

Schlusse aussprechen, daß der bei weitem größte Anteil an den berichteten Fortschritten deutschen Forschern zuzuschreiben ist. Leider droht die Unterdrückung durch unsere Feinde auch diese Quelle unserer Weltgeltung zu verschütten, indem sie uns der Mittel beraubt, ohne die auch die Wissen-

schaft verkümmern muß. Hier liegen Lebensnotwendigkeiten, deren Vernachlässigung nicht nur uns, sondern die ganze Menschheit ärmer machen würde. Sie zu schützen ist die Pflicht aller, die an eine bessere Zukunft unseres Volkes glauben und helfen wollen, sie herbeizuführen.

Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle¹⁾.

VON OTTO WARBURG, Berlin-Dahlem.

Greift man das Carcinomproblem von der Seite der Stoffwechselphysiologie an, so ist die erste Frage: Wodurch unterscheidet sich der Stoffwechsel wachsenden Gewebes von dem Stoffwechsel ruhenden Gewebes? Die Aussichten, eine Antwort auf diese Frage zu finden, sind groß. Ob ein Gewebe seine Substanz konstant hält oder ob es sie in kurzer Zeit vervielfacht, muß in der Geschwindigkeit der Vorgänge begründet sein, die die treibende Kraft für den Aufbau der Gewebesubstanz liefern. Es wird unsere Aufgabe sein, nach solchen Vorgängen zu suchen und ihre Geschwindigkeit in ruhenden und wachsenden Geweben zu vergleichen.

Ist diese Aufgabe gelöst, so werden wir weiter fragen, ob die *Ordnung* des Wachstums im Stoffwechsel zum Ausdruck kommt. Unterscheidet sich der Stoffwechsel der ungeordnet wachsenden Tumoren von dem Stoffwechsel der geordnet wachsenden Embryonen? Diese Frage zielt auf den Kern des Tumorproblems. Die Aussichten, sie zu lösen, wird man im allgemeinen für gering halten, mit Recht, wenn es allein die formbildenden Kräfte sind, die den Tumoren fehlen. Denn von allen Problemen der Physiologie ist das Formproblem das unzugänglichste.

Doch erscheint es von vornherein zweifelhaft, ob zwischen dem Wachstum der Jugend und dem Wachstum der Tumoren wirklich nur derartig feine und unfaßbare, nicht vielmehr grobe physikalisch-chemische Unterschiede bestehen. Wer in der Carcinomfrage weiterkommen will, muß sich auf den zweiten Standpunkt stellen. Wir werden im folgenden erfahren, daß der zweite Standpunkt der richtige ist.

Die Versuche, über die ich berichte, sind von den Herren SEIGO MINAMI, CARL POSENER, ERWIN NEGELEIN und mir selbst ausgeführt worden, die Tierversuche im Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie, die Versuche mit menschlichen Tumoren in der Chirurgischen Klinik des Herrn Geheimrat HILDEBRAND.

I.

Wir sind von der Tatsache ausgegangen, daß sich die Atmung des Seeigels, wie ich vor 15 Jahren fand, im Augenblick der Befruchtung versechsfacht. Hier liegt ein Übergang von der Ruhe zur Entwicklung vor, der mit einer außerordentlichen

Beschleunigung energieliefernder Reaktionen verbunden ist und man konnte wohl erwarten, eine ähnliche Beschleunigung der Atmung beim Übergang vom ruhenden Epithel zu Carcinomgewebe zu finden.

Als Versuchsmaterial wählten wir das Flexner-Joblingsche Rattencarcinom, einen Tumor, der im Jahre 1906 im Rockefeller-Institut an der Samenblase einer Ratte gefunden und seitdem in unzähligen Generationen weitergezüchtet worden ist. Von dem Tumor stellten wir dünne Schnitte her, bestimmten ihre Atmung in körperwarmer Ringerlösung und verglichen sie mit der Atmung der Niere und der Leber ausgewachsener Ratten. Dabei zeigte sich, daß die Atmung des Carcinomgewebes nicht, wie erwartet, größer ist, als die Atmung von Leber und Niere, sondern beträchtlich kleiner.

Dieses Resultat erschien uns so auffallend, daß wir annahmen, es fehle dem Tumor an dem geeigneten Brennmaterial. Um unsere Vermutung zu prüfen, setzten wir zu der Ringerlösung verschiedene Nahrungsstoffe — Aminosäuren, Fettsäuren, Zucker — in der Erwartung, daß nunmehr die Atmung des Tumors steigen werde. Das Gegenteil trat ein. Aminosäuren und Fettsäuren wirkten nicht, Zucker brachte die Atmung des Tumors in kurzer Zeit zum Verschwinden.

Was hier vorlag, war nichts anderes, als eine glykolytische Zuckerspaltung, eine Hemmung der Atmung durch das Endprodukt dieser Spaltung, die Milchsäure. Da Leber und Niere unter sonst gleichen Bedingungen nur verschwindend wenig Milchsäure bildeten, so schien, was wir suchten, gefunden zu sein: ein Stoffwechselvorgang, dessen Geschwindigkeit in der wachsenden Zelle größer ist, als in der ruhenden Zelle.

II.

Die geschilderten Beobachtungen veranlaßten uns, die glykolytische Wirkung des Carcinomgewebes näher und vor allem quantitativ zu untersuchen.

Die glykolytische Wirkung tierischer Zellen ist von LÉPINE entdeckt, von G. EMBDEN und P. A. LEVENE als eine Spaltung des Zuckers zu Milchsäure erkannt worden. Nach EMBDEN und LEVENE lautet die Gleichung der Glykolyse



d. h. es zerfällt unter der Wirkung der Zellsubstanz

¹⁾ Nach einem am 6. November im Rockefeller-Institut in New York gehaltenen Vortrage.

1 Molekül Hexose in 2 Moleküle Milchsäure, ein Vorgang, der kein Oxydations- sondern ein Spaltungsvorgang ist und der infolgedessen auch bei Ausschluß von Sauerstoff abläuft.

Trotzdem wirkt, wie wir sehen werden, der Sauerstoff auf die Glykolyse, so daß wir streng zwischen Glykolyse unter anaeroben und Glykolyse unter aeroben Bedingungen unterscheiden müssen. Die einfacheren Bedingungen sind offenbar die anaeroben Bedingungen, unter denen die Atmung

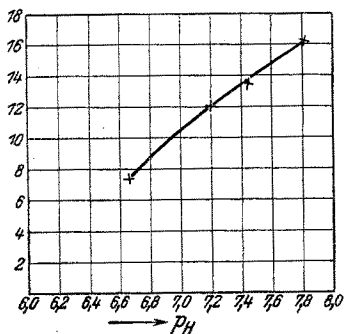


Fig. 1.

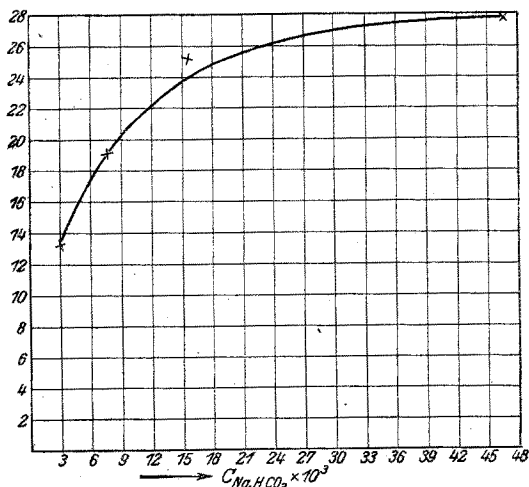


Fig. 2.

ausgeschaltet ist und so wollen wir uns zunächst mit der anaeroben Glykolyse unseres Versuchsobjekts, des Flexnerschen Rattencarcinoms, beschäftigen.

III.

Das Rattencarcinom spaltet nicht nur Glucose, sondern auch Mannose, Fructose und Galactose zu Milchsäure, wobei die Geschwindigkeiten der Glykolyse sind:

für Galactose . . .	1,3
„ Fructose . . .	3,3
„ Mannose . . .	21,6
„ Glucose . . .	23,9

Glucose wird also am schnellsten angegriffen, und zwar, wie wir hinzufügen wollen, die α -Form der Glucose ebenschnell wie die β -Form.

IV.

Den Einfluß einer Reihe äußerer Faktoren auf die Glykolyse veranschaulichen die Fig. 1-4, in denen die Ordinaten immer die Geschwindigkeiten der Glykolyse bedeuten. Man erkennt, wie groß der Einfluß der Wasserstoffionen- (Fig. 1) der Bicarbonat- (Fig. 2), der Glucosekonzentration (Fig. 3) und der Temperatur (Fig. 4) ist, und daß alle diese Faktoren konstant gehalten werden müssen, wenn man die glykolytische Wirkung verschiedener Gewebe vergleichen will. Für unsere

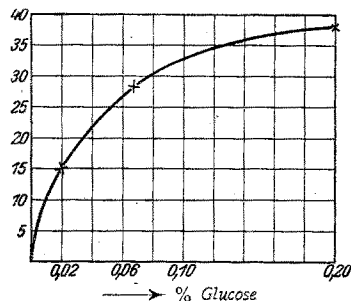


Fig. 3.

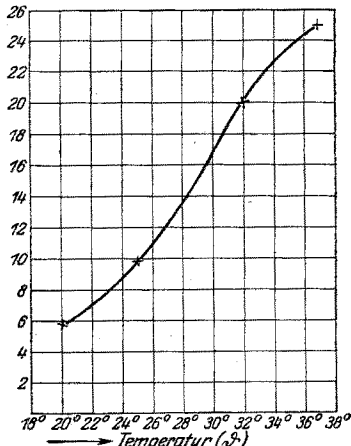


Fig. 4.

vergleichenden Messungen haben wir die folgenden Bedingungen gewählt:

Temperatur	37,5°
Glucosekonzentration . .	1×10^{-2} Mole/Liter
Wasserstoffionenkonzentration	$10^{-7.6}$ „
Bicarbonatkonzentration	$2,5 \times 10^{-2}$ „

Besonders hinweisen möchte ich auf den merkwürdigen Einfluß des Bicarbonats, das mit steigenden Konzentrationen — bei konstantem p_H — die Glykolyse beschleunigt. In Ringerlösung, die frei ist von Bicarbonat, findet man nur eine geringe glykolytische Wirkung und dieser Umstand erklärt, daß RUSSEL, der im Londoner Krebsinstitut über den Kohlehydratstoffwechsel der Tumoren gearbeitet hat, die Glykolyse übersah. RUSSEL bemerkt in seiner Arbeit ausdrücklich, daß er aus

methodischen Gründen Ringerlösungen verwendet habe, die frei von Bicarbonat waren.

V.

Die Größe der glykolytischen Wirkung geben wir an in Gewichtsteilen Milchsäure, die 100 Gewichtsteile Gewebe pro Stunde bilden. Wir haben mehrere hundert Messungen mit dem Ratten-carcinom ausgeführt und niemals die große glykolytische Wirksamkeit vermißt. Für die anaerobe Glykolyse finden wir Werte von 8—16%, im Mittel 12%, was besagt, daß der Tumor pro Stunde im Mittel 12% seines eigenen Gewichts an Milchsäure bildet oder in 8 Stunden eine seinem eigenen Gewicht gleiche Milchsäuremenge.

Wie groß dieser Spaltungsstoffwechsel ist, wird klar, wenn wir diejenigen Objekte zum Vergleich heranziehen, über deren Spaltungsstoffwechsel nähere Angaben vorliegen, das Blut und den Froschmuskel. In einer gegebenen Zeit bildet der Tumor 100mal mehr Milchsäure, als Blut, 200mal mehr Milchsäure, als der ruhende Froschmuskel und 5mal mehr Milchsäure, als der arbeitende Froschmuskel an der Grenze seiner normalen Leistungsfähigkeit.

VI.

Es ist merkwürdig, wie lange dieser große Stoffumsatz nach dem Herausnehmen des Tumors aus dem Körper andauert. Tumorschnitte, in steriler zuckerhaltiger Ringerlösung bei Körpertemperatur gehalten, zersetzen tagelang Zucker mit unverminderter Geschwindigkeit. Impft man Schnitte, die 3 Tage lang in Ringerlösung Zucker gespalten haben, auf Ratten über, so erhält man Tumoren mit derselben Impfausbeute, wie bei Verimpfung frischen Tumormaterials. Vernichtet man die glykolytische Wirkung des Tumors, z. B. durch Gefrieren in flüssiger Luft, so ist er nach unsern Erfahrungen nicht mehr transplantabel. Allgemein haben wir gefunden, daß Gewebe, dessen glykolytische Wirkung erhalten ist, bei der Transplantation angeht und daß es nicht mehr angeht, wenn die Glykolyse verschwunden ist. Wir schließen daraus, daß die Glykolyse eine integrierende Eigenschaft der Tumorzelle ist.

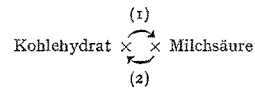
VII.

Nachdem wir uns über die Glykolyse unter anaeroben als den einfacheren Bedingungen orientiert haben, gehen wir zu den komplizierteren aeroben Bedingungen über, unter denen zu der Spaltung des Zuckers die Oxydation des Zuckers tritt, die Atmung.

Seit den berühmten Untersuchungen PASTEURS über das Leben ohne Sauerstoff wissen wir, daß Spaltungs- und Oxydationsvorgänge in der Zelle nicht voneinander unabhängig sind. Bringt man eine Zelle, die anaerob Zucker spaltet, in Sauerstoff, so bewirkt die nun einsetzende Atmung, daß der Spaltungsstoffwechsel kleiner wird, bzw. verschwindet.

MEYERHOF hat für den Fall des Muskels ge-

zeigt, in welcher Weise die Wirkung der Atmung auf den Spaltungsstoffwechsel zustandekommt. Nach MEYERHOF existiert im Muskel ein Kreislauf von der Form



Vorgang 1, die Spaltung von Kohlehydrat zu Milchsäure, verläuft freiwillig, Vorgang 2, die Rückverwandlung von Milchsäure zu Kohlehydrat, verlangt Zufuhr von Energie und verläuft nur bei Gegenwart von Sauerstoff, indem die Sauerstoffatmung die notwendige Energie liefert.

Offenbar hängt die Geschwindigkeit des Vorgangs 2, da die Atmung die treibende Kraft liefert, von der Größe der Atmung ab. Eine beliebig kleine Atmung kann nicht beliebig große Milchsäuremengen zum Verschwinden bringen, sondern es besteht eine Beziehung, die durch den Energiebedarf des Vorgangs 2 und die Energie, die die Atmung liefert, bestimmt ist.

MEYERHOF hat diese Beziehung für den Muskel gemessen und gefunden, daß 1 Molekül veratmeten Sauerstoffs 1—2 Moleküle Milchsäure zum Verschwinden bringt. Wir haben dieselbe Beziehung für Carcinomgewebe, Milchsäurebakterien, embryonales Gewebe und eine Reihe anderer glykolysierender Gewebe gemessen und ähnliche Werte, wie MEYERHOF gefunden. In der Regel bringt ein Molekül veratmeten Sauerstoffs 1—2 Moleküle Milchsäure zum Verschwinden.

Dieses Resultat ist aus zweierlei Gründen bemerkenswert. Erstens beweist es, daß die Wirkung der Atmung auf den Spaltungsstoffwechsel des Carcinomgewebes normal ist. Zweitens macht es wahrscheinlich, daß die Erklärung, die MEYERHOF für den Fall des Muskels gefunden hat, allgemeiner gilt. Mag man diese letztere Folgerung ziehen oder nicht, jedenfalls besteht die erwähnte zahlenmäßige Bindung zwischen der Größe der Atmung und der Wirkung der Atmung.

Von dieser Tatsache wollen wir ausgehen, wenn wir uns fragen, was geschieht, wenn wir Zellen, die anaerob Zucker spalten, in aerobe Bedingungen überführen¹⁾. Ist die Geschwindigkeit der Spaltung groß und die Atmung klein, so wird beim Übergang zu aeroben Bedingungen die Atmung wenig ausrichten und auch in Sauerstoff der größte Teil des Spaltungsstoffwechsels bestehen bleiben. Reicht dagegen die Atmung aus oder ist sie sogar groß im Vergleich zu der Geschwindigkeit der Spaltung, so wird in Sauerstoff der Spaltungsstoffwechsel verschwinden. Ein Beispiel für den ersten Fall ist die Kulturhefe, deren Atmung im Vergleich zur Geschwindigkeit der Spaltung klein ist und die deshalb anaerob und aerob ungefähr gleichviel Zucker

¹⁾ Sprechen wir von einem Spaltungsstoffwechsel, so haben wir nur die Endprodukte, die tatsächlich erscheinen, im Auge, und sehen ab von Spaltungsphasen, die etwa in einem inneren Kreislauf auftreten und wieder verschwinden.

spaltet. Ein Beispiel für den zweiten Fall ist der Muskel, dessen Atmung ausreicht, um die Milchsäure zum Verschwinden zu bringen oder der Pasteursche *Mucor mucedo*, der beim Übergang von anaeroben zu aeroben Bedingungen aufhört zu gären.

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 12%, in Sauerstoff 10% seines Gewichts an Milchsäure. Obwohl in dem Tumor jedes veratmete Sauerstoffmolekül ebenso wirksam ist, wie im Muskel, so bringt die Atmung die Glykolyse doch nicht zum Verschwinden. Die Atmung des Carcinomgewebes ist zu klein im Vergleich zu seiner glykolytischen Wirksamkeit.

VIII.

Der Stoffwechsel des Carcinomgewebes in Sauerstoff ist also kein reiner Oxydationsstoffwechsel, sondern eine Mischung von Oxydations- und Spaltungsstoffwechsel. Um den Grad der Mischung zahlenmäßig auszudrücken, dividieren wir die aerobe Glykolyse durch die Atmung und erhalten so die Zahl der Milchsäuremoleküle, die pro Molekül veratmeten Sauerstoffs erscheinen. Für das Rattencarcinom ist dieses Verhältnis, das von nun an im Mittelpunkt unserer Betrachtungen stehen wird, durchschnittlich 3,9, was besagt, daß der Tumor, während er 1 Molekül Sauerstoff in der Atmung aufnimmt, 3,9 Moleküle Milchsäure abgibt.

Die Bedeutung dieser Zahl wird noch klarer, wenn wir Glykolyse und Atmung auf den Zucker, der in beiden Vorgängen verbraucht wird, umrechnen. 1 Molekül Milchsäure zeigt die Spaltung eines halben Moleküls Zucker an, 1 Molekül veratmeten Sauerstoffs die Oxydation eines sechstel Moleküls Zucker. Bedenken wir dies, so ergibt sich für unseren Tumor, daß er von 13 Molekülen Zucker, die er angreift, eins oxydiert, die übrigen zwölf spaltet. Der Stoffwechsel des Carcinomgewebes in Sauerstoff ist also *vorwiegend* ein Spaltungsstoffwechsel.

IX.

So auffallend das, was wir über den Stoffwechsel des Rattencarcinoms erfahren haben, auch ist, so wenig läßt sich zunächst über die Bedeutung des gefundenen aussagen. Denn wir wissen weder, wie sich andere Tumoren, noch wie sich normale Gewebe verhalten. Die Pionierarbeiten über Glykolyse, die Arbeiten von G. EMBDEN und P. A. LEVENE, beweisen zwar, daß Leberzellen und weiße Blutzellen glykolytisch wirken, lassen aber die Größe des glykolytischen Umsatzes im wesentlichen noch unbestimmt und unterscheiden nicht zwischen aerober und anaerober Glykolyse.

Wir haben, um einen Überblick über die glykolytische Wirksamkeit zu gewinnen, eine große Anzahl von Tumoren und normalen Geweben in derselben Weise, wie das Rattencarcinom untersucht und die Atmung, die aerobe Glykolyse und die anaerobe Glykolyse gemessen. Von den Ergebnissen teilen wir für jede untersuchte Gewebeart zwei Größen mit, erstens die anaerobe Glykolyse und zweitens das Verhältnis aerobe Glykolyse/Atmung.

X.

Wir beginnen mit den menschlichen Carcinomen. Will man den Stoffwechsel dieser Tumoren mit dem Stoffwechsel des Rattencarcinoms vergleichen, so ist zu bedenken, daß das Rattencarcinom vorwiegend aus Epithel besteht, während die menschlichen Carcinome in wechselnder Weise aus Bindegewebe und Epithel zusammengesetzt sind. Man darf also nicht ein beliebiges menschliches Carcinom — etwa ein Scirrhuscarcinom — mit dem Flexnerschen Rattencarcinom vergleichen, sondern muß den Gehalt an Bindegewebe berücksichtigen, oder solche Carcinome auswählen, die vorwiegend aus Epithel bestehen.

Wir haben beides getan, sowohl epithelarme Scirrhuscarcinome als auch epithelreiche Carcinome untersucht, und zwar die Hauptgruppen der menschlichen Carcinome: Haut-, Schleimhaut- und Drüsen-carcinome. Die Scirrhus-Werte haben wir auf Epithel umgerechnet unter der Annahme, daß das Bindegewebe der Scirrhuscarcinome einen zu vernachlässigenden Stoffwechsel besitzt.

Es ergab sich als erstes Resultat, daß das Epithel der menschlichen Carcinome unter anaeroben Bedingungen stark glykolytisch ist. Pro Stunde bildet es im Mittel 16% seines Gewichts an Milchsäure.

Es ergab sich zweitens, daß die Glykolyse beim Übergang von anaeroben zu aeroben Bedingungen nicht verschwindet, sondern zum größten Teil in Sauerstoff bestehen bleibt. Das Verhältnis aerobe Glykolyse/Atmung für menschliche Carcinome ist 3–3,5, der Stoffwechsel unter aeroben Bedingungen — gerade so wie der Stoffwechsel des Rattencarcinoms — vorwiegend ein Spaltungsstoffwechsel. Die große anaerobe Glykolyse, die im Vergleich zu ihr zu kleine Atmung, sind also keine besonderen Eigenschaften des Flexnerschen Rattencarcinoms, sondern allgemeine Eigenschaften der Carcinome.

Wie die Carcinome scheinen sich die Sarkome zu verhalten, doch haben wir von diesen Tumoren bisher so wenig Fälle zur Untersuchung erhalten, daß wir endgültiges darüber noch nicht aussagen können.

XI.

Von gutartigen menschlichen Tumoren haben wir Blasenpapillome und Nasenpolypen untersucht, erstere als Beispiele epithelialer, letztere als Beispiele bindegewebiger Tumoren. Wir finden die anaerobe Glykolyse für das Epithel der Papillome ebenso groß wie für das Epithel der Carci-

nome, die anaerobe Glykolyse für das Bindegewebe der Polypen kleiner, etwa halb so groß wie für Epithel. Dies besagt, daß in bezug auf die anaerobe Glykolyse — zum mindesten der Größenordnung nach — kein Unterschied besteht zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren.

Gehen wir dagegen zu aeroben Bedingungen über, so tritt ein Unterschied auf. Das Verhältnis aerobe Glykolyse/Atmung ist für gutartige Tumoren nicht 3—4, wie für bösartige Tumoren, sondern 3—4mal kleiner, rund 1. Zwar glykolysieren auch die gutartigen Tumoren, wenn wir sie mit Sauerstoff sättigen, und reicht auch die Atmung der gutartigen Tumoren nicht aus, um die Glykolyse zum Verschwinden zu bringen, aber das Verhältnis Spaltungsstoffwechsel/Oxydationsstoffwechsel ist für die gutartigen Tumoren weit zugunsten des Oxydationsstoffwechsels verschoben. Pro Molekül veratmeten Sauerstoffs bilden die bösartigen Tumoren 3—4mal mehr Milchsäure, als die gutartigen Tumoren.

So bestätigt die Stoffwechseluntersuchung die Erfahrungen der Pathologie, daß zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren keine prinzipiellen, sondern nur graduelle Unterschiede bestehen und lehrt, worin diese Unterschiede bestehen.

XII.

Wenn sich die Ordnung des Wachstums wirklich, wie wir nach dem Vergleich zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren schließen müssen, in dem Verhältnis Spaltungsstoffwechsel/Oxydationsstoffwechsel geltend macht, so sind noch klarere Resultate zu erwarten, wenn wir von den gutartigen Tumoren zu vollkommen geordnetem Wachstum — zu embryonalem Gewebe — über gehen.

Als Versuchsmaterial haben wir — auf Rat von Herrn HEINRICH POLL — Hühnerembryonen in den ersten 3—5 Tagen der Bebrütung gewählt. In dieser Zeit ist die Wachstumsgeschwindigkeit der Embryonen beträchtlich und dürfte der Größenordnung nach übereinstimmen mit der Wachstumsgeschwindigkeit junger Flexnerscher Ratten-carcinome.

Es ergab sich als erstes Resultat, daß der Embryo unter anaeroben Bedingungen reichlich Milchsäure bildet, nahezu ebensoviel, wie das Epithel der Carcinome. Dies zeigt, daß die glykolytische Wirksamkeit keine besondere Eigenschaft der Tumoren ist, sondern eine Eigenschaft wachsenden Gewebes schlechthin.

Es ergab sich zweitens, daß der Embryo unter aeroben Bedingungen praktisch keine Milchsäure bildet, daß also hier die Atmung ausreicht, um die Glykolyse zum Verschwinden zu bringen. Der Stoffwechsel des Embryos unter aeroben Bedingungen ist ein reiner Oxydationsstoffwechsel, in dem allerdings, wie wir annehmen, die Glykolyse als Stoffwechselphase enthalten ist. Denn die große anaerobe Glykolyse des Embryos muß einen Sinn haben.

Der nur quantitative Unterschied zwischen bösartigen und gutartigen Tumoren wird also, wenn wir von den gutartigen Tumoren zu dem normalen Wachstum übergehen, ein qualitativer. Die Atmung des normalen wachsenden Gewebes reicht aus, um die Glykolyse zum Verschwinden zu bringen, die Atmung der Tumoren ist zu klein dazu. Dies ist der Unterschied zwischen geordnetem und ungeordnetem Wachstum, den zu finden, wir in der Einleitung als unsere wichtigste Aufgabe bezeichnet haben.

XIII.

Überlegt man, auf welche Weise der Stoffwechselfypus der Tumoren aus dem Stoffwechselfypus des Embryos entstehen könnte, so sind es offenbar Störungen in dem Verhältnis zwischen Atmung und Glykolyse, die hier wirksam sein werden, Beschleunigungen der Glykolyse ohne entsprechende Beschleunigungen der Atmung oder Hemmungen der Atmung ohne entsprechende Hemmungen der Glykolyse. Wir haben, mit Hinblick auf die Entstehung der Tumoren, versucht, derartige Störungen zu erzeugen und wollen hier zwei Anordnungen besprechen, die die gesuchten Wirkungen hervorbringen.

Fügen wir der Ringerlösung, in der sich der Embryo befindet, eine kleine Menge Blausäure hinzu, so viel, daß die Atmung gehemmt wird, aber so wenig, daß noch Atmung übrigbleibt, so zeigt sich, daß die anaerobe Glykolyse durch die Blausäure nicht beeinflußt wird. Übertragen wir den blausäurehaltigen Embryo aus anaeroben in aerobe Bedingungen, so wirkt die Atmung, trotz der Anwesenheit der Blausäure, normal auf die Glykolyse, indem ein Molekül veratmeten Sauerstoffs zwei Moleküle Milchsäure zum Verschwinden bringt. Indessen reicht die Atmung, da sie durch Blausäure gehemmt ist, nicht mehr aus, um die Glykolyse, die durch Blausäure nicht gehemmt ist, zum Verschwinden zu bringen. Es bleibt unter aeroben Bedingungen ein Spaltungsstoffwechsel übrig, um so mehr, je höher die Konzentration an Blausäure. Aus dem Stoffwechselfypus des Embryos ist so der Stoffwechselfypus der Tumoren entstanden, der gutartigen Tumoren, wenn die Blausäurekonzentration klein, und der bösartigen Tumoren, wenn die Blausäurekonzentration groß war.

Wichtiger, weil den natürlichen Verhältnissen näherkommend, ist die zweite Anordnung. Wir halten den Embryo einige Stunden lang bei Körpertemperatur unter Sauerstoffmangel, indem wir die Ringerlösung mit Stickstoff sättigen. Enthält die Ringerlösung Zucker, so zeigt sich, daß der Sauerstoffmangel zwar die Atmung, nicht aber die Glykolyse schädigt. Bringen wir also den Embryo aus Stickstoff in Sauerstoff zurück, so haben wir das gewünschte Mißverhältnis zwischen Atmung und Glykolyse, die Atmung ist im Vergleich zur Glykolyse zu klein geworden und bringt sie nicht mehr zum Verschwinden. Wiederum ist aus dem Stoffwechselfypus des Embryos der Stoff-

wechseltypus der Tumoren entstanden, der gutartigen oder bösartigen, je nach der Dauer des Sauerstoffmangels.

XIV.

Wenn die glykolytische Wirksamkeit eine Eigenschaft wachsender Gewebe ist, so muß jedes Gewebe, ob embryonal oder erwachsen, glykolytisch wirksam sein. Denn die Wachstumsruhe erwachsener Gewebe ist nur eine scheinbare, in Wirklichkeit ist sie ein stationärer Zustand, in dem Wachsen und Absterben sich das Gleichgewicht halten. In der Tat findet man in der Regel bei Anwendung hinreichend feiner Methoden, daß ruhende Gewebe glykolytisch wirksam sind.

Wir haben im besonderen diejenigen Gewebearten untersucht, aus denen Sarkome und Carcinome hervorgehen, Bindegewebe und Epithel. Als Beispiel ruhenden Bindegewebes wählten wir Muskelfascie, als Beispiel ruhenden Epithels: Darmschleimhaut, Leber, Niere, Pankreas, Submaxillaris und Thyreoidea erwachsener Tiere.

Der Stoffwechsel ruhenden Bindegewebes erwies sich als so klein, daß er nicht sicher meßbar war. Was das Epithel anbetrifft, so fanden wir immer anaerobe Glykolyse, zum Zeichen, daß die Eigenschaften des embryonalen Gewebes im Lauf des Lebens nie ganz verschwinden. Doch ist die glykolytische Wirksamkeit ruhenden Epithels rund 10mal kleiner als die glykolytische Wirksamkeit der Tumoren und des Embryos. Der Sprung in der glykolytischen Wirksamkeit beim Übergang von der Ruhe zum Wachstum ist also gewaltig und noch größer, als der Sprung der Atmung bei der Befruchtung des Seeigels.

Die aerobe Glykolyse für ruhendes Epithel ist fast Null. Die Atmung bringt die Glykolyse zum Verschwinden, der Stoffwechsel ruhenden Epithels unter aeroben Bedingungen ist ein Oxydations-, kein Spaltungsstoffwechsel.

Wie es nach dem Gesagten sein muß, steht junges differenziertes Epithel zwischen ruhendem Epithel und embryonalem Gewebe. Wir finden die anaerobe Glykolyse für die Leber der neugeborenen Ratte 5mal so groß wie für die Leber der erwachsenen Ratte, und die anaerobe Glykolyse für die Niere der neugeborenen Ratte 3mal so groß wie für die Niere der erwachsenen Ratte. Es sinkt also im Lauf der Entwicklung die glykolytische Wirksamkeit des Epithels langsam auf den Ruhewert ab.

XV.

Fragen wir nach der Bedeutung der Glykolyse für das Wachstum, so müssen wir annehmen, daß die Glykolyse die energieliefernde Reaktion des Wachstums ist. Die Spaltung von Kohlehydrat zu Milchsäure — nach MEYERHOF und HILL die Quelle der Muskelkraft — liefert auch die treibenden Kräfte für das Wachstum.

Wie es scheint, ist mit diesen beiden Fällen — Muskelarbeit und Wachstum — die Bedeutung der Kohlehydratspaltung für den Organismus noch

nicht erschöpft. Einen dritten Fall, auf den wir im Laufe unserer Glykolysestudien gestoßen sind, wollen wir hier näher besprechen.

Löst man die Netzhaut der Ratte von der Choroidea ab und bringt sie bei Abschluß von Sauerstoff in körperwarmer zuckerhaltiger Ringerlösung, so spaltet sie Zucker zu Milchsäure, und zwar mit einer so großen Geschwindigkeit, daß pro Stunde nicht weniger als 35% ihres Gewichts an Milchsäure erscheinen. Geht man von anaeroben zu aeroben Bedingungen über, so sinkt zwar die Glykolyse ab, doch bleibt auch in Sauerstoff ein Spaltungsstoffwechsel übrig. Das Verhältnis aerobe Glykolyse/Atmung ist für die Netzhaut 1,5 gegenüber 1 für gutartige Tumoren und 3–4 für bösartige Tumoren.

Es ist wenig wahrscheinlich, daß die verschiedenen Formelemente, aus denen die Netzhaut besteht, alle den gleichen Beitrag zu ihrer glykolytischen Wirkung liefern. Rechnet man aber die Glykolyse der Retina auf einzelne ihrer Teile um, etwa das Sinnesepithel, so kommt man auf Stoffumsätze, die nicht mehr kommensurabel sind mit dem Stoffumsatz der übrigen Körperzellen.

Was die aerobe Glykolyse der Netzhaut anbetrifft, so glauben wir, daß bei Unterbrechung des Kreislaufs die Atmung des empfindlichen Organs schon leidet und daß die Atmung der Netzhaut *in vivo* genügt, um die Milchsäure zum Verschwinden zu bringen. Zur Stütze dieser Auffassung führen wir an, daß die weniger empfindliche Kaltblüternetzhaut (Frosch) zwar anaerob beträchtlich glykolysiert, nicht aber aerob. Der Stoffwechsel der Froschnetzhaut unter aeroben Bedingungen ist ein reiner Oxydationsstoffwechsel.

Was die anaerobe Glykolyse der Netzhaut anbetrifft, so haben wir überlegt, ob der Fall der Netzhaut den Wachstumserscheinungen nicht irgendwie unterzuordnen ist, etwa so, daß man annimmt, die Wachstumsruhe der Netzhaut sei in viel höherem Grade eine scheinbare als die Wachstumsruhe von Bindegewebe und Epithel. Wir wollen eine solche Annahme ad hoc nicht machen, vielmehr den Fall der Netzhaut als *sui generis* neben die Wachstumsvorgänge stellen und schließen, daß der Organismus die anaerobe Spaltungsreaktion, über die er verfügt — die Spaltung von Kohlehydrat zu Milchsäure —, verschiedenen Zwecken dienstbar macht.

Der Fall der Netzhaut mahnt zur Vorsicht in bezug auf die Formulierung unserer Ergebnisse. Zwar ist der Satz: „Kein Wachstum ohne Glykolyse“ für den Organismus der höheren Tiere ohne Einschränkung wahr, nicht aber die Umkehrung: „Keine Glykolyse ohne Wachstum.“

XVI.

Wollen wir das Wachstum mit der Ruhe vergleichen, so steht uns nach dem Gesagten die Wahl unter den Geweben des Organismus nicht frei, vielmehr sind wir an die Bedingung gebunden, nur solche Gewebe zu vergleichen, die sich auseinander entwickeln.

Beachten wir dies, so haben wir mit den Carcinomen das embryonale Gewebe und das wachsende und ruhende Epithel zu vergleichen, mit den Sarkomen das Bindegewebe, und erhalten dann, indem wir das Vorhergehende zusammenfassen, folgendes Bild von der Entwicklung der Carcinome: Am Anfang steht der embryonale Zustand mit einer großen anaeroben Glykolyse und einer auf sie abgestimmten Atmung. Es folgt im Laufe der Entwicklung der stationäre Zustand des Epithels mit einer auf den zehnten Teil gesunkenen anaeroben Glykolyse und einer im Vergleich zu ihr großen Atmung. Aus dem stationären Zustand entwickeln sich die Carcinome, indem die anaerobe Glykolyse wieder auf das zehnfache springt, ohne daß die Atmung in entsprechendem Maße folgt.

XVII.

Diese Gegenüberstellung lehrt, *was* geschieht, wenn ein Carcinom entsteht, lehrt aber noch nicht, *warum* es geschieht. Warum steigt die Glykolyse, wenn Carcinome aus ruhendem Epithel entstehen, auf das zehnfache, und warum ist die Atmung der Carcinome zu klein?

Es ist klar, daß unsere Versuche nach ihrer ganzen Anlage auf diese Frage eine sichere Antwort nicht geben können. Andererseits sind unsere Kenntnisse hinsichtlich der Eigenschaften und der Entwicklung der Carcinome nunmehr schon so bestimmt, daß es merkwürdig wäre, wenn sie nicht auch hinsichtlich der Ursachen auf die richtige Spur führen sollten.

Wir haben uns im Laufe unserer Arbeit die Frage nach den wirkenden Ursachen oft gestellt, und immer wieder hat sich der Gedanke aufgedrängt, daß der „Reiz“ bei der Entstehung der Carcinome nichts anderes ist als Sauerstoffmangel. Ich erlaube mir zum Schluß, diesen Gedanken etwas näher auszuführen.

Wir gehen davon aus, daß jedes Gewebe im stationären Zustand schwach glykolytisch wirkt.

Nichts hindert uns daran, eine ungleichmäßige Verteilung der glykolytischen Wirksamkeit anzunehmen und uns beispielsweise ruhendes Epithel als ein Mosaik vorzustellen, in dem einige wenige Zellen stark, die meisten Zellen gar nicht glykolytisch sind. Wirkt auf ein derartiges Gemisch von Zellen Sauerstoffmangel — infolge von Druck, Sklerose der Gefäße, Anwesenheit von Bakterien oder anderen Umständen —, so *müssen* die Zellen, die die Fähigkeit der Glykolyse entbehren, zugrunde gehen, dagegen *können* die Zellen, die glykolytisch wirksam sind, weiterleben. Wir wollen annehmen, daß einige von ihnen es wirklich tun, also imstande sind, die bei der Glykolyse freiwerdende Energie zu benutzen und auf ihre Kosten zu wachsen. Dann wird, wenn der Sauerstoffmangel chronisch wirkt, Gewebe von der glykolytischen Wirksamkeit embryonalen Gewebes entstehen, aber, da unter Sauerstoffmangel gewachsen, von zu kleiner Atmung, das heißt, Tumorgewebe. In der Tat wissen wir aus dem Versuch mit dem Embryo, daß Sauerstoffmangel vorwiegend die Atmung schädigt.

Diese Auffassung setzt an Stelle des allgemeinen und unbestimmten Begriffs „Reiz“ den bestimmten Begriff Sauerstoffmangel. Nach ihr entstehen die Tumoren aus den differenzierten wachsenden Zellen, die ein integrierender Bestandteil jedes lebenden Gewebes sind. Indem der Sauerstoffmangel alle Zellen, die nicht glykolytisch sind, abtötet, steigert er zwar die glykolytische Wirksamkeit des Gewebes, als Ganzes betrachtet, nicht aber die glykolytische Wirksamkeit der einzelnen übrigen Zellen.

Unabhängig von der Frage nach der Entstehung der Tumoren ist die Frage, warum wachsendes Gewebe — sei es entstanden, wie es wolle — um so ungeordneter wächst, je größer das Mißverhältnis zwischen Spaltungen und Oxydationen ist. Die Antwort auf diese Frage müssen wir schuldig bleiben.

Über einige Probleme der Muskelphysiologie.

Von OTTO MEYERHOF, Berlin-Dahlem.

Das im Sommer dieses Jahres am Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie in Berlin-Dahlem neu errichtete physiologische Forschungslaboratorium, das mir übertragen wurde, soll dem Zweck dienen, eine erleichterte Arbeitsmöglichkeit auf Gebieten zu schaffen, die in dem letzten Dezennium ein steigendes Interesse nicht nur bei den Fachleuten, sondern auch in weiteren Kreisen gefunden haben, während allerdings die offiziellen akademischen Instanzen ihnen keine sonderliche Beachtung schenken. Es handelt sich dabei vorwiegend um zellphysiologische Fragestellungen, bei denen zunächst von der Verschiedenheit und komplizierten Zusammensetzung der einzelnen Organe der höheren Tiere abstrahiert und die allgemeinen Lebensfunktionen wie Atmung, Gärung, Wachstum so-

wie die Umwandlung chemischer Energie in andere Formen an geeigneten Objekten studiert werden. Im letzten Ziel, der Erklärung der Lebensvorgänge durch Zurückführung auf die Gesetze der unbelebten Natur, besteht wohl kein Unterschied gegenüber der sog. klassischen Periode der Physiologie und gegenüber den Forschern, die weiter in der Bahn dieser Epoche wandeln. Die Methode aber, insbesondere die Wahl möglichst einfacher Bedingungen, isolierter Zellen oder Gewebe als Versuchsmaterial, schließlich die Fragestellungen, in denen die Ursachen der Lebensvorgänge direkt mit den Mitteln der Physik und Chemie, insbesondere der physikalischen Chemie, aufgespürt werden, unterscheidet sie von diesen. Es ist vor allem das Verdienst von JACQUES LOEB, in dieser Rich-