

# Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle<sup>1)</sup>.

Von

Otto Warburg, Karl Posener und Erwin Negelein.

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie, Berlin-Dahlem, und aus der chirurgischen Universitätsklinik der Charité, Berlin.)

(Eingegangen am 10. September 1924.)

Mit 6 Abbildungen im Text.

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 treibenden Kräfte 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 in dem 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 weiter kommen will, muß sich auf den zweiten Standpunkt stellen. Wir

<sup>1)</sup> Zur Ausführung dieser Arbeit hat uns die Rockefeller-Foundation große Mittel zur Verfügung gestellt. Herrn Geheimrat *Hildebrand*, Direktor der chirurgischen Universitätsklinik, sprechen wir auch hier für die Förderung unserer Arbeit vielen Dank aus.

haben es getan und werden im folgenden zeigen, daß er der richtige Standpunkt ist.

Die Methode, mit der wir den Stoffwechsel von Tumoren und anderen Geweben untersucht haben, ist vor kurzem in dieser Zeitschrift<sup>1)</sup> beschrieben worden und wird im folgenden als bekannt vorausgesetzt. Wir erinnern an die Bedeutung der Quotienten  $Q_{O_2}$ ,  $Q_{CO_2}^{O_2}$  und  $Q_{CO_2}^{N_2}$ , durch die wir die Ergebnisse unserer Messungen ausdrücken. Es ist

$$Q_{O_2} = \frac{\text{cmm verbrauchten Sauerstoffs}}{\text{mg Gewebe} \times \text{Stunden}} \quad (\text{Atmung})$$

$$Q_{CO_2}^{O_2} = \frac{\text{cmm Extrakohlensäure, gebildet in Sauerstoff}}{\text{mg Gewebe} \times \text{Stunden}} \quad (\text{Glykolyse unter aeroben Bedingungen})$$

$$Q_{CO_2}^{N_2} = \frac{\text{cmm Extrakohlensäure, gebildet in Stickstoff}}{\text{mg Gewebe} \times \text{Stunden}} \quad (\text{Glykolyse unter anaeroben Bedingungen})$$

Die alte Methode<sup>2)</sup> zur Messung der Glykolyse ist korrekt für anaerobe Bedingungen, dagegen ungenau in Sauerstoff, wenn das Gewebe atmet. Einige wenige Versuche dieser Arbeit — und nur solche unter anaeroben Bedingungen — sind nach der alten Anordnung ausgeführt. Wo dies geschehen, findet sich in den Protokollen die Anmerkung „alte Anordnung“.

#### Einteilung der Arbeit.

- I. *Flexner-Joblingsches Rattencarcinom.*
- II. *Menschliche Tumoren.*
- III. *Der Embryo.*
- IV. *Stationärer Zustand von Bindegewebe und Epithel.*
- V. *Hypothese über die Entstehung der Tumoren.*
- VI. *Keimepithel, Thymus, Lymphdrüsen.*
- VII. *Graue Gehirnssubstanz und Netzhaut.*
- VIII. *Ammoniakbildung und Glykolyse.*
- IX. *Protokolle.*

#### I. Flexner-Joblingsches Rattencarcinom.

Das *Flexner-Joblingsche* Rattencarcinom<sup>3)</sup> ist im Jahre 1906 im Abdomen einer Ratte, gebunden an die linke Samenblase, gefunden und seitdem durch Transplantation weitergezüchtet worden. Professor *Rhoda Erdmann* brachte ein Tumortier vom Rockefellerinstitut nach Berlin, und ihr verdanken wir unseren Ausgangstumor.

<sup>1)</sup> O. Warburg, Verbesserte Methode zur Messung der Atmung und Glykolyse, diese Zeitschr. 152, 51, 1924.

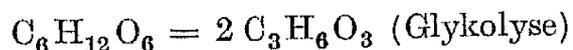
<sup>2)</sup> O. Warburg, diese Zeitschr. 142, 317, 1923.

<sup>3)</sup> S. Flewener und Jobling, Studies upon a transplantable rat tumor. Monographs of the Rockefeller-Institute for Medical Research, New York 1910.

Wir impfen kleine Stückchen des Tumors unter die Rückenhaut oder in die Bauchhöhle von Ratten, die mit Weizen und Gerste gefüttert werden. Die Hauttumoren sind innen nekrotisch, ihre intakte Randschicht besteht vorwiegend aus Epithel und enthält wenig Bindegewebe. Die Bauchtumoren sind weniger nekrotisch, jedoch reichlicher mit Bindegewebe durchsetzt. In dünnen Schnitten unterscheidet man mit unbewaffnetem Auge leicht die zellreichen blaustichigen Teile von den gelblichen nekrotischen und weißen bindegewebigen Teilen. Wir haben uns bemüht, für unsere Versuche nur Schnitte zu verwenden, die vorwiegend aus Epithelzellen bestanden.

### 1. Die Glykolyse unter anaeroben Bedingungen.

Bringt man einen Carcinomschnitt in traubenzuckerhaltige Ringerlösung, so wird der Zucker nach der Gleichung



zu Milchsäure gespalten und es erscheint eine der Milchsäure äquivalente Menge an Extrakohlensäure (1 Mol Extrakohlensäure = 1 Mol Milchsäure, 1 cmm Extrakohlensäure = 0,004 mg Milchsäure).

Unter anaeroben Bedingungen erscheint mehr Extrakohlensäure als unter aeroben Bedingungen. Die Geschwindigkeit der Glykolyse hängt außerdem ab von der Temperatur, der Konzentration der Wasserstoffionen, des Bicarbonats und des Zuckers. Wir wählen für vergleichende Versuche eine Temperatur von 37,5°, einen Zuckergehalt von 0,2 Proz, eine Bicarbonatkonzentration von  $2,5 \cdot 10^{-2}$  und eine Wasserstoffionenkonzentration von  $10^{-7,66}$  Molen/Liter, und finden<sup>1)</sup> für  $Q_{CO_2}^{N_2}$  im Mittel 31. Es setzt also — unter anaeroben Bedingungen — 1 mg Tumor pro Stunde im Mittel 31 cmm Extrakohlensäure in Freiheit, die äquivalent sind 0,124 mg Milchsäure [Mittelwert von *Minami*<sup>2)</sup> 0,129 mg Milchsäure].

Die Bedeutung dieser Zahl machen wir uns klar, indem wir an Bekanntes anknüpfen. Nach den neuesten Arbeiten über die Glykolyse im Blute spaltet 1 Liter Blut pro Stunde 150 mg Zucker zu Milchsäure. Blut bildet pro Stunde 0,1 Proz. seines Trockengewichts an Milchsäure gegenüber 12,4 Proz., die der Tumor bildet. Die glykolytische Wirkung des Carcinomgewebes ist 124mal größer als die glykolytische Wirkung von Blut.

Ein ruhender Froschmuskel bildet nach *Fletcher* und *Hopkins*<sup>3)</sup> und *Meyerhof*<sup>4)</sup> unter anaeroben Bedingungen pro Stunde 0,06 Proz.

<sup>1)</sup> Vgl. Tabelle I im Abschnitt 10 dieses Kapitels und die Protokolle Nr. 7.

<sup>2)</sup> *O. Warburg*, diese Zeitschr. 142, 317, 1923; *Seigo Minami*, ebendasselbst 142, 334, 1923.

<sup>3)</sup> *Fletcher* und *Hopkins*, Journ. of Physiol. 35, 247, 1907.

<sup>4)</sup> *Meyerhof*, Arch. f. d. ges. Physiol. 188, 114, 1921.

seines Gewichts, ein maximal arbeitender Froschmuskel 1,5 Proz. seines Gewichtes an Milchsäure. Carcinomgewebe bildet also 200mal so viel Milchsäure als ein ruhender Froschmuskel und achtmal so viel Milchsäure als ein arbeitender Froschmuskel an der Grenze seiner normalen Leistungsfähigkeit.

### 2. Lebensdauer in Ringerlösung.

Es ist wenig wahrscheinlich, daß der gewaltige Stoffumsatz der Carcinomzelle, den wir in der Ringerlösung finden, erst dann einsetzt, wenn wir das Gewebe aus seinen normalen Lebensbedingungen herausnehmen. Wir finden, daß die glykolytische Wirkung, wenn die Schnitte in zuckerhaltiger Ringerlösung gehalten werden, tagelang in unverändertem Maße anhält. Zuckerhaltige körperwarmer Ringerlösung, mit kohlenstoffhaltigem Sauerstoff durchlüftet, ist ein Medium, in dem die Carcinomzelle nicht nur Zucker spaltet, sondern lebt. Denn nehmen wir die Schnitte nach dreitägigem Aufenthalt aus der Ringerlösung heraus, so ist nicht nur die glykolytische Wirkung, sondern auch die Impfausbeute bei der Transplantation ebenso groß wie für frisch dem Körper entnommenes Material.

### 3. Abtöten durch Gefrieren, Nekrose.

Findet sich, daß eine Carcinomzelle, die lebt, glykolytisch wirkt, so läßt sich umgekehrt zeigen, daß die Carcinomzelle beim Abtöten ihre glykolytische Wirksamkeit einbüßt. Bringt man Carcinomgewebe in flüssige Luft und taut es wieder auf, so ist die glykolytische Wirksamkeit verschwunden und mit ihr, soweit unsere Erfahrungen reichen, das Leben. Denn gefrorenes und wieder aufgetautes Gewebe war nicht mehr mit Erfolg transplantabel.

Aus dem Gesagten folgt, daß nekrotisches Tumorgewebe glykolytisch unwirksam sein wird. In der Tat bildet nekrotisches Tumorgewebe keine nachweisbaren Mengen Milchsäure.

### 4. Die Wasserstoffionenkonzentration.

Wenn die glykolytische Wirksamkeit der Carcinomzelle eine integrierende Eigenschaft der Carcinomzelle ist, so ist es von Interesse, den Einfluß von Milieuänderungen zu untersuchen, wie sie im lebenden Organismus vorkommen. Wir beschränken uns auf die Wasserstoffionen-, die Bicarbonat- und die Glucosekonzentration und messen die Beeinflussung der Glykolyse, indem wir — immer unter anaeroben Bedingungen — die Konzentrationen in der Ringerlösung variieren.

Um verschiedene Wasserstoffionenkonzentrationen herzustellen, sättigen wir die Ringerlösung bei konstanter Bicarbonatkonzentration mit Gasmischungen verschiedenen Kohlenstoffgehaltes und berechnen

nach *Hasselbalch*<sup>1)</sup> die  $p_H$ -Werte. Wir finden bei einer Glucosekonzentration von 0,2 Proz., einer Bicarbonatkonzentration von  $6,2 \cdot 10^{-3}$  Molen/Liter und bei  $37,5^0$  (Protokoll 1):

Vol.-Proz. CO <sub>2</sub> . . . . .	1	2,4	4,3	15
$p_H$ . . . . .	7,83	7,45	7,20	6,66
$Q_{CO_2}^{N_2}$ . . . . .	16,3	13,5	12,0	7,3

Das Ergebnis ist in Abb. 1 graphisch dargestellt. Die Glykolyse nimmt mit wachsendem  $p_H$  zu. Denkt man sich die Kurve nach unten bis zum Schnittpunkt mit der Abszissenachse verlängert, so zeigt sich, daß in der Nähe von  $p_H = 6$  die Glykolyse verschwindet. Es sei erwähnt, daß die Glykolyse im Blute nach *Rona* und *Wilenko*<sup>2)</sup> bei  $p_H = 7,52$  ein Maximum zeigt, und unter  $p_H = 6,3$  nicht mehr nachweisbar ist. Bei kleinen Werten von  $p_H$  verhält sich also Carcinomgewebe wie Blut, bei größeren Werten von  $p_H$  anders.

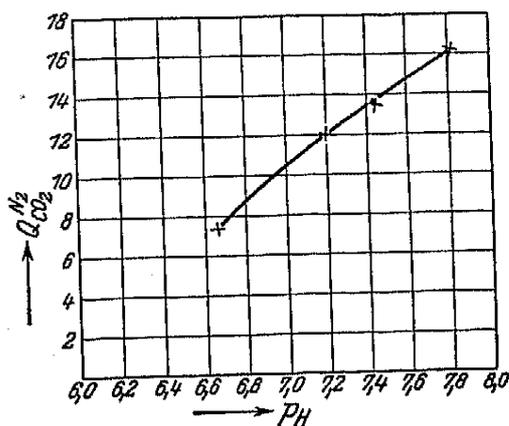


Abb. 1.

5. Die Bicarbonatkonzentration.

Läßt man die Konzentration des Bicarbonats wachsen, während man den Kohlensäuredruck konstant hält, so wächst  $p_H$  und damit die Glykolyse. Läßt man gleichzeitig den Kohlensäuredruck wachsen, so daß  $p_H$  konstant bleibt, so bleibt die Glykolyse nicht, wie man erwarten könnte, konstant, sondern wächst gleichwohl. Es gibt also eine besondere Wirkung des Bicarbonats auf die Glykolyse.

Um sie zu ermitteln, variieren wir Bicarbonatkonzentration und Kohlensäuredruck in gleichem Maße und erhalten bei fast konstantem  $p_H$  (Protokoll 2):

Vol.-Proz. CO <sub>2</sub>	Bicarbonatkonzentration Mole/Liter	$p_H$ , berechnet	$Q_{CO_2}^{N_2}$
1,0	$3,1 \cdot 10^{-3}$	7,56	13,3
2,4	$7,75 \cdot 10^{-3}$	7,54	19,0
4,3	$15,5 \cdot 10^{-3}$	7,55	25,2
15	$46,5 \cdot 10^{-3}$	7,43	26,1

Um den Einfluß des  $p_H$  vollständig zu eliminieren, rechnen wir die  $Q_{CO_2}$ -Werte mit Hilfe der Abb. 1 auf  $p_H = 7,55$  um. Es ergibt

1) *Hasselbalch*, diese Zeitschr. 78, 126, 1917.  
 2) *Rona* und *Wilenko*, ebendasselbst 62, 1, 1914.

sich das Bild der Abb. 2. Die Glykolyse wächst — bei konstantem  $p_{\text{H}}$  — mit der Konzentration des Bicarbonats. Verlängert man die Kurve nach unten bis zum Schnittpunkt mit der Abszissenachse, so sieht man, daß die Glykolyse bei der Bicarbonatkonzentration Null sehr klein ist. Dies erklärt, daß *Russel* und *Gye*<sup>1)</sup>, als sie den Kohlehydratstoffwechsel der Tumorzelle untersuchten, die Glykolyse übersahen. Denn, wie sie ausdrücklich erwähnen, benutzten sie Ringerlösung ohne Bicarbonat.

Aus dem Zusammenwirken von Wasserstoffionen und Bicarbonat ergibt sich, wie eine nähere Überlegung zeigt, eine eigentümliche Regu-

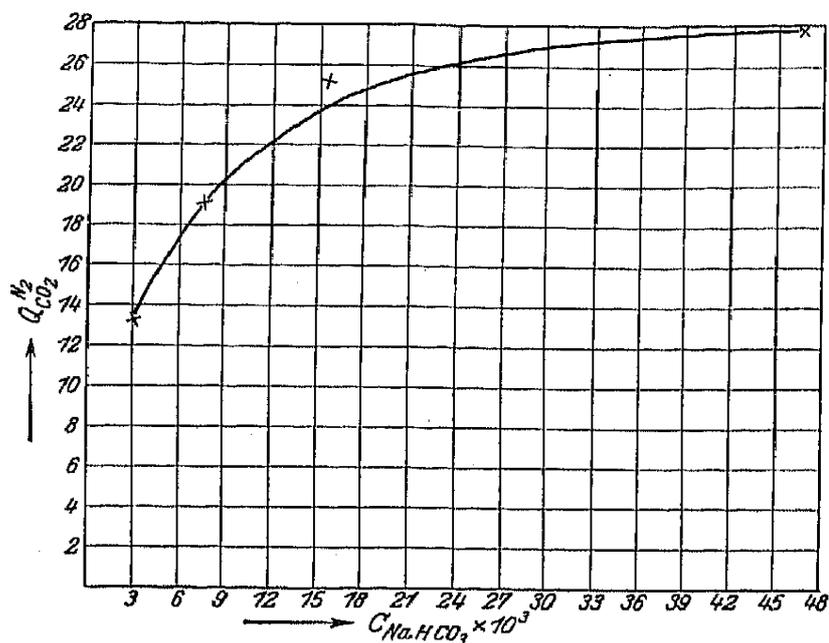


Abb. 2.

lierung des Stoffwechsels. Beim Strömen des Blutes durch die Kapillaren wird die Reaktion saurer,  $p_{\text{H}}$  sinkt von 7,51 auf 7,35. Blicke die Bicarbonatkonzentration konstant, so würde der Stoffwechsel *sinken*, und zwar nach Abb. 1 um 8 Proz. Nun wissen wir aber, daß gleichzeitig die Bicarbonatkonzentration von etwa  $9 \cdot 10^{-3}$  bis  $13 \cdot 10^{-3}$  Molen/Liter steigt. Blicke die Wasserstoffionenkonzentration konstant, so würde der Stoffwechsel *steigen*, und zwar nach Abb. 2 um etwa 10 Proz. Es kompensieren sich also beide Einflüsse weitgehend, so daß der Stoffwechsel in venösem und arteriellem Plasma der gleiche bleibt.

Wir bemerken noch, daß Bicarbonat durch andere Salze vertreten werden kann, z. B. durch Phosphat. Doch ist dieser Umstand nicht von Bedeutung mit Hinblick auf den Stoffwechsel im Plasma.

<sup>1)</sup> *Russel* und *Gye*, British Journ. of exper. Pathol. 1, Nr. 4, 1920.

6. Die Glucosekonzentration.

Wir haben die Glucosekonzentration bei konstantem  $p_H$  (7,66) und konstanter Bicarbonatkonzentration ( $2,5 \cdot 10^{-2}$ ) von 0,02 bis 0,2 Proz. variiert und folgende Glykolysewerte erhalten (Protokoll 3):

Glucosekonzentration . . .	0,02	0,067	0,2 Proz.
$Q_{CO_2}^{N_2}$ . . . . .	15	28,2	38,3

Der Versuch ist in Abb. 3 graphisch dargestellt. Man erkennt, daß die Glykolyse mit der Konzentration der Glucose wächst, um so langsamer, je größer die Glucosekonzentration. Verlängert man die Kurve nach rechts, so wird sie bei einer Glucosekonzentration, die zwischen 0,2 und 0,3 Proz. liegt, der Abszissenachse parallel, der Höchstwert der Glykolyse ist dann erreicht.

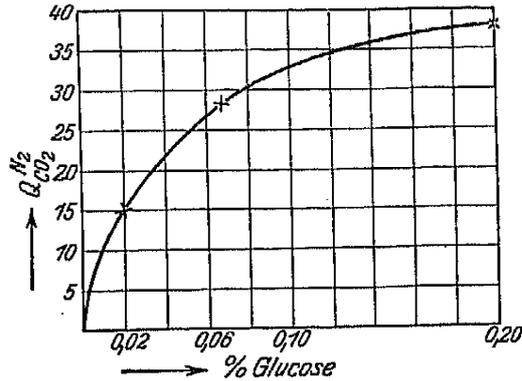


Abb. 3.

7. Einfluß der Temperatur.

Sättigt man Ringerlösung bei steigenden Temperaturen mit einem Kohlensäuregemisch von gleicher prozentischer Zusammensetzung, so sinkt mit steigender Temperatur, wegen der Abnahme der Löslichkeit, die Konzentration der Kohlensäure. Die Ringerlösung sollte also mit steigender Temperatur alkalischer werden. Dem wirkt entgegen<sup>1)</sup>, daß die Kohlensäure mit steigender Temperatur eine stärkere Säure wird, und im ganzen kommt in dem Bereich von 18 bis 38° eine Zunahme des  $p_H$  um etwa 0,1 zustande, die wir vernachlässigen.

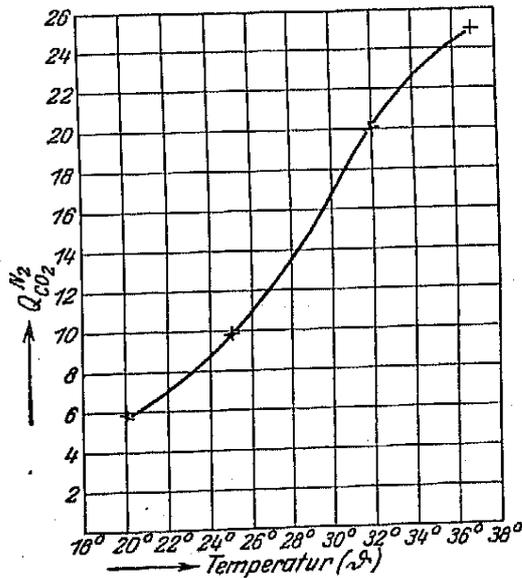


Abb. 4.

Wir haben die Glykolyse für ein und denselben Carcinomschnitt hintereinander bei 20, 25, 32, 37 und schließlich wieder bei 25° gemessen (Glucosekonzentration von 0,2 Proz., Bicarbonatkonzentration von  $2,5 \cdot 10^{-2}$ , mittleres  $p_H$  7,7) und folgende Werte erhalten (Protokoll 4):

Temperatur . . . . .	20	25	32	37	25°
$Q_{CO_2}^{N_2}$ . . . . .	5,7	9,8	20,0	25,0	9,5

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu die schöne Arbeit von Hasselbalch, diese Zeitschr. 78, 126, 1917.

Der Versuch ist in Abb. 4 graphisch dargestellt. Aus der Kurve entnehmen wir, daß die prozentische Zunahme der Glykolyse pro Grad beträgt:

	$\frac{dQ}{dT}$
bei	$Q$
20° . . . . .	10,5 Proz.
25 . . . . .	11,0 „
30 . . . . .	10,8 „
37 . . . . .	2,8 „

#### 8. Andere Kohlehydrate. $\alpha$ - und $\beta$ -Glucose.

In den bisher beschriebenen Versuchen war der Zucker der Ringerlösung eine im Gleichgewicht befindliche Mischung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucose. Wir haben uns gefragt, wie spezifisch die Zelle auf ihr natürliches Substrat eingestellt ist, und verschiedene Kohlehydrate auf ihre glykolytische Spaltbarkeit geprüft. Es zeigte sich, daß nur Hexosen angegriffen werden und von ihnen außer Glucose nur Mannose, Fructose und Galaktose. Dabei waren die Geschwindigkeiten

	$Q_{CO_2}^{N_2}$
für d-Glucose . . . . .	23,9
„ d-Mannose . . . . .	21,6
„ d-Fructose . . . . .	3,3
„ d-Galaktose . . . . .	1,3

Was die beiden Formen der Glucose, ihre  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form, anbetrifft, so haben wir einen wesentlichen Unterschied der glykolytischen Spaltbarkeit nicht gefunden. Da sich beide Formen, in Wasser gelöst,

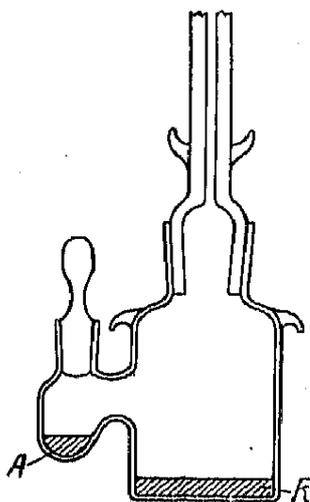


Abb. 5.

schnell ineinander umwandeln, so wurde die Glykolyse sofort nach dem Auflösen der Zucker gemessen, indem wir Gefäße von der Form der Abb. 5 benutzten. In *R* befand sich der Schnitt in zuckerfreier Ringerlösung, in *A* eine gewogene Menge des trockenen Zuckers. War Temperatur- und Druckausgleich eingetreten, so wurde der Zucker durch Neigen der Gefäße aus *A* in den Hauptraum herübergeholt, und wenige Minuten später begann die Druckmessung. Wir fanden in den ersten 10 Minuten (vgl. Protokoll 5)  $Q_{CO_2}^{N_2}$  für  $\alpha$ -Glucose gleich 15,2, für  $\beta$ -Glucose gleich 13,2, und schließen daraus, daß beide Formen der Glucose ungefähr, wenn auch nicht genau gleich schnell angegriffen werden.

#### 9. Methylglyoxal.

Nach einer Theorie von *Neuberg*<sup>1)</sup> ist die Primärreaktion der Glykolyse die Spaltung von Zucker zu Methylglyoxal, einer Substanz,

<sup>1)</sup> O. Neuberg, Über den Kohlehydratumsatz der Zelle, Oppenheimers Handb. d. Biochem. 1913.

die sich in lebendem Gewebe<sup>1)</sup> nach den Feststellungen von *Neuberg* und *Dakin* leicht zu Milchsäure umlagert. Wir haben den Traubenzucker der Ringerlösung durch eine ungefähr äquimolekulare Menge von Methylglyoxal ersetzt und gefunden, daß Carcinomgewebe — unter anaeroben Bedingungen — aus Methylglyoxal in der Zeiteinheit etwa ebensoviel Milchsäure bildet wie aus Zucker.

Doch handelt es sich hier nicht um eine besondere Eigenschaft glykolytisch wirksamer Gewebe. Lebergewebe, das glykolytisch zehnmal unwirksamer ist als Carcinomgewebe, verwandelt Methylglyoxal mit der gleichen Geschwindigkeit zu Milchsäure wie Carcinomgewebe (vgl. Protokoll 6).

#### 10. Glykolyse unter aeroben Bedingungen.

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*<sup>2)</sup> hat für den Fall des Muskels gezeigt, in welcher Weise die Wirkung der Atmung auf den Spaltungsstoffwechsel zustande kommt. Nach *Meyerhof* existiert im Muskel ein Kreislauf von der Form

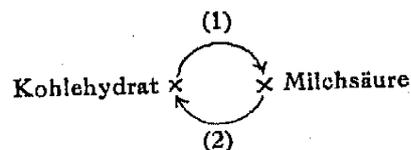


Abb. 6.

Vorgang (1), die Spaltung von Kohlehydrat zu Milchsäure, verläuft freiwillig, Vorgang (2), der Aufbau von Milchsäure zu Kohlehydrat, verlangt Zufuhr von Energie und verläuft nur bei Gegenwart von Sauerstoff, indem die Atmung die notwendige Energie liefert. Vorgang (1), die Spaltung, ist die anaerobe Phase, Vorgang (2), der Aufbau, die aerobe Phase des Kreislaufs.

Offenbar hängt die Geschwindigkeit des Vorgangs 2, da die Atmung die treibende Kraft liefert, von der Größe der Atmung ab. Eine beliebig

<sup>1)</sup> *O. Neuberg*, Über den Kohlehydratumsatz der Zelle, *Oppenheimers Handb. d. Biochem.* 1913.

<sup>2)</sup> *O. Meyerhof*, *Arch. f. d. ges. Physiol.* 185, 11, 1920; 188, 114, 1921.

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.

Die Beziehung wird gemessen durch das Verhältnis  

$$\frac{\text{zum Verschwinden gebrachte Milchsäure}}{\text{Atmung}},$$

das wir als Meyerhofquotienten<sup>1)</sup> bezeichnen wollen. *Meyerhof* findet für dieses Verhältnis die Zahlen 1 bis höchstens 2, was besagt, daß 1 Mol. veratmeten Sauerstoffs 1 bis höchstens 2 Mol. Milchsäure zum Verschwinden bringt.

Wir haben den Meyerhofquotienten für Carcinomgewebe, Milchsäurebakterien, embryonales Gewebe und eine Reihe anderer glykolytischer Gewebe bestimmt und im allgemeinen dieselben Mittelwerte wie *Meyerhof* erhalten. In der Regel bringt 1 Mol. veratmeten Sauerstoffs, gerade so wie im Muskel, 1 bis 2 Mol. Milchsäure zum Verschwinden.

Dieses Resultat ist aus zweierlei Gründen wichtig. Erstens beweist es, daß die Wirkung der Atmung auf den Spaltungsstoffwechsel in der Carcinomzelle normal ist. Zweitens macht es wahrscheinlich, daß die Erklärung, die *Meyerhof* für die Wirkung der Atmung im Falle des Muskels gefunden hat, allgemeiner gilt. Mag man diese letztere Folgerung zugeben 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 überführen<sup>2)</sup>. 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 Ge-

<sup>1)</sup> *Meyerhof* rechnet den Sauerstoffverbrauch auf „oxydierte Milchsäure“ um und dividiert die zum Verschwinden gebrachte Milchsäure durch die „oxydierte Milchsäure“. Da ein Molekül veratmeten Sauerstoffs einem drittel Molekül oxydierter Milchsäure äquivalent ist, so ist der Quotient  $\frac{\text{zum Verschwinden gebrachte Milchsäure}}{\text{oxydierte Milchsäure}}$  3mal so groß, als unser Quotient.

<sup>2)</sup> 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.

schwindigkeit der Spaltung, so wird in Sauerstoff der Spaltungstoffwechsel 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 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.

Tabelle I.

Flexner-Joblingsches Rattencarcinom.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Nr.	I	II	III	IV	V	VI
	$Q_{O_2}$ (Atmung)	$Q_{CO_2}^{O_2}$ (Glykolyse in Sauerstoff)	$Q_{CO_2}^{N_2}$ (Glykolyse in Stickstoff)	Heimung der Glykolyse durch Sauerstoff $\left(\frac{III-II}{III}\right)$ Proz.	Meyerhof- Quotient $\left(\frac{III-II}{I}\right)$	Aerobe Glykolyse Atmung $\left(\frac{II}{I}\right)$
1	— 4,5	+ 21	—	—	—	4,7
2	— 7,8	+ 28	—	—	—	3,6
3	— 11,5	+ 30	—	—	—	2,6
4	— 5,1	+ 18	—	—	—	3,6
5	— 7,5	+ 30,5	—	—	—	4,1
6	— 2,4	+ 17,7	—	—	—	7,4
7	— 4,1	+ 25,6	+ 30,8	18	1,3	5,1
8	— 3,5	+ 19	+ 26,8	29	2,2	5,4
9	— 7,5	+ 22,5	+ 34,6	35	1,6	3,0
10	— 12,8	+ 27	+ 34,5	22	0,6	2,1
11	— 11,8	+ 26	+ 34	24	0,7	2,2
12	— 10,4	+ 22,3	+ 25,2	12	0,3	2,1
13	— 2,5	+ 18,6	+ 28,3	34	3,9	7,6
14	— 9,0	+ 24	+ 30,8	21	0,73	2,7
15	— 11,5	+ 25,5	+ 33,8	25	0,72	2,2
16	— 6,7	+ 27,7	+ 37,0	25	1,4	4,2
17	— 5,5	+ 18	+ 25,6	30	1,4	3,3
18	— 8,9	+ 23,7	+ 27,3	13	0,4	2,7
19	— 4,1	+ 25,7	+ 33,8	24	2,0	6,4
Mittel:	— 7,2	+ 25	+ 31	23	1,3	3,9

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 31 cmm, in Sauerstoff 25 cmm Extrakohlensäure (vgl. Tabelle I). Obwohl in dem Tumor

jedes veratmete Sauerstoffmolekül ebenso wirksam ist wie im Muskel — der Meyerhofquotient ist in beiden Fällen gleich —, so bringt die Atmung die Glykolyse doch nicht zum Verschwinden. Die Atmung des Carcinomgewebes ist zu klein im Vergleich zu seiner glykolytischen Wirksamkeit.

### 11. Das Verhältnis $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$ .

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. Nach Tabelle I ist dieses Verhältnis, das von nun an im Mittelpunkt unserer Betrachtungen stehen wird, für das Rattencarcinom durchschnittlich 3,9, was besagt, daß der Tumor, während er 1 Mol. Sauerstoff in der Atmung aufnimmt, 3,9 Mol. 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 Mol. Milchsäure zeigt die Spaltung eines halben Moleküls Zucker an, 1 Mol. veratmeten Sauerstoffs die Oxydation eines sechstel Moleküls Zucker. Multiplizieren wir das Verhältnis  $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$  mit 3, so erhalten wir das Verhältnis  $\frac{\text{Zuckerspaltung}}{\text{Zuckeroxydation}}$ .

Dieses Verhältnis wird für unseren Tumor 12, was besagt, daß von 13 angegriffenen Zuckermolekülen eines oxydiert, der Rest gespalten wird. Der Stoffwechsel des Carcinomgewebes in Sauerstoff ist also *vorwiegend* ein Spaltungsstoffwechsel.

### 12. Die Wirkung der Blausäure auf die Glykolyse.

Wie alle Spaltungsvorgänge, ist die Glykolyse gegenüber Blausäure wenig empfindlich. n/1000 Blausäure wirkt unter anaeroben Bedingungen nicht auf die Glykolyse, während sie die Atmung der Carcinomzelle fast vollständig hemmt.

Ist nun die Wirkung des Sauerstoffs auf die Glykolyse eine Wirkung der Sauerstoffatmung, so muß die aerobe Glykolyse in Blausäure ebenso groß sein wie die anaerobe Glykolyse. Dies ist tatsächlich der Fall. Sättigen wir Carcinomgewebe mit Sauerstoff und fügen Blausäure hinzu, so steigt die Glykolyse von dem aeroben auf den anaeroben Wert (Protokoll 8).

## II. Menschliche Tumoren.

So auffallend das, was wir über den Stoffwechsel des Rattencarcinoms erfahren haben, auch ist, so wenig läßt sich zunächst über

die Bedeutung der gefundenen Tatsachen aussagen. Denn wir wissen weder, wie sich andere Tumoren, noch wie sich normale Gewebe verhalten. Die Pionierarbeiten über Glykolyse, die Arbeiten von *Embden*<sup>1)</sup> und *Levene*<sup>2)</sup> beweisen zwar, daß Lebergewebe und weiße Blutzellen glykolytisch wirken, lassen aber die Größe des glykolytischen Umsatzes im wesentlichen noch unbestimmt und unterscheiden nicht zwischen anaeroben und aeroben Bedingungen.

Wir haben, um einen Überblick über die Erscheinungen zu gewinnen, eine große Anzahl verschiedener Gewebearten in derselben Weise wie das *Fleaxnersche* Rattencarcinom untersucht, also die Atmung, die Glykolyse in Sauerstoff und die Glykolyse in Stickstoff gemessen, indem  $p_H = 7,66$ , die Bicarbonatkonzentration  $2,5 \cdot 10^{-2}$  und die Glucosekonzentration 0,2 Proz. war.

### 1. Epithelreiche menschliche Carcinome.

Will man den Stoffwechsel menschlicher Carcinome mit dem Stoffwechsel des Rattencarcinoms vergleichen, so muß man 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 beliebige menschliche Carcinome — etwa Scirrhuscarcinome mit einigen Prozenten Epithel — mit dem Rattencarcinom vergleichen, sondern muß möglichst epithelreiche Carcinome auswählen.

Wir haben das getan und im Laufe dieses Sommers in der Charité 12 geeignete Fälle zur Untersuchung erhalten, die 30 bis 80 Proz. Epithel enthielten. Die Resultate sind in Tabelle II (vgl. Protokoll 9) zusammengestellt.

Aus der Tabelle erkennen wir, daß die menschlichen Carcinome unter anaeroben Bedingungen (Spalte III) stark glykolysieren, indem sie im Mittel pro Stunde 21 cmm Extrakohlensäure bilden oder 8,4 Proz. ihres Gewichts an Milchsäure.

Gehen wir zu aeroben Bedingungen über (Spalte II), so sinkt die Glykolyse, verschwindet aber nicht, sondern bleibt zum größeren Teil bestehen. Das Verhältnis aerobe Glykolyse/Atmung ist im Mittel 3,1, der Stoffwechsel unter aeroben Bedingungen also vorwiegend ein Spaltungsstoffwechsel.

Für die Fälle 4 bis 12 der Tabelle II war es möglich, den Gehalt an Epithel in zweifarbig gefärbten Schnitten einigermaßen abzuschätzen. Nimmt man an, daß der Stoffwechsel des Bindegewebes gegen den Stoffwechsel der Krebszellen nicht in Betracht kommt —

<sup>1)</sup> *G. Embden* und *Kraus*, diese Zeitschr. 45, 1, 1912.

<sup>2)</sup> *P. A. Levene* und *Meyer*, Journ. Biol. Chem. 11, 361, 1912; *P. A. Levene*, ebendasselbst 15, 65, 1913.

Tabelle II. Epithelreiche Carcinome des Menschen.

37,5°. Ringerlösung.  $\text{CNaHCO}_3 = 2,5.10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $\text{CO}_2$ .  $p_{\text{H}} = 7,66$ .

Nr.	Sitz des Carcinoms	Histologischer Befund	Prozentgehalt an Krebszellen etwa		I $\text{CO}_2$ (Atmung)	II $\text{CO}_2$ in (Glykolyse in Sauerstoff)	III $\text{CO}_2$ in (Glykolyse in Sauerstoff)	IV Hemmung der Glykolyse durch Sauerstoff Proz.	V Meyerhof's Quotient $\left(\frac{\text{III}-\text{II}}{\text{I}}\right)$	VI Aerobe Glykolyse Atmung $\left(\frac{\text{II}}{\text{I}}\right)$	VII $\frac{\text{N}_2}{\text{CO}_2}$ kor. für 100 Proz. Krebszellen
			Proz.	Proz.							
1	Kehlkopf, Recidiv . . . . .	Plattenzellen	?	?	-3,3	+10,8	+21,2	49	3,1	3,2	?
2	Mastdarm . . . . .	Drüsenzellen	?	?	-5,2	+15,6	+27,2	43	2,2	3,0	?
3	Dickdarm (Sigm.) . . . . .	"	?	?	-7,5	+17,4	+26,7	35	1,2	2,4	?
4	Kehlkopf . . . . .	Plattenzellen	80	80	-7,5	+14,6	+19,3	24	0,63	2,0	+25
5	Haut der Ohrmuschel . . . . .	"	67	67	-3,5	+15,8	+20,9	24	1,5	4,5	+31
6	Penis . . . . .	"	50	50	-7,9	+18,8	+28,6	34	1,2	2,4	+57
7	Lupuscarcinom der Nase . . . . .	"	50	50	-3,6	+14,6	+19,4	25	1,3	4,1	+39
8	Penis . . . . .	"	35	35	-5,9	+11,9	+14,8	20	0,5	2,0	+43
9	Penis . . . . .	"	60	60	-2,0	+11,5	+18,3	37	3,4	5,9	+30
10	Haut . . . . .	Basalzellen	50	50	-7,0	+11,9	+16,8	29	0,7	1,7	+34
11	Schleimhaut des Unterkiefers . . . . .	Plattenzellen	50	50	-4,8	+10,1	+18,2	45	1,7	2,1	+36
12	Lupuscarcinom der Gesichtshaut . . . . .	"	30	30	-3,5	+12,9	+22,4	42	2,7	3,7	+75
13	Kopfhaut . . . . .	Basal-Plattenzellen	80	80	(-4,7)	(+5,1)	(+12,6)	(60)	(1,6)	(1,1)	(+16)
		Mittel:			-5,1	14	21	34	1,7	3,1	+41

was nach unseren Messungen an reinem Bindegewebe erlaubt ist<sup>1)</sup> —, so kann man die beobachteten Werte auf Epithel umrechnen und erhält die Wirkung des Epithels der Carcinome. Wir haben die anaerobe Glykolyse in dieser Weise umgerechnet und die gefundenen Zahlen in Spalte VII der Tabelle II eingetragen. Es ergibt sich als Mittelwert pro Stunde 41 cmm Extrakohlensäure, was besagt, daß das Epithel der menschlichen Carcinome pro Stunde im Mittel 16,4 Proz. seines Gewichts an Milchsäure bildet (gegenüber 12,4 Proz. für Ratten-carcinom). An dem Verhältnis aerobe Glykolyse/Atmung ändert sich natürlich durch die Umrechnung nichts, da es unabhängig ist von der absoluten Größe der Atmung und Glykolyse.

Fassen wir zusammen, so lehrt die Untersuchung der menschlichen Carcinome, daß die große anaerobe Glykolyse, die im Vergleich zu ihr zu kleine Atmung, keine besonderen Eigenschaften des Ratten-carcinoms sind, sondern allgemeine Eigenschaften des Epithels der Carcinome.

Einer besonderen Besprechung bedarf noch der Fall 13 unserer Tabelle, dessen Stoffwechselwerte wir bei der Berechnung der Mittelwerte herausgelassen und deshalb in der Tabelle eingeklammert haben. Der Fall — eine scharf abgegrenzte Geschwulst der Kopfhaut — wurde von dem Chirurgen als gutartiger Tumor operiert, erwies sich aber bei der histologischen Untersuchung als Carcinom. Bemerkenswerterweise finden wir in diesem Falle den Stoffwechseltypus gutartiger Tumoren.

### 2. Sarkome.

Wir haben *einen* brauchbaren Sarkomfall zur Untersuchung erhalten, ein Rundzellensarkom der Leistengegend mit etwa 80 Proz. Rundzellen, und fanden

$Q_{O_2}$	$Q_{CO_2}^{O_2}$	$Q_{CO_2}^{N_2}$	Meyerhof-Quotient	Aerobe Glykolyse Atmung
— 4,9	+ 15,6	+ 27,9	2,5	3,2

also im wesentlichen dieselben Verhältnisse wie für zellreiche Carcinome.

### 3. Gutartige Tumoren.

Von gutartigen menschlichen Tumoren haben wir Blasenpapillome und Nasenpolypen untersucht, erstere als Beispiele epithelialer, letztere als Beispiele bindegewebiger Tumoren. Hierbei schnitten wir die Blasenpapillome so, daß unser Versuchsmaterial fast ausschließlich aus Epithelzellen bestand.

Die Resultate sind in Tabelle III (vgl. Protokoll 10) zusammengestellt. Wir finden die anaerobe Glykolyse für das Epithel der Pa-

<sup>1)</sup> Vgl. Kapitel IV.

pillome ebenso groß wie für das Epithel der Carcinome, die anaerobe Glykolyse für das Bindegewebe der Polypen kleiner, etwa halb so groß wie für das Epithel der Papillome und Carcinome. In bezug auf die anaerobe Glykolyse — zum mindesten in bezug auf ihre Größenordnung — besteht also kein Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren.

Tabelle III.

Gutartige Tumoren des Menschen.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Nr.	Art des Gewebes	I	II	III	IV	V	VI
		$Q_{O_2}$ (Atmung)	$Q_{CO_2}$ (Glykolyse in Sauerstoff)	$Q_{N_2CO_2}$ (Glykolyse in Stickstoff)	Hemmung d. Glykolyse durch Sauerstoff Proz.	Meyerhof- Quotient $\left(\frac{III-II}{I}\right)$	Aerobe Glykolyse Atmung $\left(\frac{II}{I}\right)$
1	Blasenpapillom nahezu 100 Proz. Epithelzellen	— 9,2	+ 9,2	+ 14	34	0,5	1,0
2		— 12,3	+ 17,8	+ 36	50	1,5	1,45
3		— 18,6	+ 19,5	+ 27	27	0,4	1,04
	Mittel:	— 13	+ 16	+ 26	37	0,8	1,2
4	Nasenpolyp . .	— 5,9	+ 5,6	+ 14,6	62	1,5	0,95
5	„ . .	— 4,2	+ 5,3	+ 14,9	64	2,3	1,25
6	„ . .	— 5,4	+ 3,0	+ 13,8	78	2,0	0,54
	Mittel:	— 5,2	+ 4,6	+ 14	68	1,9	0,92

Gehen wir dagegen zu aeroben Bedingungen über, so tritt ein Unterschied auf, der unser größtes Interesse verdient. Das Verhältnis aerobe Glykolyse/Atmung ist für gutartige Tumoren nicht 3 bis 4, wie für bösartige Tumoren, sondern drei- bis viermal kleiner, rund 1. Zwar glykolysieren auch die gutartigen Tumoren, wenn wir sie mit Sauerstoff sättigen, und zwar 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 drei- bis viermal 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.

### III. Der Embryo.

Wenn sich die Ordnung des Wachstums wirklich, wie es nach dem Vergleich zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren scheint, in dem Verhältnis des Spaltungs- zum Oxydationsstoffwechsel geltend macht, so müssen die Resultate noch klarer werden, wenn wir von den

gutartigen Tumoren zu vollkommen geordnetem Wachstum, zu embryonalem Gewebe, übergehen.

Als Versuchsmaterial haben wir auf Rat von Herrn *Heinrich Poll* Hühnerembryonen in den ersten 3 bis 5 Tagen der Bebrütung gewählt. In dieser Zeit ist die Wachstumsgeschwindigkeit beträchtlich und dürfte der Größenordnung nach übereinstimmen mit der Wachstumsgeschwindigkeit junger *Flexnerscher* Rattencarcinome.

### 1. Glykolyse unter anaeroben Bedingungen.

Hühnerembryonen, mit ihren Fruchthüllen aus dem Ei herauspräpariert, sind ein ausgezeichnetes und leicht beschaffbares Material für Untersuchungen des embryonalen Stoffwechsels. Wir haben die äußeren Verhältnisse der Tumorversuche eingehalten — Temperatur, Wasserstoffionen-, Bicarbonat- und Glucosekonzentration — und den Stoffwechsel unter anaeroben wie aeroben Bedingungen gemessen.

Es ergab sich als erstes wichtiges Resultat, daß der Embryo unter anaeroben Bedingungen reichlich Milchsäure bildet. In Tabelle IV sind die Ergebnisse von sechs Versuchen zusammengestellt.  $Q_{CO_2}^{N_2}$  ist im Mittel 23, also etwa ebenso groß wie für Tumoren. Wir haben uns durch chemische Kontrollen<sup>1)</sup> überzeugt, daß auch für den Embryo Äquivalenz zwischen Zuckerspaltung und Milchsäurebildung einerseits, Bildung von Extrakohlensäure andererseits besteht, erhalten also die mittlere Milchsäurebildung in Milligrammen, indem wir 23 mit 0,004 multiplizieren. Die Rechnung ergibt 0,09 mg pro Milligramm Embryo und Stunde. Der Embryo bildet anaerob pro Stunde 9 Proz. seines Gewichtes an Milchsäure.

Tabelle IV. Hühnerembryo.

37,5<sup>o</sup>. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$  in  $N_2$ .  $p_H = 7,66$ .

Bebrütungszeit in Tagen	Gewicht des Embryos mg	$Q_{CO_2}^{N_2}$ (Glykolyse in Stickstoff)
3	0,74	+ 26,5
3	1,2	+ 18,5
3 <sup>1/2</sup>	2,0	+ 20,6
4	5,3	+ 27,8
4	2,5	+ 20,7
5	9,0	+ 18,2
	Mittel:	+ 23

<sup>1)</sup> Für die chemischen Bestimmungen verwendeten wir 30 mg Embryonen und 15 ccm Ringerlösung, und bewegten die Embryonen 2 Stunden in der Ringerlösung. Nach dieser Zeit nahmen wir sie aus der Ringerlösung heraus, entfernten Spuren von Eiweiß aus der Ringerlösung nach *Schenk* und titrierten im Schenkfiltrat den Zucker nach *Bertrand*, oder ätherten das Schenkfiltrat aus und destillierten den Ätherrückstand nach *v. Fürth-Charnas*.

## 2. Die Glykolyse unter aeroben Bedingungen.

Es ergab sich als zweites wichtiges Resultat, daß der Embryo unter aeroben Bedingungen fast keine Milchsäure bildet. Sauerstoff bringt die Milchsäure praktisch vollständig zum Verschwinden. Stellen wir die Embryowerte den Rattencarcinomwerten gegenüber, so erhalten wir folgendes Bild:

	Atmung	Aerobe Glykolyse	Anaerobe Glykolyse	Meyerhof's Quotient	Aerobe Glykolyse Atmung
Rattencarcinom .	7,2	25	31	1,3	3,9
Hühnerembryo <sup>1)</sup> .	10	1,1	20,6	2	0,1

Die anaerobe Glykolyse für Embryo ist 21, die aerobe Glykolyse 1, die Atmung 10, das Verhältnis  $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$  wird 0,1, rund 40mal kleiner als für Carcinom. Der Stoffwechsel des Embryos unter aeroben Bedingungen ist fast rein aerob.

Zusammengefaßt, zeigen die Versuche, daß die große glykolytische Wirksamkeit keine besondere Eigenschaft der Tumoren ist, sondern offenbar eine allgemeine Eigenschaft wachsenden Gewebes, daß aber ein fundamentaler Unterschied besteht zwischen Embryo und Tumoren in dem Verhältnis der Atmung zur Glykolyse. Die Atmung des Embryos reicht aus, um die Glykolyse zum Verschwinden zu bringen, die Atmung der Tumoren ist zu klein. Dies ist der Unterschied zwischen geordnetem und ungeordnetem Wachstum, den zu finden wir in der Einleitung als unsere wichtigste Aufgabe bezeichnet haben.

## 3. Umwandlung des Stoffwechselltypus.

Überlegt man, auf welche Weise wohl der Stoffwechselltypus der Tumoren aus dem Stoffwechselltypus des Embryos entstehen könnte, so sind es offenbar Störungen in dem Verhältnis der Atmung zur Glykolyse, die hier wirksam sein werden, Beschleunigungen der Glykolyse ohne entsprechende Beschleunigung der Atmung oder Hemmungen der Atmung ohne entsprechende Hemmung der Glykolyse. Wir haben mit Hinblick auf die Entstehung der Tumoren versucht, derartige Störungen zu erzeugen, und teilen hier zwei Anordnungen mit, 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 eine gut meßbare Atmung übrig bleibt, so finden wir (Protokoll 11):

<sup>1)</sup> Protokoll Nr. 11.

Atmung	Aerobe Glykolyse	Anaerobe Glykolyse	Meyerhof-Quotient	Aerobe Glykolyse Atmung
3,6	12	20,6	2,2	3,4

Ein Vergleich mit den oben mitgeteilten Normalwerten lehrt, daß die Atmung auf ein Drittel gesunken, die anaerobe Glykolyse unverändert geblieben ist. Der Meyerhofquotient ist normal geblieben. Wirkt nun auch jedes veratmete Sauerstoffmolekül wie in der blausäurefreien Ringerlösung, so werden doch zu wenig Sauerstoffmoleküle veratmet, um die Milchsäure zum Verschwinden zu bringen.

Es erscheint aerobe Milchsäure, und das Verhältnis  $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$  ist 3,4, wie für Carcinome.

Wichtiger ist unsere zweite Anordnung. Wir bringen den Embryo einige Stunden lang bei Körperwärme unter anaerobe Bedingungen, indem wir die Ringerlösung mit Stickstoff sättigen. Enthält die Ringerlösung Zucker und sorgt man durch Bewegung des Schnittes für ausreichenden Stoffaustausch, so zeigt sich, daß Sauerstoffmangel zwar die Atmung schädigt, nicht aber die Glykolyse. Bringt man also den Embryo in Sauerstoff zurück, so hat man das gewünschte Mißverhältnis zwischen Atmung und Glykolyse, die Atmung im Vergleich zur Glykolyse ist zu klein geworden und in Sauerstoff erscheint Milchsäure. Beispielsweise finden wir nach zweistündigem Sauerstoffmangel (Protokoll 11):

Atmung	Aerobe Glykolyse	Anaerobe Glykolyse	Meyerhof-Quotient	Aerobe Glykolyse Atmung
7,2	6,8	20,6	1,9	0,94

Aus dem aeroben Stoffwechselltypus des Embryos ist so der gemischte Stoffwechselltypus der Tumoren entstanden, in diesem Falle der Typus gutartiger Tumoren mit dem Wert 1 für das Verhältnis  $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$ .

Atmung

Schließlich wollen wir als drittes Beispiel, wenn auch nicht streng hierher gehörend, noch einen Versuch von Meyerhof<sup>1)</sup> erwähnen. Meyerhof zerschnitt den Muskel und fand, daß sowohl Atmung als auch Glykolyse anstiegen, jedoch nicht in gleichem Maße, sondern die Glykolyse stärker als die Atmung. Die Folge war, daß beim Übergang von anaeroben zu aeroben Bedingungen die Glykolyse nicht mehr wie im intakten Muskel verschwand, die Atmung war, wie Meyerhof sich ausdrückt, nicht mehr imstande, „der Milchsäureflut Herr zu

<sup>1)</sup> O. Meyerhof, Arch. f. d. ges. Physiol. 188, 114, 1921.

werden“. Auch hier könnte man, wenn man die Vorgänge im zerschnittenen Muskel als Stoffwechsel bezeichnen will, von einer Umwandlung des Stoffwechseltypus sprechen.

#### IV. Stationärer Zustand von Bindegewebe und Epithel.

Wenn die glykolytische Wirksamkeit eine Eigenschaft wachsender Zellen ist, so muß jedes Gewebe, ob embryonal oder erwachsen, glykolytisch wirken. Denn die Ruhe erwachsenen Gewebes ist nur eine scheinbare, in Wirklichkeit ist sie ein stationärer Zustand, in dem Wachstum und Absterben sich das Gleichgewicht halten. In der Tat findet man bei Anwendung hinreichend feiner Methoden in der Regel Glykolyse.

Von besonderem Interesse waren für uns diejenigen Gewebearten, aus denen Carcinome und Sarkome hervorgehen, Bindegewebe und Epithel. Wir haben als Beispiel für Bindegewebe Muskelfascie untersucht, als Beispiel für Epithel: Darmschleimhaut, Leber, Niere, Pankreas, Submaxillaris und Schilddrüse. Die Ergebnisse sind in Tabelle V (Protokolle 12 und 13) zusammengestellt.

Der Stoffwechsel erwachsenen Bindegewebes ist minimal. Was das Epithel anbetrifft, so fanden wir immer eine anaerobe Glykolyse, zum Zeichen, daß die Eigenschaften des embryonalen Gewebes im Laufe des Lebens nie ganz verschwinden. Doch ist die anaerobe Glykolyse für ruhendes Epithel zehnmal kleiner als für das Epithel der Tumoren. 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 Seeigeleies<sup>1)</sup>.

Die aerobe Glykolyse ist im allgemeinen kaum meßbar. Bei einer relativ großen Atmung wird so für die epithelialen Drüsen und die Schleimhaut der Wert  $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$  nahezu Null, der Stoffwechsel ist unter aeroben Bedingungen fast rein aerob.

Nach den Tumoren und dem embryonalen Gewebe haben wir so einen dritten Zustand kennengelernt, den stationären Zustand. Betrachten wir die Zustände in der Reihenfolge des natürlichen Geschehens, so steht am Anfang der embryonale Zustand mit einer großen anaeroben Glykolyse und einer auf sie abgestimmten Atmung. Es folgt im Laufe der Entwicklung der stationäre Zustand mit einer kleinen anaeroben Glykolyse. Aus ihm entwickelt sich der dritte Zu-

<sup>1)</sup> Nach O. Warburg, Arch. f. d. ges. Physiol. 160, 324, 1915 und Hoppe-Seyler 57, 1, 1908, springt die Atmung bei der Befruchtung des Seeigeleies auf das 6- bis 7fache.

Tabelle V.

Stationärer Zustand von Bindegewebe und Epithel.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Gewebe	I	II	III	IV
	$Q_{O_2}$ (Atmung)	$Q_{CO_2}^{O_2}$ (Glykolyse in Sauerstoff)	$Q_{CO_2}^{N_2}$ (Glykolyse in Stickstoff)	Aerobe Glykolyse Atmung $\left(\frac{II}{I}\right)$
Muskelfascie (Ratte) . . .	sehr klein	sehr klein	sehr klein	—
Darmschleimhaut(Ratte)	— 12,4	+ 1,6	+ 3,5	0,1
Leber „ . . . . .	— 11,6	+ 0,6	+ 3,3	0,05
Niere „ . . . . .	— 21	0	+ 3,2	0
Pankreas (Hund) . . . . .	— 3,2	0	+ 4,2	0
Pankreas (Kaninchen) . . . . .	— 4,6	0	+ 3,4	0
Submaxillaris „ . . . . .	— 4,1	0	+ 3,3	0
Thyreoidea (Ratte) . . . . .	— 13	0	+ 2,1	0

stand, die Tumoren, mit großer anaerober Glykolyse und im Vergleich zu ihr zu kleiner Atmung. Dies ist die Entwicklung der Tumoren, dargestellt von einem Beobachter, der die Tatsachen registriert und nicht nach den Zusammenhängen fragt.

#### V. Hypothese über die Entstehung der Tumoren.

Fragen wir nach den Zusammenhängen, so gehen wir zweckmäßigerweise davon aus, daß jedes Gewebe im stationären Zustande schwach glykolytisch wirksam ist. Nichts hindert uns daran, eine ungleichmäßige Verteilung der Glykolyse anzunehmen und einigen Zellen embryonale, der Hauptmenge der Zellen gar keine glykolytische Wirksamkeit zuzuschreiben. 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 tatsächlich tun, also imstande sind, die bei der Glykolyse frei werdende Energie zu benutzen und auf ihre Kosten zu wachsen. Dann wird, wenn der Sauerstoffmangel chronisch wirkt, Gewebe von der glykolytischen Wirksamkeit des embryonalen Gewebes entstehen, aber, da unter Sauerstoffmangel gewachsen, von zu kleiner Atmung, d. h. Tumorgewebe. In der Tat wissen wir aus dem Versuch mit dem Embryo, daß Sauerstoffmangel vorwiegend die Atmung schädigt.

Diese Auffassung setzt an Stelle des unbestimmten Begriffs „Reiz“ den bestimmten Begriff „Sauerstoffmangel“. Nach ihr entstehen die Tumoren nicht aus versprengten embryonalen Keimen, sondern aus den differenzierten wachsenden Zellen, die ein integrierender Bestandteil jedes lebenden Gewebes sind. Indem der Sauerstoffmangel alle Zellen, die nicht glykolysieren, abtötet, steigt zwar die glykolytische Wirksamkeit des Gewebes, als ganzes betrachtet, nicht aber die glykolytische Wirksamkeit der einzelnen übrig bleibenden Zellen.

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

#### VI. Keimepithel, Thymus, Lymphdrüsen.

Finden wir überall, wo Wachstum ist, Glykolyse, und überall, wo anormales Wachstum ist, aerobe Glykolyse, so ist es, wie wir nunmehr zeigen werden, nicht erlaubt, diese Sätze umzukehren. Es gibt Glykolyse ohne Wachstum und aerobe Glykolyse ohne anormales Wachstum.

Wir beginnen mit drei Gewebearten, die wir mit Hinblick auf ihren Stoffwechsel zu einer Gruppe zusammenfassen, Keimepithel, Thymus und lymphadenoidem Gewebe. Keimepithel und Thymus erreichen niemals den stationären Zustand, vom lymphadenoiden Gewebe wissen wir, daß es sich in einem labileren Zustande befindet als erwachsenes Bindegewebe oder Epithel. Es stimmt gut zu dem bisherigen, daß diese drei Gewebe eine größere anaerobe Glykolyse zeigen als ruhendes Bindegewebe und Epithel.

Keimepithel gewinnen wir, indem wir die Hoden von Ratten anschneiden und die Hodenschläuche aus ihren Hüllen herausdrücken. Wir wählen junge, aber schon geschlechtsreife Tiere, deren Hodenschläuche dünn genug sind (Durchmesser etwa 0,3 mm), um als solche, ohne weitere Zerteilung, für unsere Versuchsanordnung brauchbar zu sein.

Auch für die Thymusversuche benutzen wir Ratten, und zwar im Alter von 3 Wochen. Die Thymusdrüse besitzt dann ihre maximale Größe. Wir trennen das Organ in seine beiden Lappen und benutzen die intakten, nicht weiter zerteilten Lappen.

In Tabelle VI (Protokoll 14) haben wir eine Reihe von Versuchen zusammengestellt. Die Glykolyse in Stickstoff liegt zwischen 5 und 13, ist also kleiner als für embryonales Gewebe, aber größer als für stationäre Zustände. Den größten Wert zeigt die Rachenmandel eines Kindes.

Tabelle VI. Nichtstationäre Zustände.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2 Proz. Glucose. 5 Proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Gewebe	I	II	III	IV
	$Q_{O_2}$ (Atmung)	$Q_{CO_2}$ (Glykolyse in Sauerstoff)	$Q_{CO_2}^{N_2}$ (Glykolyse in Stickstoff)	Aerobe Glykolyse Atmung $\left(\frac{II}{I}\right)$
Thymus (3 Wochen alte Ratte)	— 5,8	+ 0,6	+ 8,2	0,1
Lymphdrüse (normale, Mensch) . . . . .	— 3,8	+ 2,2	+ 4,7	0,58
Rachenmandel (normale, Mensch) . . . . .	— 5,1	+ 3,4	+ 12,8	0,66
Hoden (Ratte) . . . . .	— 12,3	+ 7,2	+ 8,5	0,59

Gehen wir von anaeroben zu aeroben Bedingungen über, so verschwindet für Thymus die Glykolyse fast vollständig, dagegen nicht für die übrigen Gewebe. Keimepithel und lymphadenoides Gewebe zeigen in Sauerstoff eine kleinere, aber immer noch beträchtliche Glykolyse. Das Verhältnis  $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$  ist im Mittel 0,61. Der Stoffwechsel von Keimepithel und lymphadenoidem Gewebe<sup>1)</sup> ist unter aeroben Bedingungen nicht rein aerob, sondern gemischt anaerob-aerob. Nach der Größe des Verhältnisses  $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$  eingeordnet, stehen sie zwischen embryonalem Gewebe und gutartigen Tumoren.

Wächst lymphadenoides Gewebe über seinen normalen Umfang, so steigt gleichzeitig die glykolytische Wirksamkeit. Wir haben im Laufe dieses Sommers eine Reihe hyperplastischer Mandeln von Kindern zur Untersuchung erhalten, blasse, stark vergrößerte Organe, die keine Merkmale der Entzündung zeigten. Die Ergebnisse haben wir in Tabelle VII (Protokoll 14) zusammengestellt. Sowohl die anaerobe als auch die aerobe Glykolyse ist groß, das Verhältnis  $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$  ist 1 oder so wie für gutartige Tumoren.

### VII. Graue Gehirns substanz und Netzhaut.

Ganz aus dem Rahmen des Bisherigen heraus fällt das Verhalten der grauen Gehirns substanz und eines nervösen Endorgans, der Netzhaut. Graue Gehirns substanz besitzt dieselbe glykolytische Wirksamkeit

<sup>1)</sup> Wie sich in letzter Zeit gezeigt hat, ist die aerobe Glykolyse des Keimepithels im Serum sehr viel kleiner als in Ringerlösung. Wir halten für wahrscheinlich, daß Keimepithel und lymphadenoides Gewebe unter ihren natürlichen Lebensbedingungen aerob nicht glykolysieren.

Tabelle VII.

## Hyperplastische Mandeln.

37,5<sup>o</sup>. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2 Proz. Glucose. 5 Proz.  $C'O_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Nr.	Art des Gewebes	I	II	III	IV	V	VI
		$Q_{O_2}$ (Atmung)	$Q_{CO_2}$ (Glykolyse in Sauerstoff)	$Q_{CO_2}^{N_2}$ (Glykolyse in Stickstoff)	Hemmung d. Glykolyse durch Sauerstoff Proz.	Meyerhof's Quotient	Aerobe Glykolyse Atmung $\left(\frac{II}{I}\right)$
1	Hyperplastische Rachenmandel . .	— 8,8	+ 9,5	+ 16,4	42	0,8	1,08
2	Hyperplastische Rachenmandel . .	— 6,6	+ 4,0	+ 21,6	82	2,7	0,61
3	Hyperplastische Rachenmandel . .	— 9,7	+ 10,4	+ 13,4	22	0,3	1,04
4	Hyperplastische Gaumenmandel . .	— 14,7	+ 15,9	+ 20,4	22	0,3	1,08
5	Hyperplastische Gaumenmandel . .	— 9,4	+ 9,0	+ 17,9	50	1,0	0,95
6	Hyperplastische Gaumenmandel . .	— 6,8	+ 6,1	+ 20	70	2,1	0,89
	Mittel:	— 9,3	+ 9,2	+ 18	48	1,2	0,94

wie der Embryo, Netzhaut eine viermal größere. Netzhaut, in zuckerhaltige körperwarmer Ringerlösung gebracht, spaltet pro Stunde 35 Proz. ihres Gewichtes an Zucker zu Milchsäure.

Hier könnte man, um die Einheitlichkeit zu wahren, die Annahme machen, die Wachstumsruhe der Ganglienzellen und der Netzhaut sei in viel höherem Maße eine scheinbare als die Wachstumsruhe von Bindegewebe und Epithel. Wir wollen eine solche Annahme „ad hoc“ nicht machen, vielmehr schließen, daß der Organismus die anaerobe Spaltungsreaktion, über die er verfügt — die Spaltung von Kohlehydrat zu Milchsäure —, verschiedenen Zwecken dienstbar macht. Er verwendet sie im Muskel zur Gewinnung von mechanischer Arbeit, in der wachsenden Zelle zur Gewinnung von Substanz, er mag sie in anderen Fällen zu anderen Zwecken verwenden.

Graue Hirnrinde entnehmen wir dem Gehirn von Ratten, das sich leicht in widerstandsfähige dünne Schnitte schneiden läßt. Zur Gewinnung der Netzhaut der Ratte schneiden wir den Bulbus sofort nach dem Tode am Äquator auf, entfernen den Glaskörper und lösen die Netzhaut mit einem stumpfen Spatel von ihrer Unterlage ab. Die Präparation geschieht bei möglichst wenig Licht und in körperwarmer zuckerhaltiger Ringerlösung, die mit 5proz. Kohlensäure gesättigt ist. Das purpurn gefärbte Organ wird, ohne daß es erkaltet, in die Meßgefäße übertragen. Beim Bewegen der Meßgefäße bleiben Netzhäute von Ratten unversehrt, solche von Kaninchen werden leicht zer-

schüttelt und sind deshalb weniger brauchbar. Die Messung dauert etwa eine Stunde, nach dieser Zeit soll die purpurne Färbung erhalten sein.

Wir haben mehr als 20 Versuche mit Netzhaut ausgeführt und stets dieselbe Größenordnung der Glykolyse gefunden. Erkalte die Netzhaut zwischen Präparation und Messung, so werden die Werte etwas, aber nicht wesentlich kleiner. Durch chemische Kontrollen<sup>1)</sup> haben wir uns auch in diesem Falle überzeugt, daß Äquivalenz besteht zwischen Extrakohlensäure und Milchsäure und Extrakohlensäure und Zuckerverbrauch.

In Tabelle VIII (Protokoll 15) ist je ein Beispiel für graue Gehirnschubstanz und Netzhaut mitgeteilt. Die Glykolyse in Stickstoff ist für Gehirn 19, für Netzhaut 88 (gegen Embryo und Tumoren 20 bis 30). Sauerstoff bringt die Milchsäure in Gehirnschubstanz zum Verschwinden, nicht aber in der Netzhaut, die auch in Sauerstoff gewaltige Mengen Milchsäure bildet (pro Stunde 18 Proz. ihres Gewichtes!). Der Meyerhofquotient ist in beiden Fällen normal, das Verhältnis  $\frac{\text{aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$  für Gehirn klein, für Netzhaut groß. Die Atmung der Netzhaut ist 31 und damit größer als für irgend ein anderes von uns untersuchtes Gewebe<sup>2)</sup>.

Tabelle VIII.

Graue Gehirnschubstanz und Netzhaut.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Gewebe	I	II	III	IV	V	VI
	$Q_{O_2}$ (Atmung)	$Q_{CO_2}$ (Glykolyse in Sauerstoff)	$Q_{CO_2}^{N_2}$ (Glykolyse in Stickstoff)	Hemmung d. Glykolyse durch Sauerstoff Proz.	Meyerhof- Quotient	$\frac{\text{Aerobe Glykolyse}}{\text{Atmung}}$ $\left(\frac{II}{I}\right)$
Gehirn (graue Sub- stanz, Ratte) . .	— 10,7	+ 2,5	+ 19,1	87	1,6	0,2
Netzhaut (Ratte) .	— 30,7	+ 45	+ 88	49	1,4	1,5

<sup>1)</sup> Für die chemischen Bestimmungen verwenden wir sechs Netzhäute (Gewicht einer Ratten-Netzhaut etwa 1,5 mg) und 10 ccm Ringerlösung und verfahren sonst, wie in der Anmerkung des Kapitels III beschrieben.

<sup>2)</sup> Die Retina des Frosches, die *anaerob* stark glykolyisiert, bildet *aerob* keine Milchsäure. Wir vermuten, daß die Atmung der empfindlicheren Warmblüter-Retina bei Unterbrechung des Kreislaufs geschädigt wird, und daß die *in vitro* gefundene *aerobe* Glykolyse durch diese Schädigung bedingt ist.

Bedenkt man, wie verschiedenartig die Formelemente der Netzhaut sind, so wird man kaum annehmen können, daß alle Elemente in gleichem Maße zu dem besonderen Stoffwechsel des Organs beitragen. Rechnet man aber die glykolytische Wirkung des Organs auf einzelne seiner Teile um — etwa auf das Sinnesepithel —, so kommt man auf Werte, die inkommensurabel sind mit dem Stoffumsatz der übrigen Körperzellen.

#### VIII. Ammoniakbildung und Glykolyse.

Zum Schluß sei über einen merkwürdigen, in seiner Bedeutung noch unklaren Zusammenhang berichtet, der zwischen der glykolytischen Wirkung der Zelle und ihrer Wirkung auf stickstoffhaltige Substanzen besteht.

Bringt man Schnitte des *Plexnerschen* Rattencarcinoms in körperwarme zuckerfreie Ringerlösung, so erscheinen beträchtliche Mengen Ammoniak. Hierbei handelt es sich nicht um eine Ausspülung von Ammoniak aus dem Gewebe, sondern um eine chemische Ammoniakbildung. Denn der Temperaturkoeffizient ist groß, beim Herabgehen auf 18° ist eine Ammoniakausscheidung nicht mehr wahrnehmbar.

Sind die Bedingungen bei dem Versuch aerob und mißt man mit der Ammoniakausscheidung gleichzeitig den Sauerstoffverbrauch, so findet man, daß etwa 1 Molekül Ammoniak erscheint, wenn 8 Moleküle Sauerstoff verschwinden, ein Verhältnis, wie es bei Eiweißverbrennung zu erwarten ist.

Sind die Bedingungen anaerob, so wird die Ammoniakausscheidung zwar kleiner, hört jedoch nicht auf, sondern sinkt nur auf etwa die Hälfte. Stammt nun, wie wir annehmen, das Ammoniak aus Eiweiß, so haben wir hier einen anaeroben Zerfall von Eiweiß vor uns.

Fügt man der Ringerlösung Zucker hinzu, so wird — sowohl aerob als auch anaerob — weniger Ammoniak ausgeschieden, oft verschwindet die Ammoniakausscheidung bei Zusatz von Zucker vollständig. Zucker schützt also Eiweiß nicht nur vor der Verbrennung, sondern auch vor dem anaeroben Zerfall (vgl. Protokoll 16).

Ähnlich wie der Rattentumor verhalten sich andere Gewebe, die stark glykolytisch wirksam sind, während Gewebe, die schwach glykolytisch wirken, nur wenig Ammoniak ausscheiden. Es besteht also nicht, wie man wohl denken könnte, eine Beziehung zur Größe der *Atmung*, sondern eine Beziehung zur Größe der *Glykolyse*.

In Tabelle IX (Protokoll 16) haben wir eine Reihe von Messungen zusammengestellt. In der ersten Spalte steht die Ammoniakausscheidung pro Milligramm Gewebe und Stunde, die in zuckerfreier Ringerlösung gefunden wurde, in der zweiten Spalte die glykolytische Wirksamkeit, und man erkennt, daß der Parallelismus zwar kein vollkommener, aber doch ein sehr weitgehender ist.

Tabelle IX.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

	$\frac{\text{cmm NH}_3^1}{\text{mg Gewebe} \times \text{Stunden}}$ in Sauerstoff und zuckerfreier Ringerlösung	$\frac{\text{cmm Extrakohlensäure}}{\text{mg Gewebe} \times \text{Stunden}}$ $(Q_{CO_2}^{N_2})$ in Stickstoff und zuckerhaltiger Ringerlösung
Schilddrüse (Ratte) . . .	0	+ 2
Submaxillaris (Kaninchen)	0,03	+ 3
Leber (Ratte) . . . . .	0,07	+ 3
Pankreas (Kaninchen) . .	0,11	+ 3
Thymus (Ratte) . . . . .	0,31	+ 8
Hoden (Ratte) . . . . .	0,23	+ 8
Hühnerembryo (5 tágig)	0,56	+ 23
Rattenaroinom . . . . .	0,8 bis 1,0	+ 31
Graue Gehirns substanz (Ratte) . . . . .	1,4	+ 19
Netzhaut (Ratte) . . . . .	1,2	+ 88

Die einzige Ausnahme, die wir gefunden haben, betrifft die Niere. Niere, obwohl glykolytisch kaum wirksam, scheidet beträchtliche Mengen Ammoniak aus (0,9 cmm  $NH_3$  pro Milligramm Gewebe und Stunde), doch handelt es sich hier, wie die Bestimmung des Temperaturkoeffizienten zeigte, nicht um eine chemische Ammoniakbildung, sondern um eine Auswaschung von Ammoniak aus dem Gewebe. In Übereinstimmung hiermit ist Zucker in diesem Falle ohne Wirkung auf die Ammoniakmenge, die erscheint.

<sup>1)</sup> Die Ammoniakmenge in Kubikmillimetern Gas ausgedrückt und somit den  $Q$ -Werten direkt vergleichbar.

## IX. Protokolle.

## Protokoll 1.

Einfluß des  $p_{\text{H}}$  auf die Glykolyse. Alte Anordnung. Rattencarcinom.  
37,5°. Ringerlösung.  $C_{\text{NaHCO}_3} = 6,2 \cdot 10^{-3}$  Mole/Liter. 0,2proz. Glucose.  
 $v_G$  etwa 20 ccm.

Gasraum Vol.-Proz. . . . .	1proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>	2,4proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>	4,3proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>	15proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
$p_{\text{H}}$ nach Hasselbalch berechnet*) . . .	7,83	7,45	7,20	6,66
Volumen der Ringerlösung in ccm . . .	$v_F = 10$	$v_F = 10$	$v_F = 10$	$v_F = 10$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$k_{\text{CO}_2} = 2,11$	$k_{\text{CO}_2} = 2,13$	$k_{\text{CO}_2} = 2,21$	$k_{\text{CO}_2} = 2,21$
Schnittgewichte . . . . .	5,83 mg	10,74 mg	11,80 mg	12,70 mg
Druckänderung nach 45' . . . . .	+ 34 mm	+ 51,5 mm	+ 48,0 mm	+ 31,5 mm
$Q_{\text{CO}_2}^{\text{N}_2}$ . . . . .	16,3	13,5	12,0	7,3

\*) Hasselbalch, diese Zeitschr. 78, 126, 1917.

## Protokoll 2.

Einfluß der Bicarbonatkonzentration auf die Glykolyse. Alte Anordnung.  
Rattencarcinom. 37,5°. Ringerlösung. 0,2proz. Glucose.  $v_G$  etwa 20 ccm.

Gasraum Vol.-Proz. . . . .	1proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>	2,4proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>	4,3proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>	15proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
$C_{\text{NaHCO}_3}$ in Molen/Liter . . . . .	$3,1 \cdot 10^{-3}$	$7,75 \cdot 10^{-3}$	$15,5 \cdot 10^{-3}$	$46,5 \cdot 10^{-3}$
$p_{\text{H}}$ nach Hasselbalch berechnet . . . . .	7,56	7,54	7,55	7,43
Volumen der Ringerlösung in ccm . . .	$v_F = 10$	$v_F = 10$	$v_F = 10$	$v_F = 10$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	2,48	2,46	2,46	2,64
Schnittgewichte . . . . .	5,40 mg	4,95 mg	4,48 mg	5,72 mg
Druckänderung nach 60' . . . . .	+ 29 mm	+ 35,5 mm	+ 46 mm	+ 56,5 mm
$Q_{\text{CO}_2}^{\text{N}_2}$ . . . . .	13,3	19,0	25,2	26,1

## Protokoll 3.

Einfluß der Glucosekonzentration auf die Glykolyse. Rattencarcinom.  
37,5°. Ringerlösung.  $C_{\text{NaHCO}_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 5proz. CO<sub>2</sub>.  $p_{\text{H}} = 7,66$ .  
Neue Anordnung.

Gasraum Vol.-Proz. . . . .	5proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>	5proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>	5proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
Glucosekonzentration . . . . .	0,02 Proz.	0,067 Proz.	0,2 Proz.
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 3,0$ $v_G = 9,0$	$v_F = 3,0$ $v_G = 10,7$	$v_F = 3,0$ $v_G = 10,1$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$k_{\text{CO}_2} = 0,96$	$k_{\text{CO}_2} = 1,1$	$k_{\text{CO}_2} = 1,06$
Schnittgewichte . . . . .	2,23 mg	2,31 mg	2,08 mg
Druckänderung nach 15' . . . . .	+ 9 mm	+ 15,5 mm	+ 19 mm
„ „ 30 . . . . .	+ 17,5 „	+ 29,5 „	+ 37,5 „
$Q_{\text{CO}_2}^{\text{N}_2}$ . . . . .	15	28,2	38,3

Protokoll 4.

Einfluß der Temperatur auf die Glykolyse. Rattencarcinom. Ringerlösung.

$C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  $p_H = 7,66$ .

Neue Anordnung.

Gasraum Vol. Proz. . . . .	5proz. $CO_2$ in $N_2$ $20^{\circ}C$	5proz. $CO_2$ in $N_2$ $25^{\circ}C$	5proz. $CO_2$ in $N_2$ $32^{\circ}C$	5proz. $CO_2$ in $N_2$ $37^{\circ}C$	5proz. $CO_2$ in $N_2$ $25^{\circ}C$
Temperatur . . . . .	$v_F = 3,0$ $v_G = 10,7$				
Volumina in ccm . . . . .	$k_{CO_2} = 1,30$	$k_{CO_2} = 1,21$	$k_{CO_2} = 1,16$	$k_{CO_2} = 1,11$	$k_{CO_2} = 1,21$
Gefäßkonstant. i. qmm Schnittgewichte . . . . .	8,4 mg				
Druckänderung . . . . .	nach 60': + 36,5mm	nach 30': + 34 mm	nach 10': + 24 mm	nach 10': + 32 mm	nach 15': + 16,5mm
$Q_{CO_2}^{N_2}$ . . . . .	5,7	9,8	20,0	25,0	9,5

Protokoll 5.

$\alpha$ - und  $\beta$ -Glucose. Rattencarcinom. Besondere Anordnung, siehe Text.

$37,5^{\circ}$ . Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .

$p_H = 7,66$ .

Gasraum Vol. Proz. . . . .	5proz. $CO_2$ in $N_2$ $\alpha$ -Glucose	5proz. $CO_2$ in $N_2$ $\beta$ -Glucose
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 2,0$ $v_G = 17,0$	$v_F = 2,0$ $v_G = 17,1$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$k_{CO_2} = 1,60$	$k_{CO_2} = 1,61$
Schnittgewichte . . . . .	11,4 mg	11,0 mg
Druckänderung nach 5' . . . . .	+ 8 mm	+ 7 mm
„ „ 10' . . . . .	+ 18 „	+ 15 „
$Q_{CO_2}^{N_2}$ . . . . .	15,2	13,2

Protokoll 6.

Verwandlung von Methylglyoxal in Milchsäure durch Rattencarcinom und

Rattenleber. Alte Anordnung.  $37,5^{\circ}$ . Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ .

Ohne Zucker. 5proz.  $CO_2$ .  $p_H = 7,66$ .  $v_G$  etwa 3 ccm.

Gasraum Vol. Proz. . . . .	5proz. $CO_2$ in $N_2$ ohne Gewebe	5proz. $CO_2$ in $N_2$ Leber	5proz. $CO_2$ in $N_2$ Carcinom
Volumen der Ringerlösung in ccm . . . . .	$v_F = 0,5$	$v_F = 0,5$	$v_F = 0,5$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$k_{CO_2} = 0,37$	$k_{CO_2} = 0,39$	$k_{CO_2} = 0,34$
Methylglyoxal . . . . .	m/100	m/100	m/100
Schnittgewichte . . . . .	—	2,22 mg	1,15 mg
Druckänderung nach 30' . . . . .	+ 2,5 mm	+ 74 mm	+ 49 mm
$Q_{CO_2}^{N_2}$ . . . . .	—	24	29

## Protokoll 7.

Rattencarcinom.  $Q_{O_2}$ ,  $Q_{CO_2}^{O_2}$  und  $Q_{CO_2}^{N_2}$ .37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Gasraum . . . . .	5proz. $CO_2$ in $O_2$		5proz. $CO_2$ in $N_2$	
	Gefäß A	Gefäß B	Gefäß C	
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 3$ $v_G = 10,54$	$v_F = 8$ $v_G = 5,07$	$v_F = 3$ $v_G = 9,28$	
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$k_{O_2} = 0,93$ $k_{CO_2} = 1,09$	$K_{O_2} = 0,47$ $K_{CO_2} = 0,89$	$k_{CO_2} = 0,98$	
Versuch 18 der Tabelle I	Schnittgewichte . . . . .	3,01 mg	3,32 mg	2,35 mg
	Beobacht. Druckänderung in 15' . . . . .	$h = + 15$ mm	$H = + 15,5$ mm	$h_{CO_2} = + 17,5$ mm
	Beobacht. Druckänderung in 15' . . . . .	$h = + 15$ „	$H = + 14,0$ „	$h_{CO_2} = + 18,0$ „
	Beobacht. Druckänderung in 15' . . . . .	$h = + 16$ „	$H = + 14,5$ „	$h_{CO_2} = + 17,5$ „
		$\gamma = - 3,65$ $Q_{O_2} = - 8,9$ $Q_{CO_2}^{O_2} = + 23,7$		$Q_{CO_2}^{N_2} = + 27,3$
Versuch 19 der Tabelle I	Schnittgewichte . . . . .	1,86 mg	1,71 mg	1,81 mg
	Beobacht. Druckänderung in 15' . . . . .	$h = + 10,5$ mm	$H = + 12,0$ mm	$h_{CO_2} = + 16,0$ mm
	Beobacht. Druckänderung in 15' . . . . .	$h = + 10,0$ „	$H = + 9,0$ „	$h_{CO_2} = + 15,0$ „
	Beobacht. Druckänderung in 15' . . . . .	$h = + 11,5$ „	$H = + 11,0$ „	$h_{CO_2} = + 16,0$ „
		$\gamma = - 7,36$ $Q_{O_2} = - 4,05$ $Q_{CO_2}^{O_2} = + 25,7$		$Q_{CO_2}^{N_2} = + 33,8$

## Protokoll 8.

Rattencarcinom in Blausäure.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

	Gefäß B 10-3 n HCN 5proz. $CO_2$ in $O_2$	Gefäß A 10-3 n HCN 5proz. $CO_2$ in $O_2$	Gefäß C — 5proz. $CO_2$ in $N_2$
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8,0$ $v_G = 5,02$	$v_F = 3,0$ $v_G = 9,0$	$v_F = 3,0$ $v_G = 10,7$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$K_{O_2} = 0,46$ $K_{CO_2} = 0,89$	$k_{O_2} = 0,8$ $k_{CO_2} = 0,96$	$k_{CO_2} = 1,11$
Schnittgewichte . . . . .	7,10 mg	6,4 mg	6,82 mg
Druckänderung in 15' . . . . .	$H = + 69,5$ mm — $\gamma$ sehr groß	$h = + 60,0$ mm	$h_{CO_2} = + 52,5$ mm
	$Q_{CO_2}^{O_2} = + 36$	$Q_{CO_2}^{O_2} = + 35$	$Q_{CO_2}^{N_2} = + 34$

Protokoll 9.

Menschliche Carcinome.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Gasraum . . . . .	5 proz. $CO_2$ in $O_2$		5 proz. $CO_2$ in $N_2$	
	Gefäß B	Gefäß A	Gefäß C	
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8$ $v_G = 4,92$	$v_F = 3$ $v_G = 10,9$	$v_F = 3$ $v_G = 9,5$	
Gefäßkonstanten in qmm . .	$K_{O_2} = 0,45$ $K_{CO_2} = 0,88$	$k_{O_2} = 0,97$ $k_{CO_2} = 1,13$	$k_{CO_2} = 1,00$	
Scirrhus-Carcinom des Rectum	Schnittgewichte . . . . .	2,12 mg	3,54 mg	2,36 mg
	Beobachtete Druckänderung in 30' . . .	$H = + 7,5$ mm	$h = + 13$ mm	$h_{CO_2} = + 23,5$ mm
	Berechnet für 60' und 2,12 mg . . . . .	$H = + 15$ "	$h = + 15,6$ "	$h_{CO_2} = + 42,2$ "
		$\gamma = - 4,35$ $Q_{O_2} = - 2,6$ $Q_{CO_2}^{O_2} = + 8,7$		$Q_{CO_2}^{N_2} = + 19,9$
Kehlkopfcarcinom	Schnittgewichte . . . . .	8,76 mg	11,4 mg	12,8 mg
	Beobachtete Druckänderung in 15' . . .	$H = + 19,5$ mm	$h = + 26,5$ mm	$h_{CO_2} = + 68$ mm
	Beobachtete Druckänderung in 15' . . .	$H = + 18,5$ "	$h = + 25,5$ "	$h_{CO_2} = + 67$ "
	Berechnet für 60' und 8,76 mg . . . . .	$H = + 76$ "	$h = + 80$ "	$h_{CO_2} = + 184$ "
	$\gamma = - 4,24$ $Q_{O_2} = - 3,3$ $Q_{CO_2}^{N_2} = + 10,8$		$Q_{CO_2}^{N_2} = + 21,2$	

Protokoll 10.

Blasenpapillom, Nasenpolyp.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Gasraum . . . . .	Gefäß B	Gefäß A	Gefäß C	
	5 proz. $CO_2$ in $O_2$	5 proz. $CO_2$ in $O_2$	5 proz. $CO_2$ in $N_2$	
Gefäßvolumina in ccm . . . . .	$v_F = 8$ $v_G = 4,92$	$v_F = 3$ $v_G = 8,4$	$v_F = 3$ $v_G = 8,4$	
Gefäßkonstanten in qmm . .	$K_{O_2} = 0,45$ $K_{CO_2} = 0,88$	$k_{O_2} = 0,75$ $k_{CO_2} = 0,91$	$k_{CO_2} = 0,91$	
Blasenpapillom	Schnittgewichte . . . . .	2,03 mg	4,12 mg	2,93 mm
	Druckänderung in 15' . . .	$H = + 1$ mm	$h = + 18$ mm	$h_{CO_2} = + 21,5$ mm
	" " 15' . . .	$H = + 0,5$ "	$h = + 17$ "	$h_{CO_2} = + 21,5$ "
	" " 15' . . .	$H = + 1,5$ "	$h = + 16,5$ "	$h_{CO_2} = + 21,5$ "
	$\gamma = - 2,04$ $Q_{O_2} = - 18,6$ $Q_{CO_2}^{O_2} = + 19,5$		$Q_{CO_2}^{N_2} = + 26,7$	
Nasenpolyp	Schnittgewichte . . . . .	5,03 mg	4,27 mg	3,56 mg
	Druckänderung nach 60' . . .	$H = + 7$ mm	$h = + 20$ mm	$h_{CO_2} = + 56,8$ mm
		$\gamma = - 2,25$ $Q_{O_2} = - 4,2$ $Q_{CO_2}^{O_2} = + 5,3$		$Q_{CO_2}^{N_2} = + 14,9$

## Protokoll 11.

## Hühnerembryonen.

Die Embryonen kamen in ihren Fruchthüllen in die Ringerlösung, nach einer Bebrütungsdauer von  $3\frac{1}{2}$  Tagen. Vor Beginn des Versuchs 2 waren die Embryonen 2 Stunden in Ringerlösung,  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ , 0,2 Proz. Glucose. 5 Proz.  $CO_2$  in  $N_2$ . Sie wurden innerhalb dieser Zeit in der Lösung bewegt.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

Nr.	Gasraum . . . . .	5proz. $CO_2$ in $O_2$		5proz. $CO_2$ in $N_2$
		Gefäß B $v_F = 8$ $v_G = 5$ $K_{O_2} = 0,46$ $K_{CO_2} = 0,89$	Gefäß A $v_F = 3$ $v_G = 9$ $k_{O_2} = 0,8$ $k_{CO_2} = 0,96$	Gefäß C $v_F = 3$ $v_G = 10,1$  $k_{CO_2} = 1,06$
1	Volumina in cem . . .			
	Gefäßkonstanten i. qmm			
	Gewichte d. Embryonen	1 Embryo 2,17 mg	2 Embryonen 3,32 mg	
	Druckänderung nach 45'	$H = -14,7$ mm	$h = -2$ mm	
" " 60	$H = -20,0$ „	$h = -3$ „		
		$\gamma = -1,1$ $Q_{O_2} = -10$ $Q_{CO_2}^{O_2} = +1,1$		
	Druckänderung nach 15'	Dieselben in n/1000 HCN, 5proz. $CO_2$ in $O_2$		
" " 30	$H = +5,5$ mm	$h = +10$ mm		
	$H = +10,5$ „	$h = +19,5$ „		
		$\gamma = -4,37$ $Q_{O_2} = -3,6$ $Q_{CO_2}^{O_2} = +12$		
2	Gewichte d. Embryonen	2 Embryonen 3,52 mg	1 Embryo 2,17 mg	3 Embryonen 5,69 mg
	Druckänderung nach 30'	$H = +1$ mm	$h = +6,5$ mm	$h_{CO_2} = +59$ mm
	" " 60	$H = 0$ „	$h = +12$ „	
			$\gamma = -1,94$ $Q_{O_2} = -7,2$ $Q_{CO_2}^{O_2} = +6,8$	$Q_{CO_2}^{N_2} = +20,6$

Protokoll 12. Schilddrüse, Submaxillaris, Leber.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

	Gefäß B 5 proz. $CO_2$ in $O_2$	Gefäß A 5 proz. $CO_2$ in $O_2$	Gefäß C 5 proz. $CO_2$ in $N_2$
Gasraum . . . . .			
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8,0$ $v_G = 5,0$	$v_F = 3,0$ $v_G = 9,0$	$v_F = 3,0$ $v_G = 7,75$
Gefäßkonstanten in qmm . .	$K_{O_2} = 0,46$ $K_{CO_2} = 0,89$	$k_{O_2} = 0,8$ $k_{CO_2} = 0,96$	$k_{CO_2} = 0,85$
Schilddrüse, Ratte	Gewichte . . . . .	3,06 mg	2,80 mg
	Druckänderung nach 60'	$H = -47$ mm	$h = -12$ mm
		$\gamma = -0,87$ $Q_{O_2} = -12,9$ $Q_{CO_2}^{O_2} = 0$	$h_{CO_2} = +8$ mm $Q_{CO_2}^{N_2} = +2,1$
Submaxillar's, Kaninchen	Gewichte . . . . .	7,8 mg	7,27 mg
	Druckänderung nach 30'	$H = -20,5$ mm	$h = -7,0$ mm
	" " 60	$H = -41,5$ "	$h = -13,0$ "
		$\gamma = -0,78$ $Q_{O_2} = -4,1$ $Q_{CO_2}^{O_2} = 0$	$h_{CO_2} = +12$ mm $h_{CO_2} = +21$ " $Q_{CO_2}^{N_2} = +3,3$
	Gefäß B 5 proz. $CO_2$ in $O_2$	Gefäß A 5 proz. $CO_2$ in $O_2$	Gefäß C 5 proz. $CO_2$ in $N_2$
Gasraum . . . . .			
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8$ $v_G = 5,07$	$v_F = 3$ $v_G = 10,5$	$v_F = 3$ $v_G = 9,28$
Gefäßkonstanten in qmm . .	$K_{O_2} = 0,47$ $K_{CO_2} = 0,89$	$k_{O_2} = 0,93$ $k_{CO_2} = 1,09$	$k_{CO_2} = 0,98$
Leber, Ratte	Schnittgewichte . . . . .	4,14 mg	4,53 mg
	Druckänderung nach 60'	$H = -46,0$ mm	$h = -6,5$ mm
		$\gamma = -1,05$ $Q_{O_2} = -11,6$ $Q_{CO_2}^{O_2} = +0,6$	$h_{CO_2} = +13,5$ mm $Q_{CO_2}^{N_2} = +3,3$

Protokoll 13. Niere, Pankreas.

37,5°. Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 0,2proz. Glucose. 5proz.  $CO_2$ .  
 $p_H = 7,66$ .

	Gefäß B 5 proz. $CO_2$ in $O_2$	Gefäß A 5 proz. $CO_2$ in $O_2$	Gefäß C 5 proz. $CO_2$ in $N_2$
Gasraum . . . . .			
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8,0$ $v_G = 3,9$	$v_F = 3,0$ $v_G = 8,76$	$v_F = 3,0$ $v_G = 8,4$
Gefäßkonstanten in qmm . .	$K_{O_2} = 0,36$ $K_{CO_2} = 0,79$	$k_{O_2} = 0,78$ $k_{CO_2} = 0,94$	$k_{CO_2} = 0,90$
Niere, Ratte	Schnittgewichte . . . . .	1,61 mg	1,73 mg
	Druckänderung . . . . .	45' $H = -43,0$ mm	45' $H = -10,5$ mm
		$\gamma = -0,83$ $Q_{O_2} = -20,7$ $Q_{CO_2}^{O_2} = 0$	75' $h_{CO_2} = +9,5$ mm $Q_{CO_2}^{N_2} = +3,2$

## Protokoll 13. (Fortsetzung.)

	Gefäß B 5 proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß A 5 proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß C 5 proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
Gasraum . . . . .			
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8,0$ $v_G = 4,92$	$v_F = 3,0$ $v_G = 8,4$	$v_F = 3,0$ $v_G = 8,4$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$K_{O_2} = 0,45$ $K_{CO_2} = 0,88$	$k_{O_2} = 0,75$ $k_{CO_2} = 0,91$	$k_{CO_2} = 0,91$
Pankreas, Hund	Gewichte . . . . .	8,57 mg	8,81 mg
	Druckänderung nach 60'	$H = -32$ mm	$h = -9,3$ mm
		$\gamma = -0,90$ $Q_{O_2} = -3,2$ $Q_{CO_2}^{O_2} = 0$	6,64 mg $h_{CO_2} = +30,7$ mm $Q_{CO_2}^{N_2} = +4,2$

## Protokoll 14.

Thymus, Hoden, lymphadenoides Gewebe.

37,5°. Ringerlösung. C<sub>NaHCO<sub>3</sub></sub> = 2,5 · 10<sup>-2</sup>. 0,2proz. Glucose. 5proz. CO<sub>2</sub>.  
 $p_H = 7,66$ .

	Gefäß B 5 proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß A 5 proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß C 5 proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
Gasraum . . . . .			
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8,0$ $v_G = 5,0$	$v_F = 3,0$ $v_G = 9,0$	$v_F = 3,0$ $v_G = 7,75$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$K_{O_2} = 0,46$ $K_{CO_2} = 0,89$	$k_{O_2} = 0,8$ $k_{CO_2} = 0,96$	$k_{CO_2} = 0,85$
Hoden, Ratte (einige Monate alt)	Gewicht der Schläuche . . . . .	4,39 mg	3,49 mg
	Druckänderung nach 30'	$H = -10$ mm	$h = +9$ mm
	" " 60'	$H = -21$ "	$h = +17$ "
		$\gamma = -1,58$ $Q_{O_2} = -12,3$ $Q_{CO_2}^{O_2} = +7,2$	2,01 mg $h_{CO_2} = +10$ mm $h_{CO_2} = +20$ "
Thymus, Ratte (6 Wochen alt)	Gewichte der Lappen . . . . .	5,23 mg	3,80 mg
	Druckänderung nach 60'	$H = -28$ mm	$h = -2$ mm
		$\gamma = -1,1$ $Q_{O_2} = -5,8$ $Q_{CO_2}^{O_2} = +0,6$	$h_{CO_2} = +34$ mm $Q_{CO_2}^{N_2} = +8,2$

	Gefäß B 5 proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß A 5 proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß C 5 proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
Gasraum . . . . .			
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8,0$ $v_G = 4,92$	$v_F = 3,0$ $v_G = 10,9$	$v_F = 3,0$ $v_G = 8,4$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$K_{O_2} = 0,45$ $K_{CO_2} = 0,88$	$k_{O_2} = 0,97$ $k_{CO_2} = 1,13$	$k_{CO_2} = 0,91$
Normal. Lymphdrüse d. Mensch.	Gewichte . . . . .	5,86 mg	3,30 mg
	Druckänderung nach 60'	$H = -9,5$ mm	$h = +4,5$ mm
		$\gamma = -1,58$ $Q_{O_2} = -3,8$ $Q_{CO_2}^{O_2} = +2,2$	2,42 mg $h_{CO_2} = +13,5$ mm $Q_{CO_2}^{N_2} = +4,7$

Protokoll 14. (Fortsetzung.)

Gasraum . . . . .	Gefäß B 5proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß A 5proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß C 5proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8,0$ $v_G = 4,92$	$v_F = 3,0$ $v_G = 10,9$	$v_F = 3,0$ $v_G = 9,5$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$K_{O_2} = 0,45$ $K_{CO_2} = 0,88$	$k_{O_2} = 0,97$ $k_{CO_2} = 1,13$	$k_{CO_2} = 1,00$
Hyperplast. Rachenmandel eines Kindes	Gewichte . . . . .	3,99 mg	5,19 mg
	Druckänderung nach 30' . . . . .	$H = + 2,5$ mm	$h = + 18,5$ mm
		$\gamma = - 2,08$ $Q_{O_2} = - 8,8$ $Q_{CO_2}^{O_2} = + 9,5$	$7,57$ mg $h_{CO_2} = + 62$ mm  $Q_{CO_2}^{N_2} = + 16,4$

Protokoll 15.

Graue Gehirnsubstanz und Netzhaut.

37,5°. Ringerlösung. C<sub>Na</sub>HCO<sub>3</sub> = 2,5 · 10<sup>-2</sup>. 0,2proz. Glucose. 5proz. CO<sub>2</sub>.  
p<sub>H</sub> = 7,66.

Gasraum . . . . .	Gefäß B 5proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß A 5proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß C 5proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8$ $v_G = 5,07$	$v_F = 3$ $v_G = 10,5$	$v_F = 3$ $v_G = 9,28$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$K_{O_2} = 0,47$ $K_{CO_2} = 0,89$	$k_{O_2} = 0,93$ $k_{CO_2} = 1,09$	$k_{CO_2} = 0,98$
Schnitt an dem Großhirn der Ratte	Schnittgewichte . . . . .	3,91 mg	4,83 mg
	Druckänderung in 15' . . . . .	$H = - 7,5$ mm	$h = + 0,5$ mm
	" " 15' . . . . .	$H = - 8,0$ "	$h = + 1,0$ "
		$\gamma = - 1,23$ $Q_{O_2} = - 10,7$ $Q_{CO_2}^{O_2} = + 2,5$	$3,89$ mg $h_{CO_2} = + 19,5$ mm $h_{CO_2} = + 18,5$ "  $Q_{CO_2}^{N_2} = + 19,1$

Gasraum . . . . .	Gefäß B 5proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß A 5proz. CO <sub>2</sub> in O <sub>2</sub>	Gefäß C 5proz. CO <sub>2</sub> in N <sub>2</sub>
Volumina in ccm . . . . .	$v_F = 8,0$ $v_G = 5,0$	$v_F = 3,0$ $v_G = 9,0$	$v_F = 3,0$ $v_G = 9,0$
Gefäßkonstanten in qmm . . . . .	$K_{O_2} = 0,46$ $K_{CO_2} = 0,89$	$k_{O_2} = 0,8$ $k_{CO_2} = 0,96$	$k_{CO_2} = 0,96$
Netzhaut der Ratte	Gewicht der Netzhaut . . . . .	1,93 mg	1,58 mg
	Druckänderung . . . . .	45' $H = + 27$ mm	45' $h = + 48$ mm
		$\gamma = - 2,47$ $Q_{O_2} = - 30,7$ $Q_{CO_2}^{O_2} = + 45$	15' $h_{CO_2} = + 36$ mm  $Q_{CO_2}^{N_2} = + 87,5$

## Protokoll 16.

Ammoniakausscheidung durch Rattencarcinom und Netzhaut.  
 Ringerlösung.  $C_{NaHCO_3} = 2,5 \cdot 10^{-2}$ . 5proz.  $CO_2$ .  $p_H = 7,66$ .

	Temperatur °C	Versuchszeit Min.	5 Proz. $CO_2$ in	Glucosegehalt der Ringerlösung Proz.	Gewebegewicht mg	An die Ringerlösung abgegebene Ammoniakmenge in cem n/1000 $NH_3$	cem $NH_3$ (0 <sup>o</sup> 760 mm) mg Gewebe × Stunden
Carcinom (Ratte)	18	60	$O_2$	—	52	0	0
	37,5	60	$O_2$	—	16,5	0,6	0,81
	37,5	60	$O_2$	—	25,2	0,86	0,77
	37,5	60	$O_2$	—	23,6	1,06	1,0
	37,5	60	$O_2$	0,2	36,4	0,26	0,16
	37,5	60	$N_2$	—	31,7	0,66	0,46
	37,5	60	$N_2$	—	18,4	0,4	0,48
	37,5	60	$N_2$	—	20,4	0,46	0,51
Netzhaut (Ratte)	18	60	$O_2$	—	12	0	0
	37,5	60	$O_2$	—	22,8	1,2	1,2
	37,5	60	$O_2$	0,2	24,3	0,06	0,06
	37,5	60	$N_2$	—	12,3	0,36	0,64
	37,5	60	$N_2$	—	14,9	0,46	0,68
	37,5	60	$N_2$	0,2	15,1	0,02	0,06
	37,5	60	$N_2$	0,2	16,8	0	0

Anmerkung: Zur Bestimmung der Ammoniakausscheidung bringen wir 15 bis 30 mg Gewebe in 6 cem Ringerlösung, sättigen mit 5 Vol.-Proz. Kohlensäure in Sauerstoff oder Stickstoff und schütteln wie bei den manometrischen Messungen. Nach 1 Stunde nehmen wir die Schnitte heraus, trocknen und wägen sie und messen in der Ringerlösung das Ammoniak nach *Folin*. Wir fügen 3 Tropfen 10proz. Natriumwolframatlösung hinzu, säuern mit einigen Tropfen n Salzsäure an (Kongo) und zentrifugieren von einigen ausgeschiedenen Flocken ab. Die überstehende Flüssigkeit bringen wir in einen *Folinschen* Kolben, setzen 2 Tropfen Paraffin und 2 cem 10proz. Natriumcarbonatlösung hinzu, treiben das Ammoniak durch einen Luftstrom in eine Vorlage, die 5 cem Wasser und 5 Tropfen n Salzsäure enthält, und bestimmen den Ammoniakgehalt der Vorlage kolorimetrisch nach *Nessler*.