

## Zum heutigen Stand der Carcinomforschung<sup>1,2)</sup>

Von Prof. Dr. W. SCHULEMANN, Pharmakolog. Institut der Universität Bonn

Wir wissen, daß eine Zelle, grob morphologisch gesehen, aus Kern und Protoplasma besteht, in denen wir mikroskopisch noch kleinere Gebilde, wie z. B. im Kern die „Chromosomen“, im Protoplasma „Granula“ und „Vacuolen“ sehen. Alles dies sind Gebilde, deren Lichtbrechungsvermögen ein anderes als das ihrer Umgebung ist. Die Chromosomen sind die Träger der Erbfaktoren. In den „Ruhelkernen“ lösen sich diese Chromosomen zu im Kern fein verteilten Strukturen auf. Ein Teil dieser dürfte dem entsprechen, was früher allgemein als „Chromatin“ bezeichnet wurde. Die „Granula“ und „Vacuolen“ sind teils Fetttröpfchen, teils Aggregate von Eiweißstoffen, über deren Natur und Bedeutung wir auch heute nur sehr wenig wissen.

Ein wenig besser unterrichtet sind wir über die „Bausteine“, aus denen Kern und Protoplasma zusammengesetzt sind. Wasser, anorganische und organische Verbindungen finden sich in großer Mannigfaltigkeit und in kompliziertester Mischung teils in Lösung, teils in irgendeinem kolloiden Zustand. Eiweißstoffe, Fette, Lipoide, Sterine, Kohlenhydrate der verschiedensten Art, Bindung und Molekulargröße, anorganische und organische Salze usw. sind vorhanden und beeinflussen sich wechselseitig. Ständig spielen sich Prozesse ab, die wir als „Stoffwechselvorgänge“ bezeichnen.

Sinnvoll ist die Anordnung und Funktion der einzelnen Teile, um das Gebilde als solches „leben“ und zum Nutzen des Ganzen funktionieren zu lassen. Was Leben ist und wie es zustande kommt, wissen wir nicht. Es ist uns nur bekannt, daß sich chemische Vorgänge im Inneren und physiko-chemische Vorgänge sowohl im Inneren als auch an den Grenzflächen der Zellen abspielen, daß Stoffe in die Zellen gelangen, dort verarbeitet und dann wieder ausgeschieden werden. Die Zelle übt abhängig von diesen Vorgängen ihre „Funktionen“ aus und hat auch die Fähigkeit, sich zu vermehren. Die Funktionen der Zelle sind abhängig von ihrem Stoffwechsel, und umgekehrt hängt auch der Stoffwechsel von der Zellfunktion ab. Hier ist der Punkt gegeben, an dem wir mit Überlegungen und Versuchen eingreifen können.

Darüber hinaus müssen wir uns noch mit einem anderen grundlegenden Problem beschäftigen.

Entwickelt sich eine befruchtete Eizelle weiter, so sind bestenfalls die ersten Tochterzellen untereinander gleichwertig. Bald aber kommt es zu einer Differenzierung dieser Zellen. Es entstehen zunächst die Zellen des sog. äußeren Keimblattes und des inneren Keimblattes. Später bildet sich noch ein mittleres Keimblatt aus.

Diese Differenzierung geht einige Zeit noch weiter. Die Zellen spezialisieren sich mehr und mehr. Haut, Stützgewebe, Nerven, Muskeln, Drüsen usw. entstehen. Aber diese Spezialisierung schreitet normalerweise nicht in einem so ein-

seitigen Ausmaß fort, wie wir es z. B. in der Entwicklung vieler Spezialwissenschaften in den vergangenen Jahrzehnten erlebt haben. Auch die noch so hoch spezialisierte, aber gesunde Zelle bleibt ein Teil des Ganzen und ordnet sich ihm nicht nur in ihrer Funktion, sondern auch in ihrem Wachstum unter. Hat ein Organ oder Gewebe die Größe oder Ausbreitung erreicht, die es haben soll, um seinen Beitrag für das Leben des Individuums liefern zu können, so hört die weitere Zellvermehrung auf bzw. beschränkt sich darauf, zu „regenerieren“, wenn aus irgendwelchen Gründen Ersatz für verlorengegangene Zellen, z. B. nach Verletzungen, geliefert werden muß. Kommt es aber zu solch einer erneuten „regenerierenden“ Vermehrung, so endet auch sie, sobald das Ziel erreicht ist. Auch die Regeneration schreitet nicht endlos und regellos fort.

Ein solches Verhalten der Zelle bezeichnen wir als „normal“, d. h. wie wir es meist zu sehen gewohnt sind. Welche Kräfte hier regulierend wirken und von welcher Macht sie zentral gelenkt werden, wissen wir nicht. Wir wissen lediglich, daß die Differenzierungen von bestimmten Stellen, den Organisationszentren *Spemanns*, ausgehen. Schon die Eizelle bringt die Fähigkeit zur Differenzierung als Erbe mit und vererbt sie weiter auf alle ihre Tochterzellen und endlich wieder auf die nächste Ei- bzw. Samenzelle.

Aber es gibt auch Abweichungen von der Norm. Funktion und Wachstumscharakter der Zelle können sich ändern. Das kann spontan und sprunghaft geschehen, ohne daß wir bis jetzt eine Ursache dafür erkennen können. Der Vererbungsforscher nennt das „Mutation“. Eine Mutation ist stets verursacht durch eine Änderung im Erbfaktorenbestand. Viele dieser Änderungen sind völlig geklärt, und zwar:

1. als Ausfälle bestimmter Erbfaktoren oder Gruppen von Erbfaktoren,
2. als Verlagerungen von Erbfaktoren oder Gruppen von Erbfaktoren.

Die Natur der Änderung eines Erbfaktors, der sog. Genmutation, ist noch nicht völlig geklärt.

Es ist aber auch möglich, daß eine „Reizung“, deren Ursache wir kennen, und die wir gelegentlich sogar absichtlich herbeiführen, eine Änderung im Zelleben veranlaßt.

Beide Vorgänge können ineinander greifend sich auswirken. Auslese und Kreuzung geben dem Vererbungsforscher die Möglichkeit, Einfluß zu nehmen. Bedient er sich der Radium- oder Röntgenstrahlen, so kann er, entsprechend den heutigen Ansichten, durch sie die Erbmasse völlig oder teilweise verändern und damit Zelleben und Zellfunktion irreversibel schädigen bzw. in andere Bahnen lenken.

Wenden wir einen anderen Reiz irgendwelcher Art an, der keine Schädigung oder Veränderung der Erbmasse zur Folge hat, so kann seine Wirkung sehr verschieden sein, nicht nur nach seiner Stärke und Dauer, sondern auch nach dem Zustand, in dem sich die getroffene Zelle gerade befindet.

Ihr normaler Stoffwechsel und damit ihre Funktion kann reversibel oder irreversibel gestört werden, dann erkrankt oder stirbt die Zelle. Wir sagen, daß wir sie geschädigt oder vergiftet haben. War aber durch einen anderen vorangehenden positiven oder negativen „Reiz“ der Lebensablauf einer Zelle schon verändert, so kann ein geeigneter und richtig dosierter zweiter „Reiz“ Stoffwechsel und Funktion wieder normalisieren. Wir sagen dann, daß wir die Ursache des Leidens besiegt haben, der Mediziner hat „kausale Therapie“ getrieben.

Zugleich ist aber auch noch zu bedenken, daß vererbte Eigenschaften und Reizung sich wechselseitig beeinflussen können, ein Problem, das besonders schwierig ist und der besonderen Beachtung gerade des Tumorforschers bedarf, zumal vererbte Eigenschaften zunächst latent bleiben können und sich erst im späteren Leben der Zelle — also mit zunehmendem Alter des Individuums — auswirken.

Ehe wir dieser Fragestellung weiter nachgehen, müssen wir uns noch einmal mit der irreversiblen Schädigung beschäftigen. Sie ist durchaus nicht immer gleichbedeutend mit dem Zelltod. Irreversibel — wenigstens für die normalerweise regelnd wirkenden Kräfte des Individuums, dessen Teile

<sup>1)</sup> Vorgetragen auf der Vortragsveranstaltung des FDCh in Köln am 18. Februar 1940.

<sup>2)</sup> Beziiglich der Literatur sei besonders verwiesen:

1. Auf die Zeitschrift für Krebsforschung und auf die Jahrgänge 1935—1939, Bd. 23—35, des Amer. *Journal of Cancer*. Dort finden sich neben den wichtigsten Originalarbeiten Referate über nahezu alle wesentlichen Arbeiten auf dem Carcinomgebiet.
2. *Scientific Reports on the Investigations of the Cancer Research Fund*, 1904—1938 (Nr. 1 bis Nr. 30).
3. Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung, *Mellanby u. Ruzicka*, Bd. 2, Leipzig 1939. Dort findet sich insbes. auf S. 213 eine Zusammenstellung von J. W. Cook über die carcinogenen Substanzen und auf S. 259 von A. Lacassagne, Bericht über die Sexualhormone und Krebsbildung.
4. Handbuch der Virusforschung, *Doerr u. Hallauer*, 2. Hälfte, Wien 1939. Dort findet sich auf S. 994—1105 eine Zusammenstellung von O. Thomesen über die Virusarten als tumorzerzeugende Agenten. Vgl. dazu auch *Gye*, London, Das Krebsproblem von biologischen Standpunkt. Verl. Dtsch. Pharmakolog. Ges., 14. Tagung, Berlin 1938, und am gleichen Ort *A. Butenandt* über „Carcinogene Stoffe“.
5. F. R. Kröning, Das Krebsproblem vom Standpunkt der Genetik, Z. menschl. Vererbungs- u. Konstitutionslehre 21, 206 [1937]. Zur Frage der Erbgutschädigung durch Röntgen- und Radiumstrahlen, Med. Welt 1938, Nr. 27. Krebs und Vererbung, Wissenschaftliche Woche zu Frankfurt, 1934, Bd. 1: Erbpathologie, S. 150.
6. B. Fischer-Wässle, Versuche zum Nachweis des spezifischen Agens (Virusenzym) bei bösartigen Geschwülsten, Z. Krebsforsch. 44, Heft 3/4, 157 [1936]. Die experimentelle Erzeugung maligner Leberzellenadenome durch o-Aminozolotoluol, Verh. Dtsch. Patholog. Ges., 1936. Die Erblichkeit in der Geschwulstentwicklung, Fortschr. Erbpathologie, Rassenhygiene u. ihrer Grenzgebiete 2, 221 [1938]. Die allgemeine Geschwulstdisposition (Krebsbereitschaft), Acta Int. Vereinigung Krebsbekämpf. 1, 197 [1936]. Referate des 2. Int. Kongresses f. Krebsforschung u. Krebsbekämpfung, 1, 133 [1936].
7. H. Friedrich-Freksa, Sexualhormone und Entstehung bösartiger Geschwülste, Ber. ges. Gynäkologie u. Geburtshilfe 40, 225 [1940].
8. F. Kögl, Die zugehörige Literatur ist ausschließlich an die letzte Veröffentlichung von Kögl, *Erzleben u. Herten*, Weitere Beiträge zur stereochemischen Analyse von Tumorphormen, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 263, 107 [1940] aufzufinden. In dieser Arbeit nimmt Kögl auch zu der von mir angezeigten Arbeit von Dittmar, Z. Krebsforsch. 48, 441 [1938], Stellung. In meinem vorliegenden Referat konnten die Ergebnisse dieser letzten Arbeit von Kögl noch nicht berücksichtigt werden, da sie erst später erschien.

betroffen würden, oder für unsere heute gegebenen Möglichkeiten aktiven Eingreifens — kann auch die Änderung des Wachstumsscharakters einzelner Zellen sein.

Während zunächst Aufbau und Leben des Individuums ganz in der gewohnten Bahn verläuft, entziehen sich plötzlich eine oder einige Zellen dem Einfluß der den Zellstaat ordnenden Kräfte und beginnen, sich einseitig in einer für die Gesamtheit — in diesem Falle also für das Individuum — sinnlosen oder gar schädlichen Weise zu vermehren.

Auch das kann in verschiedener Weise erfolgen. Stoffwechsel und Struktur der Zellen können normal bleiben. Vermehren sie sich nur zwecklos, so bilden z. B. Bindegewebszellen ein Fibrom, Muskelzellen ein Myom, Fettzellen ein Lipom usw. Es entstehen gutartige Geschwülste — benigne Tumoren — die teils unschön und unnötig, teils hinderlich sind. Durch operative Entfernung oder, wenn es möglich ist, durch Radium- oder Röntgenbestrahlung können sie beseitigt werden, ohne wiederzukehren.

Winnt aber eine Zelle die Fähigkeit, sich unabhängig vom Zellverband und sogar auf seine Kosten endlos und hemmungslos zu vermehren, so sagen wir, daß eine bösartige Geschwulst — ein maligner Tumor — entstanden sei, z. B. ein Carcinom, wenn er epithelialen Ursprungs ist, ein Sarkom, wenn er sich von Stützgewebszellen herleitet.

Die Zellen dieser Tumoren wachsen nicht nur mehr oder weniger regellos in die benachbarten Zellverbände ein und zerstören sie, sondern tauchen plötzlich — verschleppt auf dem Blut- oder Lymphwege — an entfernteren Stellen des Körpers auf, um als sog. Metastasen schrankenlos und zerstörend auch dort weiter zu wuchern. Werden sie operativ entfernt oder mit Radium- oder Röntgenstrahlen behandelt, gegen deren Wirkung sie zunächst labiler als normale Zellen sind, so treten sie meist nach mehr oder weniger langer Zeit wieder auf. Es ist ein Rückfall, ein Rezidiv, entstanden.

In diesem Zusammenhang müssen als Sonderfälle auch die embryonale Fehlbildungen Erwähnung finden. Es kann vorkommen, daß im Verlaufe der embryonalen Entwicklung einige Zellen ihre Differenzierung nicht bis zum Endziel fortsetzen, sondern als versprengte Keime mehr oder weniger lange im normalen Gewebe liegenbleiben. Aus uns unbekannten Ursachen vermehren sich diese Zellen später plötzlich weiter, und zwar auf der Stufe des damals erreichten Wachstumstyps. Die embryonale Fehlbildung stellt man sich auf diese Weise entstanden vor. Aber nur in seltenen Fällen führt sie zur Bildung maligner Tumoren.

Die bösartigen Geschwulstzellen erscheinen gegenüber den normalen Zellen mikroskopisch betrachtet in ihrem Aufbau verändert. Man gewinnt den Eindruck, als seien Kern und Protoplasma wasserreicher und strukturärmer.

Auch der Stoffwechsel ist ein anderer geworden. Das ist zunächst für den respiratorischen Stoffwechsel festgestellt. Diaphorase und Cytochromoxydase sind vermindert, die Phosphatase erheblich vermehrt. Die Sauerstoffatmung und damit die Oxydationsvorgänge treten zurück gegenüber Gärungsprozessen. Durch „glykolytische“ Spaltung des Traubenzuckers wird Energie unter Bildung von Milchsäure gewonnen. Auch im sonstigen Fermentstoffwechsel treten Änderungen auf. Ebenso wie im absterbenden bzw. abgestorbenen — nekrotischen — Gewebe ist im malignen Tumor die Arginase vermehrt, jenes Ferment, das Arginin in Ornithin und Harnstoff spaltet. Wie weit aber diese Tatsache zurückzuführen ist auf die in jeder Geschwulst mehr oder weniger reichlich vorkommenden abgestorbenen Gewebspartien, ist nicht klar zu erkennen. Auch Proteasen, eiweißspaltende Fermente, sind vermehrt und wirken auf ihre Umgebung ein, was besonders deutlich in der raschen Verflüssigung des Plasmanährbodens, in der Kultur von Zellen maligner Tumoren sichtbar wird. Produkte dieser „abnormalen“ Stoffwechselvorgänge hat Kögl isoliert und charakterisiert. Während aus normalem Gewebe bisher überwiegend 1-Aminosäuren gewonnen worden sind, fand Kögl in Carcinomen neben der 1-Glutaminsäure erhebliche Mengen von d-Glutaminsäure in Form eines racemischen Gemisches auf. Aus einem Osteosarkom — einer bösartigen Knochengeschwulst — wurde von ihm d-Arginin isoliert. Auch für andere Aminosäuren bzw. Eiweißbausteine fand Kögl ähnliche Verhältnisse bezüglich des sterischen Aufbaues dieser Verbindungen. So interessant und wertvoll seine Befunde sicher sind, so erscheint es doch fraglich,

ob es berechtigt ist, auf dieser Grundlage eine neue allgemeine Hypothese über Natur und Bildung maligner Tumoren aufzustellen, zumal von Dittmar gezeigt worden ist, daß in allen Geweben, in denen Nekrosen auftreten, auch d-Aminosäuren zu finden sind.

Sehr zahlreich und erfolgversprechend sind die Versuche, auf Grundlage dieses gestörten Fermentstoffwechsels auch auf diesen Wege zu einer Diagnostik maligner Tumoren zu kommen, sei es durch den Nachweis der Vermehrung bekannter und normaler oder des Auftretens besonderer Fermente, oder der Produkte ihrer Funktion, oder der Bildung besonderer Abwehrfermente — ein Problem, über das der Aufsatz von Hinsberg Auskunft gibt.

Wir haben damit Ergebnisse einer Forschungsrichtung kennengelernt, die sich mit den Symptomen — sagen wir allgemein — der Krebserkrankung beschäftigen, d. h. wir haben erfahren, daß bei der Umwandlung der normalen Zellen zu malignen Tumorzellen nicht nur Vermehrungsvermögen und Struktur der Zellen, sondern auch deren Stoffwechsel grundsätzlich verändert sind.

Uns interessieren nun zwei wesentliche Fragen:

1. Wodurch werden die Veränderungen hervorgerufen, und
2. Wie können wir die bereits eingetretene Veränderung wieder rückgängig machen, d. h. therapeutisch wirken, oder ihrem Eintritt vorbeugen, also Prophylaxe treiben?

Leider können wir heute, dem derzeitigen Stande der Forschung entsprechend, nur zu der ersten Frage Stellung nehmen.

Betrachten wir also im folgenden die Probleme der Krebsentstehung.

Schon lange waren zwei Tatsachen bekannt: Einerseits kann eine Reihe der verschiedensten physikalischen und besonders chemischen Reize, die in mäßigem Grade, aber während langer Zeit eine Zelle treffen, sie in eine maligne Tumorzelle umwandeln. Andererseits ist durch die Vererbungsforschung erwiesen, daß es eine vererbbare Veranlagung — eine Disposition — für das Entstehen maligner Tumoren gibt.

Ob und wieweit beide Faktoren zusammenwirken müssen, oder ob auch einer dieser beiden Faktoren allein genügen kann, um „Krebs“ zu erzeugen, ist eindeutig noch nicht erwiesen. Sicher aber ist, daß entsprechend dem heutigen Stand der Forschung der Vererbungsfaktor und die Umweltfaktoren in engem Zusammenhang behandelt werden müssen.

Sehr ausgedehnte Versuche über die Erbverhältnisse beim Tier haben gezeigt, daß wir mindestens 3 Hauptfaktoren zu unterscheiden haben: Eine allgemeine Geschwulstdisposition, einen Faktor, der die primäre Lokalisation und einen, der das zeitliche Auftreten der Geschwulst bestimmt. Geht man von Tieren aus, die dazu neigen, maligne Tumoren zu entwickeln, und pflanzt man diese Tiere unter Auslese (Selektion) durch Inzucht fort, so kommt man nach etwa 30—50 Generationen zu einer Nachkommenschaft, deren einzelne Tiere absolut gleiches Erbgut haben — der Vererbungsforscher sagt, daß sie vom gleichen Genotyp sind.

Die Art der Tumoren, die bei diesen Tieren entstehen, ist für jeden Tierstamm spezifisch, desgleichen ihr Entstehungsort sowie der Prozentsatz und der Zeitpunkt ihres Auftretens. Neben diesen ererbten allgemeinen Faktoren spielen die später hinzutretenden Umweltfaktoren, zu denen auch die Lokalfaktoren usw. zu rechnen sind, eine wesentliche Rolle für die Geschwulstbildung. Alter und Ernährung sind zweifellos auch von Bedeutung. Aber trotz vieler Versuche, die angestellt wurden, wissen wir noch nichts darüber, welche Altersveränderungen die Entwicklung der Tumoren begünstigen. Wir wissen auch nicht, welche Diätform die Geschwulstbildung hemmt oder fördert. Ähnlich kompliziert liegen die Verhältnisse auf dem Vitamin- und Hormongebiet. Hier kommt es, wie wir später sehen werden, offenbar ganz auf die Art und Lokalisation der Tumoren an, die wir jeweils in unseren Versuchsbereich ziehen.

Diese Betrachtungen, die auf Grund der vorliegenden umfangreichen Forschungsergebnisse noch wesentlich erweitert werden könnten, zeigen schon deutlich genug, wie überaus vorsichtig wir einerseits in der Auswahl des Tiertmaterials für weitere Untersuchungen sein müssen, andererseits, wie sehr wir uns vor verallgemeinernden Schlußfolgerungen zu hüten haben.

Auf dieser Grundlage wollen wir nun einige Ergebnisse der experimentellen Tumorforschung betrachten.

Zunächst erscheint es uns jetzt verständlich, daß die sog. Berufskrebs — ein Problem, das den in der Industrie arbeitenden Chemiker besonders interessiert — keineswegs alle Menschen befallen, die doch den gleichen Schädigungen ausgesetzt sind, z. B. durch Teere der verschiedensten Art (Steinkohle, Tabak usw.), durch organische Basen wie Anilin,  $\beta$ -Naphthylamin, Benzidin, anorganische Verbindungen wie die des Chroms und Arsens usw. Neben dem chronischen Reiz muß offenbar eine allgemeine Disposition vorhanden sein, damit dann am Ort der Reizung ein bösartiger Tumor zur Entwicklung kommt.

Diese Beobachtungen mahnen uns aber auch, mit einiger Vorsicht die Ergebnisse zu bewerten, die bei Versuchen erzielt worden sind, mit wohldefinierten Substanzen maligne Tumoren zu erzeugen. Genannt seien nur einige Typen wie: 3,4-Benzphenanthren, 3,4-Benzpyren, Methylcholanthren, 1,2-Benzcarbazol, 1,2,5,6-Dibenzacridin.

Es ist keineswegs zweifelhaft, daß solche aromatischen Kohlenwasserstoffe und heterocyclischen Verbindungen, und auch manche ihrer Homologen, Substitutionsprodukte und Derivate, bösartige Tumoren erzeugen können, obwohl sie an Tieren ausgewertet wurden, über deren Erbgut meist nichts bekannt war. Es sind jedoch in den meisten Fällen jeweils so große Versuchsserien angesetzt worden, daß sich die Ungleichheit des Tiermaterials wohl nicht allzu bemerkbar macht. So eng und untrennbar uns die Verflechtungen zwischen Erb- und Umweltfaktoren auch erscheinen müssen, so ist aber auch entsprechend einer Äußerung von *Butenandt* daran zu denken, daß bisher eine im Erbexperiment erweisbare „Mutation“ unter der Einwirkung carcinogener Stoffe noch nicht beobachtet worden ist.

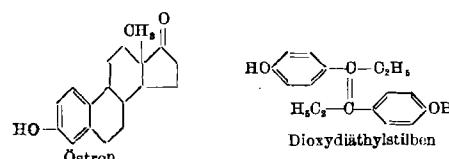
Auch wasserlösliche Verbindungen, wie z. B. Derivate des Styrylchinolins, können maligne Tumoren erzeugen, ebenso wie fettlösliche Aminoazofarbstoffe, von denen das Orthoaminoazotoluol und Dimethylaminoazobenzol genannt seien. Um aber mit letzteren Verbindungen das Auftreten bösartiger Geschwülste zu erreichen, ist es nach den Arbeiten von *Fischer-Wasels* nötig, die damit behandelten Tiere noch allgemein durch chronische Arsengaben zu schädigen, und sie zugleich auf eine besondere Diät zu setzen. Auf Grund der Ergebnisse solcher Versuche stehen wir wieder vor einer neuen Frage. Ist es möglich, durch eine geeignete Diät und eine entsprechende chronische allgemeine Schädigung eine allgemeine Geschwulstdisposition künstlich zu erzeugen, um die Tumoren dann durch Anwendung eines Reizstoffes zur Entwicklung zu bringen?

Es fehlt natürlich nicht an dem Bestreben, schon jetzt — und das ist bei dem verhältnismäßig großen Material verständlich — über Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung nachzudenken. Dazu verlockt auch sehr die Verwandtschaft mancher dieser carcinogenen Stoffe, besonders des Methylcholanthrens, zu gewissen Geschlechts hormonen, insbes. denen der Gruppe der Follikelhormone, wie z. B. dem Östron und Equilin, und zu anderen Sterinen und verwandten Verbindungen, wie dem Cholesterin, Gallensäuren usw., die normalerweise im tierischen Körper vorkommen und in den verschiedensten Richtungen von größter physiologischer Bedeutung insbes. auch für den Ablauf des Zellstoffwechsels sind. Das ist um so verständlicher, als eine Reihe von Beobachtungen und Versuchen mit solchen Hormonen interessante Beziehungen zur Tumorbildung aufgedeckt zu haben scheinen.

Sicher wissen wir, daß viele Sterine und Steroide regulierend auf den Stoffwechsel der Zellen wirken und damit in die Zellfunktion eingreifen. Das gilt z. B. für viele Geschlechts hormone und auch für die Hormone der Nebennierenrinde. In ähnlicher Weise müssen wir uns wohl auch die Wirkung der Vitamine vorstellen. Durch Zufuhr kleinsten Mengen z. B. eines der D-Vitamine gewinnt der Osteoblast, der im rhachitisch erkrankten Organismus seine normale Funktion, Knochen zu bilden, verloren hat, durch Umstellung seines Stoffwechsels diese Fähigkeit wieder. Das muß uns zu der Vermutung bringen, daß die kreberzeugenden Substanzen ihre Wirkung ausüben, indem sie den Stoffwechsel der Zellen, mit denen sie in Berührung kommen, umstellen.

Die besonders im Anfang sehr übertriebenen Schlußfolgerungen haben aber verhältnismäßig rasch einer nüchternen Bewertung Platz gemacht.

Hierzu einige Tatsachen: Wie schon erwähnt, ist es gelungen, Stämme von Mäusen zu züchten, bei denen nahezu jedes Weibchen in gewissem Alter eine bösartige Brustdrüsen geschwulst — ein Mammacarcinom — entwickelt. Verhindert man das Entstehen von Östron — also eines der weiblichen Geschlechtshormone — im Körper durch frühzeitige Entfernung der Keimdrüse (Kastration), so bleiben fast alle Weibchen krebsfrei. Behandelt man aber Männchen des gleichen Stammes, die sonst nie Mammacarcinome entwickeln, mit Östron, so bilden sie in nahezu dem gleichen Prozentsatz bösartige Brustdrüsengeschwülste wie die Weibchen. Auch das Dioxydiäthylstilben, das zwar völlig anders als Östron gebaut ist, aber diesem sehr ähnlich wirkt, wurde geprüft und führte am disponierten Tier zur Entwicklung von Brustdrüsengeschwulst.



Viele weitere interessante Versuche sind von den verschiedensten Forschern ausgeführt worden, um den Einfluß anderer Hormone, z. B. des Hypophysenvorderlappens, der Nebennierenrinde, männlicher Sexualhormone, wie Testosteron u. a. m., auf Tumorbildung zu untersuchen. Von einigen englischen Forschern wurde z. B. berichtet, daß es ihnen gelungen sei, durch die Anwendung des der Schilddrüse übergeordneten Hormons — des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens — die Entstehung der durch Vererbung zu erwartenden Brustdrüsengeschwülste zu verhindern.

In all diesen Versuchen wurde mit Tieren gearbeitet, die zur Bildung maligner Tumoren in der Brustdrüse disponiert waren, also Tumoren, die von *Krönig* als geschlechtsbegrenzt bezeichnet werden, und die daher zwangsläufig zugleich mit den Organen, in denen sie sich bilden, unter dem Einfluß der ihnen übergeordneten Drüsen innerer Sekretion stehen. *Lacassagne*<sup>3)</sup>, der so viele ausgezeichnete Versuche auf diesem Gebiet durchgeführt hat, kommt zu dem Schluß: Ein Krebs kann nur in einer Brustdrüse entstehen, die einen gewissen Entwicklungsgrad erreicht hat, der seinerseits abhängig ist von dem östrogenen Hormon und Hormonen der Hypophyse. Ob aber diese stimulierenden Faktoren bei der Bildung bösartiger Tumoren eine direkte Rolle spielen oder ob sie nur eine genügende Entwicklung der Brustdrüse erzeugen, um den Tumorprozeß zur Entwicklung kommen zu lassen, bleibe noch unentschieden. Auch *Lacassagne* verweist auf die engen Beziehungen zur erblichen Disposition.

Im November 1939 berichtete *Butenandt*<sup>4)</sup> auf dem internationalen Ärztekurs in Berlin über einige Ergebnisse von Versuchen, die er gemeinsam mit *C. Kaufmann* und *H. A. Müller* mit Östron, Ostradiol, Equilin und ihren Benzoesäure-estern während 2 Jahren an etwa 2500 Mäusen einheitlicher Abstammung und Tumorbelastung ausführte.

Beim Weibchen blieb freies Östron ohne jeden Einfluß auf prozentuale Häufigkeit und zeitliches Auftreten von Brustdrüsengeschwülsten. Hormonbenzoate vermehrten die Zahl der auftretenden Tumoren nicht, wohl aber traten sie 2 Monate früher auf als bei den unbehandelten Kontrollen. Beim Männchen führen die Hormongaben zur Entwicklung einer normal nicht vorhandenen Brustdrüse, in der sich dann die hereditär vorliegende Krebsbereitschaft in derselben Weise auswirkt wie bei den Weibchen.

*Butenandt* schließt aus den Ergebnissen seiner und seiner Mitarbeiter statistisch gesicherten Versuche, daß den östrogenen Stoffen keine krebsauslösende Wirkung zukommt. Die Hormonester erzeugen nur eine sehr intensive Proliferation der Zellen der Brustdrüse und damit die Möglichkeit zur Bildung maligner Tumoren.

Durch diese genauen Versuche *Butenandts* und seiner Mitarbeiter erscheint das bewiesen, was *Lacassagne* noch als Vermutung aussprach.

3) *A. Lacassagne*, Relationship of Hormones and Mammary Adenocarcinoma in the Mouse. Vortrag auf dem 3. Int. Cancer Congress, Atlantic City, N. J., 11.—15. Sept. 1939.  
4) *A. Butenandt*, Vortrag auf dem Int. Ärztekurs in Berlin, November 1939. (Das Manuskript wurde mir vom Autor liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt.)

Endlich ist nun noch das Virusproblem in seinen Beziehungen zu der Tumorforschung zu betrachten.

Lebewesen als Erreger maligner Tumoren sind oft beschrieben worden. Protozoen, Pilze, Hefen sowie Bakterien wurden als angebliche Krebserreger isoliert. Nie aber haben diese Behauptungen der Nachprüfung standgehalten. Nur einigen Vira, jenen kleinsten lebenden Gebilden, die den Fermenten so nahe stehen, kommt eine Bedeutung für die Tumorgenese in einigen, aber keineswegs in allen Fällen zu. Besonders sind es maligne Tumoren des Geflügels, aber auch von Säugetieren, wie z. B. von gewissen Kaninchenrassen, die durch Einspritzung zellfreier, aber virushaltiger Tumorfiltre von Tier zu Tier übertragen werden können, eine Tatsache, die in den Jahren 1910/11 von *Peyton Rous* bei dem Hühnersarkom entdeckt wurde. Diese Übertragungen aber gelingen keineswegs in allen Fällen, und wieder scheint der Erbfaktor — die Disposition — eine bedeutende Rolle zu spielen. Eigenartige Immunitätserscheinungen wurden bei den virusbedingten Geschwülsten entdeckt, wie wir sie bei den malignen Tumoren sonst nicht kennen. Das alles aber konnte nicht verhindern, daß, wie üblich, frühzeitig verallgemeinernde Schlußfolgerungen aufgestellt wurden. Übertragungen durch zellfreie Filtrate von Tumoren, die durch cancerogene Stoffe, wie z. B. Benanthracen, erzeugt worden waren, sind i. allg. nie gelungen. Nur *Mc Intosh*

berichtete über mehrere Erfolge in dieser Richtung, benötigte aber offenbar empfängliche, also disponierte Tiere, um sein Ziel zu erreichen. So bleibt auf diesem Gebiet, das eifrig bearbeitung findet, vieles noch reichlich unklar. Ebenso unübersichtlich sind heute auch noch Versuchsergebnisse von *Kidd* und *Rous*, *Lacassagne* und *Nyka* und anderen, die durch Pinselungen mit cancerogenen Stoffen zunächst gutartige Hautwucherungen (Papillome) erzeugten. Durch Einspritzung eines zellfreien, virushaltigen Tumorfiltates in die Blutbahn empfänglicher Tiere gingen diese Papillome dann in maligne Tumoren über. Die Weiterentwicklung auch auf diesem Gebiet bleibt also abzuwarten.

Dieser kurze Überblick über einige Ergebnisse der Tumorforschung dürfte zeigen, daß während der letzten Jahrzehnte zwar große Fortschritte gemacht worden sind, daß wir aber noch einer Fülle ungelöster Probleme gegenüberstehen. Zugleich ist auch zu erkennen, wie vielseitig diese Probleme sind, die in engster Verflechtung ineinander greifen. Physiker, Chemiker, pathologische Anatomen, Forscher auf dem Vitamin-, Hormon-, Ferment-, Virus- und Vererbungsgebiet liefern ihre Beiträge, um in Zusammenarbeit mit dem Kliniker in hoffentlich nicht zu ferner Zeit die Aufgaben zu lösen, bösartige Geschwülste zu heilen oder, wenn möglich, ihrem Auftreten vorzubeugen.

Eingeg. 12. Februar 1940. [A. 41.]

## Neuere Beiträge der biologischen Chemie zum Krebsproblem<sup>1)</sup>

Von Professor Dr. ADOLF BUTENANDT  
Kaiser Wilhelm-Institut für Biochemie, Berlin-Dahlem

In dem Thema liegt eine Beschränkung. Es sollen im folgenden einige neuere Beiträge der biologischen Chemie zum Krebsproblem erörtert werden, unter Hinweis auf die sich aus ihnen ergebenden Fragestellungen und Folgerungen. Die Forschung im Gebiet der Krebskrankheiten ist durch eine ungewöhnliche Breite der Problemstellungen gekennzeichnet; daran mag es liegen, daß kaum ein zweites Gebiet eine solche Fülle von theoretischen Vorstellungen über das Wesen der zur Diskussion stehenden Erscheinungen aufzuweisen hat wie dieses; um so notwendiger ist es daher, daß der einzelne Forscher versucht, in der Beschränkung auf bestimmte Problemstellungen seiner Fachrichtung in die Tiefe zu dringen.

Faßt man unter dem Begriff der Krebskrankheit alle bösartigen Neubildungen zusammen, also alle atypischen Geschwülste, die sich dem Ganzheitsbestreben des Organismus nicht mehr fügen, sich seinen wachstumsregulierenden und formgebenden Einflüssen entziehen und in ihrem Wachstum und Stoffwechsel unabhängig vom Organismus geworden sind, so stellen sich dem biologischen Chemiker vor allem 2 Fragen:

1. Durch welche chemisch faßbaren Unterschiede sind die Geschwülste gegenüber normalem Gewebe ausgezeichnet?
2. Wo liegen die Ursachen für ihre Entstehung?

Zu beiden Problemstellungen hat die biologische Chemie in den letzten Jahrzehnten eine Fülle von bedeutungsvollen Befunden erhoben, aber man muß bekennen, daß die Gesamtheit der heute vorliegenden Tatsachen sich noch nicht zu einem geschlossenen Bilde einen läßt.

Auf die Chemie der Tumoren wollen wir erst zum Schluß unserer Betrachtungen eingehen; im folgenden wird zunächst und vornehmlich die Frage nach der Entstehung des Krebses behandelt, soweit sie sich aus den biologisch-chemischen Arbeiten über die experimentelle Erzeugung von Krebs herleiten läßt. Zwei bedeutsame Entdeckungen haben auf diesem Gebiet zwei große, zunächst voneinander unabhängige Arbeitsrichtungen ins Leben gerufen: Die erste Entdeckung erfolgte im Jahre 1911 durch *P. Rous* und hat die Frage nach der Virusätiologie der Tumoren aufgeworfen; die zweite, ins Jahr 1915 fallende Beobachtung, die auf die Namen *Yamagawa* und *Ishikawa* zurückgeht, führte zur Bearbeitung organisch-chemischer cancerogener Stoffe bestimmter Struktur.

<sup>1)</sup> Nach einem Vortrag in der Sitzung des Bezirksvereins Groß-Berlin und Mark des Vereins Deutscher Chemiker im Harnackhaus am 20. März 1940.

### A. Virusarten als tumorerzeugende Agentien<sup>2)</sup>.

#### I. Über virusbedingte Tumoren der Hühner.

*P. Rous* erhob die Feststellung, daß eine 1910 bei einem Huhn beobachtete, spontan aufgetretene Bindegewebsgeschwulst, ein Sarkom, nicht nur transplantierbar war, sondern auch durch zellfreie Tumorextrakte von Tier zu Tier übertragen werden konnte. Nach intramuskulärer Injektion solcher Filtrate entsteht ein Sarkom vom gleichen Typus wie die Ausgangsgeschwulst. In dieser Versuchsanordnung wandelt demnach ein in dem Sarkom vorhandenes und aus ihm darstellbares „Agens“ normale Zellen des Versuchstieres zu Sarkomzellen ab! Die große Bedeutung dieser Entdeckung ist erst allmählich durchgedrungen, aber alle geäußerten Zweifel an der sicher völlig zellfreien Übertragung des „Rous-Sarkoms“ erscheinen heute ebensowenig begründet wie die an seiner echten, bösartigen Natur.

Das ursprüngliche *Rous-Sarkom* („Rous-Sarkom I“) war zunächst schwer und nur auf junge Hühner gleicher Linie der Plymouth-Rock-Rasse zu übertragen. Durch fortgesetzte Passagen ist aus ihm jedoch ein für Hühner beliebiger Rasse sehr bösartiger Tumor geworden, der sich später auch auf andere Hühnervögel (Fasanen, Truthähne, Perlhühner) übertragen ließ. Das Wachstum der Tumoren ist schnell; die Tiere gehen meist unter ausgedehnten Metastasen 3—4 Wochen nach der Impfung ein, und die Übertragungen liefern bis zu 80% positive Ergebnisse. Das *Rous-Sarkom I* ist nicht der einzige bekannte Hühnertumor geblieben, der zellfrei übertragbar ist. Man kennt heute etwa 30 verschiedene Bindegewebsneoplasmen der Hühner, die sich sämtlich voneinander differenzieren lassen; von ihnen gelten 12—13 als zellfrei übertragbar. Die aus diesen Geschwülsten darstellbaren infektiösen „Agentien“ erzeugen jeweils wieder denselben Tumortyp, aus dem sie gewonnen werden. Von den zellfrei übertragbaren Hühnertumoren verdient ein 1911 von *Fujinami* und *Inamoto* beschriebenes Sarkom besondere Erwähnung; es steht dem *Rous-Sarkom I* sehr nahe, ist aber im Gegensatz zu ihm auch auf Enten serienmäßig zellfrei übertragbar. Das hier wirksame Agens ist also imstande, nicht nur gesunde Zellen von Hühnern, sondern auch Entenzellen zu Sarkomzellen abzuwandeln!

Diese Befunde zeigen, daß es bösartige Geschwülste gibt, in denen sich jeweils ein spezifisches Agens findet, das allein, ohne Anwesenheit von Tumorzellen, imstande ist, aus gesundem Gewebe wieder eine Geschwulst desselben Typus zu erzeugen.

<sup>2)</sup> O. Thomsen, „Die Virusarten als tumorerzeugende Agentien“, in Handb. der Virusforsch., Bd. 2, S. 994 ff. J. Springer, Wien 1939.