

Krebsforschung und Krebsbekämpfung

Vierte Jahrestagung des Deutschen Zentralaussschusses
für Krebsbekämpfung und Krebsforschung
in Stuttgart vom 24. bis 27. Mai 1955

Herausgegeben von
Professor Dr. A. Dietrich
Stuttgart

Mit 104 Abbildungen



1956

VERLAG VON URBAN & SCHWARZENBERG
MÜNCHEN · BERLIN

Sonderbände zur Strahlentherapie

Herausgegeben von Prof. Dr. Hans Meyer, Marburg/Lahn

Band 34

Krebsforschung und Krebsbekämpfung

Verzeichnis der Vorträge und Diskussionen

Begrüßung durch den Präsidenten des Deutschen Zentralaussschusses, <i>Prof. Dr. A. DIETRICH, Stuttgart</i>	1
--	---

*

<i>WARBURG, OTTO, Professor Dr., Max-Planck-Institut für Zellphysiologie, Berlin-Dahlem</i> Über die Entstehung der Krebszellen	3
--	---

<i>NOTHDURFT, HANS, Doz. Dr. med. habil., Physiologisches Institut der Universität, Heidelberg</i> Experimentelle Sarkome durch reizlos einheilende Fremdkörper	14
--	----

<i>SIEBERT, G., Priv.-Doz. Dr., Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, Mainz (jetzt Dep. Biochem. N.Y. N. Coll. Med., New York 16)</i> Probleme des Stoffwechsels in der Krebszelle	28
--	----

<i>Diskussion zu den Vorträgen Warburg, Nothdurft und Siebert: F. Büchner, Freiburg i. Br. – O. Warburg, Berlin-Dahlem – A. Butenandt, Tübingen – H. Lettré, Heidelberg – P. Danneberg, Freiburg i. Br. – H. Dannenberg, Tübingen – H. R. Schinz, Zürich – H. Nothdurft, Heidelberg, – D. Albers, Stuttgart – D. Schmähl, Freiburg i. Br. – Seelich, Wien – W. Gloggeniesser, München – A. Graffi, Berlin-Buch – W. Dittrich, Hamburg – H. Fritz-Niggli, Zürich – H. A. Schweigart, Hannover – F. J. Rein, Tautenbronn – F. Schmidt, Berlin-Buch – R. Stigler, Going-Tirol – A. Dietrich, Stuttgart</i>	41
---	----

<i>LETTRE, HANS, Professor Dr., Institut für experimentelle Krebsforschung, Heidelberg</i> Die Bedeutung der Zellorganellen in normalen und atypischen Zellen	58
--	----

<i>LETTRE, R., Frau Dr., Institut für experimentelle Krebsforschung, Heidelberg</i> Beobachtungen über den Nucleolus	62
---	----

<i>WRBA, HEINRICH, Dr., Institut für experimentelle Krebsforschung, Heidelberg</i> Mit Isotopen markierte Tumorzellen in der Krebsforschung	64
--	----

<i>Diskussion zu den Vorträgen H. Lettré, R. Lettré und Wrba: H. Marquardt, Freiburg i. Br. – H. Rodewald, Valduna-Rankweil (Vorarlberg) – K. Peters, Tübingen – E. Scherer, Marburg</i>	66
--	----

<i>WALTHARD, B., Professor Dr., Pathologisches Institut der Universität, Bern</i>	
Formenkreise und Zusammenhänge von Kropf und Krebs	69
<i>HUBER, PAUL, Professor Dr., Chirurgische Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals, Wien</i>	
Die Struma maligna	100
<i>NAEGELI, THEODOR, Professor Dr., Chirurgische Klinik der Universität, Tübingen</i>	
Kropf und Krebs mit besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe	115
<i>DESAIVE, P., Professor Dr., Hospital d. Bavière, Lüttich (Liège)</i>	
Über Beziehungen zwischen Kropf und Krebs anderer Organe und über experimentellen Schilddrüsenkrebs	130
<i>BREITNER, B., Professor Dr., Chirurgische Klinik der Universität, Innsbruck</i>	
Geschlecht, Schilddrüse, Karzinom	140
<i>Diskussion zu den Vorträgen Walthard, Huber, Naegeli, Desaiwe und Breitner: A. Dietrich, Stuttgart – O. Neyses, Stuttgart – R. Stigler, Going-Tirol – H. R. Schinz, Zürich – B. Walthard, Bern – G. Glauner, Stuttgart – A. Mayer, Tübingen – P. Huber, Wien – F. J. Rein, Tautenbronn</i>	146
<i>HORST, WOLFGANG, Doz. Dr., Strahleninstitut des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf, Hamburg</i>	
Radiojoddiagnostik von Struma und Schilddrüsenkrebs und Untersuchungen zur Frage einer Jodfehlverwertung in deren Pathogenese	150
<i>SCHÄRER, K., Dr., Radiotherapeutische Klinik der Universität Zürich (jetzt Leiter des Strahleninstitutes am Bürgerhospital, Solothurn)</i>	
Isotopen- und Röntgenstrahlenbehandlung der Struma maligna	177
<i>Diskussion zu den Vorträgen Horst und Schärer: E. Berven, Stockholm – K. E. Scheer, Heidelberg – v. Held, Stuttgart – K. Schärer, Zürich</i>	199
<i>MEYTHALER, F., Professor Dr. und Dr. F. HÄNDEL, 2. Medizinische Klinik des Allg. Städtischen Krankenhauses, Nürnberg</i>	
Die interne Behandlung von Krebskranken	202
<i>NEUFFER, H., Professor Dr., Chirurgische Abt. des Bethesda-Krankenhauses, Stuttgart</i>	
Der praktische Arzt in der Krebsbekämpfung	210
<i>Diskussion zu den Vorträgen Meythaler und Neuffer: A. Dietrich, Stuttgart</i>	215
Schlußwort	216

Begrüßungsansprache

Mit der Frühlingssonne, die heute wieder strahlt, begrüße ich als Vorsitzender des Deutschen Zentralausschusses und des Landesverbandes Württemberg alle, die von nah und fern zu der Stuttgarter Tagung gekommen sind. Ich übermittle zugleich den Gruß der miteinladenden Nachbarverbände, der Schweizer Nationalliga und der Österr. Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung des Krebses, und spreche diesen für ihre bereitwillige Mitwirkung den herzlichsten Dank aus. Man möge daraus erkennen, daß die Krebsforschung nicht an den Grenzen der Länder haltmacht und auch das Bestreben, der Krebskrankheit entgegenzutreten, die Völker zu gemeinsamer Arbeit verbindet. So kann ich auch noch zahlreiche Kollegen weiterer Länder begrüßen, die der Einladung zu unserer Tagung, auch zur Beteiligung bei den Vorträgen und Diskussionen gefolgt sind. Ohne die einzelnen Namen zu nennen, sind es Vertreter von England, Frankreich, Belgien, Holland, Schweden, Norwegen, sowie Italien. Seien Sie alle herzlich willkommen in Stuttgart.

Das große Interesse, das unserer Tagung entgegengebracht wird, zeigt auch die Anwesenheit zahlreicher Ehrengäste aus dem Bundesgebiet, denen ich für ihr Erscheinen unseren besonderen Dank aussprechen muß. Besonders begrüße ich den Innenminister von Baden-Württemberg, Herrn ULRICH, Herrn Min.-Rat Prof. Dr. HAGEN vom Bundesinnenministerium Bonn, den Vertreter des Reg.-Präsidenten Nordwürttemberg, den Dekan der Med. Fakultät Tübingen, Frau Med.-Dir. Dr. SCHILLER-Stuttgart, den Präsidenten des Deutschen Ärztetages, Herrn Prof. Dr. NEUFFER, und als Vertreter der Ärzteschaft Groß-Stuttgart Herrn Prof. Dr. REISNER.

Eine wissenschaftliche Tagung ist keine Mustermesse, die mit überraschenden Neuheiten zu glänzen sucht und von der sensationelle Erfolge gemeldet werden können. Auf keinem Gebiete ist aber die Gefahr so groß, durch übereilte Ankündigung von unkontrollierten Entdeckungen und neuen Mitteln zu schaden, als auf dem Gebiete der Krebserkrankungen. Für den ernstesten Wissenschaftler ist das erste Gebot eine kritische Zurückhaltung, die auch der öffentlichen Presse und vor allem den illustrierten Zeitschriften nicht dringend genug nahegelegt werden kann. Das Richtige in der Wissenschaft und das Gute in der Behandlung setzen sich nur unter strenger Prüfung durch. Kritik ist die Bremse in der Medizin, die den Wagen des Fortschrittes vor dem Abgleiten auf abschüssiger Bahn bewahrt. Wer mehr als 50 Jahre die rastlose Arbeit auf dem Gebiete der Krebsforschung verfolgt hat, weiß, wie verschlungen die Wege sind und wie schließlich doch nach vielen Irrläufen der Fortschritt langsam sich Bahn bricht. Man spricht von Krebs als dem zusammenfassenden Begriff für die Summe aller bösartigen Geschwulstbildungen. Aber der Arzt muß sich dessen bewußt sein, daß darunter nach ihrem

Wesen und ihrer Bedeutung für den Körper sehr verschiedenartige Bildungen eingeschlossen sind. Ein harmloser Hautkrebs und ein rasch wachsender Magenkrebs oder ein heimtückisch lauender Krebs eines inneren Organes sind in ihrer Bedeutung sehr verschieden zu bewerten. Es gilt nicht den Krebs, sondern den Krebskranken zu behandeln. Aber von der wissenschaftlichen Forschung im Laboratorium bis zu dem Krankenbett des einzelnen schwer leidenden Mitmenschen gilt es für den Arzt einen Überblick zu gewinnen, um den richtigen Weg für die Erkennung und Behandlung zu finden.

Eine Tagung kann unmöglich alle Fragen behandeln, die auf einem so wichtigen Gebiet der wissenschaftlichen Forschung und ärztlichen Praxis wuchern. Darum stellt der erste Tag die Grundfrage voran: was ist und wie entsteht die Krebszelle? Diese Frage führt in die feinsten Werkstätten des Organismus hinein bis an die Grenzen des Erkennbaren und gewährt Einblicke in die komplizierten Vorgänge, unter denen sich das niemals ruhende Leben abspielt. An die Ergebnisse der Forschung knüpft die Erkennung und Bewertung der Erkrankung an, der an dem Beispiel einer besonders anschaulichen Beziehung der Krebserkrankung zu Störungen eines Organes von der Bedeutung der Schilddrüse dargelegt wird. Aufgabe des praktischen Arztes ist es in jedem Fall, dem Kranken den Weg zu weisen und ihn verantwortlich zu beraten, daß in Erkennung und Behandlung nichts versäumt wird und der Kranke die Fürsorge findet, deren er bedarf.

Die Stellung des praktischen Arztes im Rahmen der gesamten Fragen der Krebsbekämpfung, auf die letzten Endes alle wissenschaftlichen Bemühungen hinauslaufen, soll den Abschluß der Tagung bilden, da das Ziel nicht zu erreichen ist ohne ein Zusammenwirken von Wissenschaft und Praxis. Denn der praktische Arzt steht in der vordersten Front bei der Erkennung einer Krebserkrankung und frühzeitigen Einleitung der richtigen Behandlung. Seine Mitwirkung ist unentbehrlich in der Nachbehandlung und in der Fürsorge für die Kranken in den Spätstadien des Leidens.

So möge die Tagung Einblicke gewähren in Grundfragen der Wissenschaft und Ausblicke geben auf ärztliches Handeln. Alles ist in Bewegung.

A. DIETRICH

I. Vortrag

Prof. Dr. OTTO WARBURG

Über die Entstehung der Krebszellen

Unser Hauptversuchsobjekt zur Messung des Stoffwechsels der Krebszellen sind heute nicht mehr Tumoren, sondern die frei in der Bauchhöhle lebenden Ascites-Krebszellen¹⁾, die fast Reinkulturen von Krebszellen sind und mit denen man quantitativ wie in der Maßanalyse arbeiten kann. Konnte man früher von Tumoren, mit ihrem wechselnden Gehalt an Krebszellen, nur sagen, daß sie um so stärker gären, je mehr Krebszellen sie enthalten, so können wir heute die absoluten Gärungsgrößen der Krebszellen bestimmen und finden dabei so hohe Werte, daß wir in die Nähe der Gärungsgrößen wild wachsender Torulahefen kommen.

So ist, was früher nur qualitativ war, quantitativ geworden. 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 entstehen²⁾.

I. Energie von Atmung und Gärung

Zwar kennen wir heute fast restlos den chemischen Mechanismus der Atmung und der Gärung, aber wir brauchen diese Kenntnisse für das folgende nicht, da die *Energie alleine* im Mittelpunkt unsrer Betrachtungen stehen wird. Von Atmung

¹⁾ Der transplantierbare Ascites-Krebs wurde von LOEWENTHAL und JAHN entdeckt [*Zschr. Krebsforsch.* 37, 439 (1932)]. GEORG KLEIN (Stockholm) erweiterte unsere Kenntnisse über die Physiologie und Morphologie der Ascites-Tumoren [*Exp. Cell Res.* 2, 291, 518 (1951)].

²⁾ Inzwischen ist im National Cancer Institute in Bethesda/Maryland, in der Abteilung von DEAN BURK, der Stoffwechsel von Krebszellen gemessen worden, die aus ein und derselben normalen Zelle bei Dauerkulturen von EARLE erhalten worden sind, als hochvirulente und als wenig virulente Stämme von Krebszellen. Die Atmung der hochvirulenten Krebszellen wurde sehr klein, ihre Gärung wurde sehr groß gefunden (bis zu 40% des Gewebe-Trockengewichts an Milchsäure pro Stunde). Die Atmung der wenig virulenten Krebszellen wurde viel größer und ihre Gärung viel kleiner gefunden. Alles Wesentliche dieses Vortrages ist durch die Experimente von BURK mit den EARLE-Zellen in glänzender Weise bestätigt worden. Vgl. *Science*, 123 (1956), 313.

und Gärung brauchen wir hier nicht *mehr* zu wissen, als daß sie energieliefernde Reaktionen sind und daß sie das energiereiche Adenosintriphosphat aufbauen, durch das dann die Energie der Atmung und der Gärung für das Leben nutzbar gemacht wird. Da bekannt ist, wieviel Adenosintriphosphat durch die Atmung und wieviel durch die Gärung aufgebaut wird, so können wir die biologisch nutzbare Energieproduktion irgendwelcher Zellen sofort hinschreiben, wenn wir ihre Atmung und ihre Gärung gemessen haben. Für die Ascites-Krebszellen der Maus z. B. finden wir im Mittel eine Atmung von $-7 \text{ mm}^3 \text{ O}_2/\text{mg} \times \text{Stunden}$ und eine Gärung von $+60 \text{ mm}^3 \text{ Milchsäure}/\text{mg} \times \text{Stunden}$, was, auf Energie umgerechnet, bedeutet, daß die Krebszellen gleichviel Energie durch Atmung und durch Gärung gewinnen können, während die normalen Körperzellen viel mehr Energie durch die Atmung als durch die Gärung gewinnen. Zum Beispiel gewinnen Leber und Niere eines ausgewachsenen Tieres rund 100mal soviel Energie durch Atmung als durch Gärung.

Von der aeroben Gärung – die durch die Wechselwirkung von Atmung und Gärung entsteht – wird im folgenden nicht die Rede sein, da die aerobe Gärung zu labil ist und zu sehr von äußeren Bedingungen abhängt. Von Bedeutung für die folgenden Betrachtungen sind lediglich die beiden stabilen unabhängigen Stoffwechselforgänge, die Atmung und die *anaerobe* Gärung: die Atmung, die gemessen wird durch den Sauerstoffverbrauch von Zellen, die mit Sauerstoff gesättigt sind, und die Gärung, die gemessen wird durch die Milchsäurebildung bei Abschluß von Sauerstoff.

II. Schädigung der Atmung

Da die Atmung aller Krebszellen geschädigt ist, so ist unsere erste Frage: Wie kann die Atmung von Körperzellen geschädigt werden? Von dieser Atmungsschädigung ist von vorneherein zu sagen, daß sie *irreversibel* sein muß, weil die Atmung von Krebszellen niemals wieder ansteigt; und zweitens, daß die Atmungsschädigung nicht so groß sein darf, daß die Zellen abgetötet werden, weil sonst keine Krebszellen entstehen könnten. Geschädigt aber ist die Atmung immer dann, wenn sie zu wenig Adenosintriphosphat bildet, sei es, daß der Sauerstoffverbrauch vermindert worden ist, sei es, daß [worauf FEODOR LYNEN¹) zuerst aufmerksam gemacht hat] bei unvermindertem Sauerstoffverbrauch die Koppelung zwischen Atmung und Adenosintriphosphat-Bildung aufgehoben worden ist.

Eine Methode zur Zerstörung der Atmung von Körperzellen ist die Entziehung von Sauerstoff. Bringt man z. B. embryonales Gewebe für einige Stunden unter Sauerstoffmangel und dann in Sauerstoff zurück, so ist im allgemeinen 50% oder mehr der Atmung zerstört. Die Ursache dieser Atmungszerstörung ist Energiemangel. In der Tat brauchen die Zellen ihre Atmungsenergie zur Erhaltung ihrer Struktur, und wenn man die Atmung hemmt, so gehen Struktur und Atmung zugrunde. Sauerstoffentziehung zerstört also Atmung durch Energiemangel.

Eine andere Methode zur Zerstörung der Atmung ist die Anwendung von Atmungsgiften. Energetisch betrachtet kommt diese Methode auf die erste hinaus, denn, ob man der Zelle den Sauerstoff entzieht oder ob man durch ein Gift den Sauerstoff verhindert, zu reagieren, in beiden Fällen ist das Ergebnis das gleiche, nämlich Atmungshemmung durch Energiemangel.

Ich nenne einige Atmungsgifte. Ein starkes spezifisches Atmungsgift ist die arsenige Säure, von der jeder Kliniker weiß, daß sie Krebs erzeugt. Starke spezi-

¹) LYNEN, FEODOR: Naturwiss. 30, 398 (1942). – *Liebigs Ann.* 573, 60 (1951).

fische Atmungsgifte sind ferner Schwefelwasserstoff und viele seiner Derivate. Wir wissen heute, daß gewisse Schwefelwasserstoffderivate, Thioharnstoff und Thiocetamid, mit denen man in letzter Zeit Citrusfrüchte konserviert, Leber- und Gallenblasenkrebs bei Ratten erzeugen.

Ein unspezifisches Atmungsgift ist Urethan. Es hemmt die Atmung als chemisch indifferentes Narkotikum, indem es die Brennstoffe von der Struktur in den Zellen verdrängt. Es ist in den letzten Jahren bekannt geworden, daß subnarkotische Dosen von Urethan bei Mäusen in 100% der Anwendung Lungenkrebs erzeugen können. Urethan ist als Carcinogen besonders geeignet, weil Urethan *anders* als Alkohol an den atmenden Oberflächen selbst nicht verbrennt, und weil Urethan *anders* als Äther oder Chloroform die Zellen nicht zytolytisch. Jedes Narkotikum, das diese Eigenschaften besitzt, wird bei chronischer Gabe kleiner Mengen Krebs erzeugen.

Die erste experimentelle Erzeugung von Krebs durch Sauerstoffmangel ist von GOLDBLATT und CAMERON beschrieben worden, die Herzfibroblasten in Gewebekultur jahrelang intermittierendem Sauerstoffmangel aussetzten und schließlich transplantable Krebszellen erhielten, während in den Kontrollkulturen, ohne Sauerstoffmangel, keine Krebszellen entstanden. Unzählig aber sind die klinischen Erfahrungen auf diesem Gebiet, die Erzeugung von Krebs durch wechselnden Druck auf die äußere Haut, auf die Schleimhäute innerer Organe, durch Verstopfung von Ausführungsgängen von Drüsen, durch Cirrhosen von Geweben usw. In allen diesen Fällen führt der intermittierende Druck zu intermittierender Durchblutungsstörung, und wahrscheinlich spielt chronischer intermittierender Sauerstoffmangel bei der Entstehung von Krebs im Körper eine noch größere Rolle als die chronische Zufuhr von Atmungsgiften.

Jede Atmungsschädigung durch Energiemangel aber, sei sie durch Sauerstoffmangel, sei sie durch Atmungsgifte hervorgerufen, muß cumulativ sein, da sie irreversibel ist; und deshalb sind häufige kleine Dosen von Atmungsgiften gefährlicher als einmalige große Dosen, bei denen immer die Chance besteht, daß die Zellen abgetötet werden, d. h., daß sie nicht carcinogen sein können.

III. Grana

Wenn eine Zerstörung von Atmung Krebs erzeugen soll, so muß diese Zerstörung, wie bereits erwähnt, *irreversibel* sein. Wir verstehen darunter aber nicht nur, daß die Atmungshemmung nach Entfernung der Atmungsgifte bestehen bleibt, sondern *mehr noch*: daß die Atmungshemmung auch über alle folgenden Zellteilungen hinweg bestehen bleibt. Denn die Stoffwechselformen an transplantierten Tumoren haben gezeigt, daß die Krebszellen im Verlauf vieler Jahrzehnte nichts von der einmal verlorenen Atmung zurückgewinnen können.

Diese zunächst rätselhafte Erscheinung ist erklärt worden durch eine Entdeckung, die aus den ersten Jahren der Zellphysiologie stammt. Bringt man Leberzellen durch Aufgießen von Wasser zur Zytolyse und zentrifugiert dann die Zytolysate, so zeigt sich, daß der größere Teil der Atmung mit den Zellgrana zu Boden sinkt. Es zeigt sich weiterhin, daß diese abzentrifugierte Atmung durch die Strukturwirkungsstärken der Narkotika gehemmt werden kann, woraus folgt, daß die atmenden Grana nicht unlösliche Zellpartikeln, sondern Organismen sind, ein Ergebnis, das in den letzten Jahren durch den englischen Botaniker DARLINGTON sowie durch MARK WOODS und H. G. DU BUY vom National Cancer Institute (Bethesda) fundiert worden ist. Die Autonomie der atmenden Grana kann heute kaum mehr bezweifelt werden.

Gilt nun aber für die atmenden Grana der Satz „Omne granum e grano“, so versteht man, warum die an die Grana gebundene Atmung geschädigt bleibt, wenn sie einmal geschädigt worden ist: aus demselben Grunde, aus dem an Gene gebundene Eigenschaften geschädigt bleiben, wenn die Gene geschädigt worden sind.

Im übrigen erklärt die Bindung der Atmung an die Grana auch eine Carcinogenese, die ich bisher noch nicht erwähnt habe, die Carcinogenese durch Röntgenstrahlen. RAJEWSKY und PAULY haben kürzlich gezeigt, daß man mit starken Dosen von Röntgenstrahlen die an die Grana gebundene Atmung zerstören kann, während der kleine Teil der Atmung, der sich im flüssigen Protoplasma abspielt, durch Strahlen viel weniger hemmbar ist. Offenbar ist die Carcinogenese durch Röntgenstrahlen *nichts anderes* als eine Zerstörung von Atmung durch Abschluß atmender Grana.

Von den Grana ist hier ferner zu erwähnen, daß sie, wie GRAFFI gezeigt hat, hell fluoreszieren, wenn man carcinogene Kohlenwasserstoffe in ihre Umgebung bringt, daß die Grana also die carcinogenen Substanzen speichern. Wahrscheinlich ist dies die Erklärung dafür, daß die in Wasser fast unlöslichen carcinogenen Kohlenwasserstoffe die Atmung hemmen und damit carcinogen wirken.

Die Bedeutung der Grana für die Carcinogenese wird in der letzten Zeit von vielen Seiten hervorgehoben, doch finde ich es nicht richtig, die Grana nunmehr als Virus zu bezeichnen, da die Grana doch normale Bestandteile normaler Körperzellen sind, während das Wort Virus den irreführenden Eindruck erweckt, daß der Krebs eine Infektionskrankheit sei.

IV. Der Anstieg der Gärung

Wenn die Atmung von Körperzellen irreversibel geschädigt worden ist, so sind damit durchaus noch keine Krebszellen entstanden. Denn zur Entstehung von Krebszellen gehört *nicht nur* eine irreversible Schädigung der Atmung, *sondern auch* ein Anstieg der Gärung, und zwar ein *solcher Anstieg der Gärung*, daß der Ausfall der Atmung energetisch kompensiert wird. Wie aber kommt dieser Gärungsanstieg zustande?

Bei der Beantwortung dieser Frage gehen wir von der Erfahrung aus, daß es keine physikalischen oder chemischen Mittel gibt, mit denen man die Gärung von Körperzellen direkt steigern könnte; sondern zur Steigerung der Gärung bedarf es immer langer Zeiten und vieler Zellteilungen. Der zeitliche Verlauf dieses Gärungsanstiegs bei der Carcinogenese ist in vielen interessanten Arbeiten gemessen worden, unter denen ich den Preis den Arbeiten von DEAN BURK zuerkennen möchte.

BURK schnitt zunächst gesunden Ratten Teile ihrer Leber heraus und untersuchte den Stoffwechsel der Leberzellen im Verlauf der Regeneration, in der bekanntlich die Leber schneller wächst als ein schnell wachsender Tumor. Kein Gärungsanstieg wurde gefunden. BURK fütterte dann Ratten 200 Tage lang mit Buttergelb, wobei Lebercarcinome entstanden, und fand, daß die Gärung im Lauf von 200 Tagen langsam auf den für Tumoren charakteristischen Wert anstieg.

Die geheimnisvolle Latenzzeit der Krebsentstehung ist also nichts anderes als die Zeit, in der nach einer Schädigung der Atmung die Gärung ansteigt. Diese Zeit ist bei den verschiedenen Tierarten verschieden; sie ist besonders lang beim Menschen und beträgt hier oft mehrere Jahrzehnte, wie man in den Fällen feststellen kann, in denen man den Zeitpunkt der Atmungsschädigung kennt, z. B. beim Arsenkrebs und beim Strahlenkrebs.

Die treibende Kraft des Gärungsanstiegs aber ist der Energiemangel, unter den die Zellen nach Zerstörung ihrer Atmung geraten und der die Zellen zwingt, die unwiederbringlich verlorene Atmungsenergie irgendwie zu ersetzen. Dies gelingt ihnen durch einen Selektionsprozeß, der von der Gärung der normalen Körperzellen Gebrauch macht. Dabei gehen die schwächer gärenden Körperzellen zugrunde, die stärker gärenden bleiben am Leben, und dieser Selektionsprozeß geht so lange weiter, bis der Atmungsaußfall durch den Gärungsanstieg energetisch kompensiert ist. *Erst dann ist aus der normalen Körperzelle eine Krebszelle entstanden.*

Nunmehr verstehen wir, warum der Gärungsanstieg so lange Zeit beansprucht und warum er nur mit Hilfe vieler Zellteilungen möglich ist. Wir verstehen ferner, warum die Latenzzeit bei Ratten und Menschen verschieden ist. Denn die mittlere Gärung normaler Rattenzellen ist viel größer als die mittlere Gärung normaler Menschenzellen, so daß der Selektionsprozeß bei der Ratte auf einem höheren Gärungsniveau beginnt und deshalb schneller beendet ist als beim Menschen.

Es folgt hieraus, daß es keinen Krebs geben würde, wenn es keine Gärung normaler Körperzellen geben würde, und so möchte man natürlich gerne wissen, woher die Gärung der normalen Körperzellen stammt und was ihre Bedeutung im Körper ist. Weil, wie schon erwähnt, beim regenerierenden Wachstum der Leber die Gärung fast Null bleibt, muß man schließen, daß die Gärung der Körperzellen mit dem normalen Wachstum *nichts* zu tun hat. Andererseits haben wir gefunden, daß die Gärung der Körperzellen in den allerfrühesten Stadien der embryonalen Entwicklung am größten ist und daß sie dann im Lauf der embryonalen Entwicklung langsam abfällt. Unter diesen Umständen liegt die Idee nahe – da die Ontogenie die Wiederholung der Phylogenie ist –, daß die Gärung der Körperzellen das Erbe undifferenzierter Vorfahren ist, die dereinst auf Kosten von Gärungsenergie gelebt haben.

V. Struktur der Energie

Warum aber werden die Körperzellen entdifferenziert, wenn man ihre Atmungsenergie durch Gärungsenergie ersetzt? Zunächst sollte man denken, daß es den Zellen gleichgültig sei, ob sie ihre Energie durch Atmung oder durch Gärung erhalten, da die Energie beider Reaktionen in Energie des Adenosintriphosphats übergeht und doch Adenosintriphosphat = Adenosintriphosphat ist. Sicherlich ist diese Gleichung chemisch und energetisch richtig, aber sie ist morphologisch unrichtig. Denn während die Atmung zum größeren Teil in der Struktur der Grana abläuft, finden sich die Gärungsfermente zum größeren Teil in dem flüssigen Protoplasma. *Das durch Atmung* aufgebaute Adenosintriphosphat hat also mehr Struktur als *das durch Gärung* aufgebaute Adenosintriphosphat. Es ist so, als ob man auf einer photographischen Platte durch gleichviel Licht gleichviel Silber reduzierte, aber in dem einen Fall mit diffusem Licht, in dem andern Fall mit geordnetem Licht. Dann entsteht im ersten Fall auf der Platte eine diffuse Schwärzung, im zweiten Fall aber ein Bild – obwohl chemisch und energetisch in beiden Fällen dasselbe geschieht. Wie die *eine* Art Lichtenergie hier mehr Struktur hat als die *andere* Art, so hat die Adenosintriphosphatenergie *mehr* Struktur, wenn sie durch die Atmung als wenn sie durch die Gärung gebildet wird.

Jedenfalls gehört es zu den fundamentalen Tatsachen der heutigen Biochemie, daß man Adenosintriphosphat mit kristallisierten Gärungsfermenten, in homogenen Lösungen, aufbauen kann, während es bisher niemandem gelungen ist,

Adenosintriphosphat, mit gelösten Atmungsfermenten, in homogenen Lösungen aufzubauen; sondern zur oxydativen Phosphorylierung gehört immer Struktur.

Im übrigen hat die Wissenschaft längst vor der Zeit der kristallisierten Gärungsfermente und der oxydativen Phosphorylierung gewußt, daß die Gärung – die energieliefernde Reaktion der niederen Lebewesen – morphologisch minderwertiger ist als die Atmung. Nicht einmal Hefe, die doch zu den niedersten Lebewesen gehört, kann ihre Struktur durch Gärung alleine auf die Dauer aufrechterhalten, sondern sie degeneriert dabei zu bizarren Formen; aber sie verjüngt sich immer wieder, wie PASTEUR sagt, in wunderbarer Weise, wenn sie nur für kurze Zeit mit Sauerstoff in Berührung kommt. „Ich würde mich nicht wundern“, sagt PASTEUR im Jahre 1876 bei der Beschreibung dieser Versuche, „wenn im Geist eines aufmerksamen Hörers hier eine Ahnung emporsteigen würde über die Ursachen jener großen Geheimnisse des Lebens, die wir unter den Worten Jugend und Alter der Zellen verbergen.“ Die Erklärung ist heute, nach 79 Jahren: die *festere* Bindung der Atmung, die *losere* Bindung der Gärung an die Struktur.

Dies also ist die physikalisch-chemische Erklärung der Entdifferenzierung der Krebszellen. Wenn nicht einmal die Struktur der Hefe durch Gärung alleine aufrechterhalten werden kann, wie sollte man sich dann wundern, daß die hochdifferenzierten Körperzellen bei fortschreitendem Ersatz ihrer Atmung durch Gärung ihre Differenzierung einbüßen?

VI. Erhaltungsenergie

Wenn die Differenzierung der Körperzellen verschwunden ist und damit die Krebszellen entstanden sind, tritt eine Erscheinung auf, auf die wir durch die besonderen Lebensbedingungen der Ascites-Krebszellen aufmerksam geworden sind. Bei einem fortgeschrittenen Ascites-Krebs der Maus enthält die Bauchhöhle so viele Krebszellen, daß die Krebszellen – wegen Mangel an Sauerstoff und an Zucker – ihre Fähigkeit zu atmen und zu gären nicht ausnutzen können. Trotzdem bleiben die Krebszellen in der Bauchhöhle am Leben, wie der Erfolg der Transplantation beweist.

In der letzten Zeit haben wir dieses Ergebnis durch direkte Experimente gesichert, indem wir außerhalb des Körpers, *in vitro*, dem Ascites wechselnde Energiemengen zur Verfügung stellten und ihn dann transplantierten. Es zeigte sich dabei, daß alle Krebszellen abgetötet wurden, wenn 24 Std., bei 38°, *gar* keine Energie zur Verfügung gestellt wurde; daß aber $\frac{1}{5}$ der Wachstumsenergie genügte, um die Transplantierbarkeit des Ascites zu erhalten. Man kann dieses Ergebnis auch so ausdrücken, daß Krebszellen zur Erhaltung ihres Lebens viel weniger Energie benötigen, als sie zum Wachstum brauchen. Sie gleichen darin andern niederen Zellen, wie den Hefezellen, die in dicht gepackten Paketen – fast ohne Atmung und Gärung – lange Zeit am Leben bleiben.

Hierher gehören auch die „schlafenden Krebszellen“, die JAMES CRAIGEE im Mäuseascites entdeckt hat und von denen er gezeigt hat, daß man sie trocknen und nach dem Trocknen mit Erfolg transplantieren kann. Ebenso gehören hierher die ruhenden Krebszellen der menschlichen Prostata, die nach HAMPERL im hohen Alter in fast 100% der untersuchten Fälle gefunden werden, ohne daß sie klinisch in Erscheinung treten.

Jedenfalls wird die Fähigkeit der Krebszellen, zeitweise – wenn sie nicht wachsen – mit wenig Energie auszukommen, von großer Bedeutung sein für das Verhalten der Krebszellen im Körper.

VII. Zusammenfassung

Krebszellen entstehen aus normalen Körperzellen in *zwei Phasen*. Die erste Phase ist die irreversible Schädigung der Atmung. Wie es viele entfernte Ursachen der Pest gibt – Hitze, Insekten, Ratten –, aber nur *eine gemeinsame Ursache, den Pestbazillus*, so gibt es viele entfernte Krebsursachen – Teer, Strahlen, Arsen, Druck, Urethan, Sand –, aber es gibt nur *eine gemeinsame Krebsursache*, in die alle andern Krebsursachen einmünden, die irreversible Schädigung der Atmung.

Auf die irreversible Schädigung der Atmung folgt, als zweite Phase der Krebsentstehung, ein langer Kampf der geschädigten Zellen um ihr Dasein, wobei ein Teil der Zellen aus Energiemangel zugrunde geht, während es einem andern Teil gelingt, die unwiederbringlich verlorene Atmungsenergie durch Gärungsenergie zu ersetzen. Wegen der morphologischen Minderwertigkeit der Gärungsenergie werden hierdurch die hochdifferenzierten Körperzellen umgewandelt in undifferenzierte, ungeordnet wachsende Zellen – die Krebszellen.

Zu den Tausenden von quantitativen Experimenten, auf denen diese Ergebnisse beruhen, möge als weiteres Argument hinzugefügt werden, daß es heute keine Alternative gibt. Wenn die Erklärung eines Lebensvorgangs seine Zurückführung auf Physik und Chemie ist, so gibt es heute keine andere Erklärung für die Entstehung der Krebszellen, weder eine spezielle noch erst recht keine allgemeine. „Mutation“ und „krebserregendes Agens“ sind keine Alternativen, sondern inhaltsleere Worte. Aber mehr noch als leere Worte schaden der Krebsbekämpfung die immer wieder entdeckten Krebserreger und Krebsviren, weil sie, indem sie Unsicherheit erzeugen, die notwendigen Präventivmaßnahmen verhindern und dadurch einen großen Teil der Krebserkrankungen verschulden.

Erläuterungen

$Q_{O_2} = \text{mm}^3 \text{ O}_2$, die 1 mg Gewebe (Trockensubstanz), bei Sättigung mit Sauerstoff, bei 38° pro Stunde verbraucht.

$Q_M^{O_2} = \text{mm}^3 \text{ Milchsäure}$, die 1 mg Gewebe (Trockensubstanz), bei Sättigung mit Sauerstoff, bei 38° pro Stunde entwickelt.

$Q_M^{N_2} = \text{mm}^3 \text{ Milchsäure}$, die 1 mg Gewebe (Trockensubstanz), bei Abschluß von Sauerstoff, bei 38° pro Stunde entwickelt.

Stoffwechsel der Ascites-Krebszellen

Die große Gärung der Ascites-Krebszellen ist in Dahlem 1951 entdeckt worden [WARBURG u. HIEPLER: *Zschr. Naturforsch.* 7b, 193 (1952)] und ist seitdem in vielen Arbeiten bestätigt worden [z. B. SCHADE, ARTHUR L.: *Biochim. biophysica acta* 12, 163 (1953)]. Zur Messung werden die Ascites-Zellen nicht in Ringerlösung übertragen, sondern sie bleiben in ihrem natürlichen Medium, dem Ascites-Serum, das bei Beginn der Messung durch Zusatz von Glukose und Bikarbonat physiologisch justiert worden ist. Wegen der großen Gärung ist es dabei notwendig, den aus der Bauchhöhle entnommenen Ascites sehr erheblich (mit Ascites-Serum) zu verdünnen; andernfalls würde schon wenige Minuten nach Zusatz des Zuckers das Bikarbonat verbraucht und damit die Gärung zum Stillstand gebracht worden sein.

Unsern Mäuse-Ascites-Stamm verdanken wir Dr. GEORG KLEIN (Karolinisches Institut, Stockholm). Unter den natürlichen pH- und Temperaturbedingungen, in Ascites-Serum, finden wir die folgenden Stoffwechselquotienten:

$$Q_{O_2} - 5 \text{ bis } - 10 \quad Q_M^{O_2} + 25 \text{ bis } + 35 \quad Q_M^{N_2} + 50 \text{ bis } + 70.$$

Noch wesentlich höhere Gärungsquotienten sind seitdem in Amerika gefunden worden, nämlich $Q_M^{N_2}$ bis 125 (MARK WOODS, J. HUNTER u. DEAN BURK, National Cancer Inst. Bethesda, Md. 1955).

Allen Berechnungen der Energieproduktion der Krebszellen müssen von nun an die Quotienten der Ascites-Krebszellen zugrunde gelegt werden, die anaerob zwei- bis dreimal so groß sind wie die früher für die reinsten Tumoren gefundenen Werte. Die Quotienten der normalen Körperzellen jedoch bleiben so, wie sie in den Jahren 1924 bis 1929 in Dahlem gefunden worden sind. [*Biochem. Zschr.* 152, 309 (1924); 165, 122 (1925); 189, 114, 175, 242 (1927); 193, 315 (1928); 197, 175 (1928); 204, 475, 479, 482 (1929). Es ist klar, daß dadurch der Unterschied im Stoffwechsel zwischen normalen Zellen und Krebszellen viel größer geworden ist, als er früher, auf Grund der Messungen an soliden Tumoren, zu sein schien.

Die nutzbare Energie von Atmung und Gärung

Seit der Entdeckung der Oxydationsreaktion der Gärung im Jahr 1939 [WARBURG u. Mitarb.: *Biochem. Zschr.* 303, 40, 132 (1939)] kennt man die chemischen Reaktionen, durch die bei der Gärung Adenosin-Diphosphat zu Adenosintriphosphat phosphoryliert wird; und seitdem weiß man, daß 1 Mol Gärungsmilchsäure 1 Mol Adenosintriphosphat (A.T.P.) erzeugt.

Die chemischen Reaktionen, durch die das A.T.P. bei der Atmung aufgebaut wird, sind noch unbekannt, doch kann man nach den vorliegenden Messungen, z. B. von Krebs [*Biochem. J.* 54, 107 (1953)] annehmen, daß 7 Mole A.T.P. gebildet werden können, wenn 1 Mol Sauerstoff veratmet wird.

Die A.T.P.-Quotienten

Multiplizieren wir Q_{O_2} mit 7 und $Q_M^{N_2}$ mit 1, so erhalten wir die mm^3 A.T.P., die 1 mg Gewebe (Trockensubstanz) pro Stunde aufbauen kann, wobei $22400mm^3 = 1$ Millimol A.T.P. Wir nennen diese Quotienten, je nachdem das A.T.P. durch Atmung oder durch Gärung gebildet wird,

$$Q_{A.T.P.}^{O_2} \quad \text{und} \quad Q_{A.T.P.}^{N_2}$$

Energieproduktion von Krebszellen und von normalen Körperzellen

In der folgenden Tabelle sind die Q -Werte einiger normaler Körperzellen den Q -Werten unserer Ascites-Krebszellen gegenübergestellt:

	Q_{O_2}	$Q_M^{N_2}$	$Q_{A.T.P.}^{O_2}$	$Q_{A.T.P.}^{N_2}$	$Q_{A.T.P.}^{O_2} + Q_{A.T.P.}^{N_2}$
Leber.	—15	+ 1	105	1	106
Niere.	—15	+ 1	105	1	106
Embryo (sehr jung) .	—15	+25	105	25	130
Krebszellen.	— 7	+60	49	60	109

Den Krebszellen steht also in summa etwa ebensoviel Energie zur Verfügung wie den normalen Körperzellen; aber das Verhältnis der Gärungs- zur Atmungsenergie ist in den Krebszellen viel größer als in den normalen Zellen.