

# Über die Autonomie des Krebswachstums

Autor(en): **Voegtlin, Carl**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **7 (1951)**

Heft 1

PDF erstellt am: **31.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-306989>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

**Wissenschaftliche Sitzung vom 18. Februar 1950  
in Bern**

D. K. 616.006.16

**Über die Autonomie des Krebswachstums**

Von **Carl Voegtlin**, Dorset (Vermont)

Mein Interesse für das Krebsproblem geht auf 20 Jahre zurück und hatte zwei Ursachen. Erstens war ich damals mit dem Mechanismus der chemotherapeutischen Arsenwirkung beschäftigt. Wir konnten zeigen, daß Verbindungen vom Typus des dreiwertigen Arsenoxyds ihre therapeutische Wirkung auf die Parasiten und ihre giftige Wirkung auf die Gewebe des Säugetieres der Affinität zu den Sulfhydrylgruppen dieser Zellen verdanken. Anders ausgedrückt, konnten wir hier zum erstenmal einen sogenannten Chemorezeptor im Sinne Ehrlichs chemisch charakterisieren und auf die Bedeutung der cytologischen Sulfhydrylgruppen aufmerksam machen. Spätere Forscher zeigten dann, daß viele wichtige intracelluläre Enzyme solche Gruppen besitzen, welche die enzymatische Wirkung steuern. Der Erfolg mit dem Studium der Arsenwirkung erweckte mein Interesse für das Krebsproblem, das schon von *Virchow* als ein Problem der Zellpathologie erkannt worden war.

Ein zweiter Grund für mein Interesse war eine kleine Konferenz, welche der Leiter des amerikanischen Gesundheitsamtes einberief, um die damalige Bedeutung des Krebses für die öffentliche Gesundheit zu besprechen. Vor 20 Jahren zeigte die amerikanische Statistik ganz klar, daß sich die Mortalität infolge von Infektionen seit Anfang des Jahrhunderts in ganz regelmäßiger Weise verminderte, während die Krebssterblichkeit von Jahr zu Jahr zunahm. Obwohl das Krebsproblem von der Laienwelt und auch von den meisten Medizinern damals als hoffnungslos angesehen wurde, war es doch Pflicht des Gesundheitsamtes, sich zu bemühen, das Interesse für dieses wichtige Problem zu wecken. Also entschloß auch ich mich, auf diesem Gebiet zu arbeiten.

Zur Einleitung meines eigentlichen Themas möchte ich kurz einige der wichtigsten Resultate der experimentellen Krebsforschung der letzten 20 Jahre erwähnen.

Von großer Bedeutung war die langsam sich durchsetzende Auffassung, daß sich die krebs erzeugenden Faktoren von den Faktoren, welche das

Wachstum der Krebszellen regulieren, unterscheiden. Das zeigt sich klar beim Röntgenkrebs, bei welchem das Krebswachstum manchmal erst sehr lange nach der Unterbrechung der Bestrahlung beginnt. Mit krebserzeugenden Substanzen wurden ähnliche Resultate erhalten, denn der erzeugte Tumor konnte progressiv wachsen, obwohl im Tumor keine Spur karzinogener Substanz nachzuweisen war.

Die bahnbrechenden Arbeiten von *Kenneway, Cook* und Mitarb. gaben uns eine große Anzahl synthetischer Substanzen in die Hand, mittels welcher es außerordentlich leicht ist, beim Versuchstier, speziell bei der Maus, alle möglichen Krebsarten zu erzeugen.

Vor 7 Jahren stellte ein Mitarbeiter 260 solcher Substanzen zusammen, und von Jahr zu Jahr werden neue entdeckt.

Einem anderen Mitarbeiter ist es gelungen, Gewebekulturen normaler Mäuse-Fibroblasten eines genetisch reinen Mäusestammes in Sarkomzellen umzuwandeln. Als Medium wurden normales Pferde-Serum und ein Extrakt von Hühner-Embryonen benützt. Dazu wurden einige Mikrogramme krebserzeugendes Methylcholanthren hinzugefügt. Nach einigen Wochen trat eine typische Veränderung der Kultur ein. Die Zugabe des Methylcholanthrens wurde nun während vieler Monate unterbrochen. Nachdem die Gegenwart von Spuren des karzinogenen Mittels nicht mehr anzunehmen war, spritzte man die Kulturen normalen Mäusen des ursprünglichen Stammes unter die Haut. In wenigen Tagen waren subcutane Sarkome zu beobachten, die sich leicht auf andere Mäuse fortpflanzen ließen. Das beweist, daß Krebszellen ohne Mitwirkung der komplizierten Organisation des Säugetieres entstehen können.

Von großer Bedeutung wurden die in Amerika produzierten, genetisch reinen Mäusestämme, welche große Unterschiede der Empfänglichkeit für verschiedene spontane Krebstypen aufweisen. Damit wurde die Existenz eines vererblichen Faktors in der Krebsgenese auf eine sichere Basis gestellt. Auch die Beobachtungen in Holland und Norwegen über Krebsvererblichkeit beim Menschen gewannen hierdurch an Beweiskraft.

Der Mammakrebs der Maus entsteht unter der Wirkung dreier Faktoren: erstens unter der Wirkung der genetischen Empfindlichkeit; zweitens unter dem Einfluß des östrogenen Hormons und drittens unter jenem eines zellfreien, durch die Muttermilch übertragbaren virusähnlichen Agens. Viele Versuche, dieses Agens in reiner Form zu isolieren, sind bis jetzt erfolglos geblieben. In diesem Zusammenhang sei auch das Virus des «Cotton-tail»-Hasen erwähnt, das nach den neuesten Untersuchungen nur als ein «provokatives» krebserzeugendes Agens betrachtet werden kann, weil es in dem Karzinom des Hasen in keiner Weise nach-

weisbar ist. Ganz einzig steht in dieser Beziehung das Hühner-Sarkom I, dessen spezifisches Virus durch zellfreie Tumorfiltrate demonstriert werden kann. Auf jeden Fall ist es gar nicht erlaubt, den Schluß zu ziehen, wie es einige Forscher wagen, daß alle Krebse oder wenigstens eine große Anzahl durch Virus erzeugt werden.

Nach diesen wenigen einleitenden Worten möchte ich auf mein spezielles Thema übergehen.

Der bekannte Krebsforscher *Ewing* betrachtet den Krebs als «an autonomous new growth of tissue» und glaubt, daß man dieser Krebsdefinition nichts weiteres beifügen kann. Wie Sie wissen, sprechen auch andere Forscher von der Autonomie des Krebswachstums, das heißt von der Unabhängigkeit des bösartigen Tumors, von dem Gastorganismus.

Ich gebe zu, daß dies im großen und ganzen zutrifft, bin aber überzeugt, daß diese Auffassung durch viele neuere Beobachtungen beträchtlich eingeschränkt wird. Dies scheint mir für die weitere Entwicklung unserer Kenntnisse von großer Wichtigkeit zu sein, denn die sogenannte Autonomie ist der Kern des Krebsproblems.

Nun gibt es ein biologisches Grundprinzip, daß innerhalb gewisser Grenzen die lebende Zelle von der Umgebung beeinflusst wird; und andererseits beeinflusst die Zelle ihre nahe Umwelt. Beim höheren Tier wird das «Milieu intérieur» durch physiologische Koordinationen so gut wie möglich konstant erhalten.

Was den Krebs anbetrifft, so glaube ich, daß der Gastorganismus einen Einfluß auf das Krebsgewebe ausübt; und umgekehrt beeinflusst das Krebsgewebe progressiv die nicht bösartigen Gewebe. Ich werde im folgenden die bisherigen Beweise für diese Ansicht zusammenstellen, um schließlich noch einige Andeutungen über die Natur der endogenen Faktoren der Wachstumsregulation der Krebszellen zu erwähnen.

### *I. Der Einfluß systemischer Faktoren auf den Tumor*

In der neueren Literatur findet man gut dokumentierte Fälle von Brustkrebs bei Frauen, welche 10 bis 20 Jahre nach einer radikalen Mastektomie an Metastasen des gleichen Krebstypus gestorben sind. Dieses langverzögerte Wachstum wurde auch in seltenen Fällen bei andern Krebsarten beobachtet. Die Ursache für dieses außerordentliche Phänomen ist nicht bekannt, wird aber wahrscheinlich von systemischen Faktoren herrühren, denn die Erklärung der Ursache mit einer endogenen Veränderung der Krebszellen ist nicht leicht verständlich. Wie sollte denn die operative Entfernung der Hauptmasse der Krebs-

zellen die Bösartigkeit der verbliebenen so unterdrücken, daß sie ihr Wachstum für eine so lange Zeit unterbrechen?

Viel klarer liegen die Verhältnisse beim Tierexperiment. Es lag nahe, den Einfluß von diätetischen Faktoren auf das Krebswachstum zu untersuchen. So fand ich vor Jahren, daß eine semisynthetische Diät, welche zu kleine Mengen von Lysin enthält, um das Wachstum normaler Mäuse zu ermöglichen, bei der Maus auch das Wachstum des Mammakrebses verhindert, obschon das Tier nicht an Gewicht verliert und in offenbar gutem Zustand verbleibt. Merkwürdigerweise trifft dies nur bei Tumoren von zum gesamten Körpergewicht relativ kleiner Größe zu. Bei großen Tumoren ist es nicht möglich, das Wachstum zu verhindern; eine Tatsache, die, wie später ausgeführt werden soll, wahrscheinlich mit einer tiefgreifenden Veränderung des Gesamtstoffwechsels durch den großen Tumor zu erklären ist. Auch mit einer Diät mit ungenügenden Mengen schwefelhaltiger Aminosäuren haben wir ähnliche Resultate erzielt. Weiterhin verhinderten spätere Forscher das Wachstum verschiedener Tierkrebse durch eine Reduktion der Nahrungskalorien auf ungefähr ein Drittel des Normalen. Man kann also folgern, daß die beschriebenen Einschränkungen in der Diät in gewissen Grenzen das Wachstum des Tumors und des normalen Gewebes verhindern.

Interessant sind die neuesten Ergebnisse der Untersuchungen mit Vitaminen. Es ist bekannt, daß gewisse Vitamine eine nahe Beziehung zu Zellenzymen haben, in die sie als prosthetische Gruppen eingebaut sind. Es lag daher nahe zu prüfen, ob vielleicht ein Mangel solcher Vitamine in der Nahrung das Wachstum der Tumoren beeinflusst. Das scheint bei gewissen Krebsarten der Fall zu sein. In einer soeben erschienenen Arbeit konnte ich zeigen, daß ein Mangel an Riboflavin oder Biotin zur Rückbildung eines Leberkrebses der Ratte führen kann. Dieser Krebs wurde ursprünglich in Ratten erzeugt, denen man in der Nahrung p-dimethylaminoazobenzol beifügte. Der Tumor ließ sich subcutan leicht auf normale Ratten übertragen und zeigte bei gewöhnlicher Ernährung ein progressives Wachstum, das in wenigen Wochen zum letalen Ausgang führte. Wurden aber die Krebsratten nach einer kurzen Zeit gewöhnlicher Ernährung und progressiven Wachstums des Tumors auf eine semisynthetische Diät gebracht, so gingen manche Tumoren rasch zurück. Hier liegt ein außerordentlicher Fall einer Diät vor, welche das normale Körperwachstum fördert, jedoch für das Wachstum des Tumors ungenügend ist. Werden aber dieser Diät relativ große Mengen Riboflavin oder Biotin zugefügt, so wächst der Tumor wieder progressiv. Hier haben wir ein überzeugendes Beispiel, das gegen die Autonomie des Krebswachstums spricht. Warum braucht nun dieser Leberkrebs so



große Vitaminmengen? Meine Mitarbeiter fanden, daß der Leberkrebs nur einen sechsten Teil des Riboflavins der normalen Leber enthält. Dieses Defizit kann vielleicht auf einem Defekt in der Synthese des Proteinanteils der flavinenthaltenden Enzyme beruhen. So wurde neuerdings entdeckt, daß in der normalen Rattenleber der Gehalt an diesen Enzymen sehr reduziert wird, wenn die Tiere für eine Woche hungern oder eine eiweißfreie Diät erhalten. Auch hat das Riboflavin beim normalen Tier einen günstigen Einfluß auf die Ausnützung der Nahrung.

Was den Einfluß von Biotin auf den Leberkrebs betrifft, so findet man in der normalen Leber einen hohen Gehalt an Biotin, der im Leberkrebs auf die Hälfte zurückgeht. Auch sei betont, daß Riboflavin, wie besonders Biotin, nicht nur durch die Nahrung zugeführt werden, sondern daß die bakterielle Flora des Darms eine bedeutende und wechselnde Quelle dieser Vitamine ist, eine Tatsache, welche wohl die Variationen in unseren Resultaten von Tier zu Tier beeinflußt hat.

Von andern Forschern wurde vor kurzer Zeit entdeckt, daß eine Diät von einem Riboflavinegehalt, welcher gerade genügt, um das Körpergewicht der normalen Maus zu erhalten, nicht ausreicht, um das Wachstum eines Lymphosarkoms der Maus zu fördern. Wird nun die Riboflavinzufuhr weiter vermindert, so verschwindet das Sarkom langsam.

Nun kennt man eine Anzahl von sogenannten Antivitaminen, unphysiologischen Substanzen, welche eine nahe chemische Verwandtschaft zu den entsprechenden Vitaminen besitzen und welche die Funktion dieser Vitamine unterdrücken. Man könnte sich also fragen, ob die Zufuhr solcher Antivitamine die Regression von Tumoren fördern könne. Dies traf zu bei dem erwähnten Lymphosarkom durch Behandlung mit Isoriboflavin oder Galactoflavin. Die Regression wurde aufgehoben, wenn das Tier mehr Riboflavin erhielt. Hier liegt ein interessanter Fall eines umkehrbaren Antagonismus vor. Es sei noch bemerkt, daß ein Mangel an Riboflavin nur das neoplastische, nicht aber das normale lymphoide Gewebe stark beeinflußt.

Eine schwächere Wirkung auf das Lymphosarkom zeigte ein Pyridoxin-Antagonist, das Desoxyypyridoxin.

In den letzten Jahren wurden auch gegen Folsäure eingestellte Antagonisten entdeckt. Mit der 4-aminopteroylglutaminsäure konnte bei der akuten Rinderleukämie eine zeitweilige Remission erzielt werden. Auch vermochte diese Substanz bei jungen Hühnern das Wachstum von Sarkom I zu verhindern sowie das Wachstum und die Histologie eines bösartigen Mäusesarkoms zu beeinflussen. Behandlung einer akuten lymphoiden Leukämie der Maus mit ungiftigen Dosen war auch erfolgreich.

Da alle Antivitamine körperfremde Substanzen sind, ist eine richtige Dosierung wichtig.

Vor kurzem wurde entdeckt, daß Antivitamine auch die schnelle Bildung von neuem Gewebe im Genitalkanal des jungen Huhnes verhindern und daß ein direktes Verhältnis zwischen dem Grad der Hypertrophie und der Zufuhr der Folsäure besteht. Es scheint also, daß auch die Bildung des normalen Gewebes die Anwesenheit von Folsäure erfordert.

Dieses neue Forschungsgebiet über den Einfluß von Vitaminen und Antivitaminen auf den Krebs ist intensiver Bearbeitung würdig. Es ist aber nicht zu erwarten, daß ein wirksames Mittel gegen eine Krebsart auch gegen andere Arten wirksam sein muß.

Ein theoretisch wie praktisch wichtiges Kapitel bezieht sich auf die Beeinflussung des Krebswachstums durch Sexualhormone. Von den meisten Klinikern wird die Schwangerschaft als ein den Brustkrebs fördernder Faktor angesehen. *Mankin* findet allerdings, daß die Schwangerschaft *per se* das Wachstum des Tumors eher hemmt, während die Nachgeburtsperiode stark beschleunigend wirkt. Bei Mäusen mit spontanem Mammakrebs habe ich dieselbe Beobachtung gemacht.

Neuerdings berichten amerikanische Autoren über den teilweisen Rückgang von Brustkrebs durch Behandlung mit sehr großen Dosen östrogenen Hormons.

Hochinteressant sind die wohlbekannteren Erfolge von *Huggins* beim menschlichen Prostatakrebs, die auf einer guten physiologischen und biochemischen Grundlage aufgebaut sind.

Es ist überraschend, daß die Kastration oder Behandlung mit 1 mg Stilböstrol pro Tag in manchen Fällen die subjektiven Beschwerden rasch aufhebt und, was wichtiger ist, die Metastasen teilweise rückgängig macht. Hier liegt ein überzeugender Beweis vor, daß das Wachstum dieser Krebsart von einem Gleichgewicht zwischen männlichem und weiblichem Sexualhormon gesteuert wird, also einem systemischen Einfluß unterliegt. Was den Mechanismus dieser Hormonwirkungen anbelangt, so wissen wir, daß das androgene Hormon anabolisch und große Dosen östrogenen Hormons katabolisch auf den Eiweißstoffwechsel wirken.

Vorläufige Resultate liegen auch über die Krebsbehandlung mit adrenocorticotropem Hormon und Cortison, einem Hormon des Nebennierencortex, vor. Bei einigen Fällen von chronischer lymphatischer Leukämie und Lymphosarkom wurde nach mehrtägigen Injektionen dieser Hormone eine rasche und progressive Verkleinerung der Lymphknoten und der Milz beobachtet. Bei ein paar Fällen von Mamma- und Prostata-

Karzinom war diese Therapie erfolglos. Es wurde mir vor kurzem mitgeteilt, daß die längere Verwendung dieser Hormone zum Auftreten der Cushing-Krankheit führe. Es ist daher sehr wichtig, die optimale Dosierung festzustellen.

Die gründliche Erforschung der Hormonwirkungen ist noch in ihren Anfängen und bedarf vieler systematischer Arbeit. Es ist jedoch schon heute erwiesen, daß das Wachstum gewisser Krebsarten durch systemisch gerichtete Behandlung verhindert oder gar rückgängig gemacht werden kann. Natürlich darf nicht erwartet werden, daß alle Krebstypen in gleicher Weise auf eine gewisse systemische Behandlung reagieren. Die verschiedenen Krebszellen behalten doch bis zu einem gewissen Grad die charakteristischen physiologischen und biochemischen Verschiedenheiten der normalen Zellen, von denen sie abstammen. Eine bösartige Leberzelle darf z. B. nicht einer bösartigen Prostatazelle gleichgestellt werden. Darum ist auch kein Grund vorhanden zu erwarten, daß die spezifisch eingestellte Hormonbehandlung für Prostatakrebs auch beim Leberkrebs erfolgreich wirke.

### *III. Der Einfluß des Tumors auf den Gastorganismus*

Gewisse Krebspatienten sterben, ohne daß der Tod durch anatomische Zerstörung wichtiger Organe erklärt werden kann. Hier liegt offenbar ein pathologischer Einfluß des Krebses auf den Stoffwechsel des Gastorganismus vor. Im folgenden will ich über einige neuere Ergebnisse auf diesem Gebiet berichten.

Vor Jahren entdeckte *Warburg* den abnormalen fermentativen Kohlenhydratstoffwechsel des Krebsgewebes. Neuere Arbeiten bestätigen diesen Befund an einer großen Anzahl verschiedener Krebstypen. Nun fand ich mit einer kapillaren Glaselektrode, welche dem lebenden Tier sorgfältig direkt in das Krebsgewebe oder in dessen nächste Umgebung versenkt wurde, daß die subcutane Injektion verschiedener Zuckerarten eine fortschreitende Vermehrung der Wasserstoffionenkonzentration zur Folge hat. Im Tumor vermehrte sie sich bis zu einem ganzen pH, aber auch im benachbarten Gewebe nahm sie zu. Zugleich ließ sich im Tumor eine starke Vermehrung der Milchsäure nachweisen. Es scheint mir wahrscheinlich, daß eine so markante Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration das optimale pH der intracellulären Enzyme naheliegender normaler Zellen stört und daher bei der zerstörenden Wirkung des Krebses auf das Nachbargewebe eine Rolle spielt.

Ein weiterer Einfluß des wachsenden Tumors auf den Gastorganismus wurde festgestellt, als exakte Versuche an Mäusen mit Mammakarzinom



zeigten, daß eine Nahrung, die nur Spuren von Eiweiß enthält, jedoch in anderer Beziehung vollständig ist, das Wachstum des Tumors fördert, obschon das Tier ein Stickstoffdefizit zeigt. Hier wird der Bedarf des Tumors an Eiweiß durch den Abbau der nicht bösartigen Gewebe gedeckt.

An Karzinom-Ratten wurde mit einer vollständigen synthetischen Diät festgestellt, daß die Nahrungsaufnahme mit dem progressiven Tumorwachstum hinuntergeht und die nicht bösartigen Gewebe an Gewicht verlieren. Gleichzeitig vermindert sich das Körperfett, was ein kalorisches Defizit des tumortragenden Tieres andeutet.

Einen interessanten Befund entdeckte *Greenstein* in meinem Institut. Er fand, daß die Leberkatalase mit dem progressiven Wachstum von verschiedenen der Leber entfernten Tumoren progressiv abnimmt. Erreicht der Tumor einen großen Teil des Gesamtkörpergewichts, so geht die Katalasewirkung bis auf minimale Werte hinunter. Wird jetzt der Krebs exstirpiert, so steigt die Leberkatalase in ungefähr zwei Tagen auf den normalen Wert zurück.

Nun weisen *Keilin* und *Hartree* darauf hin, daß die Funktion der Katalase nicht nur auf einem Schutz gewisser Gewebsenzyme gegen das im intermediären Stoffwechsel gebildete Wasserstoffsperoxyd besteht, sondern noch wichtiger sind verkoppelte Oxydationen für die Katalase.

Im Urin von Krebskranken, selten aber im normalen Urin, wurde ein neues Steroid isoliert, das 11-hydroxyätiocolanolon. Die Frage, ob dieses ein spezifisches Produkt des Krebsstoffwechsels ist, erfordert weitere Bearbeitung.

Daß der Krebs auch auf das Blut einwirkt, wurde im letzten Jahr gezeigt. Es wurde gefunden, daß bei erhöhter Temperatur und in Gegenwart von Jodoacetat die Koagulation des normalen Blutes rascher vor sich geht als die des Blutes von Krebskranken. Es wird vorgeschlagen, diesen Test für die Frühdiagnose zu benützen.

Zusammenfassend erweisen diese neueren Ergebnisse, daß das progressive Krebswachstum einen progressiven, tiefgreifenden Einfluß auf den Stoffwechsel der nicht bösartigen Gewebe ausübt.

#### *IV. Die Natur der endogenen Faktoren, welche das progressive Wachstum der Krebszellen fördern*

Unsere Kenntnisse über dieses Kernproblem sind noch sehr bescheiden. Trotzdem möchte ich auf einige andeutende Beobachtungen hinweisen.

Zuerst könnte man sich fragen: Wie unterscheidet sich eigentlich die

biochemische Organisation der Krebszelle von jener der ursprünglichen normalen Zelle?

Es wäre verlockend, die Ursache des progressiven Wachstums der bösartigen Zelle in einer quantitativen oder qualitativen Veränderung endogener Enzyme zu suchen. So glaubte *Warburg*, diese Ursache in dem abnormalen fermentativen Stoffwechsel entdeckt zu haben. Spätere systematische Arbeiten in meinem Institut haben gezeigt, daß die Wirksamkeit einer großen Anzahl von Enzymen von ganz verschiedenen Tumoren die Tendenz haben, auf einen gemeinsamen Typus zu konvergieren. Wenn eine Veränderung in der Wirkung eines Enzyms im Krebsgewebe festgestellt werden konnte, so bestand diese immer in einer Abnahme im Vergleich zum ursprünglichen normalen Gewebe.

Diese Tatsachen können nur mit Vorbehalt zugunsten einer Erklärung des progressiven Wachstums der Krebszellen angesehen werden, denn sie könnten sekundäre Folgen tieferliegender Ursachen sein.

Bei experimentellen Krebsarten, die von virusähnlichen Agentien erzeugt werden, wie z. B. dem Hühner-Sarkom, könnte man annehmen, daß das spezifische Agens, dessen ständige Gegenwart im Sarkom bewiesen ist, den bösartigen Charakter direkt bedingt. Wäre es möglich, mit auf Virus eingestellten Antibiotica das Sarkom rückgängig zu machen, so würde diese Hypothese an Kraft gewinnen. Eigene Versuche in dieser Richtung führten zu negativen Resultaten.

Schließlich möchte ich auf die alte somatische Mutationshypothese zurückgreifen. Tatsachen, welche wir zum Teil den experimentellen Genetikern verdanken, scheinen ein neues Licht auf dieses Gebiet zu werfen.

Am klassischen Material der Genetik, der *Drosophila*, wurde bewiesen, daß Röntgenstrahlen Mutationen erzeugen. Beim Menschen wie beim Tier erzeugen diese Strahlen Krebs. Von weiterem Interesse sind die vor 4 Jahren von den britischen Genetikern *Auerbach* und *Robson* mit Senfgas, also einer chemischen Substanz, an der *Drosophila* erzeugten Mutationen. Auch wurden die sogenannten Stickstoffsene als wirksam gefunden. Der amerikanische Genetiker *Demerec* entdeckte dann die mutationsfördernde Wirkung des lange bekannten Karzinogens: 1,2,5,6-Dibenzanthrazen. Sodann prüfte er weitere synthetische krebserzeugende wie auch chemisch nah verwandte, nicht-krebserzeugende Substanzen, auf ihre mutationsfördernde Wirkung bei *Drosophila*. Von 7 karzinogenen Substanzen waren 5 mutationsfördernd, während von 9 nicht-karzinogenen Substanzen nur 2 aktiv waren. Auch wurde kürzlich in meinem Institut gefunden, daß ein Stickstoffsenf, welcher auf *Drosophila* mutationsfördernd wirkt, bei der Maus ein relativ starkes lungenkrebs-erzeugendes Mittel ist.

Hier scheint also eine positive Korrelation von mutationsfördernder und krebserzeugender Eigenschaft vorzuliegen.

Die mutationsfördernde Wirkung einiger dieser Substanzen bei *Drosophila* wurde auch bei *Neurospora* bestätigt. Dies ist von hohem Interesse, weil amerikanische Arbeiten der letzten Jahre gezeigt haben, daß die Mutation bei diesem niedrigen Organismus spezifische enzymatische Veränderungen auslöst. Es ist vielleicht also möglich, die oben erwähnten enzymatischen Veränderungen im Krebsgewebe als Folge einer tieferliegenden spezifischen Mutation der normalen Zelle zu betrachten, welcher das progressive Wachstum der Krebszelle zugrunde liegt.

Ich bin mir jedenfalls wohl bewußt, daß dieses Gebiet noch intensive Bearbeitung erfordert, um die Mutationshypothese auf eine solide Grundlage zu bringen, denn es ist klar, daß die bisherigen Beweise indirekt sind.

### *Zusammenfassung*

Die neueren experimentellen Ergebnisse über die Natur des Krebswachstums enthüllen eine komplizierte gegenseitige Wirkung des Tumors und der nicht bösartigen Gewebe des Gastorganismus.

Das Wachstum gewisser Tumoren unterliegt dem Einfluß systemischer Faktoren und kann in gewissen Grenzen verhindert oder sogar rückgängig gemacht werden. Wirksam sind: Mangel in der Nahrung an gewissen unentbehrlichen Aminosäuren, Kalorien oder Vitaminen, wie Riboflavin, Biotin oder Folsäure, Behandlung mit Antivitaminen, Hormontherapie des Prostatakrebses. Der Erfolg dieser Maßnahmen wird durch den Krebstypus bestimmt.

Der Stoffwechsel der nicht bösartigen Gewebe unterliegt mit dem progressiven Wachstum des Tumors einer progressiven Störung. Die dem Tumor benachbarten Zellen stehen unter dem Einfluß der von dem Tumor erzeugten großen Vermehrung der Wasserstoffionenkonzentration. Diese beeinflußt das pH-Optimum für die Enzyme der benachbarten Zellen und spielt bei ihrem Absterben vielleicht eine Rolle. Auch der Stoffwechsel der vom Tumor entfernten Gewebe zeigt mit dem progressiven Tumorstadium eine progressive Veränderung: die Leberkatalase geht bis auf Spuren zurück und erreicht den normalen Wert erst nach Entfernung des Tumors wieder; die Nahrungsaufnahme vermindert sich; das Stickstoffgleichgewicht wird schließlich negativ, und das Körperfett nimmt stark ab. Trotzdem wächst der Tumor offenbar auf Kosten seiner katabolischen Wirkung auf das nicht bösartige Gewebe. Die Wärmekoagulation des Blutes von Krebskranken zeigt eine Verzögerung, die als ein diagnostischer Test vorgeschlagen wurde.

Die Natur der endogenen Faktoren, welche das progressive Wachstum der Krebszellen bedingen, ist noch nicht abgeklärt. Alle bisher untersuchten Tumoren scheinen enzymatisch auf einen gemeinsamen Typus hin zu konvergieren. Es ist möglich, daß diese Veränderung beim Krebswachstum eine Rolle spielt. Neuere Resultate deuten an, daß der Genese der Krebszelle eine Mutation zugrunde liegt, welche in Beziehung zu der veränderten enzymatischen Organisation steht. Der Beweis für diese Hypothese ist indirekt und erfordert weitere Arbeit.

Die angeführten Tatsachen beweisen, daß die sogenannte Autonomie des Krebswachstums – die funktionelle Unabhängigkeit des Tumors vom Gastorganismus – ihre Grenzen hat. Darum ist das Forschen nach neuen systemisch therapeutischen Verfahren vielversprechend und hat schon jetzt positive Resultate ergeben.

### *Résumé*

Les nouvelles recherches expérimentales sur le cancer et sa croissance montrent que l'on est en présence de processus compliqués et réciproques entre la tumeur et le tissu normal de l'hôte.

La croissance de certaines tumeurs obéit à des facteurs de systèmes et peut, dans une certaine mesure, être freinée ou même amenée à régresser. Ont une action favorable: la carence de l'apport par la nourriture de certains acides aminés indispensables, de calories ou de vitamines, telles que la riboflavine, la biotine ou l'acide folique; l'administration de médicaments anti-vitaminiques; la thérapie hormonale du cancer de la prostate. Le succès de tels traitements dépend du type de cancer.

Le métabolisme des tissus normaux subit des troubles progressifs à mesure que la tumeur croît. Les cellules adjacentes à la tumeur sont influencées par l'augmentation de la concentration d'ions hydrogénés provoquée par la tumeur elle-même; ceci modifie le pH optimum des enzymes des cellules environnantes ce qui probablement joue un rôle dans leur nécrobiose. Le métabolisme des tissus éloignés de la tumeur subit aussi une altération progressive à mesure que la tumeur grandit: par exemple la catalase du foie disparaît presque complètement et ne redevient normale que lorsque la tumeur a été extirpée; la préhension de nourriture diminue fortement, le bilan azoté devient négatif et le poids corporel diminue fortement par perte de graisse. La tumeur continue toutefois à se développer, vraisemblablement au prix des cellules normales détruites. On a noté que la coagulation à chaud du sérum de malade cancéreux se fait avec un certain retard, et l'on a proposé cette particularité comme test diagnostique.

La nature des facteurs endogènes qui conditionnent la croissances des



cellules cancéreuses n'a pas encore été élucidée. Toutes les tumeurs examinées jusqu'à présent semblent converger au point de vue enzymatique à un type commun, et il est possible que cette modification enzymatique joue un rôle essentiel dans la croissance du tissu tumoral. Des recherches récentes semblent montrer que la genèse d'une cellule cancéreuse est due à une mutation, qui est en relation avec les modifications enzymatiques. La preuve d'une telle hypothèse ne peut se faire qu'indirectement et nécessite encore d'autres recherches.

Les faits observés jusqu'à présent démontrent que la soi-disant autonomie du tissu tumoral par rapport à l'hôte (l'indépendance fonctionnelle de la tumeur par rapport à l'organisme atteint) a des limites. Pour cette raison la recherche de nouveaux procédés thérapeutiques de systèmes, qui ont déjà donné des résultats, est encourageante.

### *Riassunto*

I risultati delle recenti ricerche sperimentali sulla natura della crescita della cellula cancerosa mostrano che il tessuto maligno e quello non maligno dell'organismo ospite si influenzano a vicenda in modo complicato.

La crescita di certi tumori dipende dall'influsso di fattori sistematici e, in certi limiti, può esserne inibita oppure anche resa reversibile. Attivi sono: la carenza di certi aminoacidi indispensabili, di calorie, di vitamine, come la riboflavina, la biotina e l'acido folico, la terapia con antivitamine e la terapia ormonale del cancro della prostata. Il successo di questi procedimenti è determinato dal tipo del cancro.

Il metabolismo dei tessuti non maligni subisce con la progressiva crescita del tumore, una modificazione pure progressiva. Le cellule dei tessuti non maligni vicine al tessuto canceroso sono sotto l'influsso dell'aumentata concentrazione in ioni di idrogeno prodotta dal tessuto tumorale. Questa concentrazione influisce sul pH ottimale degli enzimi delle cellule vicine e forse ha pure un'importanza nei fenomeni di necrobiosi di queste cellule. Anche il metabolismo dei tessuti lontani dal tumore mostra una modificazione progressiva parallelamente alla crescita del tumore: la catalasi epatica scompare fino a piccole tracce e raggiunge nuovamente i valori normali dopo l'estirpazione del tumore; la nutrizione diminuisce: il bilancio dell'azoto diventa infine negativo, il peso del corpo diminuisce. Ciononostante il tumore continua la sua crescita a spese della sua azione catabolica sui tessuti non maligni. La coagulazione al caldo del sangue di malati di cancro è rallentata, ciò che è stato proposto quale teste diagnostico per il cancro.



La natura dei fattori endogeni che provocano la crescita della cellula cancerosa non è ancora conosciuta. Tutti i tumori finora esaminati sembrano avere un carattere enzimatico che tende verso un'unico tipo. E' possibile che le modificazioni di questo carattere enzimatico abbia importanza per la crescita del cancro. Risultati recenti indicano che una mutazione, che sta in rapporto con la modificazione dell'organizzazione enzimatica, è alla base della genesi della cellula cancerosa.

I fatti qui esposti dimostrano che la cosiddetta autonomia della crescita del cancro – l'indipendenza funzionale del tumore dall'organismo ospite – ha i suoi limiti. Perciò le ricerche di nuovi procedimenti terapeutici sistematici sono promettenti e hanno finora già dato risultati positivi.

### *Summary*

Recent experimental results concerning the nature of cancerous growth reveal a complex reciprocal influence of tumor and host-organism.

The growth of certain tumors is subjected to the influence of systemic factors and, within certain limits, can be prevented or even made to retrogress. Active in this respect are: dietary deficiencies in certain indispensable aminoacids, calories, or such vitamins as riboflavin, biotin or folic acid; therapy with antivitamins; hormone therapy of prostatic cancer. The success of these measures is conditioned by the type of tumor.

The metabolism of the non-malignant tissues is subjected, by the progressive growth of the tumor, to a progressive alteration. The non-malignant cells adjacent to the tumor are influenced by the great increase in the hydrogen ion concentration produced by the tumor. This influences the pH optimum of the adjacent cells and probably plays a rôle in their destruction. The metabolism of the tissues distant from the tumor also reveals a progressive change: The liver catalase activity is greatly reduced and regains its normal value after removal of the tumor; the food consumption decreases; the nitrogen equilibrium finally becomes negative and the body fat decreases greatly. The tumor, nevertheless, continues its growth, apparently on account of its katabolic action on the non-malignant tissues. The heat-coagulation of blood from cancer patients reveals a delay as compared with that of normal blood. This property is proposed as a diagnostic test.

The nature of the endogenous factors, which are responsible for the progressive growth of cancer cells is not yet known. So far all malignant tumors have been shown to converge, with regard to their enzymes, to a common type. It is possible that this change plays a rôle in the growth

of tumors. Recent results suggest, that the genesis of cancer cells depends on a mutation, which in turn may be related to the changed enzymatic organisation. The proof for this hypothesis is indirect and requires further study.

The facts mentioned in this paper prove that the so-called autonomy of cancerous growth—the functional independence of the cancer from its host-organism—has its limits. Hence the search for new systemically acting therapeutic measures is promising and has already yielded some positive results.