

# Genie und Irrtum

Der Max-Planck-Forscher Otto Heinrich Warburg, Biochemiker, Mediziner und Nobelpreisträger, wäre am 8. Oktober 125 Jahre alt geworden. Er entdeckte, dass Industrie- und Autoabgase Krebs auslösen können. Und Warburg war sich sicher, noch mehr gefunden zu haben: die eine und letzte Ursache des Krebses. Heute, 38 Jahre nach seinem Tod, ist die Warburg-Hypothese noch immer aktuell und stets eine Schlagzeile wert.

„Ich entdeckte die Quantenchemie der Photosynthese und schließlich auf medizinischem Gebiet die allgemeine und letzte Ursache des Krebses.“ So resümierte Warburg seine große wissenschaftliche Karriere. Heute gilt er als Vater der modernen Biochemie: Die Aufklärung der Photosynthese und der Zellatmung hat die Biologie ihm zu verdanken.

Aus seinen Beobachtungen in der Krebsforschung leitete der Wissenschaftler die nach ihm benannte Hypothese ab: Gesunde Körperzellen gewinnen Energie, indem sie Zucker verbrennen und dabei Sauerstoff verbrauchen. Krebszellen dagegen produzieren Energie durch Vergärung. Sie setzen Nährstoffe also ohne Sauerstoff um, und das selbst dann, wenn er zur Verfügung steht. Ein Leben ohne Sauerstoff – das sei Warburg zufolge die allgemeine und letzte Ursache des Krebses.

Auch heute noch beschäftigen sich Wissenschaftler mit dieser Vermutung. Im Jahr 2006 jubelte die BERLINER ZEITUNG: „Späte Anerkennung für einen Querdenker: Krebs ist eine Stoffwechselentgleisung, sagte Otto Heinrich Warburg bereits 1924. Nun zeigt sich, dass er vielleicht recht hatte.“ Einem Forscherteam um den Wissenschaftler Michael Ristow vom Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Jena sei es gelungen, die Warburg-Hypothese zu untermauern. Die meisten Forscher halten sie dagegen für widerlegt.

Schon als Jugendlicher hatte Otto Heinrich Warburg, geboren 1883, das Ziel, das Krebsproblem zu lösen. Aber auch die Zellatmung und Photosynthese beschäftigten den Wissenschaftler Zeit seines Lebens. Bei seiner Forschung ging Warburg anders vor als seine Kollegen: Das chemische Modell genügte ihm nicht. Er bestand auf den Nachweis am physiologischen Objekt. Dabei waren seine Versuchsobjekte, die Seeigelleier, nicht einmal als Untersuchungsobjekt der Wissenschaft anerkannt. Doch Warburg scherte sich nicht um andere Meinungen – und war erfolgreich. Denn wie sich später herausstellen sollte, eignete sich das Seeigellei als kleines und übersichtliches System sehr wohl für seine Forschungszwecke. Warburg entdeckte, dass der Sauerstoffverbrauch eines Seeigelleis nach einer Befruchtung dramatisch ansteigt. Eine Beobachtung, die ihn in der Krebsforschung später noch einmal beschäftigen sollte.



Otto Warburg in seinem Labor am Max-Planck-Institut für Zellphysiologie in Berlin-Dahlem. Das Bild stammt aus den 1960er-Jahren.

Der Wissenschaftler wies in den Eiern physiologisch wirksames Eisen nach und erkannte, dass deren Atmung bei der Zugabe von Eisen beschleunigt wird. Daraus schloss Warburg: Eisen spielt in der Zellatmung – jenem Prozess, bei dem Nahrung durch körpereigene Stoffwechselvorgänge verarbeitet und Energie gewonnen wird – eine wichtige Rolle. Später gelang es ihm, diese These zu verifizieren. Zudem entdeckte er, dass Kupfer, Eisen und Vitamine wesentlich zur Funktion von Enzymen (früher wurden sie Fermente genannt) beitragen: Warburg beschrieb die katalytische Rolle der Eisenporphyrine bei biologischen Oxidationen.

Für seine Schrift DIE ENTDECKUNG DER NATUR UND DER FUNKTION DES ATMUNGSFERMENTS erhielt er 1931 den Medizin-Nobelpreis. Schon 1927 war Warburg für seine Arbeiten über den Stoffwechsel der Krebszellen als Preisträger vorgeschlagen worden. Doch das Nobelpreiskomitee stimmte dagegen; ein Jahr zuvor hatte es den Dänen Johannes Fibiger für eine Krebstheorie ausgezeichnet: Dieser hatte das Spiropterakarzinom (eine angeblich durch Nematoden der Gattung *Spiroptera* hervorgerufene Krebserkrankung im Magen von Ratten) identifiziert und Krebs generell als Infektionskrankheit erklärt – einer der spektakulärsten und höchstprämiierten Wissenschaftsirrtrümer, wie sich später herausstellen sollte.

Als Otto Heinrich Warburg die Ehrung 1931 dann tatsächlich verliehen werden sollte, erfuhr er davon beiläufig in sei-

nem Labor. Sein Kommentar: „Höchste Zeit.“ Besonders erfreut zeigte er sich über einen Bericht in der FRANKFURTER ALLGEMEINEN ZEITUNG, in dem seine Entdeckung auch den Hausfrauen in ihren heimischen Küchen nahe gebracht wurde: „Beträufele man ein Stückchen Würfelzucker mit Blut, Pflanzenasche oder einer Eisen(II)chloridlösung aus der Apotheke, so verbrenne der Zucker bei nichtleuchtender Flamme, während er ohne die Zugabe von Eisen lediglich karamellisiert.“

Noch ein weiteres Mal wollten die Königlich-Schwedischen Akademien Warburg mit dem Nobelpreis ehren: Diesmal für den Nachweis, dass Nikotinamid und verschiedene Flavine in Koenzymen enthalten sind und als Wasserstoffüberträger bei biologischen Oxidationen wirken. Doch ein Erlass Hitlers verbot Deutschen, einen Nobelpreis anzunehmen – und traf damit auch Warburg.

Währenddessen erkannte man die Tragweite der zahlreichen Krebserkrankungen. Wissenschaftler aus aller Welt bemühten sich um die Lösung des Problems. Gesucht: ein Krebserreger als Verursacher des ganzen Übels. Immer wieder geisterten Sensationsmeldungen durch die Medien, die Ursache von Krebserkrankungen sei endgültig gefunden. Davon unbeirrt forschte Otto Warburg in seinem Labor im Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie in Berlin-Dahlem, das 1953 in die Max-Planck-Gesellschaft übernommen wurde.

Die Krebsursache in einem Erreger zu suchen, hielt Warburg für völligen Unsinn. Er war überzeugt, dass die Ursache von Krebs nicht außerhalb des Körpers liegt, sondern innerhalb – in den chemischen Reaktionen in den Zellen. Seine Vermutung: Wenn Krebszellen anfangen, ungehemmt zu wachsen, sollten sie, genau wie die mit Eisen gepöppelten Seeigelleier, mehr Sauerstoff benötigen. In dieser Annahme spiegelte sich Warburgs grundsätzlicher Forschungsansatz wider, nämlich Lebensvorgänge auf physikalische und chemische Prozesse zurückzuführen. Diese Vorstellung war in der damaligen Zeit verpönt; die meisten Wissenschaftler versuchten, Krankheiten als Infektionen zu erklären.

Entgegen Warburgs Annahme zeigten seine Experimente jedoch, dass nicht eine erhöhte Atmung, sondern eine grundsätzlich andere Art der Energieversorgung den Unterschied zwischen gewöhnlichen Zellen und Krebszellen ausmacht. „In wenigen Worten zusammengefasst ist die letzte Ursache des Krebses der Ersatz der Sauerstoffatmung der Körperzellen durch eine Gärung“, notierte der Forscher im Jahr 1924 – die Warburg-Hypothese war geboren.

Für den Wissenschaftler stand fest, dass Krankheiten verschiedene Ursachen haben, „entfernte“ und „letzte“. Er verdeutlichte dies am Beispiel der Pest: Die letzte Ursache sei hier der Pestbazillus, die entfernten Ursachen dagegen seien die Ratten und die Flöhe der Ratten, die den Pestbazillus auf den Menschen übertragen. „Was der Pestbazillus bei der Pest ist“, so Warburg, „ist die gärende Körperzelle beim Krebs.“

Der Forscher war sich bewusst, dass Krebs mehrere Ursachen haben kann – ja, dass sogar die Zeit Krebs zu erzeugen vermag. Warburg erkannte krebsregende Substanzen, setzte sich vehement für ein Tabakverbot ein und mahnte

## Berliner Zeitung, 11./12. 02. 2006

Otto Heinrich Warburg würde sich sicher freuen, wenn er wüsste, dass seine Theorie zur Krebsentstehung derzeit eine Renaissance erlebt. Nach mehr als achtzig Jahren scheint es nun an der Zeit, die Warburg Hypothese aus ihrem wissenschaftlichen Dornröschenschlaf zu erlösen. Forscher haben nämlich Hinweise darauf gefunden, dass krebsartiges Wachstum und der Energiestoffwechsel enger miteinander verflochten sind, als man bisher angenommen hatte...

dazu, die Luftverschmutzung durch Abgase einzuschränken. Doch er fand kein Gehör. Und er beteiligte sich an dem Wettlauf, ein Krebsmedikament zu finden. Noch im späten Alter glaubte er, dass der Ansatzpunkt für eine Krebstherapie in der Anaerobiose der Krebszellen zu finden sei. Seine Idee: Zusatzstoffe in der Nahrung, etwa das in Atmungsenzymen enthaltene Eisen und

bestimmte Vitamine, könnten die Zellatmung erhalten, sogar wiederherstellen und somit als Krebstherapie wirken. Doch Warburgs Suche blieb erfolglos.

Trotzdem: Seine Krebsforschung inspirierte andere Wissenschaftler und Ärzte – vor allem Alternativmediziner. Methoden wie etwa die Krebsmehrschritt- und Sauerstofftherapie sowie bestimmte Diätvorschriften wurden in Anlehnung an die Warburg-Hypothese entwickelt. Die meisten Schulmediziner und Wissenschaftler lehnen diese Verfahren jedoch ab, weil sie schon ihre Grundlage für falsch halten und es zudem keine überzeugenden Nachweise für die Wirkung gibt.

Die Anhänger dieser Therapien dagegen sehen sich durch eine im Jahr 2006 veröffentlichte Arbeit bestätigt. Sie interpretieren die Ergebnisse des Wissenschaftlers Michael Ristow von der Universität Jena als Beleg für die Warburg-Hypothese. Der Forscher veränderte Dickdarmkrebszellen so, dass sie ungewöhnlich viel Frataxin produzierten – ein Protein, das die Zellatmung übermäßig aktiviert. Diese zur Zellatmung gezwungenen Krebszellen wuchsen, Ristow zufolge, wesentlich langsamer und bildeten kleinere Tumorherde als gewöhnliche Krebszellen. Der Forscher sagt: „Auch eventuelle metabolische Ursachen für Krebserkrankungen sollten wir in der Forschung nicht aus dem Auge verlieren.“

Axel Ullrich, Direktor am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried, bewertet das anders. Der mehrfach ausgezeichnete Krebsforscher hat unter anderem erfolgreich die Grundlagen für zwei Krebsmedikamente gelegt – das Brustkrebsmedikament Herceptin und das Medikament Sutent, das bei Nierenzellkrebs sowie Tumoren im Magen-Darm-Trakt einsetzbar ist. Dass Krebszellen durch Gärung Energie gewinnen, interpretiert er vor dem Hintergrund der Molekulargenetik.

„Heute ist allgemein etabliert, dass Krebs aus Zellen entsteht, die ihre genetische Stabilität verloren haben. Das wiederum führt zur Anhäufung von chromosomalen Veränderungen und Mutationen im Genom der Zellen“, so Ullrich. „Die Veränderung des zellulären Energiestoffwechsels ist eine Folge dieser genetischen Defekte, aber ganz sicher nicht die Ursache, warum bösartige Tumore entstehen und wachsen.“

Dass Otto Heinrich Warburg mit seiner Hypothese über die Bildung von Krebs irrte, schmälert seine Leistungen für die Biochemie nicht. Und er war sich seiner Erfolge durchaus bewusst: Im Januar 1938 erschien in der TIMES ein Nachruf auf ihn – 32 Jahre zu früh. Doch nicht die Verwechslung mit einem entfernten Verwandten ärgerte Warburg. Ihn wurmte die Tatsache, dass diese Todesanzeige wichtige Ergebnisse seiner Forschungsarbeit unterschlug. Trotzdem machte er sich den Spaß, die Kondolenz persönlich entgegenzunehmen.

CHRISTINE KIRCHHOFF

FOTO: ARCHIV DER MAX-PLANCK-GESellschaft, BERLIN-DAHLEM