

Peyton Rous

Vor 101 Jahren: Peyton Rous, ein zukünftiger Nobelpreisträger, im Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt

Wenn ein Forscher oder eine Forscherin den Nobelpreis erhalten hat, so ist es üblich, wichtige Details seiner oder ihrer Biografie für das (heute auch im Internet zugängliche) Nobel-Museum festzuhalten. In der dort dargestellten Biografie des US-amerikanischen Medizin-Nobelpreisträgers und Pathologen Francis Peyton Rous (1879 bis 1970), der 1966 für die Entdeckung von Krebs-induzierenden Viren geehrt wurde, heißt es: Er hatte die Chance, im Sommer 1907 „in ein bestimmtes Hospital in Dresden zu gehen, wo die morbide Anatomie gelehrt wurde“. Näheres wurde nicht mitgeteilt, so dass es unklar blieb, welche Einrichtung mit der Bezeichnung „bestimmtes Hospital“ gemeint war. Nachforschungen haben nun ergeben, dass sich Rous vor 100 Jahren in dem von Professor Georg Schmorl (1861 bis 1932) geleiteten Pathologisch-Anatomischen Institut des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt aufgehalten hat. Rous erinnerte sich später an diese Zeit mit den Worten „Dresden in 1907! Eine exquisite Stadt in einem exquisiten Land!“.

Es wird sein damaliger Vorgesetzter gewesen sein, der den jungen Rous auf Dresden aufmerksam gemacht hat. Jedenfalls eröffnete er ihm die Möglichkeit, die Kosten für die Reise und den Aufenthalt in dieser Stadt aufzubringen. Rous hatte 1905 promoviert und war in Ann Arbor an der University of Michigan als Instruktor für Pathologie mit sehr kargem Gehalt angestellt. Sein Chef, Professor Aldred Scott Warthin (1866 bis 1931), ein ebenso weit gereister wie kunstsiniger und als Pathologe sehr erfolgreicher Mann – mit seinem Namen verbunden sind z.B. der Warthin'sche Tumor (gutartiges Adenolymphom), die Warthin-Finkeldey-Riesenzellen (bei Masern), die Warthin-Starry-Silberfärbung (auf Bakterien), aber auch die frühe Beschreibung von familiärem Krebs –, bot

Rous an, an Warthin's Stelle bei einer Sommerschule zu unterrichten, wenn er das dort zu erwartende Honorar dafür verwenden würde, intensiv die deutsche Sprache zu erlernen und für einige Monate nach Deutschland zu gehen. Rous nahm diesen Vorschlag gerne an und blieb seinem Förderer für dessen Generosität lebenslang dankbar.

Das Pathologisch-Anatomische Institut des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt bestand seit 1849 und war seit 1894 in einem großzügigen Neubau (dem heutigen Institut für Pathologie „Georg Schmorl“) untergebracht. Es war Wirkungsstätte namhafter Pathologen, darunter Albert von Zenker (1825 bis 1898), Felix Victor Birch-Hirschfeld (1842 bis 1899) und Adolf Neelsen (1854 bis 1894). Seit 1894 leitete Schmorl das Institut und verhalf der schon zuvor sehr attraktiven Einrichtung zu besonderer Ausstrahlung. Immer wieder kamen Ärzte aus vielen Ländern nach Dresden, um bei Schmorl zu arbeiten. Auch Warthin, der übrigens gut deutsch sprach, war im Sommer 1898 Gast des Instituts gewesen, wie jetzt aufgefundene Sektionsprotokolle mit seiner Unterschrift beweisen.

Eine Recherche in den Journalen des Pathologisch-Anatomischen Instituts des Krankenhauses Dresden-Friedrichstadt hat weiterhin ergeben, dass auch Rous dort im Zeitraum von Anfang Juli bis Ende August 1907 dreiundzwanzig Sektionen durchgeführt hat (siehe Abbildung). Augenscheinlich war auch er der deutschen Sprache mächtig. Es ist darüber hinaus ein Foto erhalten, das Rous und andere Ärzte zusammen mit Schmorl zeigt. Für Rous bedeutete der Aufenthalt in Dresden den Abschluss seiner Ausbildung: wenige Monate danach begann er seine außergewöhnlich erfolgreiche Laufbahn als eigenständiger Forscher.

Warthin war es auch, der für seinen Protegé nach dessen Rückkehr aus Deutschland einen Kontakt zum Rockefeller Institute for Medical Research (heute Rockefeller University) in New York City vermittelte. An diesem Institut, das damals von dem

Pathologen Simon Flexner (1863 bis 1946) geleitet wurde, hat Rous dann ab 1909 bis zu seiner Emeritierung und weitere 25 Jahre danach gearbeitet. Unter dem Einfluss von Warthin und gegen den Rat seiner Freunde begann er sich mit Krebsforschung zu befassen, die sich damals noch in den ersten Anfängen befand. So war es beispielsweise noch nie gelungen, experimentell Tumoren zu erzeugen.

Doch Rous hatte das Glück des Tüchtigen: Noch im Jahre 1909 wandte sich ein Geflügelzüchter an ihn, der bei einem seiner Hühner eine große Geschwulst in der Brust beobachtet hatte. In der Sorge, dass dies eine Gefahr für andere Hühner des Bestandes darstellen könnte, hatte der Züchter verschiedene Pathologen ohne Erfolg konsultiert. Erst Rous erkannte, dass es sich um ein Spindelzellsarkom handelte. Dieser maligne Tumor diente Rous in der Folgezeit als Modell für fundamentale Untersuchungen; er wurde deshalb später als Rous-Sarkom (klassisches Hühnersarkom) bezeichnet. Zunächst gelang ihm zum ersten Mal die Überimpfung eines Geflügeltumors auf gesunde Tiere; allerdings nur dann, wenn als Empfänger genetisch kompatible Tiere verwendet wurden. Wurde ein Homogenisat derartiger Tumoren durch Filter passiert, die weder für Zellen noch Bakterien durchlässig waren, so erzeugte das Filtrat nach Inokulation an gesunde Küken wiederum Spindelzellsarkome, die Rous als erfahrener Pathologe eindeutig identifizieren konnte. Obwohl er den Begriff Virus zur Erklärung seines Ergebnisses zunächst nicht verwendete, ließ die gewählte Versuchsanordnung keine andere Interpretation zu: erstmals war für einen „echten“ Tumor (Leukämien, bei denen es ähnliche, von Vilhelm Ellermann (1871 bis 1924) und Oluf Bang (1881 bis 1937) mitgeteilte, aber weniger aussagekräftige Ergebnisse gab, wurden damals noch nicht zu den neoplastischen Erkrankungen gezählt) gezeigt worden, dass er durch ein infektiöses Agens, wahrscheinlich ein Virus, hervorgerufen werden kann. Viren als neuartige biologische Entitäten waren in den

Sektionsprotokoll Nr. 555. 1907.

Name: ██████████ Friedrich Wilhelm Alter: 42 Stand: Cigarren-händler

Tag und Stunde des Todes: 15/VIII/07 3/9 U. der Sektion: 16/VIII/07

Klinische Diagnose: Perirethraler Abscess. Pyämie.

Sektionsdiagnose: Perirethraler Abscess. Pyämie. Thrombophlebitis in Plexus Piloicus, Mult. embol. lung. Abscess. Eitr. Pleuritis d. Multif. Colic. Pneumonia p. Bronchitis. Schlofferbrunsten. Herz, Allgemeines. Anämie.

Name des Obduzenten:
F. Pylon Rous

A. Äußere Befichtigung.

Körperbau:	Stark-kraftig
Haut:	Brau-weiß, nicht runzlig. [Für Schnitt siehe unter Geschlechtsorgan.]
Fettgewebe:	Gut entwickelt, klar-gelb, fest.
Muskeln:	Dunkel-fleisch-rot. Mäßige Tonusstärke.

B. Innere Befichtigung.

I. Kopfhöhle.

Weiche Kopfbedeckung und Schädel:	Ohne Befund.
Harte Hirnhaut, Blutleiter:	Nicht verdickt. Ohne festes Hämmel, enthalten flüssiges Blut.
Weiche Häute, Gefäße der Hirnbasis, Hirnnerven:	In v. frontaleschen Gegent ein wenig trüb u. dick. Enthalten flüssiges Blut. Wandung zart, ohne Verdickung. Brau-weiß, symmetrisch, ohne Blutung
Großhirn:	Windungen u. Furchen stark ausgebildet. Schnittfläche zeigt sehr wenig Blutpunkte, ist ähnlich an den beiden Seiten.
Gehirnhöhlen:	Nicht dilatiert. Enthalten in wenig klare Flüssigkeit. Ependym nicht infiziert.
Gehirnknoten, Hirnschenkel:	Ähnlich an den beiden Seiten.
Kleinhirn, Brücke, verl. Mark:	Keine Blutung oder Verschmelzung. Wie beiden Seiten sind ähnlich.
Rückenmark:	Nicht seciert

Auszug aus einem eigenhändig von Rous angefertigten Sektionsprotokoll (Quelle: Archiv des Instituts für Pathologie „Georg Schmorl“, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt).

Jahren 1892 bis 1898 durch Dmitri A. Ivanowski (1864 bis 1920) und Martinus W. Beijerinck (1851 bis 1931)

an ihrer Eigenschaft erkannt worden, bakterienreiche Filter unter Erhaltung der biologischen Aktivität zu

passieren. Im Jahre 1911 veröffentlichte Rous seine Ergebnisse. Es gelang ihm bald, das Agens auf der

Chorioallantoismembran der Hühner auch zu züchten. Wenig später wies er für zwei weitere distinkte Hühnersarkome ebenfalls eine Virusätiologie nach. Heute umfasst der Begriff Rous-Sarkomvirus (RSV) nicht nur die originalen Isolate von Rous, sondern zahlreiche unabhängig voneinander isolierte Hühnerviren, die Sarkome durch einen ähnlichen genetischen Mechanismus wie das originale Isolat induzieren. Das RSV war das erste bekannte Tumorstoff und der erste Vertreter der Retroviren. Zu dieser Virusfamilie zählt auch das 1983 entdeckte humane Immundefizienzvirus HIV-1.

Einer anfänglichen Euphorie über die Entdeckung von Rous folgte bald die Ernüchterung. Generell verantwortlich für die Induktion von Tumoren waren Viren offensichtlich nicht. Auch war die Virustheorie mit den zeitgenössischen Vorstellungen über die Krebsentstehung kaum in Einklang zu bringen. Zudem musste sich Rous mit dem Ausbruch des ersten Weltkrieges anderen Themen zuwenden. Die Arbeiten auf diesem Gebiet wurden erst 1933 wieder aufgenommen, nachdem Richard E. Shope (1901 bis 1966) Papillome einer bestimmten Kaninchenart zellfrei übertragen hatte. Shope überließ seinem Kollegen Rous den mutmaßlichen Virustumor für weitere Experimente. Das Modell gab Rous die Möglichkeit, viele Charakteristika der natürlichen Entwicklung von Tumoren zu studieren. Unter besonderen Bedingungen entstanden aus den Papillomen maligne Carcinome. Rous stellte fest, dass sich die Tumorbildung schrittweise vollzieht. Auf eine Phase der Tumorentstehung folgen Phasen der Promotion und Progression bis hin zum voll entwickelten, metastasierenden Tumor. Dabei kann es zu einer synergistischen Wirkung von Viren und chemischen Cancerogenen kommen. Die Begriffe „latente oder schlafende Tumorzellen“ und „Krebs als multifaktorielle Erkrankung“ führte Rous auf der Grundlage dieser Versuche damals ebenfalls ein. Der eigentliche Durchbruch der Virustheorie des Krebses geschah dann in den 1950-er Jahren.

Ludwik Gross (1904 bis 1999) in New York und Arnold Graffi (1910 bis 2006) in Berlin konnten 1951 bzw. 1954 Viren als Ursache der lymphatischen bzw. myeloischen Leukämie bei Mäusen nachweisen. Es folgten bei diversen Tierarten zahlreiche weitere Isolierungen von DNA- oder RNA-haltigen tumor erzeugenden Viren, von denen viele hervorragende Modelle der aufstrebenden Molekularbiologie wurden. Aber auch für die Humanpathologie gewannen derartige Viren an Bedeutung, darunter das Epstein-Barr-Virus, einige Typen der humanen Papillomviren oder das Hepatitis B-Virus. Heute ist davon auszugehen, dass etwa 15% der Tumoren des Menschen unter Beteiligung von Viren entstehen. In einigen Fällen waren Vakzinierungen gegen bestimmte Tumorstoffe erfolgreich und führten zu einer Senkung der Tumorzinidenz. Unter den Tumorstoffen des Menschen gehören die humanen T-Zell-Leukämieviren HTLV-1 und HTLV-2 der gleichen Virusfamilie an wie das RSV, allerdings ist bei diesen eine Vakzinierung bisher nicht möglich.

Anfang der 1960er Jahre konnte die große Bedeutung der Tumorstoffe auch von Skeptikern nicht länger bezweifelt werden. 55 Jahre nach der Entdeckung des RSV erhielt Rous den Nobelpreis und war damit der bis heute älteste Preisträger für Medizin. [Einem seiner Schwiegersöhne, dem Physiologen Alan L. Hodgkin (1914 bis 1998), war bereits drei Jahre vor Rous der Medizin-Nobelpreis zuerkannt worden.] Die Wahl des RSV als Modell für grundlegende Forschungen erwies sich dann immer wieder als Glücksfall. Für Untersuchungen, bei denen das RSV eine entscheidende Rolle gespielt hatte, erhielten in den Folgejahren mehrere Gelehrte den Medizin-Nobelpreis: Albert Claude (1899 bis 1983) in 1974 (Methoden der Zellfraktionierung; erste elektronenmikroskopische Darstellung eines Tumorstoff, des RSV), Howard M. Temin (1934 bis 1994) in 1975 (Entdeckung der Umkehrtranskriptase) sowie Michael J. Bishop (*1936) und Harold

E. Varmus (*1939), beide in 1989 (Entdeckung der Protoonkogene). Auf Einzelheiten zu diesen Untersuchungen, die insgesamt von großer Bedeutung für die Lebenswissenschaften sind, kann hier jedoch nicht eingegangen werden.

Die vielseitige Ausbildung bei Warthin und Schmorl trug dazu bei, dass Rous auch auf anderen Gebieten sehr erfolgreich forschte. Während des ersten Weltkrieges entwickelte er zusammen mit Joseph R. Turner eine Methode zur Langzeit-Konservierung von Blut mittels Citrat und Glukose (Rous-Turner-Lösung). Damit ermöglichte er Oswald H. Robertson (1886 bis 1966), dem Pionier der Transfusionsmedizin, im Jahre 1917 die Etablierung der weltweit ersten Blutbank hinter der Front in Belgien. Rous kooperierte eng mit Robertson, wie an einer Reihe von gemeinsamen Publikationen abzulesen ist. In diesen Jahren galt das Interesse von Rous außerdem den Funktionen von Leber, Gallenblase und Niere. Der Rous-Test auf Hämosiderin im Urin zum Nachweis der Hämosiderose war eines der Resultate seiner damaligen Forschungsarbeiten.

Die Würdigung von Rous wäre unvollständig, wenn nicht auch auf seine Verdienste als langjähriger (von 1922 bis 1970 !) Herausgeber des renommierten Journal of Experimental Medicine hingewiesen würde. Er verwendete viel Zeit und Energie auf diese Aufgabe. Zeitzeugen zufolge betrieb er bis ins hohe Alter das Redigieren von Manuskripten genau so akribisch wie das Experimentieren im Labor, und beides trug ebenso wie seine große Bescheidenheit zu dem außergewöhnlichen Ansehen von Rous bei. Peyton Rous war, um seine Diktion aufzunehmen, „ein exquisiter Forscher von exquisitem Rang!“

Prof. em. Dr. rer. nat. Volker Wunderlich,
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare
Medizin (MDC), Berlin-Buch;
Dr. med. Peter Kunze, ehem. Oberarzt im
Institut für Pathologie „Georg Schmorl“
Dresden-Friedrichstadt.