⁵

Eine ähnliche Anschauung hatte schon vorher von Hansemann vertreten. Seine Vorstellungen besagen in etwa folgendes: Im Krebsgewebe gibt es allerlei Unregelmäßigkeiten der Kerne, einen großen Wechsel der Kerngröße und des Chromatingehaltes. Es sind vor allem Veränderungen in der Kernteilung, die sich auf die Größe und Gestalt der Chromosomen beziehen. Es kommen pluripolare und asymmetrische Mitosen vor, aus denen dann Kerne mit spärlicher Zahl von Segmenten und solche mit mehr Segmenten hervorgehen. Diese unregelmäßigen Kernteilungen bedeuten eine Veränderung der Gewebszellen, ihrer Differenzierung. Durch den Verlust an Differenzierung findet eine stetige Zellumwandlung statt, wofür von Hansemann den Ausdruck „Anaplasie“ einführte, der besagen soll, dass ein Rückschritt in der Zellentwicklung eintritt, im Gegensatz zur Embryonalzelle, die aus früherer Periode noch undifferenziert geblieben ist. Dass Karzinomzellen „anaplastisch“ sind, heißt, dass diese weniger differenziert sind, als die Zellen des Muttergewebes, und dass sie eine größere selbständige Existenzfähigkeit haben. Bei der Aufstellung dieses Begriffes verwertete von Hansemann Beobachtungen abnormaler mitotischer Figuren bei Tumoren, die er bei seinen Untersuchungen gemacht hatte.²¹⁶

Angemerkt sei dazu noch, dass auch dieses Konzept, das in der Behauptung gipfelte, dass die Geschwulstzelle eine Körperzelle sei, die durch einen abnormen Teilungsprozeß und Chromatinbestand die Malignität erworben habe (Boveri, Klebs), keine einhellige Zustimmung erfuhr. Beispielsweise wurde von Teutschlaender und Schuster unter Verweis auf eigene Untersuchungen von mit Teer bepinselten Mäusen eingewandt, dass das untersuchte Material nicht frisch genug fixiert worden sei, was für die Untersuchung von Teilungsvorgängen äußerst wichtig sei. So entstünden viele Ungenauigkeiten und Trugbilder, also Bilder als Zeichen einer Zellschädigung, die entweder Degenerations- oder Zerfallserscheinungen kundtäten. Es sei sehr wahrscheinlich, dass in zu spät und zu schlecht fixiertem, nicht lebensfrisch fixiertem Material die Mitosen noch teilweise abliefen. Mitosenbilder könnten sich in Abhängigkeit von der Zeit verändert haben, die zwischen der letzten Reizung und dem Tode verstrichen sei. In den Veränderungen könnte sich auch schon die Verwesung der Tiere niedergeschlagen haben.²¹⁷

Als dann nach einem Vorschlag von Sutton²¹⁸ und Boveri die auf den Chromosomen liegenden

²¹⁵ Bauer, K.H.: Das Krebsproblem. Einführung in die allgemeine Geschwulstlehre für Studierende, Ärzte und Naturwissenschaftler. Berlin et al.: Springer 1949, S.398. Und was eine Zelle an Differenzierungskraft einbüßt, gewinnt sie zugleich an Wachstumsenergie. Ebenda, S.82 und 101. Differenzierung hemmt also Zellvermehrung, sie hemmt sie um so mehr, je weiter sie voranschreitet. Die Zellen büßen mit zunehmender Differenzierung an Teilungsfähigkeit ein. Siehe Rössle, R.: Wachstum der Zellen. – In: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. 1926, Bd.XIV, Heft 1, S.918. Hinweis aus: Stigler, R.: Zellbiologische Überlegungen zur Mutationstheorie der Krebsentstehung. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 58(1952)2, 222-238, S.224.

²¹⁶ Hansemann, D. von: Ueber die Anaplasie der Geschwulstzellen und die asymmetrische Mitose. – In: Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin (Berlin). Bd.129, Folge XII, Bd.IX. Hrsg. v. R.Virchow. Berlin: Georg Reimer 1892, 436-449, S.437.

²¹⁷ Teutschlaender, O./ Schuster, H.: Zur Histopathogenese des experimentellen Teerkrebses. I. Über das Verhalten der Mitosen in der Epidermis der Maus und ihre angebliche Bedeutung für die Entstehung des Krebses auf Grund des Materials unserer Teerpinselungsexperimente. – In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 23(1926), 183-208, S.187 f., 197, 199 f., 206 f.

²¹⁸ Sutton, W.S.: On the morphology of the chromosome group in *Brachystola magna*. – In: Biological Bulletin. Marine Biological Laboratory (Woods Hole, Mass.). 2(1902), 24-39. Hinweis aus: Jahn, I./ Löther, R./ Senglaub, K.: Geschichte der Biologie. Theorien, Methoden, Institutionen, Kurzbiographien. Jena: Gustav Fischer 1982. S.465 f. und 737.

Gene die Träger der Erbanlagen sein sollten, statt das ganze Chromosom als eine einzelne Entität aufzufassen, konnte Krebsbildung - ausgehend von der allgemeinen Vorstellung, dass es sich bei ihr um eine irreversible Veränderung der vererbaren Charakteristika einer Zelle handele - nunmehr als Mutation von Genen gesehen werden. In der Überzeugung, die Gene seien Träger der Geschwulsteigenschaften, wurde systematisch nach mutagen wirkenden physikalischen und chemischen Zellreizen gesucht. Zur Erklärung der Krebsverursachung wurden nun mögliche Zusammenhänge zwischen Viren, die sich aus gewissen Geschwülsten herauslösen ließen, und Genen ins Spiel gebracht, wobei die Wirksamkeit chemischer Karzinome in die Überlegungen einbezogen wurde. „Es ist nicht ausgeschlossen“, so Darányi 1937, „dass die Auffassung der Gene auch auf die *Ätiologie der bösartigen Geschwülste* Licht werfen wird. Möglich, dass ein Gen im Chromosom auf endogenem Wege oder durch irgendwelche äußere Reizwirkung verändert, gewissermaßen zu einem Genvirus wurde. Dieses Gen benimmt sich dann ähnlich wie ein filtrierbarer Krankheitserreger. Die bösartige Geschwulst könnte gewissermaßen als endogenes Virus aufgefaßt werden.“²¹⁹

Pentimalli rechnete, dargelegt in einer Anfang der 40er Jahre erschienenen Publikation, Tumoviren zu den krebserzeugenden Substanzen, bestehend aus einem kolloidalen Vektor (eventuell Eiweiß) und einem spezifisch wirksamen, doch noch unbekanntem Bestandteil. Die beispielsweise durch Reizung in der Zelle bewirkte chemische Substanz faßte er als vererbbares Gen auf, das eine Mutation erfahren habe, wodurch eine neue Zellrasse mit maligner Kennzeichnung aufgetreten sei; dieses Gen, von der Zelle gelöst und frei beweglich, sei einem Virus ähnlich.²²⁰ Auf die Hypothese, dass Viren freie Gene sein könnten, kommt man nach Strong, wenn man das Virus mehr als permanenten, meist latenten Schmarotzer und nicht so sehr als gewalttätigen Eindringling ansieht.²²¹

Die Wirkung, die die experimentelle Vererbungswissenschaft auf die Krebsforschung ausübte, läßt sich nicht vom Einfluß der organischen Chemie trennen. Es hatte sich ja, in den Worten Bauers (1943) ausgedrückt, „eine völlig neue, doppelte Beziehung zwischen Chemie und Krebs einerseits und Chemie und Genetik andererseits auf“getan, nachdem es gelungen war, die von Rous entdeckte Impfgeschwulst beim Huhn und später auch andere Impfgeschwülste chemisch aufzuklären.²²² Es ließ sich zeigen, dass durch die Mutation, ob nun spontan oder röntgeninduziert entstanden, eine Änderung im chemischen Molekül-Aufbau eintritt, der eine ganz bestimmte Änderung im Krankheitsbild entspricht.²²³

McFarlane und McFarlane setzten alle Virusarten „parasitischen Riesenmolekülen“ gleich. Sie waren bei Untersuchungen des Vakzinevirus darauf gekommen, dass eine Begrenzung der Viruspartikel von einer semipermeablen Zellmembran unwahrscheinlich sei. Sie fanden keine Anhaltspunkte für eine selektive Osmose bestimmter Ionen, und es zeigte sich eine Resistenz gegen Eintrocknen und gegen die Extraktion mit Benzol. So konnte man annehmen, dass die Partikel eine starre oder halbstarre Struktur besitzen. Ebendeshalb vermuteten McFarlane und McFarlane, dass es sich um „Riesenmoleküle“ handele, deren Bausteine aus serologisch spezi-

²¹⁹ Darányi: Biologischer Zusammenhang zwischen Virus, Bakteriophag, Gen und Krebsreger. A.a.O., S.1267.

²²⁰ Pentimalli, F.: Der Krebs als biologisches Problem. – Das Wesen des sarkomerregenden Agens. Freiburg i.Br.: Hans Ferdinand Schulz 1942.

²²¹ Strong, L.C.: Eine neue Theorie über Mutation und Krebsentstehung. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1949)3, 290-296, S.291.

²²² Bauer: Die Mutationstheorie der Krebsentstehung im Lichte ihrer physikalischen und chemischen Beweismittel. A.a.O., S.685.

²²³ Siehe Staudinger: Zum Stand der Virusforschung. A.a.O., S.1075.

fischem Protein beständen und durch Nukleinsäuren und Lipide zusammengekittet seien.²²⁴ Das machte das Virusphänomen auch für Chemiker interessant. Zunächst wurde das „Virus“ von einzelnen Forschern nur als etwas vermutet, das dem „Makromolekül“ *ähnlich* sei, wobei es eine Frage freien Ermessens war, ob man sich von solchen allein auf konzeptioneller Ebene konstruierten Ähnlichkeitsverhältnissen leiten ließ oder nicht.²²⁵ Es ist klar, dass diese Prozesse auch Eingang in die Diskussion um die Natur des *Geschwulstvirus* gefunden hatten. Die chemische Forschungsrichtung habe „z.B. durch die Entdeckung der zahlreichen krebserzeugenden Substanzen bereits wichtige Fortschritte zu buchen. Im Gegensatz zu den *äußeren* Ursachen des entarteten Wachstums schien die Aufklärung der *inneren* Ursachen, also das Rätsel der Malignität, nur in weiter Ferne ein chemisches Problem zu sein; wenn hierbei überhaupt ein tieferer Einblick zu erreichen sein würde, so hat man diesen wohl zumeist von seiten der Genetik erwartet“, wie Kögl 1940 hervorhob²²⁶, wo es doch zur Charakterisierung des Unterschiedes zwischen normalen Geweben und gut- und bösartigen Geschwülsten vor allem darum gehen müsse, die Geschwulstforschung an die „erprobten und exakten Methoden der organischen Chemie“ anzuschließen.²²⁷

In der Kristallisierbarkeit von Viren sahen jene Forscher, die Viren als Moleküle betrachteten, eine Bestätigung ihrer Haltung, weil die Fähigkeit, zu kristallisieren, gemeinhin nur chemischen Molekülen zugesprochen wurde, nicht aber den kompliziert aufgebauten Organismen, während sich Anhänger eines mikrobischen Viruskonzeptes natürlich dagegen aussprechen mußten, Viren im Experiment wie einen chemischen Stoff zu behandeln, dem überdies noch die Eigenschaft der Selbstvermehrung zugemessen wurde.²²⁸ So war es beispielsweise für Darányi gar nicht vorstellbar, in Viren nur Makromoleküle zu sehen, „da Molekül ein chemischer Begriff ist und keine Lebenseinheit. Das Eiweißmolekül lebt nicht.“ Um leben zu können, müsse es auch andere Stoffe (wie Salze, Kohlenhydrate usw.) enthalten, obgleich hierdurch seine Größe nicht wesentlich verändert werde.²²⁹ Nach Doerr war es seinerzeit dem „freien Ermessen“ anheimgegeben, ob man bei Proteinen von Riesenmolekülen oder Molekelaggregaten sprechen wollte, „zumal über die Bindungen, welche die Einheiten zusammenhalten, nicht mehr bekannt ist, als dass sie ziemlich locker zu sein scheinen und leicht gesprengt werden können.“²³⁰ Es

²²⁴ McFarlane, A.S./ McFarlane, M.G.: Effect of lipid solvents on vaccinia virus. - In: Nature (London). 144(1939)3643, 376. Siehe auch Schmidt-Lange, W.: Fortschritte der Virusforschung. - In: Münchner medizinische Wochenschrift (München). 90(1943)50-51, 709-712, S.711; Schramm, G.: Neuere Ergebnisse und Probleme in der Untersuchung der Virusarten. - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 68(1942)32, 791-794, S.793.

²²⁵ Siehe Zimmermann, W.: „Sind“ Viren Lebewesen oder nicht-lebendige Systeme? - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 192-194, S.193.

²²⁶ Kögl, F.: Zur Ätiologie der Tumoren. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 49(1940)3, 291-311, S.291 f.

²²⁷ Ebenda, S.307. In Tumoren sah er so etwas wie pathologische Eiweißkörper bzw. Gewebe mit fehlerhaftem („verdreh-tem“) Eiweißaufbau. Ebenda, S.305. Es könne allerdings noch nicht gesagt werden, welche ätiologischen Faktoren zusammenkommen müßten, damit ein solcher Aufbau in Gang gesetzt werde. Ebenda, S.311.

²²⁸ Nach Staudinger spricht aber die Tatsache, „dass viele Virusproteine kristallisierbar und von großer Regelmäßigkeit ihres inneren Aufbaus sind, ... nicht gegen die Annahme einer belebten Natur; denn wir kennen zweifellos lebendige Strukturen, wie die Spermienköpfe von Tintenfischen, die eine ebenso hochregelmäßige kristallähnliche Ordnung ihres submikroskopischen Aufbaues zeigen.“ Staudinger: Zum Stand der Virusforschung. A.a.O., S.1073.

²²⁹ Darányi: Biologischer Zusammenhang zwischen Virus, Bakteriophag, Gen und Krebsreger. A.a.O., S.1267.

²³⁰ Doerr: Die Natur der Virusarten. - In: Handbuch der Virusforschung, 1.Ergänzungsband. A.a.O., S.11. Die Vorstellung Staudingers, des Begründers der makromolekularen Chemie, zu den polymeren Strukturen wurde weder von Organikern noch Kolloidchemikern geteilt, zumal es seinerzeit wenig attraktiv erschien, sich mit der „Schmierchemie“ zu befassen. Mit Beginn der 20er Jahre wurde versucht, die Röntgenstrukturanalyse zur Strukturaufklärung organischer Hochpolymerer anzuwenden. Die Ergebnisse begründeten aber keine Entscheidung für oder gegen Staudingers Vorstellungen. Noch in den 30er Jahren konnte man hierzu ganz verschiedener Meinung sein. Siehe Staudinger, H.: Die Chemie der hochmolekularen organischen Stoffe im Sinne der Kekulé'schen Strukturlehre. - In: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, Bd.59, 1926, 430-438; derselbe: Arbeitserinnerungen. Heidelberg: Dr. Alfred Hüthig Verlag GmbH 1961, S.77.

gab noch kein allgemeinverbindliches Verständnis des „Riesenmoleküls“, das man damals von der Chemie hätte übernehmen können.²³¹ Mit der Hin-wendung zum Konzept des Makromoleküls gab es aber auch Chancen, die alte Kontroverse, ob es sich bei dem Virus um ein „contagium fixum“ oder um etwas Lösliches handelt, aus der Welt zu schaffen. Im Lichte fortgeschrittener kolloidchemischer Vorstellungen hatten beide Versionen ja etwas für sich. Wenn man sagen konnte, dass sich das Virus in einem molekulardispersen Zustand befinde, dann ließ sich die Alternative – löslicher Ansteckungsstoff oder korpuskulärer Erreger - als eine Folge des nun überwundenen Entwicklungsstandes der Kolloidchemie des 19.Jahrhunderts auffassen. „Das neue Konzept der polymerisierten Makromoleküle übte“, so Mayr, „eine große Anziehungskraft aus, da es den alten Traum so vieler mechanistischer Biologen zu erfüllen schien, dass alles Material ‚letztlich aus Kristallen besteht‘.“²³² Polymerisierte organische Moleküle besitzen einige Eigenschaften von Kristallen, deren komplizierte dreidimensionale Struktur mittels Röntgenstrahlenkristallographie aufgeklärt werden konnte. „Obgleich die meisten biologischen Makromoleküle letzten Endes Aggregate der gleichen begrenzten Zahl von Atomen sind“, Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff usw., „besitzen sie alle außerordentlich spezifische und häufig einzigartige Eigenschaften. Das Studium der dreidimensionalen Gestalt dieser Makromoleküle trug viel zu unserem Verständnis dieser Eigenschaften bei“, wie Mayr an anderer Stelle ausführt.²³³ Diese Entwicklungen stießen natürlich bei Forschern auf ein starkes Gegeninteresse, die sich im besonderen für Krebs interessierten. „Ausgehend von den Beobachtungen, dass Schornsteinfeger nach lang andauernder Einwirkung von Ruß einen besonderen, sog. Schornsteinfegerkrebs bekommen, haben die Chemiker eine große Zahl reiner Chemikalien synthetisch hergestellt, die, wenn sie geeigneten Versuchstieren eingespritzt oder sonstwie verabfolgt werden, am Applikationsort Krebs entstehen lassen“, wie Strong ausführt.²³⁴

Nachdem sich herausgestellt hatte, dass Nukleinsäure der stoffliche Träger des Gens ist, was neue Möglichkeiten für eine Vertiefung des Verständnisses von Zellprozessen auf genetischer

²³¹ Das Grundproblem war die Frage nach der Größe der Moleküle, ihrer Struktur und den Reaktionsmechanismen in den organischen Stoffen (wie Zellulose, Kautschuk, Eiweiß). 1900 bis 1910 gab es eine Reihe von Forschern, die die Existenz von riesigen Molekülen zu belegen suchten. 1910 veröffentlichte Pickles, ein Experte für Kautschuksynthese, eine Arbeit zum Aufbau der Kautschukmoleküle. Für ihn bestand dieser Stoff aus Ketten von aneinander gebundenen Isoprenmolekülen, wobei die Enden der langen Ketten miteinander zu riesigen Ringmolekülen verknüpft sein sollten. Diese Idee wurde aber weitgehend ignoriert. Weil sich die kolloidchemische Sichtweise bei der Untersuchung etlicher Phänomene bewährt hatte, konnte man sich große Einheiten nur als Aggregation kleinerer Grundkörper vorstellen. Substanzen wie Kautschuk oder Zellulose bestanden nach der herrschenden Lehrmeinung aus kleinen, niedermolekularen Einheiten, den Micellen, die durch „Micellarkräfte“ oder „Molekularaddition“ zusammengehalten werden. 1919 schrieb der Kautschukforscher Harries, dass das Riesenmolekül-Konzept nicht richtig sein könne. Es müßte „ein ... kleinerer Grundkohlenstoff darin enthalten sein, der sich je nach den Bedingungen durch Zusammenschluß mehrerer seiner Moleküle zu einem großen Komplex vereinigt ...“. Die kolloidchemisch orientierte niedermolekulare Sichtweise gewann immer mehr an Bedeutung. Harries, C.D.: Untersuchungen über die natürlichen und künstlichen Kautschukarten. Berlin: Springer-Verlag 1919, S.231; siehe auch Priesner, C.: Zur Geschichte der makromolekularen Chemie. - In: Chemie unserer Zeit (Weinheim). 13(1979)2, 43-50, S.44; derselbe: H.Staudinger, H.Mark und K.H.Meyer - Thesen zur Größe und Struktur der Makromoleküle. Berlin: Verlag Chemie 1980; Löser, B.: Der Einfluß der Arbeiten zur technischen Kautschuksynthese auf die Herausbildung der makromolekularen Chemie. - In: NTM-Schriftenreihe (Leipzig). 20 (1983)1, 45-55, S.48. Auch die Biochemie war in den ersten Jahrzehnten des 20.Jahrhunderts auf die Kolloid- und Aggregattheorie der lebenden Eiweiße festgelegt, die besagte, dass Proteine im Protoplasma lebender Zellen als Aggregate kleiner Moleküle vorlägen, und dass das Kolloidstadium der Eiweißverbindungen als Spezifikum der lebenden Zellen zu betrachten sei, worauf die chemischen Gesetze nicht voll anwendbar seien. Und so gab es seinerzeit auch keinen vertretbaren Grund dafür, die physiologischen Prozesse der Zelle, die intrazellulären Erscheinungen und die Funktion des Zellkernes bzw. seiner stofflichen Komponenten konsequent auf chemische Gesetzmäßigkeiten zurückzuführen. Siehe Olby, R.: The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA. London: Dover 1974, S.19.

²³² Mayr, E.: Die Entwicklung der biologischen Gedankenwelt. Vielfalt, Evolution und Vererbung. Berlin et al.: Springer 1984, S.652.

²³³ Ebenda, S.100.

²³⁴ Strong: Genetik und Krebs. A.a.O., S.215.

Ebene eröffnete, fühlte sich eine Reihe von Geschwulstforschern angeregt, nach molekulargenetischen Krebsursachen zu fahnden.²³⁵ 1928 hatte Griffith Experimente zur Transformation von Pneumokokken beschrieben. In seinen Versuchen wurden einem Mäusestamm lebende nichtvirulente Pneumokokken des R-Typs (R gleich „rough“) und durch Hitze abgetötete virulente Zellen des S-Typs (S gleich „smooth“) injiziert. Etliche Mäuse verendeten, deren Blut lebende Organismen des S-Typs enthielt, woraus sich folgern ließ, dass die lebenden nicht virulenten Bakterien etwas von den toten Zellen übernommen hatten, das eine Transformation des R-Typs zu virulenten Organismen des S-Typs veranlaßt hatte.²³⁶ Alloway konnte 1932 belegen, dass eine solche Umwandlung von einem filtrierbaren Agens ausgelöst wird. Er setzte dem Nährmedium avirulenter, kapselfreier Pneumokokken zellfreie Extrakte von Kulturen kapselhaltiger, virulenter Pneumokokkenstämme bekannter Typen hinzu. Die avirulenten Mikroben nahmen in derartigen Kulturen nicht nur die serologisch wie mikroskopisch genau kontrollierbaren Eigenschaften des virulenten Stammes an, von dem das zugesetzte Extrakt stammte, sondern sie erzeugten nunmehr selbst gleichfalls den Stoff, der ihre Variation hervorrief.²³⁷ Beim transformierenden Prinzip geht es um die Übertragung neu auftretender Erbänderungen in Kulturen, die 1944 von Avery - der die chemische Basis von Unterschieden zwischen Merkmalen von Bakterien untersucht hatte, die Lungenentzündung beim Menschen verursachen - und seinen Mitarbeitern mit neuen Techniken nachgeprüft wurde. Im Ergebnis der Untersuchungen wurde die DNA als diejenige Substanz identifiziert, die für die Übertragung verantwortlich ist. In dem 1944 erschienenen Aufsatz erörtern Avery et al., dass die induzierende Substanz zum einen mit dem Gen verglichen werden könne, dass zum anderen auch an eine Analogie zwischen der Aktivität des transformierenden Agens und der eines Virus gedacht werden könne. „Was immer auch die korrekte Interpretation sein möge, diese unterschiedlichen Gesichtspunkte weisen hin auf Verknüpfungen des Phänomens der Transformation mit ähnlichen Problemen in der Genetik, Virologie und der Krebsforschung.“²³⁸ Er bezog sich dabei auf Hypothesen, die in dieser Hinsicht von verschiedenen Seiten aufgestellt worden waren: Ob sich die induzierende Substanz mit dem Gen gleichsetzen läßt, war 1941 schon von Dobzhansky erörtert worden. Die Transformation konnte nach seiner Auffassung als genetische Mutation beschrieben werden.²³⁹ Stanley leitete eine Analogie zwischen der Aktivität des transformierenden Agens und der eines Virus ab.²⁴⁰ Und Avery kommentierte das von ihm entdeckte transformierende Prinzip wie folgt: „Wenn wir ... recht haben, dann bedeutet das, dass sowohl die chemische Natur des induzierenden Stimulus als auch die chemische Struktur der produzierten Substanz bekannt ist, wobei das erstere Thymus-Nukleinsäure, letzteres Typ-III-Polysaccharid ist, und dass beide dann in den Tochterzellen redupliziert werden und dass nach zahllosen Teilungen ohne weitere Zugabe des induzierenden Agens die gleiche aktive ... Substanz wiedergewonnen werden kann in einer weit größeren Menge, als der ursprünglich zur

²³⁵ „Precise identification of the lesions in desoxyribonucleic acid is one of the noblest and most urgent tasks of cancer at the present time“, so Huggins 1966. Huggins, Ch.: Functions of the Cancer Cell. – In: Aktuelle Probleme aus dem Gebiet der Cancerologie. A.a.O., 73-80, S.73.

²³⁶ Griffith: The significance of pneumococcal types. A.a.O.

²³⁷ Alloway, J.L.: The transformation in vitro of R pneumococcus into S-forms of different specific types by the use of filtered pneumococcus extracts. – In: Journal of Experimental Medicine (New York) 55(1932), 91-99.

²³⁸ Avery et al.: Untersuchungen über die chemische Natur einer Substanz, die Transformation von Pneumokokken-Typen induziert. A.a.O., S.60 f.

²³⁹ Dobzhansky, T.: Genetics and the Origin of the Species. New York: Columbia University Press 1941. S.47; Hinweis aus: Avery et al.: Untersuchungen über die chemische Natur einer Substanz, die Transformation von Pneumokokken-Typen induziert. A.a.O., S.60

²⁴⁰ Stanley, W.M.: Biochemistry and biophysics of viruses. – In: Handbuch der Virusforschung. Erste Hälfte. A.a.O., 447-546.

Induktion der Reaktion benutzen. Das klingt wie ein Virus - es könnte auch ein Gen sein.“²⁴¹

Etliche Berichte über Mutagenese durch viele kanzerogene Stoffe und nah verwandte nicht kanzerogene Chemikalien bei der *Drosophila* sowie der Maus stammen von Demerec.²⁴² 1948 führte er die höchst wirksamen kanzerogenen Kohlenwasserstoffe als mutationsauslösend an Keimzellen (Maus, *Drosophila*) vor, woraus sich die Überlegung ergab, dass ihnen die Fähigkeit zur Veränderung selbst reproduzierbarer Merkmalsträger der Zelle zukommen würde. Er behauptete, dass alle Mutagene Karzinogene und alle Karzinogene Mutagene seien.²⁴³

Das Interesse der Krebsforscher an Genetik und organischer Chemie wurde von Vertretern dieser Disziplinen erwidert. Dabei bezog sich deren Interesse nicht nur auf die Krebsforschung, sondern auf die gesamte Virusforschung, besonders als es möglich war, mit Hilfe der Elektronenmikroskopie die einzelnen Virusmoleküle direkt abzubilden, womit erstmalig in der Entwicklung der Naturwissenschaft Moleküle chemischer Stoffe sichtbar gemacht werden konnten und sich die Möglichkeit ihrer unmittelbaren Größenabmessung eröffnete. Die Untersuchung von Viren wurde, wie Mayr feststellt, zu einem Aufgabengebiet der organischen Chemie, die Gestalt und Bau von Virusmolekülen erkundet, „ihre atomare Zusammensetzung und die in ihnen vorliegende Atomverkettung, ihre ‚chemische Konstitution‘, feststellen und grundsätzlich in Gestalt chemischer Strukturformeln ausdrücken kann.“²⁴⁴ Durch die Virusforschung hatte die allgemeine Kenntnis vom Bau der Eiweißstoffe eine große Förderung erfahren (das Tabakmosaikvirus rechnete man seinerzeit zu den bestuntersuchten Eiweißstoffen). „Hier liegt ihre größte Bedeutung für die reine Chemie“, so Butenandt 1944, die durch die Kennzeichnung von Virusarten als chemische Wirkstoffe „neue und äußerst interessante Untersuchungsobjekte ... (gewonnen hatte, Objekte) mit der Aufgabe, deren Gestalt und Bau zu erkunden und mit ihren physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften in Beziehung zu setzen.“²⁴⁵ Und nun zu den Gründen, die Vererbungsforscher aufmerken ließen: „Die Arbeiten über chemische Carcinogenese haben viele Daten geliefert, die genetisch von Interesse sind. Es hat nun den Anschein, als könnten die Krebsforscher den Forschern auf dem Gebiete der allgemeinen Biologie ihre Schuld zurückzahlen, indem sie den Prozeß des Borgens von Beobachtungen auf jenem Gebiet umkehren und statt dessen selbst Beiträge leisten, die jener Wissenschaft zugute kommen“, so Strong in seinem Aufsatz über „Krebs durch Mutation“.²⁴⁶ Für die Biologie war die Entdeckung, dass mit zellfreiem Material aus bösartigen Gewächsen Impfgeschwülste erzeugt werden konnten, die in ihrem histologischen Bau mit den Ausgangstumoren übereinstimmten, damit verbunden, womöglich festgefügte Anschauungen umstellen

²⁴¹ Diese Gedanken äußerte er in einem Brief an seinen Bruder Roy Avery, einen medizinischen Bakteriologen. Zitiert nach Hotchkiss, R.D.: Gen, transformierendes Prinzip und DNS. - In: Phagen und die Entwicklung der Molekularbiologie. A.a.O., 178-197, S.184 f.

²⁴² Demerec, M.: Production of staphylococcus strains resistant to various concentrations of penicillin. - In: Proceedings of the National Academy of Science of U.S.A. (Washington). 31(1945), 16-24; derselbe: Induced mutations and possible mechanisms of transmission of heredity in *Escherichia coli*. - In: Proceedings of the National Academy of Science of U.S.A. (Washington). 32(1946), 36-46.

²⁴³ Demerec, M.: Mutations induced by carcinogens. - In: British Journal of Cancer (Basingstoke). 2(1948), 114-117. Hinweis aus: Strong: Genetik und Krebs. A.a.O., S.221; siehe auch derselbe: Krebs durch Mutation. A.a.O., S.268. Ein solcher Parallelismus zwischen den Merkmalen der Karzinogenese und der Mutagenese wurde u.a. von Strong für so augenfällig gehalten, „dass es einen Generalnenner für sie geben muß“, wenngleich es Ausnahmen von der Regel gebe, „dass alle krebsregenden Stoffe mutationsauslösend und alle mutationserzeugenden Stoffe krebsauslösend sind, so dass die endgültige Lösung oder Lehre jetzt noch nicht gegeben werden kann.“ Strong: Eine neue Theorie über Mutation und Krebsentstehung. A.a.O., S.292.

²⁴⁴ Mayr: Die Entwicklung der biologischen Gedankenwelt. Vielfalt, Evolution und Vererbung. A.a.O., S.379.

²⁴⁵ Butenandt, A.: Die moderne Virusforschung in ihrer Bedeutung für Chemie, Biologie und Medizin. - In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 70(1944)27-28, 379-384, S.382.

²⁴⁶ Strong: Krebs durch Mutation. A.a.O., S.272.

zu müssen. „Wenn bei solchen Versuchen eine Substanz verimpft wird, in welcher sich wirklich keine ganzen Zellen und auch keine Reste kernhaltigen Protoplasmas vorfinden, dann muß angenommen werden“, so Borst 1936, „dass entweder in dem verimpften Material doch noch ungeformte lebendige, zur Zellneubildung fähige Masse enthalten ist, oder dass die Impfgeschwulst vom Gewebe des geimpften Tieres ausgeht.“ Damit wäre „entweder eine Aufgabe der Lehre, dass Leben nur an die Struktur der Zelle gebunden sei, oder eine Absage an das Gesetz von der Spezifität der Arten und Gewebe“ nötig.²⁴⁷ Die Möglichkeit einer genetischen Vorstellung (innere Determinierung) vom Krebsursprung war schon insofern für Genetiker interessant, als damit auch Hoffnungen einhergingen, dass in diesem Lichte Vorstellungen zu „normalen“ genetischen Mechanismen präzisiert werden konnten. U.a. war die experimentelle Krebsforschung als ein Gebiet von Interesse, wo sich eventuell mehr Klarheit über die komplizierten Beziehungen zwischen Kern und Plasma und über das Verhältnis zwischen Gen- und Plasmapervererbung gewinnen ließ.²⁴⁸ Es konnte womöglich einiges über die Natur der mutativen Veränderungen in Erfahrung gebracht werden. Die Arbeiten über Karzinogenese und Mutagenese „sind bei der Bestimmung des an der Krebsentstehung wirklich beteiligten Mechanismus biologisch von Bedeutung. Sie sind wichtig, da sich die rationelle Kontrolle einer Krankheit auf ihrer wahren biologischen Natur aufbauen soll. Sie sind auch wichtig bei der Erklärung vieler Erscheinungen mit weitgehender biologischer Bedeutung“, so Strong.²⁴⁹

Das bislang Erörterte in wenigen Sätzen zusammengefaßt: Die These von der endogenen Virusbildung konnte im Lichte der Genetik nun so gedacht werden, dass Virusbildung auf eine Mutation von normalen Zellbestandteilen zurückgehe. Die Genetik war für Anhänger des Konzeptes endogener Virusentstehung insofern von Interesse, als die genetische Vorstellung vom Krebsursprung die Idee einer inneren Determinierung plausibel machen konnte. Diejenigen Forscher, die eine mikrobische Natur des Virus in Abrede stellten, konnten am Verständnis des Virus als eines Bestandteils der Zellsubstanz festhalten, wenngleich es sich nunmehr als eine Fundamenteleigenschaft der *lebendigen* Substanz darbot.²⁵⁰ Während zum Beispiel die Bakteriologie davon ausging, dass eine Zelle nichts tun könne, ohne von einer äußeren Kraft dazu gedrängt zu werden, lehrte die Genetik etwas anderes, nämlich dass die befruchtete Eizelle, wenn sie sich in einer geeigneten Umwelt mit optimaler Temperatur und Feuchtigkeit befindet und eine entsprechende Energieversorgung und ein paar spezifische Bausteine, wie die Aminosäuren und die Vitamine, erhält, in der Lage ist, sich durch den Wachstums- und Differenzierungsprozeß in ein menschliches Individuum oder irgendeine andere der unzähligen Pflanzen- und Tierarten zu entwickeln, wobei sie nur von ihrer spezifischen Konstitution abhängig ist.

Auch Anhänger des *mikrobischen* Viruskonzeptes versprachen sich von der Erbforschung und der organischen Chemie eine Stärkung ihrer Position. Von der Genetik ausgehend, sahen sie sich u.a. besser gerüstet zur Abwehr des Einwandes, dass das Virus nicht belebt sein könne, weil es zu winzig sei, um all jene Teilstrukturen zu beinhalten, die die Träger der mannigfaltigen Lebensfunktionen (Atmung, Assimilation und Dissimilation, Vermehrung, Vererbung)

²⁴⁷ Borst: Über Kleinzellen in Tumoren. Ein Beitrag zur Frage der zellfreien Geschwulstübertragung. A.a.O., S.145.

²⁴⁸ Michaelis, P.: Über die Beziehungen zwischen Krebsentstehung und plasmatischer Vererbung. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1949)3, 225-233, S.225; derselbe: Zur Theorie der Krebsentstehung. A.a.O., S.167.

²⁴⁹ Strong: Eine neue Theorie über Mutation und Krebsentstehung. A.a.O., S.296.

²⁵⁰ „... a gene is a minute organic particle“, wie Demerec 1935 ausführt, „probably a single large molecule, possessing the power of reproduction, which power is one of the main characteristics of living matter. Changes in gens (mutations) are visualized as changes or rearrangements within molecular groups of a gene molecule.“ Demerec, M.: Rôle of genes in evolution. - In: American Naturalist (Chicago). 69(1935), 271; siehe auch derselbe: Rôle of genes in evolution. - In: American Naturalist (Chicago). 69(1935), 125-138.

sind. Die schwierige Frage, wie sich die Winzigkeit der filtrierbaren Viren mit der Komplexität und Qualität der Organisation vertrage, die gemeinhin als Merkmale von Lebewesen galten²⁵¹, schien sich mit dem Rückgriff auf den Gen-Begriff der Vererbungsforschung auf neue Art erörtern zu lassen. So klein Gene auch sind, Genetiker sprachen ihnen hypothetisch den Rang von Lebenseinheiten zu, von Lebenseinheiten, die sich durch Teilung vermehren können, bei welcher regressive Eigenschaften unverändert übertragen werden.²⁵² Das Problem, zu verstehen, wie ein Partikel, das aus so wenigen Molekülen besteht, so organisiert sein kann, um alle komplexen Funktionen eines lebenden Organismus erfüllen zu können, schien damit gelöst zu sein. Das Virus wurde mit etwas gleichgesetzt, das wohl nicht als selbständiger Organismus verstanden werden konnte, das aber doch in der neueren Vererbungsforschung, so Bail, „eine sehr selbständige Stellung ein(nimmt), ... fast wie Organismen im Organismus (erscheint).“ Es habe Ähnlichkeit mit einem Organismus, wenngleich es „wichtige Kennzeichen eines solchen vermissen“ lasse, wie das einer selbständigen Vermehrung. Gewisse Eigentümlichkeiten des Bakteriophagen etwa, die den Anhängern der Lebewesentheorie Schwierigkeiten bereitet hatten, ließen sich, so Bail 1925, im Lichte des Genbegriffs erklärbar machen.²⁵³ „Es scheint“, so Darányi 1937, „als ob eine solche Einheit als Gen, Virus, Phag im allgemeinen die kleinste Einheit des Lebens ist.“²⁵⁴

Der Prozeß, in dem Konzepte anderer Disziplinen wie das Gen-Konzept in die Deutung des Virusphänomens einbezogen wurden, kann aber nicht so verstanden werden, dass er durch empirische Fortschritte erzwungen worden wäre. Neben den Gründen, die für eine Gleichsetzung des Virus mit dem Gen sprachen, gab es auch gute Gründe, um sie abzulehnen, zumal sich die Vererbungsforscher selber über die Natur des Gens ganz und gar uneins waren. Dass Virusforscher Begriffe dieser oder jener Disziplin zur Bewältigung von Erklärungsproblemen zu Rate zogen, läßt sich nicht als zwangsläufige Konsequenz sehen, die sie aus den Ergebnissen ihrer empirischen Arbeit hätten ziehen müssen. Es handelte sich um Begriffe, die unabhängig vom Kontext der Virusforschung entstanden waren. „...our knowledge of viruses“, so Darlington Anfang der 50er Jahre in einem Rückblick, „has grown up in the same half century as genetics. But the concepts used have been quite independent until recently.“²⁵⁵ Es war eine Frage freien Ermessens, der Interessen und Wünsche und des jeweiligen wissenschaftlichen Standpunktes, ob man solchen Bezügen folgte oder nicht. Es gab ganz unterschiedliche Vorstellungen zum „Gen“. Es war noch fraglich, ob Gene überhaupt real oder bloße Fiktionen bzw. substanzlose Entitäten sind.²⁵⁶ Wege zu ihrer empirischen Erforschung, die hätten beschritten werden können, waren noch ungewiß. „...das von der Genetik in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts verwendete Material (gestattete) weder, die Substanz (die Gene - K.L.) zu

²⁵¹ Siehe Andrewes/ Burnet: Über die Natur der filtrierbaren Vira. A.a.O.

²⁵² Auch diese Auffassung regte zu Auseinandersetzungen an, die Behauptung, dass auch kleinere Teile der Zelle vermehrungsfähig und zu vollständigen Zellen regenerierbar seien oder dass Zellen aus ungeformtem Material hervorgehen könnten. „Für alle diese Behauptungen gibt es keine definitiven Beweise. Es ist bisher nicht mit Sicherheit gelungen, Zellbestandteile in einem definierten, nicht lebenden Nährsystem zu vermehren. Auch Virusarten sind nur innerhalb lebender Zellen vermehrungsfähig“, wie Lettré 1955 ausführt. Lettré, H.: Die Bedeutung der Zellorganellen in normalen und atypischen Zellen. – In: Krebsforschung und Krebsbekämpfung. A.a.O. , 58-61, S.59.

²⁵³ Bail, O.: Der Stand und die Ergebnisse der Bakteriophagenforschung. – In: Deutsche medizinische Wochenschrift (Leipzig). 51(1925)1, 13-16, S.15. Bail bezieht sich auf einen von Muller 1922 verfaßten Aufsatz: Muller, H.J.: Variations due to change in the individual gene. – In: American Naturalist (Chicago). 56(1922), 32-50.

²⁵⁴ Darányi: Biologischer Zusammenhang zwischen Virus, Bakteriophag, Gen und Krebserreger. A.a.O., S.1267.

²⁵⁵ Darlington, C.D.: Mendel and the Determinants. – In: Genetics in the 20th Century. Essays on the Progress of Genetics during its first 50 Years. Hrsg. v. C.C.Dunn. New York: The MacMillan Company 1951, S.321.

²⁵⁶ Siehe Morgan, T.H.: The Relation of Genetics to Physiology and Medicine. – In: Nobel Lectures: Physiology and Medicine 1922-1941. Amsterdam: Elsevier 1965, 19-65.

untersuchen noch ihren Wirkungsmechanismus zu erforschen“, so Jacob.²⁵⁷ Und Schrödinger: „Nach der Wiederentdeckung der Mendelschen Regeln ... hatte sich die Wissenschaft der klassischen Genetik herausgebildet, die ... sozusagen alles über die Fähigkeiten des Erbmaterials in Erfahrung gebracht hatte, aber nichts über die Natur der Gene selbst wußte.“²⁵⁸ Auch nachdem Morgan den Genbegriff in die Chromosomentheorie der Vererbung einbezogen hatte, fehlte es noch an Klarheit darüber, welche Form das reale Gen hat. Die Wirkung der Gene, bezogen auf deren Lage in den Chromosomen, ließ nicht nur die Deutung des Gens als eines winzigen organischen Partikels zu, nach einer anderen Version wurden Gene nur als Punkte, geometrische Orte in einem Chromosom gesehen, so vom Physiologen und Zellforscher Goldschmidt, der die Funktion der Gene in den Mittelpunkt gerückt hatte.²⁵⁹ „Gewiß ist (nur), dass man Gene nicht ‚sehen‘ kann“, wie Geitler Ende der 30er Jahre feststellen mußte²⁶⁰, und so mußten natürlich auch all die Eigenschaften, in denen man Analogien zu den Virusarten erblicken wollte, hypothetisch sein, weswegen vielen Virusforschern der Wert eines Vergleiches zwischen Genen und Viruselementen zweifelhaft war.²⁶¹ Wohl wurde eine gewisse Ähnlichkeit in der Wirkungsweise von Virusmolekül und Gen zugestanden, doch eine Identifikation miteinander wurde bestritten. So erschien es Kausche, Doerr u.a. unvorstellbar, dass Chromosomen oder Gene sich unverändert und lange Zeit aktiv verhalten sollen, wenn sie aus der Zelle entfernt und den gewaltsamen Eingriffen der Reindarstellung unterworfen werden, wie es beim Mosaikvirus geschehen kann.²⁶² „Man würde dann folgende an den pflanzlichen Ansteckungsstoffen feststellbaren Eigenschaften mit der Vorstellung vom lebendigen Eiweiß für vereinbar halten müssen: die Krystallisierbarkeit, die hohe Widerstandsfähigkeit gegen physikalische und chemische Einflüsse ..., und im äußersten Falle die Erhaltung der Eigenschaft des ‚Lebendigen‘, wenn die Aufteilung bis zu *einem* Eiweißmolekül durchgeführt worden ist, wie es die Unter-

²⁵⁷ Jacob, F.: Die Logik des Lebenden — von der Urzeugung zum genetischen Code. Frankfurt a.M.: Fischer 1972, S.278.

²⁵⁸ Schrödinger, E.: Was ist Leben ? Bern: Francke 1951, S.13; übersetzt aus: What is Life ? Cambridge: Cambridge University Press 1947.

²⁵⁹ Goldschmidt, R.: The theory of the gene. - In: Scientific Monthly (New York). (1938)46, 271.

²⁶⁰ Geitler, L.: Chromosomenbau: Protoplasma - Monographie. Bd.14. Berlin: Borntraeger 1939, S.144.

²⁶¹ Gene finde man „in jedem lebenden Organismus, der sich fortpflanzt und seine Eigenschaften an seine Nachkommen weitergibt. Virusproteine ... kommen nur in kranken Organismen vor. So gestellt, ist die Frage nach der Analogie dieser beiden Elementareinheiten also falsch“, so Kausche. Kausche, G.A.: Viruskrankheiten bei Mensch, Tier und Pflanze. - In: Wissenschaft und Praxis. Band 2. Berlin: Nicolaische Verlagsbuchhandlung 1939, S.73.

Doerr hielt den Befürwortern der Gleichsetzung des Virus mit dem Gen vor, sie hätten „alle Einwände, welche sich der Identifizierung von Viruspartikel und Gen entgegenstellen, durch hemmungsloses Türmen von Hypothesen zu überbrücken gesucht.“ Doerr: Die Natur der Virusarten. A.a.O., S.69. Erst müsse aber geprüft werden, ob denn das Gen in chemisch-physikalischer Hinsicht ein selbständiges Gebilde darstelle, das so wie ein Virus gebaut sei oder wie eines jener Viruselemente, die als Moleküle angesprochen würden. Ebenda, S.64. „Mag die Analogie mit den Genen in mancher Hinsicht bestechend sein, so verblaßt dieser Eindruck doch sofort bei einer eingehenderen Analyse. Wenn wir auch wenig über die Natur der Gene wissen und die Hypothesenbildung infolgedessen weiten Spielraum hat, erscheint doch die Idee (das Verständnis des Virus als „freigewordenes Gen“ – K.L.) äußerst gewagt, dass sie aus dem Zellverband ohne Schädigung ihrer Eigenschaften losgelöst und dann bei der Übertragung auf gesunde Zellen wieder eingefügt werden können.“ Dass man „isolierte Gene jahrzehntelang unverändert aufbewahren kann, wie das bei den Phagen festgestellt wurde ..., dass man sie ... auf hohe Temperaturen erhitzen kann wie die Phagen und manche Arten des Mosaikvirus ..., ist durchaus unwahrscheinlich und weder für normale noch für pathologische Gene durch experimentelle Erfahrungen beglaubigt. Die Widerstandsfähigkeit der Gene reicht, soweit wir darüber unterrichtet sind, nicht weiter als die Lebensfähigkeit der Zelle, welcher sie angehören; die Resistenz der Phagen dagegen überschreitet jene der Bakterien gewaltig.“ Doerr: Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. A.a.O., S.102.

²⁶² Kausche: Untersuchungen zum Problem der biologischen Charakterisierung phytopathogener Virusproteine. A.a.O., S.362; Doerr: Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. A.a.O., S.102; Siehe auch Kausche, G.A.: Ueber aktuelle Fragen aus der experimentellen Virusforschung bei Pflanzen. - In: Münchner medizinische Wochenschrift (München). 86(1939)1, 12-13, S.13: Aufgrund bestimmten Verhaltens verschiedener Viren auf gewisse Färbungsmöglichkeiten in Kombination mit Eiweißfällung kommt hier Kausche zu folgendem Urteil: Die „in letzter Zeit oft angenommene Analogie zu den Genen ... (ist) nicht zulässig ... Man spricht einstweilen wohl besser von in ihrer Wirkungsweise genetisch gesteuerten Wirkstoffen noch nicht näher erforschter Struktur.“

suchungen an den pflanzlichen Ansteckungsstoffen nahelegen“, wie Herzberg 1941 ausführt.²⁶³

Der Streit in der Virusforschung, ob das Virus dem Gen gleichkomme, hatte sich auch in der Krebsforschung im Hinblick auf die Natur des Geschwulstvirus niedergeschlagen. So wurde debattiert, ob nicht eventuell Beziehungen zwischen den Agenzien der filtrierbaren Hühnersarkome und den Genen der Kerne bestimmter Hühnerzellen bestehen könnten, das heißt, ob das Rous-Agens genetisch etwa von den Kerngenen der Hühnerzelle abzuleiten sei, mithin das Rous-Agens ein bösartig abgewandeltes (mutiertes) Gen der Hühnerzelle darstelle. Dagegen ließ sich u.a. die Unvereinbarkeit des Ergebnisses des weiter oben erwähnten Entenversuches von Gye mit dem Fujinami-Sarkom anführen. Der Kern und damit auch die einzelnen Kerngene seien, so Graffi unter Verweis auf bestimmte Experimente, in bezug auf die Artspezifität autonom, die Erbmasse eines Kernes behalte im artfremden Plasma ihre ursprüngliche Artspezifität unter allen Umständen bei. Wäre nun das Agens der Hühnersarkome genetisch von der Erbmasse des Zellkernes (Gene) abzuleiten, so müßte man entsprechend erwarten, dass das Fujinami-Sarkomagens auch in der Entenzelle seine Hühnerspezifität konstant beibehalte. Doch Gyes Versuch zufolge habe eine Wandlung der serologisch feststellbaren Artspezifität des Agens von der Hühnerspezifität in die Entenspezifität stattgefunden, wie Graffi weiter ausführt.²⁶⁴

Auf Kritik stieß auch die somatische Mutationstheorie, für die es - nach einem Urteil von Berenblum - bis in die 50er Jahre kaum empirische Belege gegeben hatte, lediglich einige Anhaltspunkte ließen sich anführen, die die Annahme erlaubten, dass viele Karzinogene Mutationen in Keimzellen erzeugen und viele mutierende Agenzien als Krebserreger wirken können. Nach Berenblum handelte sich eigentlich gar nicht um eine Theorie, sondern um eine Hypothese, die nie wirklich getestet worden sei. Der Fakt, dass die Tumoreigenschaften permanente Merkmale seien, bedeute nicht notwendigerweise, dass die Veränderung in der Zelle abhängig von einer Mutation sei, denn wir wüßten, dass es biologische Erscheinungen gebe, die zweifellos nicht mit Mutationen in Beziehung stünden, aber dennoch irreversibel seien. Schließlich, auch wenn die Mutationstheorie das Anfangsstadium der Karzinogenese erklären sollte, gebe es ja noch das wichtige Stadium der Umwandlung der latenten Tumorzellen in reale Geschwülste während der langen Latenzperiode. Die Natur dieses Prozesses sei immer noch ein Geheimnis.²⁶⁵ Die Theorie wurde auch von Rous scharf kritisiert: In einem 1959 geschriebenen Artikel heißt es, diese Theorie „has resulted in no good thing as concerns the cancer problem, but in much that is bad. It has led ... to an authoritative statement, in the lay press, that since cancer is certainly due to somatic mutations, the possibility of having it is ‚inherent‘; and that this being so, the most man can ever do is to palliate such malignant tumours as may have become disseminated in the body and to avoid new carcinogens as well as the old ... Here is fatalism to blast many a hope and effort ... Most serious of all the results of the somatic mutation hypothesis has been its effect on research workers. It acts as a tranquilizer on those who believe in it, and this at a time when every

²⁶³ Herzberg, K.: Virusarten und Ansteckungsstoffe. – In: Klinische Wochenschrift (Berlin). 20(1941)36, 897-902, S.901 f.

²⁶⁴ Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O., S.545.

²⁶⁵ Berenblum, J.: Infektionstumoren und Krebs. - In: Archiv für Geschwulstforschung. Organ für Krebsforschung, Krebsbekämpfung und Krebsstatistik (Dresden). 4.Bd., 1952, S.69; Hinweis aus: Fujimura: Standardizing Practises: A Socio-History of Experimental Systems in Classical Genetic and Virological Cancer Research, ca. 1920-1978. A.a.O., S.44.

worker should feel goaded now and by his ignorance of what cancer is.“²⁶⁶

“The unbiased critic will probably agree that the filtrable tumours of the fowl afford the strongest objection that can be raised to the acceptance of the mutation theory of cancer, while the ardent advocate of the theory will adduce evidence to justify making the necessary assumptions that are required to explain the filtrable tumours by its aid“, wie Ludford 1930 urteilt.²⁶⁷ Der Umstand, dass die verschiedenen Stoffe, die man verwendete, keine gemeinsame chemische Struktur zu erkennen gaben, und die Heterogenität der Wirkungen auf Gewebe sowohl durch Chemikalien als auch Strahlung schien eine einheitliche Theorie zum Mutationsursprung von Krebsen nicht zuzulassen.²⁶⁸ Man ging von der Existenz vieler Krebsagenzien aus, von denen die meisten Mutationen hervorriefen und Krebs verursachten. Doch die Forscher wußten nicht genau, was es ist, das mutiert. Ein weiteres Rätsel war die lange Latenzzeit bei der Tumorbildung nach dem Kontakt mit Chemikalien wie auch die typische Latenzzeit bei der radiogenen Tumorerzeugung. Wie konnte eine stets sprunghaft erfolgende Mutation, die doch eine unmittelbare Veränderung bedeutete, mit der allmählichen Entwicklung von Tumoren, mit der schrittweisen Realisierung von malignen Zellen im Einklang stehen? Hildebrand führte die Umwandlung einer Normalzelle in eine Geschwulstzelle nicht auf eine somatische Mutation, sondern auf eine Dauermodifikation zurück, auf eine Abänderung der zytoplasmatischen Zellbestandteile, hervorgerufen durch einen Reiz, der am Zellplasma angreift, und nicht am Zellkern.²⁶⁹ Mit der Annahme, dass der malignen Umwandlung einer Zelle eine somatische Mutation, also eine Genänderung, zugrunde liege, waren Belege dafür nicht vereinbar, dass die Karzinomentwicklung in der Haut bei Pinselung der Maus mit einer Teerlösung sich in der Weise vollzieht, dass die obersten Zellschichten (Epithelien) der tieferen Epidermisschichten²⁷⁰ über zahlreiche Zellgenerationen *allmählich* den Charakter der Malignität annehmen und dass die Umbildung zur Karzinomzelle in vielen Epithelien gleichzeitig, also multizellulär und multizentrisch erfolgt. Sprunghafte Veränderungen, wie sie bei Gen- und Chromosomenmutationen stets stattzufinden pflegen, konnte Hildebrand bei der bösartigen Umwandlung der Epidermiszellen niemals feststellen.

Auch die somatische Mutationstheorie war also angreifbar. Sie gehorchte der Morganschen Theorie²⁷¹, wonach die Erbfaktoren allein im Kern lokalisiert sein sollten. Das Kernmonopol -

²⁶⁶ Rous, P.: Surmise and fact on the nature of cancer. – In: Nature (London). 183(1959), 1357-1361; zitiert nach Studer/ Chubin: The Cancer Mission: Social Contexts of Biomedical Research. A.a.O., S.108 f.

²⁶⁷ Ludford, R.J.: The Somatic Cell Mutation Theory of Cancer. - In: Ninth Scientific Report on the Investigations of the Imperial Cancer Research Fund. London: Taylor and Francis 1930, S.140 f.

²⁶⁸ Siehe Cairns, J.: Cancer: Science and Society. San Francisco: W.H.Freeman and Co. 1978. S. 65.

²⁶⁹ Hildebrand, E.: Ueber die formale Genese experimentell erzeugter Plattenepithelcarcinome. - In: Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin (Berlin). 1939, Bd.105, 395-405, S.395. „Lediglich bei plasmatischer Vererbung scheinen, wie Versuche ... zeigten, sog. Dauermodifikationen vorzukommen“, so Henschke 1944. „Die dabei beobachteten Veränderungen sind jedoch ... geringfügig und klingen im Verlauf weiterer Generationen wieder langsam ab.“ Henschke: Über Geschwulsttheorien und die Möglichkeit der Entstehung der Geschwulstzelle durch Spontanmutation. A.a.O., S.13. „Die Entstehung maligner Geschwülste läßt in der Regel einen ausgesprochen schrittweisen Ablauf erkennen, die Grenze zwischen histologischer Malignität und Gutartigkeit ist sowohl nach dem Zeitpunkt ihrer Überschreitung in einem bestimmten Tumor wie nach dem Momentbild bei differenten, aber gleichartigen Geschwülsten fließend.“ Nothdurft: Zur Theorie der primären Geschwulstursachen. A.a.O., S.188. Und an anderer Stelle: Die Malignitätszunahme werde „offensichtlich schrittweise erreicht und zwar stets so langsam, dass somatische Kernmutationen trotz der Möglichkeit einer intercellulären Selektion zumindest unwahrscheinlich sind“. Ebenda, S.191 (Fußnote).

²⁷⁰ Epidermis gleich Oberhaut, äußere Schicht der Haut.

²⁷¹ Sie wurde vor allem von deutschen Genetikern kritisiert. Siehe Harwood, J.: The Reception of Morgan's Chromosome Theory in Germany. Inter-War Debate over Cytoplasmic Inheritance. - In: Medizinhistorisches Journal (Hildesheim). 24(1984)1-2, 3-32; Hinweis aus: Tripoczky, J.: Zur Herausbildung und Entwicklung der Molekulargenetik in den 20er und 30er Jahren unseres Jahrhunderts. - In: Wissenschaft - Das Problem ihrer Entwicklung, Bd.2. Hrsg. v. G.Kröber. Berlin: Akademie-Verlag 1988, 58-82, S.66.

die seinerzeit dominierende Auffassung, dass der Kern die einzigen Erbträger enthalte und dem Plasma nur die Rolle eines Substrates zukomme, das die Gene des Kernes ihrer spezifischen Eigenart entsprechend beliebig umformen könne - wurde dann eingeschränkt: Erbfaktoren sollten nun auch im Zellplasma und in den Plastiden vorhanden sein. Es wurden also neben den Genen des Zellkernes auch zytoplasmatische Erbkonstituenten geltend gemacht. „Der für die plasmatische Vererbung bestehende Zwang, sich gegenüber dem Monopolanspruch der Kernvererbung durchzusetzen, führte zu einem Gegensatz zwischen genischer und cytoplasmatischer Vererbung, der nun in vielen Fällen auch auf das entwicklungsphysiologische Geschehen in der Zelle übertragen wurde“, so Michaelis 1947.²⁷² Michaelis, Nothdurft, Butenandt u.a. hielten es für unwahrscheinlich, dass die unter der Wirkung krebserregender Stoffe erfolgenden Veränderungen in ihrem Wesen Gen- oder Chromosomenmutationen darstellen. Sich auf die (oben erwähnte) Vorstellung stützend, dass Erbfaktoren auch im Zellplasma vorhanden seien, faßten sie zur Erhellung des Geschwulstproblems nicht zum Genom gehörende „Zellduplikanten“ (Nothdurft) ins Auge²⁷³ und stellten der von Bauer u.a. entwickelten Theorie der somatischen Mutation die These gegenüber, Krebs entstehe aus plasmatischer Mutation. „Die geringe Streuung, mit der sich unter der Wirkung cancerogener Stoffe Carcinome bilden und die Tatsache, dass eine Mindestzahl von Zellen in der Größenordnung von 100 bis 1000 primär von der zur Krebszelle führenden Änderung betroffen sein müssen, damit ein Tumor entsteht, zwingt zu der Annahme, dass die mutierenden Duplikanten – im Gegensatz zu den Genen – mehrfach in der Zelle vorkommen müssen; somit kann die *Änderung nur an selbst reproduzierbaren Einheiten der Zelle angreifen, die nicht zum Genom gehören!* ... eine Vorstellung, die eine Mutation von mehrfach vorhandenen Duplikanten an den Anfang setzt, (macht) nicht nur die Anlage einer Geschwulst mit einer Mindestzahl von Krebszellen verständlich ... , sondern auch seine langsame Entwicklung über präcanceröse Stadien sowie die verschieden lange Latenzzeit, die von der Einwirkung der Noxe bis zur Manifestation der Geschwulst vergehen kann“, wie Butenandt 1949 ausführt.²⁷⁴ Und Nothdurft im gleichen Jahr: „Unter somatischer Mutation konnten ursprünglich nur die Gen- und Chromosomenmutationen, sowie ... Genommutationen der klassischen Genetik in Übertragung auf Somazellen verstanden werden. Nach meiner Ansicht ist jede dieser Mutationsarten zur Zeit zwar nicht endgültig als Tumorursache auszuschließen, aber als ganz unwahrscheinlich aufzuzeigen. Dagegen scheint ein *plasmamutativer Mechanismus diskussionsfähig.*“²⁷⁵

Es gab allerdings auch Hinweise darauf, dass sowohl die Mutation von im Plasma liegenden als auch von dem Kern angehörenden Duplikanten zu Krebs führen können. Im Plasma liegende mutable und zur Selbstvermehrung fähige Erbträger sahen Forscher bei einer ganzen Anzahl von Lebewesen, vor allem bei botanischen Objekten. Verwiesen wurde unter anderem auf die

²⁷² Michaelis, P.: Über das genetische System der Zelle. – In: Die Naturwissenschaften (Berlin). 34(1947)1, 18-22.

²⁷³ So wurden sich selbst duplizierende Einheiten benannt. „Nach der Definition als kleinste Partikel mit der Fähigkeit zur Autoreproduktion sind Duplikanten ... stets makromolekulare Nucleoproteidkomplexe. ‚Plasmaduplikanten‘ seien nur zelleigene Duplikanten des Plasmas ...“ Nothdurft: Zur Theorie der primären Geschwulstursachen. A.a.O., S. 185.

²⁷⁴ Butenandt: Biochemische Untersuchungen zum Problem der Krebsentstehung. A.a.O., S.363; siehe auch derselbe: Referat auf dem 5.Internationalen Krebskongreß in Paris vom 16.-22.Juli 1950. Bericht über diesen Kongreß, bearbeitet von Hinsberg und Berendt. A.a.O., S.191. Eine der Thesen im Referat lautet wie folgt: „Die Krebszelle ist gegenüber der normalen Mutterzelle durch einen Gehalt von veränderten, selbst reproduzierbaren Einheiten (Zellduplikanten) ausgezeichnet. Die Wirkung von cancerogenen Stoffen hängt ab von der Dosis und der Zeit. Einmal gesetzte Schädigungen sind irreversibel; die cancerogene Noxe greift an den selbst reproduzierbaren Zellbestandteilen an, diese werden verändert, ohne dass sie ihre Vermehrungsfähigkeit in der veränderten Gestalt einbüßen.“

²⁷⁵ Nothdurft, H.: Über ein Modell der Geschwulstzellentstehung und über die experimentelle Erzeugung plasmatisch vererbter Tomatenmerkmale mittels cancerogener Kohlenwasserstoffe. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 56(1949)3, 234-241, S.234.

grünen Plastiden. „Die Plastiden können unabhängig vom Genom mutieren und dabei ihre Fähigkeit zur Chlorophyllbildung irreversibel einbüßen. Mutiert nur ein Teil der in einer Zelle enthaltenen Plastiden, so entstehen bei den darauf folgenden Zellteilungen ... durch Vermehrung und zufällige Entmischung der beiden Plastidensorten grüne, hellgrüne und weiße Zellen nebeneinander, also gescheckte Pflanzen oder Pflanzenteile (Panaschierung).“ Es gebe aber auch Fälle, wo die Plastiden nicht autonom mutierten, „sondern wo das Genom darüber entscheidet, ob die Plastiden ergrünen können oder nicht“, so Danneel 1953.²⁷⁶ Berichtet wurde überdies, dass plasmatische Erbträger auch in tierischen Zellen nachgewiesen worden seien, zunächst bei Einzellern. Beim Pantoffeltierchen *Paramecium aurelia* existieren nach Sonneborn (1943) Rassen, die ein Gift erzeugen und in das sie umgebende Wasser abführen. Das Gift dieser sogenannten „Killer“ beeinflusst die Killertiere selbst nicht, wohl aber die Mitglieder anderer *Paramecium*-Rassen, die kein Gift zu erzeugen vermögen und gegen diese Substanz „sensitiv“ sind. Wird nun ein giftproduzierendes Exemplar mit einem Sensitiven gekreuzt, so erhalten beide Tiere durch Kernaustausch bei der Konjugation dasselbe Genom. Dennoch liefert bei den auf die Konjugation folgenden vegetativen Teilungen jeder Partner einen Klon mit seinen Eigenschaften, der eine also einen Killerklon, der andere einen sensitiven Klon. Da beide Ausgangstiere dasselbe Genom besitzen, müssen die Erbunterschiede zwischen den beiden Klonen *im Plasma* verwurzelt sein.²⁷⁷

Wie man begründete, dass bösartige Geschwülste etwas mit *zelleigenen* Bestandteilen zu tun hätten, soll im folgenden am Beispiel des sogenannten Buttergelbkrebses demonstriert werden: Zu den kanzerogenen Stoffen wurde unter anderem ein Azofarbstoff gezählt, der unter dem Namen „Buttergelb“ bekannt ist und bei peroraler Verabreichung (Verabreichung durch den Mund bzw. über den Verdauungsweg) Tumoren an inneren Organen hervorruft, bei der Ratte vor allem an der Leber. Druckrey und Küpfmüller hatten 1948 ermittelt, dass die geschwulstbildende Wirkung des Buttergelbes lediglich von der zugeführten Gesamtmenge abhängt, nicht aber von der Größe der Einzeldosen und ihrer zeitlichen Verteilung.²⁷⁸ Die Tumoren sollten immer nur dann aufkommen, wenn die erforderliche Gesamtmenge von 1000 mg erreicht ist, ganz gleich, ob man kleine Dosen über lange Zeit oder große eine kurze Zeit lang verabreicht. Nach Druckrey und Küpfmüller führt eine tägliche Dosis von 2 mg folglich erst nach etwa 18 Monaten zur Tumorbildung. Im Verlaufe einer so langen Versuchsdauer müssen in der Leber natürlich schon ungezählte Zellteilungen stattgefunden haben. Die zuletzt verabreichten Dosen treffen demnach nicht mehr dieselben Zellen, wie die früher verabfolgten, sondern deren Tochter- und Enkelzellen. Da sich die Einzelportionen trotzdem voll summieren, wurde gefolgert, dass zum einen die Schädigung bei der Zellteilung weitergegeben werde und dass sie zum anderen an Bestandteilen der Zelle angreife, die sich bei der Zellteilung *vermehrten*, also an zur Selbstreproduktion fähigen Einheiten, weil ja andernfalls bei jeder Zellteilung eine Verdünnung des Effektes eintreten müßte, Einheiten, die nach dem Vorschlag von Nothdurft so wie die Gene und Viren zu den „Duplikanten“ gezählt werden müssen.

Zu den Voraussetzungen, unter denen die Kontroverse aufgelöst werden konnte

²⁷⁶ Danneel: Grundprobleme der Krebsforschung. A.a.O., S.172 f.

²⁷⁷ Sonneborn, T.M.: The cytoplasm in heredity - In: Heredity (London - Edinburgh). 4(1950), 11-36, S.11; Hinweis aus: Danneel: Grundprobleme der Krebsforschung. A.a.O., S.173.

²⁷⁸ Druckrey, H./ Küpfmüller, K.: Quantitative Analyse der Krebsentstehung. - In: Zeitschrift für Naturforschung (Wiesbaden). 3(1948), Band 3 b, 254-266; Hinweis aus: Danneel: Grundprobleme der Krebsforschung. A.a.O., S.171.

Nach Andrewes erlahmte in den 50er Jahren einfach das Interesse an der Fortführung der Auseinandersetzungen zur Virusnatur. Statt darüber zu debattieren, ob das Virus belebt sei oder nicht, hätten sich die Forscher nunmehr den drückenden praktischen Problemen zugewandt, die mit Viren verknüpft seien, wie er ausführte. Was Viren seien und woher sie kämen, hielten sie seitdem für ziemlich wertlose Spekulationen, weil es doch so viele neue Dinge zu entdecken gebe, wie Viren ihre Wirkungen erzeugten.²⁷⁹ Dieser Schilderung entnehmen wir, dass für die Beendigung des Streites nicht konsens erzwingende empirische Fortschritte gesorgt hatten, sondern dass er mit der Verlagerung des Interesses von der Spekulation zu praktischen Problemen schließlich fallengelassen wurde. Hier fragen wir uns jedoch, ob es ausreicht, sich die Bewältigung der erörterten Kontroversen einfach als Abbruch ihrer Fortsetzung zugunsten praktischer Probleme vorzustellen. Hieße das nicht, die einander ausschließenden Ansichten würden einfach fortbestehen, nur dass es den Akteuren müßig erscheint, darüber miteinander zu streiten, welche gültig ist? Oder wir müßten uns einen Konsens als Folge einer „Balancierung von Überzeugungen, Motiven, Wünschen etc. zwischen alter und ego“ vorstellen.²⁸⁰ Doch dann bleibt zu überlegen, wie es kommt, dass eine so erzielte Übereinkunft von den Akteuren letztlich doch als objektive Wahrheit und nicht (mehr) als Ergebnis eines Interessenausgleiches, eines Kompromisses oder dergleichen empfunden wird.²⁸¹

Wir haben die 50er Jahre in der Entwicklung der Krebsforschung kaum berücksichtigt, können aber wenigstens prüfen, ob es nicht vorher schon etwas gegeben hatte, das der Entschärfung des Streites dienlich gewesen war bzw. worauf man zurückgreifen konnte, um die Abwendung davon, worüber man sich nicht hatte einigen können, zu rechtfertigen. So findet man bereits in der Forschungsliteratur der 30er Jahre Ausführungen, die sich dem Leser bei der ersten Durchsicht als Vorschläge darbieten, wie man die Gräben zwischen den Parteien überbrücken könnte. In einschlägigen Fachzeitschriften stößt man mitunter auf Texte, die erkennen lassen, dass das, was von der einen Seite vertreten wurde, nicht ohne Wirkung auf die Positionen der anderen Seite geblieben war. Schauen wir nach, ob und inwieweit mit den empirischen Leistungen der Gegenseite zur Verteidigung des eigenen Ansatzes und der Befunde, die das Konzept belegen sollten, die Argumentation modifiziert oder umgestellt, Geltungsansprüche relativiert, Faktenbehauptungen spezifiziert werden mußten u.dgl.m. Wir wollen dies am Beispiel der Auseinandersetzung um die These einer latenten (symptomfrei bleibenden) Zellinfektion einer Tierart mit dem Geschwulstvirus betrachten.

Mit dieser These wurde von Anhängern des infektionstheoretischen Konzeptes den Schwie-

²⁷⁹ Andrewes, C.H.: Introduction: viruses yesterday, today and tomorrow. - In: British medical Bulletin (London). 9(1953), 169-171, S.170; Hinweis aus: Smith Hughes, S.: The Virus - A History of a Concept. London - New York: Heinemann Educational Books 1977, S.105; Von Interesse sind vielleicht in diesem Zusammenhang Äußerungen Lettrés zur Einstellung von US-Forschern in den 50er Jahren: „Die Betrachtung der Krebsforschung als einer Wissenschaft bringt es in den USA notwendigerweise mit sich, dass spekulative Arbeiten, an denen in der Krebsforschung kein Mangel ist, sehr mißbilligt werden, und dass das Schwergewicht auf die Erlangung von Tatsachenmaterial angelegt ist. Eine Auffassung der Krebsforschung als einer Wissenschaft muß ... die Methodik wissenschaftlicher Arbeit, d.h. die Ableitung gesicherter Ergebnisse aus gesicherten Voraussetzungen, mit sich bringen unter Verzicht auf eine Lösung des Gesamtproblems bei der Bearbeitung eines Teilproblems.“ Lettré, H.: Krebsforschung in USA. - In: Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 59(1953)5, 594-599, S.598.

²⁸⁰ So Cappai im Hinblick auf Prozesse interkulturellen Verstehens. Cappai, G.: Kulturrelativismus und die Übersetzbarkeit des kulturell Fremden in der Sicht von Quine und Davidson. Eine Beobachtung aus sozialwissenschaftlicher Perspektive. - In: Zeitschrift für Soziologie (Stuttgart). 29(2000)4, 253-274, S.269.

²⁸¹ Konsensbildung drückt sich nicht nur in Kompromissen aus, sondern vor allem in der Entwicklung neuer gemeinsamer Ziele vor dem Hintergrund gemeinsamer Bedürfnisse. Siehe Etzioni, A.: Die aktive Gesellschaft. Eine Theorie gesellschaftlicher und politischer Prozesse. Opladen: Westdeutscher Verlag 1975, S.477; Hinweis aus: Adloff, F.: Kollektive Akteure und gesamtgesellschaftliches Handeln: Amitai Etzionis Beitrag zur Makrosoziologie. - In: Soziale Welt. Zeitschrift für sozialwissenschaftliche Forschung und Praxis (Göttingen). 50(1999)2, 149-167, S.160.

rigkeiten entsprochen, die Existenz eines exogenen Erregers gegenüber einer Schar von Kontrahenten uneingeschränkt zu vertreten, die mit etlichen empirisch untermauerten Einwänden zu operieren vermochten. Einige Forscher sahen sich veranlaßt, ihren Standpunkt, dass die natürliche wie auch im Labor eingeleitete Geschwulstbildung von schmarotzenden mikrobiellen Eindringlingen verursacht werde, zu modifizieren. Es wurde geltend gemacht, dass Pflanzen und Tiere Viren beherbergen könnten, ohne selbst zu erkranken, dass eine Infektion von Generation zu Generation fortbestehen könne, ohne dass es zu einer Erkrankung komme. Beispielsweise war nach Andrewes (1939) die Hühnerleukämie zu den latenten Virusinfektionen zu rechnen, der schon eine gewisse Beziehung zum Krebs zugesprochen wurde.²⁸² Es gab Gründe für die Annahme, dass Immunität auf eine latent verlaufende Infektion zurückgeht. Nach Angaben von Forschern wurden schon im Serum völlig normaler Hühner Antikörper gefunden, die das Rous-Agens mehr oder weniger zu neutralisieren vermochten, und zwar sowohl in vivo als auch in vitro. „Die Anwesenheit solcher gegen das Rous-Agens gerichteter Antikörper wurde von den Anhängern der exogenen Virustheorie ... als Ausdruck einer latenten Virusinfektion gedeutet und vielfach sogar als wichtigster Beweis einer tatsächlichen, allgemeinen, latenten Verseuchung der Huhnspezies mit dem exogenen, ubiquitären Tumovirus herangezogen.“²⁸³

Man hielt also daran fest, dass auch bei chemisch erzeugten Tumoren wie den Hühnergeschwülsten ein exogenes Virus die eigentliche ätiologische Ursache der Krebsentwicklung sei, fügte jedoch hinzu, dass es in den untersuchten Körpern in Form einer latenten Infektion bereits vorhanden sei („indigenes Virus“). Doch bedürfe es noch unspezifischer chemischer Reize. Sie bewirkten die Disposition für die Virulenzentfaltung des bis dahin latenten, parasitären Virus. Chemische Verbindungen wie Teer würden wohl induzierend auf die Tumorentstehung wirken, aber bei der *Aufrechterhaltung* des bösartigen Prozesses selbst keine Rolle spielen. Nach Rous, Beard und Kidd sollten die Teergeschwülste (die sie an Kaninchen beobachtet hatten) ihre *Ursache* in einem Virus haben, das in der Epidermis verborgen ist und *erst* nach Störungen im Gewebe, wie sie zum Beispiel durch den Teer hervorgebracht werden, mobilisiert wird.²⁸⁴

²⁸² Andrewes: Latent virus infections and their possible relevance to the cancer problem. A.a.O.

²⁸³ Graffi: Einige Betrachtungen zur Ätiologie der Geschwülste, speziell zur Natur des wirksamen Agens der zellfrei übertragbaren Hühnertumoren. A.a.O., S.538 f.

Eine ähnliche Idee wurde von Glogner entwickelt, der die Geschwulstkrankheit als erbliche, chronisch verlaufende Protozoenkrankheit auffaßte: Die Ursache dieser Krankheit, „die maligne Zelle“, stamme „aus den frühesten Zeiten organischer phylogenetischer Entwicklung“ und sei nicht erst in der Ontogenese „von außen in den Metazoenkörper eingedrungen.“ Die Anlage der malignen Zelle lebe in der Kernsubstanz der männlichen oder weiblichen Keimzellen in einer den Forschern noch unbekanntem Form und gelange durch den Zeugungsakt wieder in die Keimzelle oder den übrigen somatischen Teil des neuentstandenen Individuums. Dass die Geschwülste zumeist aus Zellen bestünden, die dem Ursprungsorte der Geschwülste entsprächen, sei so zu erklären, dass die maligne Zelle „Millionen Jahre den gleichen äußeren und inneren Einflüssen wie die Metazoenzellen selbst ausgesetzt“ sei und sich deshalb in den meisten Geschwülsten zur Metazoenzelle ausdifferenziere. Glogner: Phylogene und Geschwulstentstehung. A.a.O. Eine „phantastische neue Infektionstheorie“, so Teutschlaender. „Eine ... unbeweisbare, theoretisch und praktisch unfruchtbare, also ganz überflüssige Lehre.“ Teutschlaender: Buchbesprechung zu Glogner: Phylogene und Geschwulstentstehung. A.a.O., S.1460

²⁸⁴ Rous, P./Beard, J.W.: A comparison of the tar tumors of rabbits and the virus-induced tumors. – In: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine (Cambridge/ Ma. et al.). 33(1935), 358-360. Rous und Kidd berichteten 1938, dass sie das Kaninchenohr während 3-4 Monaten mit Teer bepinselt hätten. Sodann hätten sie Papillomvirus intravenös eingespritzt. Im Ergebnis dieses Vorgehens wüchsen die Teerpapillome sehr stark, und einige davon hätten ausgesprochen malignen Charakter. Rous und Kidd meinten, am Beispiel des Kaninchenpapilloms gezeigt zu haben, dass sich die von ihnen untersuchten bösartigen Geschwülste vor allem dann entwickelten, wenn der Virusinjektion bereits länger dauernde Teerungen der Kaninchenhaut vorausgegangen seien, wobei aber die Fortsetzung der Teerbehandlung nach der Viruseinverleibung die Häufigkeit der entstehenden Geschwülste nicht beeinflusst habe. Kidd, J.G./ Rous, P.: The carcinogenic effect of a papilloma virus on the tarred skin of rabbits. II. Major factors determining the phenomenon: the manifold effects of tarring. – In: Journal of Experimental Medicine (New York). 68(1938), 529-562. Andere Forscher bestätigten diese Untersuchungen mit Benzpyren, so Lacassagne und Nyka. Sie schnitten

Von Anhängern der Gegenpartei wurde das Konzept der latenten Zellinfektion einer Spezies mit dem Virus jedoch als unbewiesene Behauptung gewertet, die nur dazu dienen sollte, die Theorie eines exogenen Tumovirus zu verteidigen.²⁸⁵ In einem 1938 erschienenen Aufsatz schreibt Doerr, dass diese Hypothese wohl davon entlaste, eine Invasion von außen zuzugeben, der theoretische Gewinn sei aber nur scheinbar, weil ja die Verpflichtung bleibe, die Fortpflanzung des *latenten* Infekts von Tier zu Tier aufzuklären.²⁸⁶ Dennoch erkennt er an, dass die „Hypothese der intracellulären Symbiose als eines bereits vorhandenen und in der Natur weit verbreiteten Zustandes ... eine ... weitgehende Annäherung an jenen Standpunkt dar(stellt), welche die endogene Virusbildung als die wahrscheinlichste Lösung betrachtet. Beide haben ihre Wurzel in dem Unvermögen, das natürliche und das experimentell hervorgerufene Krankheitsgeschehen auf die Erscheinungsweisen exogener Infektionen durch parasitische Mikroben zurückzuführen. Die These der intracellulären Symbiose hält aber an dem Gedanken des eingedrungenen körperfremden Keimes fest und schiebt das Hindernis, welches die Invasion (die ‚Ansteckung‘) repräsentiert, beiseite, indem sie dieses Ereignis von der Erkrankung zeitlich trennt und in die ontogenetische oder gar in die phylogenetische Vorgeschichte des Individuums verlegt; aus dem ‚endogenen‘ Agens wird das ‚indigene‘ ..., an Ort und Stelle entstandene, das aber gleichwohl kein Erzeugnis des Wirtes, sondern ein eingebürgerter, sein eigenes Leben führender Gast ist.“²⁸⁷

Auch auf der „anderen Seite“ hatte es Bewegungen gegeben, die zu einer gewissen Variation des Verhältnisses zwischen der Zellpathologie und dem Verständnis der Krebses als einer von Parasiten verschuldeten Krankheit führte: Parasiten wurde eine gewisse Rolle zugestanden, allerdings lediglich die externaler Reize, die auf den Wirtsorganismus bzw. die Wirtszellen und deren Stoffwechselprodukte einwirken und so den Anlaß dafür liefern, dass im Wirt die Krankheit entsteht. Krebsbildungen, so Teutschlaender, imponierten als mehr oder weniger entgleiste Gewebsbildungen, die durch spezifische äußere Faktoren, seien sie nun parasitärer oder nichtparasitärer Natur, lediglich ausgelöst würden. Parasiten wirkten nicht direkt krebserregend, „spezifisch“ im gewöhnlichen Sinne des Wortes, sondern nur indirekt und unter besonderen vom Organismus selbst abhängigen Voraussetzungen.²⁸⁸ Und an anderer Stelle: Die Wirkung der Parasiten sei, wie die der physikalischen und chemischen Agenzien, „weder eine direkte, noch eine ausschließliche, noch eine reine; meines Erachtens aber doch eine besondere, eine ‚relativ spezifische‘“. Doch man komme bei den kanzerogenen exogenen Agenzien mit ihrer Wirkung allein für die Erklärung der „biologischen Einheit des Krebsbildungsprozesses mit seiner charakteristischen Autonomie und Zellmalignität und besonders einer, nämlich der Tatsache, nicht aus, dass, lange bevor das autonome Wachstum histologisch wahrnehmbar wird, wohl bereits in der ersten Phase der latenten Malignität, die ‚Verselbständigung‘ der Zellen biologisch offenbar vollzogen ist.“ Die Anwesenheit des äußeren Agens sei von diesem

Teerwarzen heraus und infizierten diese in vitro mit Papillomvirus. Die demselben Tier wieder eingepflanzten Warzen wuchsen, einige zeigten bösartigen Charakter, während die Kontrollen - Autotransplantate von Warzen ohne Virusbehandlung in vitro - überhaupt nicht angingen. Diese Versuche deuteten eher darauf hin, dass das Virus der Erreger der bösartigen Degeneration selbst ist. Lacassagne, A./ Nyka, W.: A propos d'une pathogène de l'adénocarcinome mammaire: recherche de la folliculine dans le colostrum. – In: Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la société de Biologie (Paris). 116(1937), S.844. Hinweis aus: Ahlström, C.G.: Virus tumours in mammals. – In: Acta pathologica et microbiologica scandinavica (Kopenhagen). 38(1938), 37-46, Suppl.-Bd.; siehe auch Biedermann, W.: Referat. – In: Referateteil der Zeitschrift für Krebsforschung (Berlin). 48(1939)4, 259.

²⁸⁵ Siehe Kidd/ Rous: The carcinogenic effect of a papilloma virus on the tarred skin of rabbits. II. Major factors determining the phenomenon: the manifold effects of tarring, A.a.O., S.535 f.

²⁸⁶ Doerr: Die Entwicklung der Virusforschung und ihre Problematik. A.a.O., S.56.

²⁸⁷ Ebenda, S.57.

²⁸⁸ Teutschlaender: Infektion und Krebs. A.a.O., S.247 ff.

Moment an nicht mehr nötig, wie Teutschlaender ausführt.²⁸⁹ Ein weiteres Beispiel für diese Anschauung finden wir in einem 1938 erschienenen Aufsatz von Ahlström, der sich mit Virus-tumoren bei Säugetieren auseinandersetzte. Er nahm eine subkutane oder intramuskuläre Teer-injektion kurze Zeit vor der Inokulation mit Fibromavirus vor. Auch hier entstanden in einigen Fällen maligne Tumoren, im Gegensatz zu den Kontrollen, bei denen die Papillome nur langsam wuchsen und nach einiger Zeit spontan wieder verschwanden. Ahlström sprach dem Virus die Bedeutung eines unmittelbar krebserzeugenden Agens ab, das in einen Wirtsorganismus eingedrungen wäre. Er kam aber diesem Konzept insofern entgegen, als er ein von außen einwirkendes Wesen für eine unspezifische, chronisch entzündliche Hautveränderung verantwortlich machte. Der Krebs sollte dann darauf sekundär entstehen.²⁹⁰

Wesentliches zur Einebnung der Gräben zwischen den verschiedenen Konzepten haben diese Versuche, eine Beziehung zur Gegenseite zu knüpfen, wohl doch nicht beigetragen, wie sich gezeigt hat. So ließ sich mit der Anschauung, als deren Vertreter wir Teutschlaender und Ahlström erwähnt haben, der Ausgangspunkt beibehalten, dass das eigentlich interessante Geschehen zellintern abläuft und die Identifikation dessen, was von außen auf die Zelle einwirkt, das Wesen der Krankheit nicht erklären würde. Und auf der Gegenseite liefen die Anstrengungen auf das Gleiche hinaus, nur „andersherum“: Die Theorie eines exogenen Tumorvirus wurde mit der Anerkennung einer latenten Zellinfektion nicht zurückgenommen. Insgesamt läßt sich sagen, dass von der Gegenseite behauptete Fakten so umgedeutet wurden, dass sie sich dem eigenen Ansatz einverleiben ließen. All dies führte höchstens dazu, dass die ursprünglich starren Haltungen der beteiligten Seiten gelockert wurden. Aber der Kern des jeweiligen Konzeptes wurde doch beibehalten.

Vielleicht stellt sich ein größerer Erfolg bei der Behandlung des Problems ein, wie es zur Bewältigung der geschilderten Kontroverse gekommen ist, wenn wir den Prozeß berücksichtigen, woraus die weiter oben erörterten Verbindungen der Geschwulstforschung zu anderen wissenschaftlichen Disziplinen hervorgegangen waren, insbesondere zur Vererbungs-forschung und zur organischen Chemie. Auf diesem Wege müssen sich ja die theoretischen Voraussetzungen verändert haben, unter denen die Natur des filtrierbaren Agens der Geschwulstbildung von den Parteien in der Krebsforschung gesehen und behandelt wurde. Und diese Veränderungen könnten die Gegensätze zwischen dieser und jener Strömung entschärft haben.²⁹¹ Vom Bezug auf die Genetik hatten sich ja sowohl die nach einem lebendigen Agens der Krebsbildung suchende als auch die von einer endogenen Karzinombildung überzeugte Partei Vorteile versprochen. Wir wollen prüfen, ob sich nicht aus dieser Gemeinsamkeit Anhaltspunkte für eine Frontenaufwei-

²⁸⁹ Ebenda, S.237 f.

²⁹⁰ Ahlström: Virus tumours in mammals. A.a.O., S.259.

²⁹¹ Brechen paradigmatisch instabile Zeiten an, Zeiten, in denen hergebrachte Theorien einer wissenschaftlichen Disziplin nicht mehr gewährleisten, dass die Forscher eine einheitliche Auffassung zu neuen wissenschaftlichen Fakten entwickeln, dann wird oftmals auf Konzepte anderer Disziplinen zurückgegriffen, um neue Referenzaspekte des Forschens zu gewinnen, nach deren Maßgabe eventuell ein Konsens zur Erklärung des Neuen entstehen kann. Das heißt, im Falle von disziplinintern nicht zu bewältigenden Erklärungskrisen, wofür die Entfaltung von das ganze Forschungsgebiet bestimmenden Kontroversen ein wesentlicher Ausdruck ist, setzen interdisziplinäre Prozesse ein, in deren Ergebnis die Auseinandersetzungen gegenstandslos werden. Siehe Lüdtke, K.: Interdisziplinarität und Wissensentwicklung. Wie Phänomene in interdisziplinärer Kommunikation wissenschaftlich bedeutsam werden. – In: Journal for General Philosophy of Science (Dordrecht). 26(1995). 93-117; derselbe: Wissenschaftsentwicklung und der Wandel disziplinärer Strukturen. – In: Ethik und Sozialwissenschaften. Streitforum für Erwägungsliteratur (Opladen). 8(1997)4. 562-564; derselbe: Theoriebildung und interdisziplinärer Diskurs – dargestellt am Beispiel der früheren Geschichte der Virusforschung. – In: Wissenschaftsforschung. Jahrbuch 1998 „Wissenschaft und Digitale Bibliothek“. Hrsg. v.K.Fuchs-Kittowski, H.Laitko, H.Parthey und W.Umstätter. Berlin: Gesellschaft für Wissenschaftsforschung 2000, 153-194.

chung gewinnen ließen.

Weiter oben konnte wenigstens angedeutet werden, dass sich tatsächlich dank aufschlußreicher Bezüge auf zentrale Begriffe der Genetik und der organischen Chemie neue Hypothesen aufstellen ließen, die die zuvor gesammelten experimentellen Befunde und klinischen Erfahrungen in einem anderen Licht erscheinen ließen und Anregungen zu neuen systematischen Untersuchungen vermittelten. Es ließen sich neue Vorstellungen über die Entstehungsursache der Geschwulstzelle entwickeln, mit denen versucht wurde, der Interpretationsprobleme Herr zu werden. Dass in diesem Prozeß auch Hoffnungen darauf geweckt wurden, dass sich die Gründe für die Auseinandersetzungen um das richtige Verständnis der Natur des Tumorzells verflüchtigen würden, werden wir im folgenden dartun.

Es kamen Ideen auf, dass sich strittige Fragestellungen zur grundlegenden Änderung des Zellcharakters beim Übergang von der Soma- zur Geschwulstzelle durch Hinwendung auf aus der allgemeinen Biologie bekannte wohldefinierte Vorgänge lösen ließen. Man hoffte, dass sich so statt des Gegeneinanders von Theorien eine klare Systematik derselben ermöglichen lasse. Im folgenden geben wir einige Beispiele dafür wieder, wie versucht wurde, das Zueinander der verschiedenen Theorien zur Geschwulstherkunft nach Maßgabe von Errungenschaften der Vererbungsforschung in einer Gegensätze auflösenden Weise darzustellen.

Für Haagen (1936), der das Virus als Mikrobe auffaßte, war, wenngleich er allein „die exogenen Faktoren ... als eigentlich ursächlich für den Krebs“ betrachtete, die Vererbung etwas, das „für die Entstehung der Tumoren von ausschlaggebender Bedeutung“ sei. Davon ausgehend, gelangte er zu einer Entschärfung des Gegensatzes zwischen exogenem und endogenem Krebsbildungskonzept. Die ererbten Faktoren hätten wohl nichts mit der Ätiologie des Krebses zu tun, könnten aber als Krebsdisposition gedeutet werden. „... ich (möchte) sie als die eigentlichen endogenen Faktoren für die Krebsentstehung bezeichnen, als exogene Faktoren nur jene, die von außen her in irgendeiner Form auf den Organismus einwirken. Nach unseren bisherigen Erfahrungen darf man außerdem wohl auch zu der Annahme berechtigt sein, dass es einer ganz bestimmten Kombination und gegenseitigen Abstimmung solcher endogener und exogener Faktoren bedarf, damit ein Krebs entstehen kann.“²⁹²

Ein ähnlicher Standpunkt wurde von Graffi eingenommen: „... bei genügend breiter Betrachtungsweise“ könne das Viruskonzept in die Mutationstheorie „zwanglos ... einbezogen werden, nachdem man weiß, dass durch die Infektion mit einem Virus ein neues, in diesem Fall exogenes – also zellfremdes – genetisches Substrat in die Zelle gelangt und die in der Zelle erfolgenden Änderungen durch die Einverleibung dieser neuen genetischen Informationen verursacht werden. Darüber hinaus ist es durchaus möglich, dass zumindest bestimmte Arten virusbedingter Cancerisierungen dadurch zustande kommen, dass durch das Virus das zelleigene genetische Material eine bleibende, also mutative Veränderung erfährt.“²⁹³ Eine Position, die die beiden angeführten Gesichtspunkte in ein miteinander verträgliches Verhältnis setzt, verrät vielleicht auch ein von Rusch geäußelter Gedanke: „In neoplasms of known viral origin it is not necessary to postulate an alteration of existing DNA, since foreign genetic material is introdu-

²⁹² Haagen: Das Krebsproblem. A.a.O., S.1998.

²⁹³ Graffi, A.: Über Protein- und Nucleinsäure-Synthese in Mitochondrien aus Tumor- und Normalgeweben. – In: Aktuelle Probleme aus dem Gebiet der Cancerologie. A.a.O., 105-120, S.105.

ced into the cell.“²⁹⁴

Auch in einem von Danneel 1953 veröffentlichten Aufsatz stößt man auf Äußerungen, die einen unversöhnlichen Gegensatz zwischen diesen und jenen Konzepten in Abrede stellen. Geschwülste würden sowohl durch zellfremde Elemente – durch (von ihm als pathogene *Organismen* verstandene) Viren – als auch durch zelleigene, multiple Duplikanten hervorgerufen werden. Für den erstgenannten Fall führt er als Beispiele das Rous-Sarkom und das Mammarkarzinom der Maus, für den zweitgenannten Fall den Buttergelbkrebs der Ratte sowie die auf sogenannte Killerpartikel zurückgehende Panaschierung mancher Pflanzen an. Und er vermutet, dass es bei den Killerteilchen um zelleigen *gewordene* Viren handele, dass also ursprünglich eine Virusinfektion vorgelegen habe, was die Herkunft der ersten Killerpartikel erklären würde. Der Autor läßt sich in diesem Zusammenhang von der Phänogenetik leiten. „... die Wissenschaft von der Wirkungsweise der Erbfaktoren hat uns ... darüber belehrt, dass die meisten Erbmerkmale das Endergebnis mehr oder weniger langer Reaktionsketten sind, in welche die beteiligten Erbfaktoren an verschiedenen Stellen steuernd eingreifen. In vielen Fällen konnte man die Ketten bald hier, bald dort experimentell unterbrechen oder fehlleiten, wonach an Stelle der normalen Merkmale andersgeartete entstanden.“ Und so hätte man eigentlich „schon lange zu der Überzeugung kommen müssen, dass die Fehlleitung, die zum malignen Wachstum führt, von allen an der Reaktionsfolge beteiligten autoreproduktiven Zellbestandteilen ausgehen kann, seien es Gene, zelleigene multiple Duplikanten oder eingedrungene Viren, dass es also keine universelle Theorie der Krebsentstehung gibt.“ Für Danneel war es völlig klar, „dass insbesondere zwischen den Viren und den zelleigenen Duplikanten keine grundsätzlichen, sondern nur graduelle Unterschiede bestehen ... Wir kennen nämlich eine ganze Anzahl von Viren, die bisher überhaupt noch nicht ohne Verlust ihrer Wirkung aus der Zelle extrahiert werden konnten und wissen andererseits, dass manche Plasmastrukturen ... isoliert und wieder in die Zelle eingeführt werden können, ohne ihre Vermehrungsfähigkeit einzubüßen.“²⁹⁵

Auch auf andere Fragestellungen gerichtete Auseinandersetzungen – nicht nur die, ob das Krebsagens eine endogene oder eine exogene Herkunftsgeschichte habe – wurden von manchen Forschern entschärft. Einige Beispiele dazu:

Henschke (1944) betrachtete den Streit darüber, ob die Geschwulstzelle eine mutierte Körperzelle sei, oder ob die Mutation durch cancerogene Noxen zustande komme, als ein typisches Beispiel dafür, „wie bei der Erörterung über Geschwulsttheorien immer wieder Theorien, die ganz verschiedene Teilprobleme behandeln, miteinander vermengt wurden. Die Festlegung der Wesensänderung der Somazelle beim Übergang zur Geschwulstzelle als Mutation sagt jedoch nichts über das Zustandekommen dieser Mutation aus. Die Klärung dieser letzteren Frage ist Aufgabe einer besonderen Teilfrage des Geschwulstproblems, nämlich ... der Frage nach der Ursache der Entstehung der Geschwulstzelle.“²⁹⁶ Um die konzeptionellen Gegensätze aus der Welt zu schaffen, teilte er das Problem der Geschwulstkrankheiten in mehrere Teilprobleme auf, für die jeweils verschiedene Theorien zuständig sein sollten. Das heißt, er wollte Gegensätze zwischen den debattierten Standpunkten dadurch auflösen, dass er die Positionen je besonderen Teilfragen zuordnete, die er wie folgt bestimmte: „Erstens die Frage nach der Herkunft der Geschwulstzelle, zweitens die Frage nach der Ursache der Entstehung der Ge-

²⁹⁴ Rusch: Changing Horizons in Cancer Research. A.a.O., S.152.

²⁹⁵ Danneel: Grundprobleme der Krebsforschung. A.a.O., S.178.

²⁹⁶ Ebenda, S.15.

schwulstzelle, drittens die Frage nach der Ursache des schrankenlosen Wachstums der Geschwulstzelle und viertens die Frage nach der Ursache der Entwicklung der Geschwulstzelle zur Geschwulstkrankheit. Eine Theorie über eine dieser Teilfragen steht einer Theorie über eine andere Teilfrage nicht entgegen.“²⁹⁷

Nothdurft äußerte 1948, dass die zur Erörterung des Problems der Geschwulstentstehung entwickelte Alternative, Virus (hier verstanden als endogen entstandenes Agens) oder somatische Mutation, nicht als miteinander unvereinbare Vorschläge betrachtet werden müßten. „... die Lösung (braucht) nicht in einer Entweder-Oder-Entscheidung zu liegen ...“, weil ihnen im Lichte der Errungenschaften der Vererbungsforschung eine gemeinsame Auffassung zugeschrieben werden könne: Den Tumorzelleigenschaften liege stets ein „sich-selbst-erneuerndes bzw. identisch reproduziert werdendes Substrat zugrunde.“ Die Hypothese von der endogenen Virusentstehung wie auch die Mutationshypothese ließen sich dahingehend miteinander verbinden, als nach Maßgabe beider Annahmen den „Tumorzelleigenschaften ... ein sich selbstvermehrendes bzw. identisch reproduziert werdendes, mutationsfähiges Zellsubstrat zugrunde (gelegt werden muß)“, so Nothdurft 1949²⁹⁸, der sich die mutationsfähigen Einheiten „als Makromoleküle von Nucleoproteidnatur“ vorstellte.²⁹⁹ Unsicher seien nur „speziellere Vorstellungen über den autoreproduktiven Träger und jede verallgemeinernde Einordnung desselben ...“ Viren seien fähig, sich in bestimmten Wirtszellen identisch zu reproduzieren bzw. von diesen autosynthetisch vermehrt zu werden. Es sei naheliegend anzunehmen, dass die autoreproduktiven Einheiten bereits organisierter Zellen „letztlich ebenfalls ‚Virus‘ sind. Die Isolierbarkeit, die zellfreie Übertragbarkeit und andere Merkmale, die methodisch den Virusbegriff bestimmen, erscheinen dann nur noch als zufällige Sondereigenschaften autoreproduktiver Materie schlechthin ... Zahlreiche Hypothesen über endogene Virusentstehung betreffen gerade tumorbildende Agenzien. Zur somatischen Mutation als Tumorursache ist damit bereits eine spekulative Brücke geschlagen, und die Einordnung eines kausalen, autoreproduktiven Agens als Virus wird möglicherweise zur Frage der zukünftigen Definition dieses Begriffes.“³⁰⁰ Und an anderer Stelle: Die „Hypothese einer *endogenen* Entstehung von Tumovirus (stellt) de facto eine Variante der Mutationshypothese dar ...“³⁰¹ Auch Jordan fragte sich, ob der Gegensatz zwischen Mutations- und Virustheorie nicht aufgehoben werden könne: „Da serologische Erfahrungen eine Verwandtschaft zwischen den Viren von Geflügeltumoren und Bestandteilen normaler Zellen des Huhnes gezeigt haben, liegt es nahe, zwischen den beiden konkurrierenden Deutungen des Krebsproblems, Mutationstheorie und Virustheorie, eine Synthese im Sinne einer Ausnutzung der Ähnlichkeiten von Viruselementen und Genen in Betracht zu ziehen.“³⁰²

Michaelis (1949) vertrat die Idee, dass die von ihm mitgestaltete Theorie der plasmatischen Vererbung eventuell „nicht nur manche bisher unverständliche Eigenarten der Krebsentstehung zu erklären vermag, sondern die gleichzeitig in der Lage sein dürfte, die wesentlichsten bisherigen Theorien zur Krebsentstehung einzuschließen und zusammenzufassen.“³⁰³ „Sie

²⁹⁷ Henschke: Über Geschwulsttheorien und die Möglichkeit der Entstehung der Geschwulstzelle durch Spontanmutation. A.a.O., S.11.

²⁹⁸ Nothdurft: Über ein Modell der Geschwulstzellentstehung und über die experimentelle Erzeugung plasmatisch vererbter Tomatenmerkmale mittels cancerogener Kohlenwasserstoffe. A.a.O., S.235.

²⁹⁹ Ebenda, S.236; siehe auch derselbe: Zur Theorie der primären Geschwulstursachen. A.a.O., S.176

³⁰⁰ Nothdurft: Zur Theorie der primären Geschwulstursachen. A.a.O., S.176 f.

³⁰¹ Nothdurft: Über ein Modell der Geschwulstzellentstehung und über die experimentelle Erzeugung plasmatisch vererbter Tomatenmerkmale mittels cancerogener Kohlenwasserstoffe. A.a.O., S.235.

³⁰² Jordan: Die Stellung der Quantenphysik zu den aktuellen Problemen der Biologie. A.a.O., S.12.

³⁰³ Michaelis: Über die Beziehungen zwischen Krebsentstehung und plasmatischer Vererbung. A.a.O., S.225.

scheint auch berufen zu sein, manche Meinungsverschiedenheiten ausgleichen zu können“³⁰⁴, wobei er u.a. solche zum Wert des Viruskonzeptes zur Klärung des Geschwulstproblems im Auge hatte. Er sah eine enge Beziehung der Bakterien- und Virusvererbung zur Plasmavererbung. „Die Viren haben mit den plasmatischen Konstituenten so große Ähnlichkeiten, dass sogar ein genetischer Zusammenhang zwischen beiden im Sinne einer endogenen Entstehung der Viren aus plasmatischen Erbkonstituenten zur Diskussion gestellt wurde.“³⁰⁵

Auch Butenandt versuchte 1949, das Verhältnis zwischen verschiedenen Konzepten zum Geschwulstproblem nach Maßgabe von Einsichten der Genetik zu harmonisieren: So habe dem Verständnis, wonach Krebsentstehung als somatische Mutation aufzufassen sei, die These gegenübergestellt, Krebs entstehe aus Somazellen dadurch, dass ihre in der Embryonalentwicklung vollzogene Determination zu bestimmten Geweben in andere Bahnen gelenkt werde. Es vermindere sich die Differenzierungshöhe, woraus eine starke Wachstumspotenz folge. „Nachdem von biologischer Seite u.a. die Vorstellung entwickelt wurde, dass die normale Differenzierung einer Zelle unter der Wirkung von selbst reproduzierbaren Einheiten verläuft, bahnt sich hier möglicherweise ein Weg, der die zwei gegensätzlichen Thesen Mutation – Undetermination einander nähern läßt.“³⁰⁶

Wenngleich der Rückgriff auf zentrale Begriffe der Genetik und der organischen Chemie den Akteuren dazu dienen sollte, ihren jeweiligen Standpunkt zu festigen und auszubauen, führte er doch über die ursprünglichen Orientierungen hinaus. Man darf annehmen – was allerdings durch weitergehende Analysen des wissenschaftshistorischen Fallbeispiels geprüft werden muß –, dass die Kontroversen in der Virusforschung in dem Maße gegenstandslos wurden, wie aus den zunächst ja nur vermuteten, in den Debatten erwogenen Ähnlichkeitsverhältnissen zwischen Virus einerseits und dem Gen, dem Makromolekül usw. andererseits Konsequenzen in empirisch-praktischer Hinsicht gezogen wurden, wodurch die Virusforschung auch im Labor aus dem Bannkreis herkömmlicher Herangehensweisen heraustrat, mit denen die Erklärungsprobleme zur Virusnatur nicht einvernehmlich bewältigt werden konnten. Dass die Auseinandersetzung *gegenstandslos* wurde, soll heißen: Im Zuge neuer Herangehensweisen wurde der gegenständliche Erfahrungsbereich verändert, und der alte Gegenstand, der die Streitigkeiten ausgelöst hatte, verschwand aus dem Blickfeld der Forscher.

Man mußte aber dennoch damit rechnen, dass der Streit irgendwann von neuem ausbricht und der erreichte Konsens zerfällt. Zur Beendigung jeder Kontroverse läßt sich mit Barnes sagen, dass es „keine Garantie dafür geben (kann), dass der Konsens unproblematisch andauert.“³⁰⁷ Übereinstimmung zwischen den am Prozeß Beteiligten ist stets revidierbar.³⁰⁸ Das heißt, dass sich die Trennlinie zwischen Fakten und Artefakten jederzeit wieder aufweichen läßt, so dass

³⁰⁴ Ebenda, S.232.

³⁰⁵ Ebenda, S.227 f.

³⁰⁶ Butenandt: Biochemische Untersuchungen zum Problem der Krebsentstehung. A.a.O., S.363.

³⁰⁷ Barnes, B.S.: Über den konventionellen Charakter von Wissen und Erkenntnis. - In: Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie (Opladen). Sonderheft Wissenssoziologie (1981)22, 163-190, S.173 f.

³⁰⁸ „In diesem Sinne sind Übersetzung und Interpretation unbestimmt. Es handelt sich jedoch nicht um eine Unbestimmtheit, die die Verständigung zwischen alter und ego kompromittiert, sondern um eine, die aus Verständigung etwas Undogmatisches, immer Verhandlungsfähiges und Verhandlungsbedürftiges macht.“ Cappai: Kulturrelativismus und die Übersetzbarkeit des kulturell Fremden in der Sicht von Quine und Davidson. Eine Beobachtung aus sozialwissenschaftlicher Perspektive. A.a.O., S.269; siehe auch Pinch, T.J./ Bijker, W.E.: The Social Construction of Facts and Artifacts or How the Sociology of Science and the Sociology of Technology Might Benefit Each Other. - In: The Social Construction of Technological Systems. Hrsg. v. W.Bijker, T.Hughes und T.Pinch. Cambridge, MA: MIT Press 1987, S.44: Auf dem wissenschaftlichen Feld indiziere die rhetorische Schließung eine *zeitweilige* Lösung der Frage, ob ein technologisches Konzept im Prinzip möglich bzw. durchführbar sei.

sie neu gezogen werden muß.³⁰⁹ Wenn Fakten aus sozialer Konstruktion hervorgehen, so sind sie auch wieder *dekonstruierbar*, so angestrengt Wissenschaftler auch daran gearbeitet haben mögen, die Gründe zu deren Rechtfertigung auszuweiten und zu vertiefen. Die fortwährende Praxis der Konsolidierung überlieferten Wissens, die „normale“ Wissenschaft auszeichnet³¹⁰, führt nicht über eine Grenze, jenseits derer die Gültigkeit von Fakten niemals mehr in Frage gestellt werden könnte.³¹¹ Vielmehr führt sie - mit der Entdeckung von Neuem, das überliefertes Wissen und die Wege zu dessen Gewinnung und Überprüfung in ein anderes Licht bzw. in Frage stellt - zwangsläufig zu neuen Erklärungskrisen.³¹² Es kommt, weil die überkommenen Konzepte, die zuvor die disziplinäre Einheit gestiftet hatten, in Frage gestellt sind, zu Auseinandersetzungen dazu, wie neuentdeckte Erscheinungen zu interpretieren sind und ob Fakten, deren Geltung schon unbestreitbar zu sein schien, nicht doch nur Fiktionen sind.³¹³ In solchen Debatten gelangen die Wechselwirkungen zwischen Untersuchern, experimentellen Bedingungen und Erkenntnisgegenständen, das Kontingente der zurückliegenden Forschungshandlungen,

³⁰⁹ Ein jüngeres Beispiel: 1971 hatte Temin die Idee vorgestellt, dass normale Zellen endogene Viren beinhalten, deren Funktion es sei, sich um das Zellengenom zu bewegen und genetische Variationen zu erzeugen durch inkorrekte Transkription oder durch Vermischung neuer Gene, die Teile zellulärer Gene verwenden. Gemäß der Protovirustheorie waren RNA-Tumoviren kleine Abweichungen von einem Schema, das normalerweise in der Entwicklung genutzt wird. Mit anderen Worten: Das Virus hatte eine reguläre Funktion im Organismus, bis eine inkorrekte Transkription es in etwas transformiert, das den Organismus schädigt. Nach Cairns waren jedoch solche kleinen Abweichungen nur das Produkt von Labormanipulationen, und nicht ein Transkriptionsfehler, der sich wegen „normaler Unfälle“ in der Lebenszeit des Organismus ereignen hätte. Hinweis aus: Cairns: *Cancer: Science and Society*. A.a.O., S.118 (ohne Quellenangabe).

³¹⁰ „Normale“ Wissenschaft sei ein „höchst kumulatives Unternehmen“, das auf eine „Präzisierung oder Ausdehnung eines alten Paradigmas“ abziele, in dem es darum gehe, „die Übereinstimmung der Forschungsgegenstände mit der vorausgesetzten Theorie zu sichern und zu verfeinern.“ Kuhn, Th. S.: *Die Entstehung des Neuen. Studien zur Struktur der Wissenschaftsgeschichte*. 1.Aufl., Frankfurt a.M.: Suhrkamp 1977, S.267. Es sei „in keiner Weise ... das Ziel der normalen Wissenschaft, neue Phänomene zu finden“. Vielmehr sei sie „auf die Verdeutlichung der vom Paradigma bereits vertretenen Phänomene und Theorien ausgerichtet.“ Kuhn, Th.S.: *Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen*. Frankfurt a.M.: Suhrkamp 1967, S.45. Aber genau dieser Prozeß zur Konsolidierung überkommenen Wissens führt zu Anomalien, deren Bewältigung Neuerungen erheischt. Ebenda, S.79.

³¹¹ Heisenberg folgend, müssen hier *umgrenzte* Erfahrungsbereiche der exakten Naturwissenschaften ausgenommen werden. Denn für sie habe es immer wieder *endgültige* Lösungen gegeben. „Die Fragen z.B., die mit den Begriffen der Newtonschen Mechanik gestellt werden können, fanden auch ihre für alle Zeiten gültige Beantwortung durch die Newtonschen Gesetze und die aus ihnen gezogenen mathematischen Folgerungen. Diese Lösungen reichen allerdings nicht weiter als die Begriffe der Newtonschen Mechanik und ihre Fragestellung. Daher war z.B. schon die Elektrizitätslehre einer Analyse mit diesen Begriffen nicht mehr zugänglich, und so haben sich bei der Durchforschung dieses neuen Erfahrungsbereiches wieder neue Begriffssysteme ergeben, mit deren Hilfe die Naturgesetze der Elektrizitätslehre endgültig mathematisch formuliert werden konnten. Das Wort ‚endgültig‘ bedeutet also im Zusammenhang der exakten Naturwissenschaft offenbar, dass es immer wieder in sich geschlossene, mathematisch darstellbare Systeme von Begriffen und Gesetzen gibt, die auf bestimmte Erfahrungsbereiche passen ... und keiner Änderung oder Verbesserung fähig sind; dass aber natürlich nicht erwartet werden kann, dass diese Begriffe und Gesetze auch geeignet sein werden, später neue Erfahrungsbereiche darzustellen.“ Heisenberg, W.: *Das Naturbild der heutigen Physik*. Hamburg: Rowohlt 1968, S.20.

Eine Sonderstellung nimmt in dieser Hinsicht auch die Mathematik ein. Wegen epistemischer Besonderheiten ist ein Konsens leichter und rationaler zu erreichen als in anderen Disziplinen, die in verschiedene, teilweise untereinander widersprüchliche Theorien zerfallen. Kognitive Kohärenz lasse sich, so Heintz, eher aufrechterhalten, weil sich die Mathematik nicht auf externe Gegenstände beziehe und als primäre Validierungsinstanz allein den Beweis und nicht die Empirie gelten lasse, was interpretative Flexibilität und unentscheidbare Kontroversen ausschließe. Heintz, B.: „In der Mathematik ist ein Streit mit Sicherheit zu entscheiden“. *Perspektiven einer Soziologie der Mathematik*. – In: *Zeitschrift für Soziologie* (Stuttgart). 29(2000)5, 339-360, S.340 ff.

³¹² Siehe Kuhn: *Die Struktur wissenschaftlicher Revolutionen*. A.a.O., S.79; siehe auch ebenda, S. 142, 196, 198. Kuhn folgend, ist in der Verschiedenheit dessen, wie Mitglieder einer Fachgemeinschaft Anomalien aufzuklären suchen, die Entfaltung von Kontroversen angelegt. Es ist keine experimentell gestützte Entscheidung möglich, weil mit den unterschiedlichen theoretischen Standorten ja auch die experimentellen Daten unterschiedlich gedeutet werden. Kuhn schließt auch eine die Divergenzen überbrückende Verständigung aus, „denn weder stimmen die Bedeutungen der verwandten Begriffe überein noch die Ansichten darüber, was legitimerweise als wissenschaftliches Problem und was als Lösung angesehen werden kann.“ Kuhn, Th.S.: *Bemerkungen zu meinen Kritikern*. – In: *Kritik und Erkenntnisfortschritt*. Hrsg. v. I.Lakatos und A.Musgrave. Braunschweig – Wiesbaden: Vieweg 1974, 223-269, S.258; derselbe: *Die Entstehung des Neuen. Studien zur Struktur der Wissenschaftsgeschichte*. A.a.O., S.131.

³¹³ Siehe Rammert, W.: *New Rules of Sociological Method: Rethinking Technology Studies*. – In: *British Journal of Sociology* (London). 18(1997)2, 171-191, S.181.

die spezifische Historizität und die konkrete Bindung von Handlungssituationen an besondere Inhalte und Personen wieder in den Vordergrund, was doch bei der Tatsachenpräsentation - in einem Prozeß der „Anonymisierung“, wie sich mit Schütz sagen läßt³¹⁴ - bereits ausgeblendet worden war. Eine fortschreitende Reduzierung solcher Debatten wäre nur dann zu erwarten, wenn man Faktoren ausmachen könnte, die es erlaubten, Forschung als einen Prozeß des durchgehenden Fortschritts in der Erkenntnis objektiver Wahrheiten zu kennzeichnen. Doch solche wurden bei Untersuchungen des realen Forschungsbetriebes nicht gefunden.³¹⁵

Schluß

Das was weiter oben dargetan wurde, mag genügen, um Zweifel daran zu wecken, dass sich die Rätsel, die die Natur des Virus den Forschern im betrachteten Zeitraum aufgab, gemäß den empirischen Erfolgen fortschreitend entwirren ließen, so wie es auch immer wieder Anlässe gegeben hatte, Behauptungen anzugreifen bzw. verteidigen zu müssen, dass eine Geschwulstübertragung durch zellfreie Filtrate in Gang gesetzt und damit die Virusbedingtheit von Krebserkrankungen gezeigt worden sei. Beargwöhnt wurden vor allem die von Opponenten angewandten experimentellen Techniken. Die Funktionstüchtigkeit konnte den Verfahrenstechniken immer wieder abgesprochen werden, wenn man zur Konfrontation mit deren Anwendern neigte, in deren Augen sie sich als robuste und ausgereifte Mittel zur Verfolgung ihrer Forschungszwecke schon bewährt hatten. Ein experimenteller Beweis für dieses oder für jenes Konzept, den alle Forscher hätten anerkennen müssen, konnte von keiner Seite vorgelegt werden. Das heißt, die Entscheidung darüber, ob nun mit dieser oder jener Erklärung die „wahre“ Natur des Tumovirus am treffendsten ausgedrückt wird, ließ sich auf empirischem Wege nicht „objektivieren“. Jede Version zur Deutung des Phänomens blieb angreifbar, der Fachöffentlichkeit vorgelegte Fakten ließen sich von Opponenten häufig wieder in Fiktionen umdeuten, indem sie die Abhängigkeit der Befunde von den Beobachtungsbedingungen, die forschungstechnische Bedingtheit der Merkmalszuschreibungen u. dgl. als Fehlerquellen ins Spiel brachten. So wurden seinerzeit oftmals von bestimmten Virusforschern mitgeteilte Befunde von anderen Forschern im Ergebnis eigener Versuche nicht bestätigt bzw. die Beobachtungen konnten nicht von allen mit dem Virus befaßten Wissenschaftlern nachvollzogen werden. So sorgsam und überlegt die Techniken in den Versuchen auch eingesetzt worden waren, und ungeachtet dessen, dass jede Partei glaubhafte Gründe zur Vertretung ihrer jeweiligen Position darbrachten und mit empirischen Belegen aufwarten konnte - was darin seine Erklärung findet, dass „the various opponents ‚construed‘ widely diverging research objects which they identified as the ‚virus‘“³¹⁶ - sie boten zu keinem Zeitpunkt zwingende Gründe, die die Gegenpartei dazu gebracht hätten, endgültig von Artefaktvorwürfen Abstand zu nehmen.

³¹⁴ Schütz, A.: Das Problem der sozialen Wirklichkeit. - In: Gesammelte Aufsätze, Bd.I. Den Haag: Martinus Nijhoff Publishers 1971, S.351.

³¹⁵ Der Forschungsprozeß schreite „anarchisch“ voran. Krohn, W./ Küppers, G.: Die Selbstorganisation der Wissenschaft. Frankfurt a.M.: Suhrkamp 1989, S. 133. Der Forschungstätigkeit selber sei keine spezifische Art wissenschaftlicher Rationalität zuzuerkennen. Knorr-Cetina, K.D.: Die Fabrikation von Erkenntnis. Zur Anthropologie der Naturwissenschaft. Frankfurt a.M.: Suhrkamp 1984, S.31; siehe auch ebenda, S.42, 44, 71, 73; dieselbe: Laboratory Studies. The Cultural Approach to the Study of Science. - In: Handbook of Science and Technology Studies. Hrsg. v. Sh.Jasanoff, G.E.Markle, J.C. Petersen und T.J. Pinch. London et al.: SAGE 1994, 140-165, S.151 f.; Latour, B.: Give me a Laboratory and I will Raise the World. - In: Science Observed. Perspectives on the Social Study of Science. Hrsg. v. K. D. Knorr-Cetina und M. Mulkay. London et al.: SAGE 1983, 141-170, S.141 und 160.

³¹⁶ Helvoort, T van: History of virus research in the twentieth century: The Problem of Conceptual Continuity. - In: History of Science (Cambridge/England). 32(1994)96, 185-235, S.202.

An unserem Fallbeispiel ließ sich zeigen, dass das Vertrauen darauf, dass mit den angewandten Techniken ein unverzerrtes Bild der fraglichen Sachverhalte gewonnen werden kann, dass sie genau das messen, was sie messen sollen, sich einfach dadurch erschüttern läßt, dass die Wechselwirkungen zwischen Bedingungen auf seiten des Experimentators, zwischen den technischen Experimentier- und Beobachtungsbedingungen und den jeweils untersuchten Phänomenen in den Vordergrund gerückt werden. Wir haben gezeigt, wie sich durch Ausgrabung und Einblendung kontingenter Details von Forschungswegen und –verfahren, auf bzw. mit denen die fraglichen Fakten konstruiert worden waren, Zweifel ausstreuen ließen, ob den Faktenbehauptungen überhaupt eine wissenschaftliche Bedeutung zukommt.³¹⁷ Sie wurden als etwas denunziert, das in einem besonderen sozialen Kontext entstanden, das aus einer von situationaler Kontingenz geprägten Praxis, aus einer von lokalen bzw. zeitlichen Besonderheiten beeinflussten Urteilsbildung hervorgegangen ist.

Davon ausgehend ist es naheliegend anzunehmen, dass die Austragung wissenschaftlicher Kontroversen ein *sozialer* Prozeß sei und die Lösung solcher Auseinandersetzung das Ergebnis eines solchen Prozesses.³¹⁸ Die Durchsetzung eines theoretischen Standpunktes verdanke sich, so Collins, einem Mechanismus der „sozialen Schließung“ und nicht einer „besseren“ Repräsentation der Wirklichkeit.³¹⁹ Ausschlaggebend sind die Kräfteverhältnisse zwischen den beteiligten Seiten und deren Interessen daran, ob der Streit noch weitergeführt oder gemildert werden soll,³²⁰ und nicht empirische Fortschritte, die die Beteiligten erst dazu anhielten, die Kontroverse aus der Welt zu schaffen.

³¹⁷ Siehe Latour, B.: *Science in Action. How to Follow Scientists and Engineers through Society*. Milton Keynes: Open University Press 1987, S.25; Knorr-Cetina, K.D.: Zur Produktion und Reproduktion von Wissen: Ein deskriptiver oder ein konstruktiver Vorgang? - In: *Entzauberte Wissenschaft. Zur Relativität und Geltung soziologischer Forschung*. A.a.O., 151-177; dieselbe: Soziale und wissenschaftliche Methode oder: Wie halten wir es mit der Unterscheidung zwischen Natur- und Sozialwissenschaften? - In: *Entzauberte Wissenschaft. Zur Relativität und Geltung soziologischer Forschung*. A.a.O., 275-297; Latour, B./ Woolgar, St.: *Laboratory Life. The Social Construction of Scientific Facts*. Introduction by J.Falk. London et al.: SAGE 1980, S.40 f.

Von Interesse sind in diesem Zusammenhang Positionen, die im Rahmen einer konstruktionistischen Fassung der Soziologie sozialer Probleme erörtert werden. Soziale Probleme gelten als Konstruktionen (Definitionsleistungen) von Teilnehmern am jeweiligen Problematisierungsprozeß. Techniken zur Objektivierung von Problemen können jederzeit durch dekonstruierende Techniken aufgehoben werden. Auch *wissenschaftliche* Problemdefinitionen gelten als erklärungsbedürftige soziale Konstruktionen, deren Form und Inhalt zu analysieren sind. Definitionsleistungen von Wissenschaftlern wird also kein epistemologischer Sonderstatus zuerkannt. Siehe Ibarra, P.R./ Kitsuse, J.I.: Vernacular Constituents of Moral Discourse: An Interactionist Proposal for the Study of Social Problems. - In: *Constructionism. Controversies. Issues in Social Problems Theory*. Hrsg. v. G.Miller und J.A.Holstein. New York: Aldine de Gruyter 1993, 21-54, S.25; Spector, M./ Kitsuse, J.I.: *Constructing Social Problems*. New York: Aldine de Gruyter 1977, S.65. Hinweise aus: Schmidt, L.: Varianten des Konstruktivismus in der Soziologie sozialer Probleme. - In: *Soziale Welt. Zeitschrift für sozialwissenschaftliche Forschung und Praxis* (Göttingen). 51(2000)2, 153-172, S.155 und 160.

³¹⁸ Siehe Farrall, L.A.: *Controversy and Conflict in Science: A Case Study – The English Biometric School and Mendel's Laws*. - In: *Social Studies of Science* (London et al.). 5(1975), 269-301; MacKenzie, D.A./Barnes, B.S.: *Biometriker versus Mendelianer* - In: *Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie, Sonderheft Wissenschaftssoziologie* (Opladen). 18(1975), 165-196; Hennen, L.: *Technikkontroversen. Technikfolgenabschätzung als öffentlicher Diskurs*. - In: *Soziale Welt. Zeitschrift für sozialwissenschaftliche Forschung und Praxis* (Göttingen). 45(1994)4, 454-479, S.468 f.

³¹⁹ Collins, H.M.: *Stages on the Empirical Programme of Relativism*. - In: *Social Studies of Science* (London et al.). 11(1981), 3-10; zitiert nach Rammert, W.: *Weder festes Faktum noch kontingentes Konstrukt: Natur als Produkt experimenteller Interaktion*. - In: *Soziale Welt. Zeitschrift für sozialwissenschaftliche Forschung und Praxis* (Göttingen). 50(1999)3, 281-296, S.284; siehe auch Ausführungen zum „sozial vermittelten Charakter der Abschließung einer Debatte“ an einem anderen Ort: Collins: *Die Soziologie des wissenschaftlichen Wissens: Studien zur gegenwärtigen Wissenschaft*. A.a.O., S.145.

³²⁰ Siehe Mühlhölzer, F.: *Die Debatte um die Objektivität der Wissenschaft*. - In: *Deutsche Zeitschrift für Philosophie* (Berlin). 49(2001)1, 151-166., S.152 ff. Allein Interessen, Wünsche und Überzeugungen der Beteiligten bestimmten, wann Streitigkeiten bei der Interpretation eines Sachverhaltes ein Ende gesetzt werden dürfe. Cappai: *Kulturrelativismus und die Übersetzbarkeit des kulturell Fremden in der Sicht von Quine und Davidson. Eine Beobachtung aus sozialwissenschaftlicher Perspektive*. A.a.O., S.265.

Diesen Entwicklungsschritt müssen wir – wenn der skizzierte Erklärungsrahmen eingehalten werden soll – darauf beziehen, dass mit den kooperativen Prozessen, auf die sich die beteiligten Seiten in der Absicht einlassen, die Gegnerschaft zur Bewältigung gemeinsamer praktischer Erfordernisse zu beenden, ein neuer, nun *gemeinsamer* Erfahrungsbereich gebildet wird, der dem Konsens erst (im nachhinein) eine sachliche Grundlage gibt. Mögen die Forscher auch davon überzeugt sein, dass – wie Barnes deren Sichtweise charakterisiert – die vergangenen Streitigkeiten „aus einem mangelnden Wissen des ‚tatsächlichen Sinns‘ der Begriffe selbst resultieren“, wobei „das Erzielen eines Konsensus ... als Entdeckung des ‚tatsächlichen Sinns‘ dargestellt“ wird³²¹, die wissenschaftliche Bedeutung, die die Gegenstände des konsensbestimmten Handelns aufweisen, ist erst im Zuge ihres Zusammenwirkens entstanden und nicht der (angeblich noch unzureichend gewußte) Ausgangspunkt des Prozesses gewesen.

Dass sich die Akteure geeinigt haben, wird also als etwas betrachtet, das erst die Herausbildung eines für alle Akteure einheitlichen Erfahrungsbereiches ermöglicht, statt Konsens als Folge der (angeblich Erfahrungsübereinstimmung stiftenden) „Natur“ zu bestimmen.³²² So verbietet es sich auch, von Konflikten zu sagen, sie hätten eine objektiv gebotene Vereinheitlichung gegeneinander vertretener Positionen behindert. „Since the settlement of a controversy is the cause of Nature’s representation, not its consequence, we can never use this consequence, Nature, to explain how and why a controversy has been settled“, wie Latour hervorhebt.³²³

Im Gegensatz zu der Ansicht vom letztlich zwingenden Charakter des Experiments, fänden Wissenschaftler, die an der Erzeugung eines Faktums beteiligt gewesen seien, die berichteten Ergebnisse weniger überzeugend als „jene Personen, die in einiger Distanz zu den schwierigen Experimenten“ stünden, weil sie sich „der möglichen Reformulierung ihres Arbeitsberichts, des sozial vermittelten Charakters der Abschließung einer Debatte und der Möglichkeiten ihrer Wiedereröffnung bewußt sind“, so Collins.³²⁴ Mit der Offenlegung der Art und Weise, wie die Fakten in Wirklichkeit zustande gekommen sind, richtet sich die Berichterstattung an Adressaten, die gewissermaßen zum Kreis der damit direkt vertrauten Kenner gezählt werden oder in diesen Kreis hineingezogen werden sollen. Hingegen wird mit einer objektivierenden Darstellung ein Adressat angesprochen, der eben nicht zu diesem Kreis gehören und der das dargelegte Wissen lediglich übernehmen soll. Nach der Art der Tatsachendarbietung läßt sich also in einer gewissen Hinsicht unterscheiden, ob die Adressaten vom Faktenproduzenten zur eigenen Diskursgemeinschaft gezählt werden oder nicht. Wenn sie als Mitwisser, als Eingeweihte bzw. Mitstreiter gesehen und behandelt werden sollen, wird bei der Präsentation der im Labor erzeugten Fakten die lokale Situiertheit der Experimente und die Beobachterabhängigkeit der Technikanwendung sichtbar gemacht. Gelten sie hingegen als Außenstehende, werden die Fakten so vorgestellt, dass sie als sozialer Interaktion vorgelagerte, separate, sich selbst generierende, damit nicht verhandelbare Entitäten erscheinen.³²⁵

³²¹ Barnes: Über den konventionellen Charakter von Wissen und Erkenntnis. A.a.O., S.173 f.

³²² Siehe Jungius: Wahrnehmung und Naturerkenntnis. Zur Darstellung des Galilei bei Brecht und Feyerabend. A.a.O., S.76.

³²³ Latour: Science in Action. How to Follow Scientists and Engineers through Society. A.a.O., S.258.

³²⁴ Collins: Die Soziologie des wissenschaftlichen Wissens: Studien zur gegenwärtigen Wissenschaft. A.a.O., S.145.

³²⁵ Law und Woolgar beschreiben in einer Studie zur Entwicklung von Software-Systemen, „how the distinction between social and technical is maintained, under what circumstances it does and does not work, and for whom the distinction is made“. Die Präsentation des Technischen als Soziales oder die des Technischen als etwas vom Sozialen Getrenntes sehen sie in Abhängigkeit davon, an welche Adressatengruppe die Darbietung gerichtet ist. Die „relevance of the social for the technical will depend crucially on the particular audience being addressed, and on the occasion of the address. More specifically, the claim that the technical involves the social implicates particular sets of social

Die Art und Weise der Fakten-Darbietung beeinflusst die Struktur von Beziehungen in einem Diskurs. Einen solchen Einfluß übt zum einen, wie oben dargetan (1), die Art der Darbietung *eigener* Fakten-Behauptungen aus. Zum anderen (2) ist es auch, wie wir bei der Schilderung des kontroversen Verlaufes von Debatten in der Krebsforschung gesehen haben, die Art der *Stellungnahme zu Fakten-Behauptungen von Fachgenossen*, die Einfluß auf die Entwicklung sozialer Strukturen auf einem Forschungsgebiet nehmen, nur dass es sich hier („umgekehrt“) so verhält, dass hinter einer objektivierenden Wiedergabe Kooperations-, hinter einer dekonstruierenden Darstellung Abgrenzungsinteressen stehen.

Ob Behauptungen als faktenbegründet oder als Fiktionen bewertet werden, zeigt sich an gewissen Präsentationstechniken. Fakten-Behauptungen können Modalitäten beigefügt werden, die die Tatsachen auf die Bedingungen ihrer Konstruktion zurückführen oder diese Bedingungen ausblenden. Der gleiche Ablauf von Tätigkeiten kann also einerseits als etwas beschrieben werden, das Faktizität schafft, andererseits auf Faktizität auflösende Art.³²⁶ „In a word, the discourse is dilemmatical“, wie Locke ausführt.³²⁷ Von „negativen Modalitäten“ ist, Latour folgend, dann zu reden, wenn das, was von Untersuchungsgegenständen behauptet wird, (von Kritikern) auf eine bestimmte Art zurückgeführt wird, wie jene Forscher, die die Behauptungen vorgebracht haben, das Behauptete gedacht und demgemäß experimentell zur Erscheinung gebracht haben. So lassen sich Tatsachen-Behauptungen als persönliche

relationships between audience and speaker, it is tantamount to a claim about the social distance between different communities ... the social-technical divide is a means of defining, displaying and reaffirming the social relationships which make up that community. In other words, references to and uses of ‚technical‘ provide a discursive structuring of the community ...“ Law und Woolgar weisen den traditionsgemäß unterstellten Gegensatz zwischen Technischem und Sozialem in sozialwissenschaftlichen Beschreibungen von Innovationsprozessen zurück und zeigen, dass im Prozeß der Technologieentwicklung selbst definiert wird, wo die Grenze zwischen „Technischem“ und „Sozialem“ („Objektivem“ und „Subjektivem“) verläuft und im Hinblick auf welche Adressaten was als technischer und was als sozialer Faktor gilt. Außenstehenden oder Kontrahenten wird Technisches als etwas präsentiert, das dem Sozialen gewissermaßen vorgelagert sei, als Sachzwang. Law, J./ Woolgar, St.: *Managing the Social-Technical Divide: Some aspects of the discursive structure of information systems development.* - In: *Social Dimensions of Systems Engineering. People, Processes, Policies, and Software Development.* Hrsg. v. P.Quintas. New York et al.: Ellis Horwood 1993, 34-57, S.36; siehe auch Latour, B.: *When things strike back: a possible contribution of ‚science studies‘ to the social sciences.* - In: *British Journal of Sociology* (London). 51(2000)1, 107-123, S.113.

³²⁶ Siehe Collins: *Die Soziologie des wissenschaftlichen Wissens: Studien zur gegenwärtigen Wissenschaft.* A.a.O., S.145.

³²⁷ Locke, S.: *Sociology and the public understanding of science: from rationalization to rhetoric.* - In: *British Journal of Sociology* (London). 52(2001)1, 1-18, S.13. Locke bezieht sich dabei auf Mulkay und Gilbert, nach denen die Wissenschaftler routinemäßig zwei kontrastierende rhetorische Techniken anwenden, um ihre eigene Arbeit und die anderer Wissenschaftler zu präsentieren, eine unpersönliche, kontextfreie zur Konstruktion von Tatsachenbehauptungen, mit denen eine universelle Anwendbarkeit beansprucht wird („empirist repertoire“), und eine personenzentrierte, kontextgebundene, die Faktenbehauptungen in Artefakte umwertet („contingent repertoire“). Gilbert, G.N./ Mulkay, M.: *Opening Pandora’s Box: A Sociological Analysis of Scientists’ Discourse.* Cambridge: Cambridge University Press 1984; siehe auch Potter, J.: *Representing Reality: Discourse, Rhetoric and Social Construction.* London: SAGE 1996. Man kann die fraglichen Präsentationsarten vielleicht auch auf Basis der auf Heider (1958) zurückgehenden und u.a. von Kelley (1967) weiter ausgearbeiteten Attribuierungstheorie beschreiben. Nach Howard und Allen (1989) besteht eine Kompatibilität zwischen dieser Theorie und der Kritik bzw. der Interpretation von Texten. Attribuierungen beziehen sich auf die Bestimmung der Ursachen von Verhaltensweisen, die a) eher in einer Person selbst (Personattribution) oder b) eher außerhalb der Person (Angabe externer Faktoren, gleich Sachattribution) zu suchen oder c) eher vorübergehend auftreten und zufallsbedingt sind. Die Beifügung positiver Modalitäten läßt sich in gewisser Hinsicht der (vom Subjekt wegführenden) Sachattribution, die Beifügung negativer Modalitäten der Personattribution zuordnen. Siehe Heider, F.: *The Psychology of Interpersonal Relations.* New York: Wiley 1958; Kelley, H.H.: *Attribution theory in social psychology.* - In: *Nebraska Symposium on Motivation* Hrsg. v D. LeVine. Lincoln: University of Nebraska Press 1967, 192-238; Howard, J./ Allen, C.: *Making Meaning: Revealing Attributions Through Analysis of Readers’ Responses.* - In: *Social Psychology Quarterly* (Washington, D.C.). 52(1989), 280-298. Hinweis aus: Maines, D.R.: *Culture and Meaning. The Social Construction of Meaning.* - In: *Contemporary Sociology. A Journal of Reviews* (New York). 29(2000)4, 577-584, S.580; siehe auch Schäfer, B./ Six, B.: *Sozialpsychologie des Vorurteils.* Stuttgart et al.: Kohlhammer 1978, S.216-220; Görlitz, D.: *Motivationshypothesen in der Alltagskommunikation.* - In: *Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie* (Opladen). 26(1974)3, 538-567.

Meinungen, als Spekulationen verdächtigen.³²⁸ „... der scharfsinnige Kritiker eines Wissensanspruchs (braucht)“, so Collins, „nicht mehr zu tun, als ein Experiment in all seinen kontingenten Details honorig umzuschreiben, um das wissenschaftliche Potential der experimentellen Befunde aufzulösen.“³²⁹ Einen ähnlichen Gedanken äußert Locke: „...universally formulated knowledge-claims can always be countered with a claim of particularity – for example, as an outcome of experimental error, personal bias, or ideological interest – that scientific controversy becomes possible.“³³⁰ Behauptete Zusammenhänge, Prozesse, Erscheinungen werden als Produkt von Deutungs- und verfahrenstechnischen Anstrengungen der wissenschaftlichen Gegner ausgewiesen. Das heißt, es wird auf die Abhängigkeit mitgeteilter Fakten von Bedingungen ihrer experimentellen Hervorbringung bzw. Beobachtung verwiesen, was die Wege ins Spiel bringt, auf denen die Forschungsergebnisse entstanden sind. So läßt sich Faktenproduzenten nachsagen, sie hätten sich nicht „objektiv“ verhalten. Mit „positiven Modalitäten“, deren Einsatz als eine Technik zur Objektivierung zu verstehen ist, wird hingegen ein Verständnis vermittelt, wonach Forschungsgegenstände, wie sie „gegeben“ sind, unabhängig davon zu sein scheinen, wie sie in der experimentellen Tätigkeit und von welchen Experimentatoren gehandhabt worden sind. Sie führten, so Latour, eine Behauptung von ihren Produktionsbedingungen weg.³³¹ Man beschreibt nicht Objekte, Prozesse bzw. Erscheinungen als etwas, das sozial konstruiert, in Interpretationsprozessen geschaffen worden ist, sondern benutzt Ausdrücke wie „verursacht“, „wird beeinflusst von“, „entsteht aus“ usw.³³² – unter Bezug auf etwas der Konstruktion Vorausgehendes, Rechtfertigungstranzendentes. Die Adressaten, an die sich Autoren dabei wenden, fallen hier mit einem anonymen Publikum zusammen. Diese Präsentationsweise wissenschaftlicher Fakten, die dem Ideal unpersönlich zu handhabender Wissenschaftssprache folgt³³³, verdeckt, dass der Prozeß, in dem ein Fakt interpretiert wird, im Grunde nicht an einem vom Interpretieren (von dessen Wünschen, Interessen, Überzeugungen) ganz unabhängigen Punkt abschließbar ist. Die problematisierten Phänomene lassen sich nicht so fassen, dass sie völlig von den Definitionsleistungen der Akteure unabhängig wären. Wenn alles Erkannte durch den Erkenntnisvorgang konstruiert ist, dann auch das „objektive“ Urteil über diesen Vorgang, dessen Bewertung ja gleichfalls Resultat eines Konstruktionsprozesses ist usf.³³⁴

³²⁸ Latour: *Science in Action. How to Follow Scientists and Engineers through Society*. A.a.O., S.23; siehe auch Latour/ Woolgar: *Laboratory Life. The Social Construction of Scientific Facts*. A.a.O., S.79 ff.

³²⁹ Collins: *Die Soziologie des wissenschaftlichen Wissens: Studien zur gegenwärtigen Wissenschaft*. A.a.O., S.145. Ein Satz verliere an Fakt-Charakter, wenn die Leser dahin zurückgingen, wo der Satz entstanden sei, zu den Mündern und Händen derjenigen, die ihn aufgestellt hätten. Latour: *Science in Action. How to Follow Scientists and Engineers through Society*. A.a.O., S.25.

³³⁰ Locke: *Sociology and the public understanding of science: from rationalization to rhetoric*. A.a.O., S.13.

³³¹ Siehe Latour: *When things strike back: a possible contribution of ‚science studies‘ to the social sciences*. A.a.O., S.111 f.

³³² In Anlehnung an Maines formuliert, der jedoch hierbei die Soziologie im Auge hat. Maines: *Culture and Meaning. The Social Construction of Meaning*. A.a.O., S.581.

³³³ Der Wissenschaftssprache gemäß ist, dass Prinzipien der Textabfassung verwandt werden, die auf die Zurückstellung alles Persönlichen und Subjektiven orientieren, zum Beispiel auf die Vermeidung des Gebrauchs der ersten Person. Stattdessen werden Passivkonstruktionen, Infinitiv- und Partizipialkonstruktionen sowie Substantivierungen zur Hervorhebung eines Nominalstils bevorzugt, das den Stil begrifflichen Denkens auszeichnet. Von Polenz belegt Vorgänge solcherart mit dem Terminus "Deagentivierung". Polenz, P. von: *Über die Jargonisierung von Wissenschaftssprache und wider die Deagentivierung*. - In: *Wissenschaftssprache*. Hrsg. v. Th.Bungarten. München: Fink 1981, S.104 f.

³³⁴ „Sofern das Konstruieren von Wirklichkeit seinerseits erkennbar sein soll, gehört es gleichfalls zu einer konstruierten Wirklichkeit“. Krause, St.: *Zum Begriff des Konstruierens im Radikalen Konstruktivismus*. - In: *Zeitschrift für philosophische Forschung* (Frankfurt a.M.). 54(2000)4, 532-556, S.544. Siehe auch Ausführungen Krauses zum „Konstruktionsregreß“. Ebenda, S.539 ff.

Besonders deutlich läßt sich der skizzierte Vorgang, wie schon weiter oben angedeutet, bei der Austragung wissenschaftlicher Kontroversen ausmachen, die sich beim Umgang mit neuen Entdeckungen einstellen, mit Entdeckungen, die sich unter Zugrundelegung überkommenen theoretischen Wissens nicht befriedigend interpretieren lassen und nach Maßgabe einander widersprechender Konzepte rivalisierender Parteien der scientific community erklärt werden. Nur „dort, wo Befunde nicht energisch umkämpft sind, (scheint) ihre Faktizität gegenüber allen unverletzlich zu sein ...“, wie Collins hervorhebt.³³⁵ Die eigenen Fakten-Behauptungen versehen die Forscher, die sie aufgestellt haben, mit positiven, die der Gegenpartei mit negativen Modalitäten.³³⁶ Daraus folgt m.E. auch, dass die wissenschaftliche Bedeutung eines neu entdeckten Phänomens - jene, die über die (technikabhängigen) Merkmalszuschreibungen hinausgreift, die es in der kontingenten Laborpraxis der Faktenproduktion erfährt - sich erst im Verlaufe wissenschaftsöffentlicher Verhandlungen und Debatten bildet und im Ergebnis von Kooperationsprozessen objektiviert wird, wobei die Debatten immer wieder neu ausgelöst werden können. Diese These läßt sich damit in Beziehung setzen, worauf verschiedene Vertreter der neueren Wissenschaftssoziologie, wenn sie sich zum Zusammenhang zwischen empirischer Laborpraxis und theoretischem Wissen äußern, hinarbeiten³³⁷, nämlich auf ein Verständnis, wonach wissenschaftliche Bedeutungen nicht etwas sind, das in den mitgeteilten Fakten schon enthalten und den Adressaten unverrückbar vorgegeben wäre.

Im Einklang mit dieser Vorstellung wird also angenommen, dass die Stellung der Krebsforscher zu von ihren eigenen Auffassungen abweichenden Konzepten von Interessen im Hinblick auf die Gestaltung sozialer Beziehungen in der Forschergemeinschaft beeinflusst wurde. Dementsprechend wurden auch die technischen Aspekte bewertet. Ob man die Techniken tatsächlich zum Nachweis von Zellfreiheit oder einer Zellnatur, einer parasitären oder chemischen Natur von Geschwulstagenzien, einer exogenen oder endogenen Herkunft der Geschwulstursache für geeignet hielt oder nicht, gründete sich nicht allein auf der Technik innewohnende Eigenschaften, sondern richtete sich auch nach Abgrenzungs- oder Kooperationsinteressen. Wenn nun Neigungen zur Distanzierung gegenüber Vertretern konkurrierender Strömungen von einem Bedürfnis nach Kooperation mit denselben abgelöst werden, muß dies auf die Art der Behandlung der Fakten und der Beurteilung der zu ihrer Konstruktion verwandten Verfahrenstechniken Einfluß haben. „... if a technology does not function any longer as intended or

³³⁵ Collins: Die Soziologie des wissenschaftlichen Wissens: Studien zur gegenwärtigen Wissenschaft. A.a.O., S.145.

³³⁶ „Scientists in current controversies construct and employ histories of medicine, technology, and science to support their arguments or to deconstruct opponent's arguments ... This is more than a debating strategy. Constructing history is one means by which scientists (re)construct rules for verifying facts and findings; that is, constructing history is part of the verification process in science“, wie Fujimura ausführt. Fujimura: Standardizing Practises: A Socio-History of Experimental Systems in Classical Genetic and Virological Cancer Research, ca. 1920-1978. A.a.O., S.53.

³³⁷ Das Gewicht eines Wissensanspruchs sei, so Latour, diesem nicht inhärent, sondern hänge von anderen Texten ab, die ihn inkorporierten. Latour: Science in Action. How to Follow Scientists and Engineers through Society. A.a.O., S.27. Und an anderer Stelle: Das Schicksal von Wissensansprüchen stehe und falle mit der Folge späterer Debatten. Es hänge davon ab, dass die Resultate auch zitiert würden. Ebenda, S.30; siehe auch S.33 u 42; Latour, B./ Bastide, F.: Writing science - Fact and fiction. The analysis of the process of reality construction through the application of socio-semiotic methods to scientific texts. - In: Mapping the Dynamics of Science and Technology. Sociology of Science in the Real World. Hrsg. v. M.Callon, J.Law und A.Rip. London: MacMillan 1986, 51-69 .

Collins und Pinch meinen, dass Forscher die Resultate ihrer eigenen empirischen Anstrengungen wie auch die anderer Forscher nicht daraufhin vorgreifend beurteilen könnten, ob sie von der wissenschaftlichen Öffentlichkeit auch akzeptiert würden. Collins, H.M./ Pinch, T.J.: Frames of Meaning: The Social Construction of Extraordinary Science. London: Routledge & Keagan Paul 1982, S.7 ff. Nach Krohn und Küppers müssen „Entscheidungen von Streitfällen darüber, ob eine Tätigkeit zu Recht oder Unrecht Forschung genannt wird, ... an das Wissenschaftssystem, d.i. an seine Abgrenzungsleistungen, verwiesen werden.“ Nicht die Forschung, sondern die Wissenschaft sei rational. Krohn/ Küppers: Die Selbstorganisation der Wissenschaft. A.a.O., S.28. M.E. sind diese Überlegungen so zu verstehen, dass wissenschaftliche Bedeutungen von Fakten nicht Resultat der Faktenproduktion, sondern Resultat von Rezeptionsprozessen sind.

breaks down completely, its social constructedness becomes apparant“, so Rammert.³³⁸ Hinzugefügt sei, dass Urteile über die Funktionsfähigkeit nicht unabhängig von oben skizzierten Interessenlagen sind. Das heißt, Urteile darüber, ob diese oder jene Technik funktioniere oder eben nicht funktioniere, ist ebenso Ergebnis sozialer Konstruktion³³⁹ (bzw. Dekonstruktion, wenn um den Nachweis von Funktionsuntüchtigkeit geht).

Wenigstens andeutungsweise konnte gezeigt werden, dass die Kontroversen nicht in einem empirischen Fortschritten folgenden Umfange gegenstandslos geworden sind. Es ließen sich kaum Anhaltspunkte dafür ausmachen, dass ein im betrachteten Zeitraum verfolgter Abbau von Unzulänglichkeiten der angewandten experimentellen und Beobachtungsmittel jeder Seite die Möglichkeiten zur Infragestellung der Positionen der Gegenseite immer mehr eingeschränkt hätte. Es blieb zunächst bei einer Vorverurteilung gegnerischer Auffassungen. Die Beteiligten vermieden es, in Anlehnung an Malpas ausgedrückt, „to interpret meanings independently of identifying attitudes, and cannot identify attitudes without having interpreted behaviour.“³⁴⁰ Diese fortwährende Abwertung wurde erst abgeschwächt, als die beteiligten Seiten von einer Distanzierung zueinander abrücken wollten. Sie trafen, wie wir Andrewes folgend annehmen möchten, auf neue (praktische) Anforderungssituationen, welche sich nicht ohne Einvernehmen und parteiübergreifendes Zusammenwirken bewältigen ließen, so dass sie geneigt waren, theoretische Differenzen zu vernachlässigen und das Gemeinsame in den Vordergrund zu rücken. Erst eine solche Einstellungsänderung macht es uns erklärbar, wieso man sich endlich dazu bereitfand, eigene Konzepte in einer Auffassungsunterschiede entschärfenden Weise zu modifizieren und von Kontrahenten aufgestellte Fakten-Behauptungen zu integrieren, statt sie als bloße Irrtümer zu denunzieren.

Die Kooperationsbedürftigkeit hielt, wie man sagen kann, jede Seite dazu an, den gegnerischen Positionen wenigstens einen Teil dessen zuzusprechen, was den eigenen Standpunkten an Wahrheit und Rationalität beigemessen wurde.³⁴¹ Geleitet von einem solchen Interesse, waren die Beteiligten an den Auseinandersetzungen eher bereit, die gegenseitige Blockade divergenter Forderungen und Handlungsziele aufzuheben, ihre Haltung zu den Positionen ihres Gegenübers zu überdenken und ihnen eine Berechtigung einzuräumen. So läßt sich sagen, dass Anstrengungen zur Anbahnung realer Kooperation das Bemühen um eine kooperative Austragungsweise der Auseinandersetzungen *vorausgegangen* war.³⁴²

Klar ist, dass mit den Bedürfnissen nach Kooperation nicht sogleich das verschwand, was die in der Auseinandersetzung vertretenen Positionen einander unverträglich sein ließ. Die Versu-

³³⁸ Rammert: *New Rules of Sociological Method: Rethinking Technology Studies*. A.a.O., S.178.

³³⁹ Siehe Bijker, W. E.: *Sociohistorical Technology Studies*. - In: *Handbook of Science and Technology Studies*. A.a.O., 229-256, S.242.

³⁴⁰ Malpas, J.E.: *The Intertranslatability of natural languages*. - In: *Synthese* (Erlangen). 78(1989), 233-264, S.239.

³⁴¹ Dieser Zusammenhang läßt sich vielleicht im Lichte des von Quine eingeführten „principle of charity“ näher begründen (darauf bezieht sich auch Malpas). Siehe dazu Cappai: *Kulturrelativismus und die Übersetzbarkeit des kulturell Fremden. Eine Beobachtung aus sozialwissenschaftlicher Perspektive*. A.a.O., S.256 ff.: Beim Versuch, eine fremde (versprachlichte) Lebensform zu übersetzen, müsse man Äußerungen dieser ein Maximum an wahren Sätzen und Rationalität zuschreiben. Ohne einen solchen Grundsatz geriete man in einen Zirkel.

³⁴² Die Konzentration auf Interessen und nicht auf Standpunkte unterscheidet eine Verhandlung von einer Debatte. „Debattierende Parteien verteidigen – oder attackieren – auf Teufel komm raus einen bestimmten Standpunkt. An nichts anderem sind sie interessiert. Wie Soldaten im Stellungskrieg in ihren Gräben verschanzen sie sich in ihren Positionen. ... Menschen (hingegen), die miteinander verhandeln, ... wollen ihre Interessen abgleichen und nicht ihre Standpunkte durchboxen. Ja, manchmal kann der eigene Standpunkt mit den eigenen Interessen in Konflikt liegen, und man möchte gar nicht so stark auf seinen Standpunkt festgelegt sein, dass man ihn nicht wechseln könnte.“ Hallowell, E.M./ Ratey, J.: *Zwanghaft zerstreut oder die Unfähigkeit, aufmerksam zu sein*. Reinbek bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verlag 1999, S.214 (Originalausgabe: *Driven to Distraction*. New York: Pantheon Books 1994).

che verschiedener Forscher, die Grenzen zwischen den einander bekämpfenden Strömungen zu überschreiten, waren – wie sich zeigen ließ - zunächst spekulativer Natur, was eine Konvergenz der verschiedenen Standpunkte sowie die Herausbildung eines gemeinsamen Erfahrungsbereiches im Ergebnis realen kooperativen Forschungshandelns lediglich *in Aussicht stellen*, aber nicht schon realisieren konnte. Im weiteren hätten wir nun - wozu freilich die weitere Geschichte der Krebsforschung (wenigstens die der 50er Jahre) von uns hätte behandelt werden müssen - nachzuweisen, wie die Anstrengungen zur Überbrückung der Kluft zwischen den Strömungen sodann auf *forschungspraktischer Ebene fortgeführt* wurden, was den Prozeß der Erfahrungsbildung der einen Partei und den Prozeß der Erfahrungsbildung der anderen Partei in ein Passungsverhältnis zu bringen vermochte, so dass das, was der reale Gegenstand des Streites gewesen war, am Ende nicht mehr existierte und sich ein neuer gemeinsamer Gegenstandsbereich des Erkennens herausbildete, der den Konsens auch objektiv begründete.³⁴³ Es wäre auf Forscherhandlungen zu verweisen, die einvernehmlich bewertbare Ergebnisse ermöglichten, um jener These gerecht zu werden. Das heißt, es wäre zu zeigen, wie sich die Praktiken von Angehörigen der verschiedenen Gruppierungen im konkreten Vollzug wechselseitig modifizierten, wie sie aufeinander abgestimmt wurden, wie sich operationelle Kohärenzen von zuvor voneinander getrennten Erfahrungsbereichen einstellten, wie es zu einem Methoden- und Verfahrenstransfer zwischen den Seiten, die sich vorher bekämpft hatten, kam, so dass sich deren Forschungsergebnisse ineinander übersetzen bzw. voneinander herleiten ließen. Und es müßte dargetan werden können, wie sich von daher auch der Druck auf Konsistenz der die Forschungspraktiken rationalisierenden Gründe verstärkt hatte, ein Druck auf Kohärenz von Erklärungsgründen, die mit den Praktiken assoziiert waren. All diese Fragen können wir noch nicht befriedigend beantworten, dazu sind weitere wissenschaftshistorische Arbeiten erforderlich.

³⁴³ Die Verknüpfung von zuvor divergierenden Vorstellungen miteinander läßt sich vielleicht in Anlehnung an Fleck als „aktive Kopplung“ beschreiben. Sie sei „Verknotungspunkt der Entwicklungslinien einiger Kollektivvorstellungen...“, der sich nicht zwingend aus den Inhalten der empirischen Arbeit ergebe. Fleck bezieht sich bei der Erklärung des Zustandekommens aktiver Kopplungen auf den kulturhistorischen Kontext und die Biografien der beteiligten Forscher. Solchen Verknüpfungen schließe sich dann die Herausbildung eines gemeinsamen Erfahrungshorizontes an, die aktiven Kopplungen funktionierten im weiteren als „Bedingungen der Erkenntnisarbeit“. Sie bestünden darin, die „zwangsläufigen Ergebnisse“ festzustellen, die sich bei den gegebenen Voraussetzungen ermitteln ließen, gleich „passive Kopplungen“, die das bildeten, „was als objektive Wirklichkeit empfunden wird.“ Fleck, L.: Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache. Einführung in die Lehre vom Denkstil und Denkkollektiv. Hrsg. v. L.Schäfer und Th.Schnelle. Frankfurt a.M.: Suhrkamp 1980, S.32 f. und 56 (in Englisch: Genesis and Development of a Scientific Fact. Hrsg. v. Th.J.Trenn und R.K.Merton. Chicago - London 1979: The University of Chicago Press).