

(Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut
der Universität zu Frankfurt a. M.)

Die physiologischen Grundlagen der allgemeinen Geschwulstdisposition¹.

Von
Prof. Bernh. Fischer-Wasels.

(Eingegangen am 31. Juli 1929.)

Es kann heute nicht mehr zweifelhaft sein, daß es 2 Grundtypen der Geschwulstentstehung gibt: Die embryonal entstandenen und die erworbenen Geschwülste. Die vertiefte systematische Analyse sowohl der menschlichen Tumoren wie der im Tierversuch künstlich erzeugten Geschwülste zeigt uns, daß bei jeder Geschwulstbildung 2 wesentliche Faktoren zusammen wirken müssen. Es muß 1. eine *allgemeine Geschwulstdisposition* gegeben sein (die aber auf Organsysteme beschränkt sein kann, ja wohl meistens beschränkt ist) und 2. muß eine lokale *Geschwulstkeimanlage*, wie ich sie genannt habe, gegeben sein. Beides: Geschwulstdisposition und Geschwulstkeimanlage können sowohl embryonal entstanden, ja schon im Keimplasma präformiert, also ererbt sein, können aber beide auch erworben werden. Sind beide Faktoren embryonal gegeben, so haben wir die typische kongenitale, häufig ererbte Geschwulstbildung vor uns, wie sie die genaue Analyse vieler menschlicher auch bösartiger Geschwülste schon vor langer Zeit aufgedeckt hat. Ich nenne als Beispiele nur die multiplen Exostosen, Chondrome, Lipome, Psammome und Neurofibrome — zuweilen kombiniert mit Sarkombildung — und die höchst malignen ererbten und familiären Neuroblastome der Retina, des Sympathicus, der Nebenniere, das Nephroma embryonale und andere. Auch experimentell ist diese Genese sichergestellt durch die gelungene experimentelle Erzeugung bösartiger Geschwülste aus Embryonalzellen durch Gifteinwirkung sogar im Reagensglas (*Carrel, Murphy, Alb. Fischer, Laser u. a.*). Getrennt sehen wir beide Faktoren in den Versuchen *Askanazys*, der aus transplantierten Embryonalzellen bei der Ratte Sarkome erhielt, wenn er die Tiere einer allgemeinen chronischen Arsenvergiftung aussetzte. Beide Faktoren können aber auch erworben oder der eine erworben, der andere ererbt sein. Auch das ist heute experimentell zu beweisen.

¹ Nach einem auf dem 13. internationalen Physiologenkongress zu Boston am 21. August 1929 gehaltenen Vortrage.

Beide Faktoren sind erworben bei der experimentellen Erzeugung des Teerkrebses, des Spiroptera-carcinoms, des Röntgencarcinoms. Ich habe in eingehenden Untersuchungen gerade für die ätiologisch aufgeklärten menschlichen und tierischen Geschwulstbildungen zeigen können, daß hier bei einer allgemeinen Geschwulstdisposition die Geschwulstkeim-anlage durch oft wiederholte und gestörte Regeneration entsteht. Aus diesen Ergebnissen haben wir den Schluß gezogen, daß die Möglichkeit vorliegen müsse, auch im Tierversuch beide Faktoren zu trennen.

Gemeinsam mit meinem Assistenten *Büngeler* ist es uns so gelungen, bei allgemeiner Teer- oder Arsenvergiftung durch lokale Verbrennungen oder Scharlach-Öl-Injektionen am Orte dieser lokal erzwungenen Regeneration Hautkrebs und Mammacarcinome bei Maus und Kaninchen zu erzeugen.

Natürlich kann auch eine allgemeine Disposition ererbt sein und eine dann hinzutretende Regeneration die Geschwulstbildung auslösen, wie das in glänzender Weise durch die bahnbrechenden Arbeiten über die Vererbung der bösartigen Geschwülste der Maus von *Maud Slye* bewiesen worden ist.

Bei dieser Sachlage war die Frage gegeben, ob sich bei dieser allgemeinen Geschwulstdisposition objektiv faßbare Abweichungen von der Norm im Organismus nachweisen lassen. Wir haben zu diesem Zwecke ausgedehnte morphologische Organuntersuchungen an chronisch teer- und arsengeschädigten Tieren vorgenommen, haben aber — wie ja schon nach den Erfahrungen der menschlichen Pathologie zu erwarten war — irgendwelche gesetzmäßige oder gar charakteristische Organveränderungen bei dieser Allgemeindisposition zur Geschwulstbildung *nicht* gefunden. Wir beschlossen daher, die gleiche Frage mit physiologischen Methoden in Angriff zu nehmen. Es lag der Gedanke nahe, daß bei Tieren mit allgemeiner Geschwulstdisposition — und solche konnten wir uns ja durch leichte chronische Teer- oder Arsenvergiftung schaffen — Stoffwechselveränderungen im Organismus auftreten könnten, die dann für die Entgleisung eines Regenerationsvorgangs zur Geschwulstkeimanlage und schließlich zur bösartigen Geschwulst verantwortlich sein könnten.

Die von *Otto Warburg* nachgewiesene charakteristische Änderung im Zuckerstoffwechsel, in Atmung und Glykolyse der Tumorzelle, mußte in erster Linie daran denken lassen, auch bei der allgemeinen Geschwulstdisposition die Verhältnisse der Atmung und der Glykolyse in den verschiedenen Organen zu untersuchen, und festzustellen, ob hier nicht bereits Abweichungen von der Norm nachzuweisen sind. Einzelne Hinweise auf Stoffwechselstörungen dieser Art liegen in der Literatur bereits vor. Herabgesetzte Atmung und erhöhte Glykolyse in der Leber fanden — wenn auch mit kaum zureichender Methodik —

Neuschloss, *Dische* und *Laszlo*. Nach *Joltrain*, *Revesz* und *Wolff* zeigen Krebskranke nach Zuckerzufuhr keine Erhöhung des respiratorischen Quotienten, vom krebskranken Organismus wird also der Zucker in anderer Weise verwertet als vom normalen Menschen. Auch in eigenen Versuchen fanden wir nach Zuckerbelastung beim Krebskranken Tier andere Blutzuckerkurven als in der Norm. *Louros* und *Gaessler* fanden eine Herabsetzung der Gesamt oxydation im krebskranken Körper. Weisen diese Arbeiten schon auf Störungen des Gesamtstoffwechsels hin, so haben sie doch noch nicht die grundsätzliche und wesentliche Störung klar erwiesen.

Wichtiger für uns noch sind die Arbeiten von *Reding*. Er fand regelmäßig bei Krebskranken eine Blutalkalose, und zwar eine Wasserstoffzahl von 7,43 statt 7,38 normal. Er faßt diese Alkalose als einen konstitutionellen Faktor auf, zumal er bei den Verwandten von Krebskranken häufig ebenfalls eine Blutalkalose feststellen konnte. Sollte sich diese Blutalkalose mit Sicherheit als ein Zeichen der Krebsdisposition allgemein nachweisen lassen, so läge hier ein sehr wichtiger Faktor vor, da eine solche Blutalkalose die Gewebsglykolyse stark begünstigt.

Unsere eigenen Arbeiten hatten, ausgehend von den *Warburgschen* Entdeckungen das Ziel, die Atmungs- und Gärungsverhältnisse des Gesamtkörpers mit ganz exakter Methodik festzustellen und nachzuforschen, ob sich hierin bei krebsdisponierten und bei krebskranken Tieren Änderungen gegenüber der Norm auffinden lassen.

Systematische Untersuchungen in dieser Richtung sind an meinem Institut von meinem Assistenten *W. Büngeler* durchgeführt worden und haben positive Ergebnisse gezeitigt, über die ich an dieser Stelle kurz berichten möchte.

Zur Bestimmung des Gewebsstoffwechsels bedienten wir uns der von *Warburg* angegebenen Methode; es wurde an dünnen Gewebschnitten die Atmung, die aerobe und anaerobe Glykolyse der Haut (Ohrmuschel), der Leber, der Nieren, der Muskulatur (Zwerchfell) und der Magenschleimhaut gemessen. Zunächst wurden diese Bestimmungen an Mäusen nach einmaliger Einspritzung einer noch eben verträglichen maximalen Dosis von Natrium arsenicos. oder nach einer ausgedehnten Teerpinselung vorgenommen. Dabei ergab sich ein hochgradiges Absinken der Sauerstoffzehrung, während die Verhältnisse der Glykolyse nicht oder nur wenig verändert wurden. Dieselben Bestimmungen wurden dann bei Tieren vorgenommen, die schon mehrere Monate mit Arsen oder Teer allgemein geschädigt waren, und bei denen wir nach unseren früheren Untersuchungen eine allgemeine Geschwulstdisposition annehmen konnten. Es zeigte sich bei diesen Tieren eine zwar geringe aber regelmäßig nachzuweisende Atmungshemmung, eine

erhöhte Milchsäurebildung unter anaeroben Bedingungen und das Auftreten aerober Glykolyse. Diese gesetzmäßige Stoffwechseländerung war am deutlichsten an der Haut, fehlte aber auch an den übrigen untersuchten Organen nicht. 2 Tiere, bei denen sich nach 4 Monate langer fortgesetzter Teerpinselung Hautpapillome entwickelt hatten, zeigten die gleichen Stoffwechseländerungen.

Unsere Untersuchungen auch auf Tiere mit Spontantumoren auszudehnen, war erschwert dadurch, daß besonders während der ungünstigen Verhältnisse des vergangenen Winters solche Tiere hier schwer zu bekommen waren. Immerhin hatten die Stoffwechselbestimmungen an den Ohren, der Leber und den Nieren von 6 Mäusen mit bohnengroßen spontanen Mammacarcinomen das gleiche Ergebnis: Herabsetzung der Oxydation, Steigerung der Glykolyse.

Die in größerem Maßstabe durchgeführten Bestimmungen an Mäusen mit transplantierten, schnell wachsenden Geschwülsten deckten dagegen ganz andere Verhältnisse auf: Die Organe von Mäusen mit noch kleinen, nicht infizierten und nicht nekrotischen Geschwülsten hatten einen durchaus unveränderten Gewebsstoffwechsel. Tiere mit größeren, zentral nekrotischen und dann meist infizierten Geschwülsten zeigten dagegen regelmäßig starke Stoffwechseländerungen, die aber nicht denjenigen Veränderungen entsprechen, wie wir sie bei Arsen- oder Teergeschädigten oder bei spontan tumorkranken Tieren beobachtet hatten. Sie betrafen in erster Linie die Leber, während die Stoffwechselverhältnisse in den übrigen Organen (Haut, Muskulatur, Magenschleimhaut) unverändert sind. Die Leber zeigte hier häufig deutliche Steigerung der Atmung und Herabsetzung der anaeroben und aeroben Glykolyse, in einzelnen Fällen aber auch eine geringe Atmungshemmung und Steigerung der glykolytischen Prozesse, zunächst also anscheinend keine Gesetzmäßigkeit. Dieses eigenartige und verschiedene Verhalten konnten wir aber in ganzem Umfange aufklären durch die genaue histologische Untersuchung der Lebern. Es fanden sich hierbei nämlich ähnliche Veränderungen, wie wir sie nach parenteraler Eiweißzufuhr beobachten konnten. Die Stoffwechselveränderungen hängen nämlich davon ab, ob in der Leber bereits Endothelveränderungen, Schwellungs- und Wucherungsvorgänge aufgetreten sind oder nicht. Bei Tieren mit sehr großen und nekrotischen Geschwülsten findet man mitunter neben großen Milztumoren viele „Milzknötchen“ in der Leber; es handelt sich dabei um Veränderungen, die wir als Reaktion auf die Resorption des nekrotischen Tumorgewebes auffassen müssen. In den Fällen, bei denen der Stoffwechsel der Leber eine Atmungshemmung und eine Steigerung der glykolytischen Prozesse zeigte, konnten wir dann auch regelmäßig diese „Splenisation“ der Leber nachweisen. Wir dürfen also diese Stoffwechseländerung, die zwar derjenigen bei spontan tumorkranken Tieren

und bei Tieren mit experimentell durch Arsen oder Teer erzeugter Geschwulstdisposition entspricht, nicht als eine Folge der Geschwulstkrankheit, sondern als eine Folge der Wucherungsvorgänge in der Leber selbst auffassen. Beweisend für diese Auffassung ist der Befund gesteigerter Oxydation und verringelter glykolytischer Prozesse in der Leber bei solchen Tieren, bei denen anatomisch diese Veränderungen fehlten. Stoffwechselbestimmungen bei Tieren, denen intravenös Eiweiß injiziert wurde, zeigten die Übereinstimmung des Stoffwechseltypus mit denjenigen von Tieren mit transplantierten Geschwülsten. Entsprechend dem Zeitpunkt nach der Eiweißbehandlung und den morphologischen Leberveränderungen finden wir hier zuerst eine Steigerung der Oxydation und Hemmung der Glykolyse, später eine Hemmung der Oxydation und Steigerung der Glykolyse. Wir müssen also annehmen, daß die bei Mäusen mit transplantierten Tumoren später (nicht im Anfang) auftretenden Stoffwechselveränderungen lediglich eine Folge der Resorption nekrotischen Gewebes darstellen. Es unterscheidet sich also der Gewebsstoffwechsel eines Tieres mit transplantiertem Tumor prinzipiell von demjenigen eines spontan tumorkranken Tieres bzw. vom Stoffwechsel eines Tieres mit künstlich erzeugter allgemeiner Geschwulstdisposition. Damit ist ein weiterer Beweis geliefert für die von mir seit Jahren vertretene Anschauung, daß Spontantumoren und transplantierte Geschwülste wesentlich verschiedene Dinge sind.

Pentimalli konnte zeigen, daß das regenerierende Gewebe eine verminderte Atmung und eine erhöhte anaerobe und aerobe Glykolyse hat, sich also nur graduell vom Stoffwechsel einer bösartigen Geschwulst unterscheidet. Unsere Untersuchungen zeigen ferner, daß bei einer spontanen oder experimentell erzeugten allgemeinen Geschwulstdisposition die Atmungsprozesse ganz allgemein verringert und die Glykolysevorgänge gesteigert sind. Diese Beobachtungen lassen uns vermuten, daß bei der Entstehung der Geschwulstkeimanlage während eines regenerativen Vorganges dem Zusammentreffen dieser gleichsinnigen Stoffwechselveränderungen im Regenerationsherd und im Gesamtorganismus eine Bedeutung für die Geschwulstbildung zukommt. Es ist möglich, daß die gefundenen Stoffwechselveränderungen weiterhin auch noch für die bis heute so rätselhafte Lokalisation der Metastasen bösartiger Geschwülste Bedeutung haben.

Die *Literatur* findet sich in meiner „Allgemeinen Geschwulstlehre“, Bethes Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. 14 II. Berlin Springer 1927, sowie in meiner soeben erschienenen Monographie „Die Gasbehandlung bösartiger Geschwülste“, München bei J. F. Bergmann, 1929 (Frankf. Z. Path. 39).