

## Krebsforschung\*).

Von OTTO WARBURG, Berlin-Dahlem.

1923 [1] wurde in Dahlem die Gärung der Tumoren entdeckt, diejenige biochemische Eigenschaft, durch die sich das Tumorwachstum von dem normalen Wachstum unterscheidet. Zwar spalten alle normalen wachsenden Körperzellen bei Abschluß von Sauerstoff Zucker zu Milchsäure, aber bei Zutritt von Sauerstoff verschwindet in den normalen Zellen diese Gärung und macht einem reinen Oxydationsstoffwechsel Platz; während in den Tumorzellen die Atmung zu klein oder zu unwirksam ist und eine erhebliche Gärung übrig läßt — die aerobe Gärung der Tumoren, deren Ursache also die insuffiziente Atmung der Tumorzellen ist.

Kein Tumor ist seit 1923 gefunden worden, der aerob nicht gärt, und kein normales wachsendes Gewebe ist gefunden worden, das im Körper, angeschlossen an den Kreislauf, bei Sättigung mit Sauerstoff gärt.

### *Ascites-Tumorzellen.*

Ein Fortschritt ist in der letzten Zeit dadurch erzielt worden [2], daß als Versuchsmaterial an Stelle von Tumoren, die immer neben Tumorzellen auch normale Zellen enthalten, die frei in der Bauchhöhle lebenden Ascites-Tumorzellen verwendet wurden, Krebszellen, die ohne wesentliche Verunreinigung mit andern Körperzellen gewonnen werden können. Wie zu erwarten war, wurden sehr große Gärungswerte für dieses reine Krebszellenmaterial gefunden.

Bezogen auf das Trockengewicht der Zellen, betrug bei 38° die Milchsäurebildung pro Stunde anaerob bis zu 27% und aerob bis zu 14% des Zellgewichts.

### *Entstehung der aeroben Gärung.*

Von den beiden energieliefernden Stoffwechselforgängen der Körperzellen, der Atmung und der Gärung, ist die Atmung der empfindlichere, und so ist es leicht, in normalen wachsenden Körperzellen den Stoffwechseltypus der Tumorzellen zu erzeugen, z. B. indem man kleine Mengen Blausäure oder arsenige Säure in die Zellen hineinbringt. Dann sinkt die Atmung, und die aerobe Gärung erscheint.

Auch gegen Sauerstoffmangel ist die Atmung empfindlicher als die Gärung. Entzieht man wachsenden Körperzellen für einige Stunden den Sauerstoff und sättigt sie dann wieder mit Sauerstoff, so ist ein Teil der Atmung verschwunden und eine dem Atmungsschwund entsprechende aerobe Gärung erschienen.

Indessen erhielten wir bei derartigen Versuchen niemals Tumorzellen aus normalen Zellen. Offenbar gehört zur Umwandlung normaler Körperzellen in Tumorzellen nicht nur, daß die Atmung geschädigt wird und daß die Atmungsschädigung irreversibel ist, sondern darüber hinaus, daß die Schädigung der Atmung bei der Teilung der Zellen bestehen bleibt.

Es ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, daß man in Milchsäurebakterien durch Sauerstoffmangel aerobe Gärung heranzüchten kann [3]. Züchtet man aerobe Milchsäurebakterien längere Zeit unter Sauerstoffmangel, so verlieren sie allmählich das zur Atmung notwendige Fermentsystem, und über Zwischenstufen aerob gärender Milchsäurebakterien erhält man schließlich Milchsäurebakterien, die nur noch gären und nicht mehr atmen.

### *Die Versuche von GOLDBLATT und CAMERON [4].*

1953 erschien eine Arbeit von HARRY GOLDBLATT und GLADYS CAMERON über die Wirkung von Sauerstoffmangel auf wachsende Körperzellen in Versuchen von mehreren Jahren Dauer. Herzfibroblasten wurden in Gewebekulturen, in „roller-tubes“ nach G. O. GEY [5], 2 $\frac{1}{2}$  Jahre gezüchtet. Ein Teil der Kulturen wurde innerhalb dieser langen Versuchszeit mehrere Male für kurze Zeit Sauerstoffmangel ausgesetzt. In zwei Kulturen entwickelten sich aus den Herzfibroblasten Tumorzellen, aus denen bei Verimpfung auf gesunde Ratten transplantable Fibrosarkome entstanden. In den Kontrollkulturen, die dem Sauerstoffmangel nicht ausgesetzt waren, entwickelten sich keine Tumorzellen.

Wenn diese Versuche, was ich glaube, sich weiterhin bestätigen lassen, so darf man aus ihnen doch nicht schließen, daß Sauerstoffmangel die einzige Ursache ist, durch die im Körper Tumorzellen aus normalen wachsenden Zellen entstehen; aber intermittierender Sauerstoffmangel wird eine häufige Ursache sein, da intermittierender Sauerstoffmangel im Körper, z. B. durch Druck auf die Blutgefäße, häufig vorkommt. Experimentell, in Gewebekulturen, ist es im übrigen viel leichter, die Atmung intermittierend durch Sauerstoffmangel zu schädigen als durch Hinzufügen und Fortnahme von Atmungsgiften, wie arsenige Säure.

### *Gärungsfermente der Tumoren.*

Wir kristallisierten ein Gärungsferment aus Rattentumoren [6] und verglichen es mit einem kristallisierten Gärungsferment, das wir aus Rattenmuskeln kristallisiert hatten. Kein Unterschied zwischen den beiden Gärungsfermenten wurde gefunden, weder qualitativ noch quantitativ in bezug auf die katalytischen Wirksamkeiten. Diese Ergebnisse regten zu Versuchen über die Wechselwirkung zwischen den Gärungsfermenten der Tumoren und ihrer Umgebung an.

Läßt man Ascites-Tumorzellen [7] in Ascites-Serum, das keinen Zucker enthält, einige Stunden bei 38° stehen, zentrifugiert dann die Zellen ab und analysiert das Serum, so zeigt sich, daß die Tumorzellen Gärungsferment an das Serum abgeben haben. Diese Abgabe ist anaerob so groß, daß in einigen Stunden oft die Hälfte des zuckerspaltenden Ferments der Tumorzellen abgegeben wird. Aerob ist die Abgabe geringer, aber doch noch erheblich. Das Ergebnis

\*) Dr. ERNST TELSCHOW zu seinem 65. Geburtstag am 31. Oktober 1954 gewidmet.

ist also, daß *Tumorzellen, die nicht gären*, Gärungsferment an die Umgebung abgeben.

Setzt man aber dem Ascites Zucker zu und bringt damit die Gärung in Gang, so geben nunmehr die Tumorzellen kein Gärungsferment an die Umgebung ab, sondern nehmen umgekehrt Gärungsferment aus ihrer Umgebung heraus, sei es, daß sie Gärungsferment zerstören, sei es, daß sie es als intaktes Ferment aufnehmen. Hierbei machte es keinen Unterschied, ob die Bedingungen aerob oder anaerob waren.

Während wir bei diesen Versuchen die Wechselwirkung zwischen den Gärungsfermenten der Tumoren und ihrer Umgebung *in vitro* untersuchten, haben wir in anderen Versuchen die gleiche Wechselwirkung im lebenden Tier untersucht. Wir fanden [8], daß das Blutserum von Tumortieren mehr Gärungsferment enthält als das Blutserum normaler Tiere. Diese Vermehrung der Gärungsfermente im Blutserum, die das 10fache des Normalwerts betragen kann, wenn die Tumoren groß sind, ist an die Virulenz der Tumorzellen gebunden. Man findet nur wenig Vermehrung, wenn die Tumoren nekrotisieren oder wenn man das Wachstum der Tumoren durch Urethan [9] hemmt. Man findet die Vermehrung sehr erheblich in vorgeschrittenen Stadien von menschlichem Prostata-Krebs, wie in dem Institut von CHARLES HUGGINS in Chicago von BAKER und DOVAN [10] kürzlich gefunden worden ist. Wurde die Virulenz des Prostata-Krebses durch Behandlung der Patienten mit Oestrogen vermindert, so ging sehr bald die Konzentration des Gärungsferments im Blutserum zurück. Wurde dann die Virulenz des Prostata-Krebses durch Behandlung der Patienten mit Testosteron wieder erhöht, so stieg alsbald die Konzentration der Gärungsfermente im Blutserum wieder an. Die Idee, daß virulente Krebszellen Gärungsfermente aus normalen Körperzellen zum Übertritt in den Blutkreislauf veranlassen, ist nach diesen Versuchen naheliegend, hat sich aber bisher weder beweisen noch widerlegen lassen.

#### *Tumorgärung und unregelmäßiges Wachstum.*

Die *anaerobe* Gärung der Tumorzellen ist für alle Tumoren nahezu gleich groß. Die *aerobe* Gärung der Tumorzellen jedoch ist ungleich. Sie ist um so größer, je virulenter die Krebszellen sind, je schneller und destruktiver sie wachsen.

Dies spricht dafür, daß die Regelung des Wachstums im Körper durch einen Mechanismus ausgeübt wird, der mit der Sauerstoffatmung zusammenhängt. Dann würde man verstehen, warum die Tumoren unregelmäßig wachsen: weil sie über eine Energiequelle verfügen, die dieser Regelung nicht unterworfen wäre.

#### *Anwendungen auf die Medizin.*

Da die *aerobe* Gärung der Tumoren eine latente Stoffwechselkomponente der normalen wachsenden Körperzellen ist, so spricht der Stoffwechsel der Tumoren nicht zugunsten eines körperfremden in den Krebszellen lebenden Erregers. Im Gegenteil, es ist das Ergebnis der Arbeiten über den Stoffwechsel der Tumoren, daß Krebs eine Infektion mit körpereigenen Zellen ist, die aus normalen Körperzellen durch chronische Schädigung entstanden sind.

Stimmt man dieser Schlußfolgerung zu, so weiß man, was man zur Bekämpfung des Krebses zu tun hat. Zweifellos wird man den Krebs auf einen Bruchteil seines heutigen Vorkommens vermindern können, wenn man darauf bedacht ist, chronische Schädigungen von den Körperzellen fernzuhalten. Zum Beispiel wird man vor dem Inhalieren von Zigarettenrauch warnen müssen; man wird die Dieselöldämpfe von den Straßen verbannen müssen; man wird das Räuchern von Lebensmitteln nur mit bestimmten Raucharten zulassen dürfen; man wird Lebensmittel nicht mehr mit Anilinfarbstoffen färben; man wird Lebensmittel nicht mehr mit Antiseptika konservieren, die zwar Bakterien, aber erst recht die Körperzellen schädigen; und man wird noch vieles andere tun müssen, was man mit dem nötigen Nachdruck so lange nicht tun konnte, als man „nicht wußte, was der Krebs ist“.

#### *Chemotherapie.*

Schließlich, wie steht es mit der Chemotherapie? Bedenkt man, daß die Krebszellen durch Schädigung aller Art aus normalen Körperzellen entstehen, so wird man die Chancen nicht für groß halten, Substanzen zu finden, die elektiv Krebszellen schädigen. Aber das heroische Zeitalter der Medizin, das gegen alle Chancen den Sieg im Kampf gegen die Bakterien errungen hat, läßt sich durch Bedenken nicht schrecken. Krebs, dessen Ursprungsgewebe mit Sexualfunktionen zu tun hat, kann, wie CHARLES HUGGINS zeigte, durch Sexualhormone beeinflusst werden. So fand HUGGINS, daß man menschlichen Prostata-Krebs zum Stehen, sogar zum Verschwinden bringen kann, wenn man im Körper die männlichen Sexualhormone durch weibliche verdrängt; und daß man Mammakrebs hemmen kann, wenn man umgekehrt die weiblichen Sexualhormone durch männliche verdrängt. GERHARD DOMAGK [11] hat vor kurzem gezeigt, daß man mit Chinonen Rattentumoren zum Verschwinden bringen kann. Vielleicht hat DOMAGK damit den Weg zu einer allgemeinen Chemotherapie der Tumoren eröffnet. Wenn Anaerobier bereits durch Luftsauerstoff abgetötet werden, wenn Krebszellen gegen höhere Sauerstoffdrucke merklich empfindlicher sind als normale Körperzellen, so könnte man verstehen, daß Krebszellen, wegen ihrer anaeroben Stoffwechselkomponente, gegen oxydierende Substanzen empfindlicher wären als normale Körperzellen.

#### *Literatur.*

- [1] WARBURG, O.: Stoffwechsel der Tumoren. Berlin 1926. — [2] WARBURG, O., u. ERNST HIEPLER: Z. Naturforsch. 7b, 193 (1952). — [3] DAVIS, J. G.: Biochem. Z. 265, 90 (1933); 267, 357 (1933). — [4] GOLDBLATT, HARRY, and GLADYS CAMERON: J. Exp. Med. 97, 525 (1953). — [5] CAMERON, G.: Tissue Culture Technique. New York: Academic Press 1954. — [6] KUBOWITZ, F., u. P. OTT: Biochem. Z. 314, 94 (1943). — [7] WARBURG, O., K. GAWEHN u. G. LANGE: Z. Naturforsch. 9b, 109 (1954). — [8] WARBURG, O., u. W. CHRISTIAN: Biochem. Z. 314, 399 (1943). — [9] SIBLEY, J. A., and A. L. LEHNINGER: J. Nat. Canc. Inst. 9, 303 (1949). [10] BAKER, R., and G. DOVAN: Cancer Res. 13, 141 (1953). — [11] DOMAGK, GERHARD: Vortrag bei dem Treffen der Nobelpreisträger in Lindau 1954. — WARBURG, O.: Arch. Geschwulstforsch. 6, 7 (1953).

*Max-Planck-Institut für Zellphysiologie, Berlin-Dahlem.*

Eingegangen am 18. August 1954.