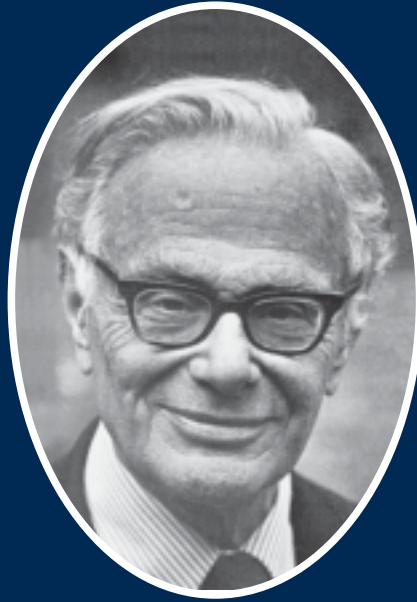


Hans Adolf Krebs
(1900–1981)
Ein genialer Biochemiker



von
Karl Decker

Herausgeber

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
Postfach 6529
79041 Freiburg
Germany

Fax: 0761/1514-321

e-mail: literaturservice@falkfoundation.de

www.falkfoundation.de

© 2006 Falk Foundation e.V.
Alle Rechte vorbehalten.

Hans Adolf Krebs
(1900–1981)
Ein genialer Biochemiker

von
Karl Decker

Verfasser:

Prof. em. Dr. Karl Decker
Institut für Biochemie
und Molekularbiologie
Hermann-Herder-Str. 7
79104 Freiburg

Danksagungen

Mein aufrichtiger Dank gilt Sir Hans Kornberg (Boston), dem Schüler und Freund von Hans Krebs, dem Medizinhistoriker der Medizinischen Fakultät Freiburg, Eduard Seidler, dem Leiter des Universitätsarchivs Freiburg, Dieter Speck und seinen Mitarbeitern, sowie den Kollegen Horst Kleinkauf (Berlin) und Hans Georg Zachau (München). Sie haben mir mit ihrem Rat und durch die Überlassung von Material bei der Abfassung des Manuskripts wertvolle Dienste geleistet.

Für die Erlaubnis, Photographien zu reproduzieren, bin ich Wolfgang Gerok, Freiburg (Abb. 29), Hans Rotta, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (Abb. 31) und der Bildstelle des Bundespresseamtes, Bonn (Abb. 32) zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Wolfgang Fritz danke ich für die fachmännische Herstellung und Bearbeitung mehrerer Photographien und Frau Christa Hertweck für die kompetente redaktionelle Bearbeitung des Manuskripts.

ISBN 3-933186-37-4

Titelbild: Hans Krebs

*(© Hans Krebs 2006, Reproduced from **Reminiscences and Reflections** by Hans Krebs [2006] by permission of Oxford University Press)*

Inhalt

Jugendjahre in Deutschland	5
Studium und erste Kontakte zur Forschung	7
Im Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie bei Warburg	12
Zwischenstation Altona	14
Freiburg und die Entdeckung des Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese	14
Die erzwungene Emigration aus Deutschland	24
Aufnahme in Cambridge	37
Neunzehn Jahre in Sheffield	39
Der Zitronensäurezyklus	41
Der Nobel-Preis	46
Die Fixierung von Kohlensäure im tierischen Organismus	49
Kriegsjahre	51
Wiederaufnahme der Beziehungen zu Deutschland	55
Oxford und der dritte Zyklus	63
Entpflichtung und letzte Arbeiten	69
Andere Interessensgebiete	70
Ehrungen	71
Kurzbiographie	73
Literaturhinweise	74

Am 22. November 1981 verstarb Sir Hans Krebs in Oxford nach kurzer Krankheit. Mit ihm ging einer der Architekten der modernen Biochemie, der Entdecker von zyklischen Prozessen im Intermediärstoffwechsel der Zellen, ein bedeutender Lehrer und ein Mensch von großer Bescheidenheit und bewundernswerter Humanität. Seine deutsche Heimat und besonders die Universität Freiburg stehen in einem zwiespältigen Verhältnis zu ihm; unsere Dankbarkeit dafür, dass er unter uns wirkte und uns auch nach dem 2. Weltkrieg nicht vergaß, wird begleitet von dem Schamgefühl ob des großen Unrechts, das ihm durch diese Universität auf Geheiß einer deutschen Regierung angetan wurde. Die Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br. verlieh Sir Hans 1955 die Ehrendoktorwürde; 1973 wurde ein neuer Laboratoriumsbau der Medizinischen Klinik dieser Universität, an der er 1932 den Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese entdeckte, nach ihm benannt und durch eine Gedenktafel gekennzeichnet. Mehr aber als durch diese äußeren Symbole kann unsere Verehrung und Zuneigung durch das lebendige Erinnern an diese hervorragende Persönlichkeit Bestand haben¹.

Jugendjahre in Deutschland

Hans Krebs erblickte das Licht der Welt am 25. August 1900 in Hildesheim, zu dieser Zeit eine Stadt von ca. 50000 Einwohnern mit mittelständischem, bürgerlichem Zuschnitt. Er liebte seine Geburtsstadt bis zu seinem Tod; in seinen 1980 veröffentlichten Memoiren pries er die Schönheit und die geschichtliche Bedeutung der Stadt und den Wohlstand seiner Bürgerschaft in warmen Worten: „Während meiner Reisen im späteren Leben sah ich viele schöne Städte, aber keine kam dem eigentümlichen Charme von Hildesheim gleich. Ich habe nie meine Liebe zu dieser Stadt verloren, wenngleich meine erzwungene Emigration meine gefühlsmäßige Bindung stark belastete“(8)*².

Krebs' Vater, Georg, ein Hals-Nasen-Ohren-Arzt, entstammte einer jüdischen Familie aus Gleiwitz (Oberschlesien). Die Vorfahren der Mutter Alma, geb. Davidson, waren seit Generationen in Hildesheim ansässig; ein Cousin von ihr war der bekannte Physikochemiker Isidor Traube. Krebs verlor seine Mutter schon 1919; sie wurde ein Opfer der damaligen Grippe-Pandemie. Er hatte eine Schwester, Elisabeth (Lisa, geb. 1895), einen Bruder, Wolfgang (geb. 1902) und später, aus der zweiten Ehe seines Vaters mit Maria Werth, eine Halbschwester Gisela (geb. 1932). Nach seiner eigenen Darstellung

¹ Das wissenschaftliche Werk Sir Hans' wurde vielfach gewürdigt (1–7); seine Autobiographie (8) vermittelt auch vielseitige persönliche Erlebnisse und Eindrücke. Diese Publikationen stellen die wichtigsten Quellen für diese Biographie dar, in der jedoch die jahrzehntelange Beziehung zu Freiburg, seiner Universität und ihrem Umfeld im Vordergrund stehen sollen.

² Die mit * gekennzeichneten Zitate wurden vom Verfasser aus dem Englischen übersetzt

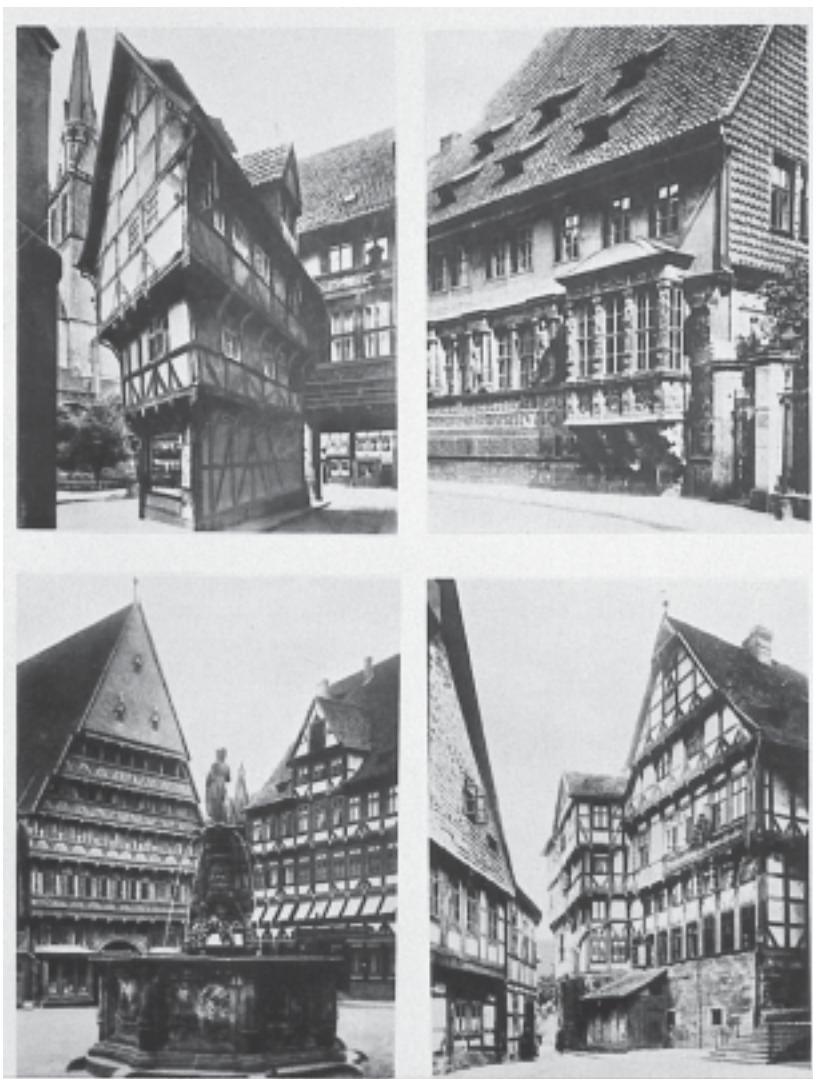


Abb. 1 Bilder von Hildesheim vor der Zerstörung 1945

lebte die Familie Krebs den typischen Stil des Bürgertums im Norddeutschen Land jener Zeit. Eine Geringschätzung materieller Werte und ein Leben in selbstgewählter Beschränkung des Lebensstils galten als notwendige Voraussetzungen für die Erlangung jener Ziele, die als würdig und wünschenswert

erachtet wurden: Selbstdisziplin, höchster Standard in charakterlicher und intellektueller Bildung, selbst auf Kosten einer Unterdrückung des Gefühlslebens. Lob wurde dem jungen Menschen sehr sparsam, Tadel großzügig gespendet. Die Beschäftigung mit den Künsten und den Schönheiten der Natur wurden als wünschenswerter Teil der intellektuellen, nicht der emotionalen Bildung und Entwicklung gefördert. So nimmt es nicht wunder, dass Krebs als ein guter Schüler den Büchern, der Musik und der Natur zugetan, aber in relativer Einsamkeit und mit vielen Selbstzweifeln aufwuchs.

Von seinen Jahren im traditionsreichen humanistischen Gymnasium („Andreanum“) blieb ihm besonders eine starke Bindung an die klassischen Kulturen durch den Latein- und Griechischunterricht. Es ist nicht untypisch, dass die Beschäftigung mit den Kernfächern des humanistischen Bildungskanons, trotz eines eklatanten Mangels an Unterricht in Chemie, Physik und Biologie, für Krebs keinen Nachteil in einem naturwissenschaftlich orientierten Studium und für ein erfolgreiches Berufsleben bedeutete. Er betonte im Gegenteil, dass die Beschäftigung mit den griechischen und römischen Zivilisationen ihm half, die Gegenwart in der rechten Perspektive zu sehen und ein tiefergehendes Verständnis für Sprachen zu gewinnen.

Die letzten Schuljahre fielen in die Zeit des ersten Weltkrieges. Krebs' Erinnerung an diese Jahre, in denen, mit den Worten von Sir Edward Gray, „in Europa die Lichter ausgingen“, zeugt von der heute kaum noch nachvollziehbaren naiven Gutgläubigkeit, welche die Jugend und der größte Teil der Nation der eigenen Sache und der herrschenden Autorität entgegenbrachte. Krebs' Schulzeit fand im September 1918 durch die Einberufung zur Armee ein vorzeitiges Ende. Nach dem erfolgreichen Bestehen eines „Notabiturs“ kam er als Rekrut in ein Nachrichtenregiment. Doch schon 2 Monate später endete diese militärische „Karriere“ im Chaos der Revolution.

Studium und erste Kontakte zur Forschung

Nach Hause zurückgekehrt, nahm Hans Krebs noch im Wintersemester 1918/19 das Medizinstudium in Göttingen auf. Bemerkenswert ist die Motivation, die ihn diesen Beruf anstreben ließ; sie lässt erkennen, dass er – bewusst oder unbewusst – die ärztliche Tätigkeit aus der Sicht des Patienten, nicht des handelnden Fachmanns sah. Einerseits war es natürlich das Beispiel des Vaters und das Erlebnis dankbarer Patienten; er selbst aber erinnerte sich des tiefen Eindrucks, den eine Stelle aus Homers „Ilias“ auf ihn machte. Dort wird beschrieben, wie die griechischen Soldaten den Nestor drängten, einen verwundeten Feldarzt in Sicherheit zu bringen, da ein Arzt nicht *ein* Leben, sondern ein Leben *für viele* sei. Der vorklinische Unterricht in Göttingen war durch die Persönlichkeiten von Adolf Windaus (Chemie) und Robert Pohl (Physik) geprägt; daneben folgte Krebs seinen botanischen Interessen durch Wochenend-Exkursionen mit dem Botaniker Albert Peter. Dennoch scheint

Göttingen in erster Linie der Nähe des Heimatortes Hildesheim wegen als Studienort gewählt worden zu sein. Mit der Verbesserung der Verkehrssituation und der allgemeinen Lebensbedingungen folgte auch Krebs der damals noch gepflegten Tradition des mehrfachen Wechsels der Universität.

Nach dem Ende des Sommersemesters 1919 ging Hans Krebs nach Freiburg im Breisgau und immatrikulierte sich in der Medizinischen Fakultät der dortigen Albert-Ludwigs-Universität, deren hohes akademisches Ansehen ihn anzog. Aber auch die schöne Umgebung und der nahe Schwarzwald mit den Möglichkeiten zu Wander- und Radtouren, sowie zum winterlichen Skisport waren eine große Attraktion für den naturverbundenen Studenten. In den Freiburger Jahren, in denen er in der Wölfflinstrasse 14 wohnte, entstand auch die lebenslange enge Freundschaft mit Hermann Blaschko (2).

Die Gewohnheit einiger Professoren, in den Vorlesungen auch auf eigene Forschungen hinzuweisen, erregte in Krebs den dringenden Wunsch, selbst wissenschaftliche Untersuchungen durchzuführen. Er wandte sich deshalb schon in seinem 4. Semester (Sommer 1920) an den Professor für Anatomie, Eugen Fischer, mit der Bitte, an Forschungsarbeiten des Instituts teilnehmen zu dürfen. Wilhelm v. Möllendorff, der 1927 die Nachfolge Fischers als Ordinarius für Anatomie antreten und 1932 auch Rektor der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg werden sollte (s. S. 33), damals aber noch Oberassistent am Anatomischen Institut war, nahm Krebs als unbezahlte Hilfskraft an. Als solche musste Krebs zwar im Wintersemester 1919/20 als studentischer Demonstrator im Embryologiekurs fungieren, durfte hauptsächlich aber an Arbeiten über eine Theorie der histologischen Färbung partizipieren, welche die physikalisch-chemischen Grundlagen der Selektivität von Gewebefärbungen liefern sollten. Diese Mitarbeit brachte ihm die erste, selbständige Veröffentlichung ein (9) (Abb. 2). Bemerkenswert für den Publikationsstil der Zwanzigerjahre ist nicht nur die Tatsache, dass ein Student alleine als Autor auftreten durfte, sondern auch der Tenor seiner Danksagung: „Am Schluß dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Fischer dafür, daß ich im hiesigen Institut arbeiten durfte, und Herrn Prof. Dr. von Möllendorff für die Anregung zu dieser Arbeit und für die unermüdliche Hilfe, die er ihr stets in höchstem Maße zuteil werden ließ“.

Diese Arbeit bildete auch den Gegenstand seiner gleichnamigen Doktorarbeit. Da eine Promotion erst nach erfolgreichem Abschluss des Studiums möglich ist, sein Doktorvater, v. Möllendorff, aber inzwischen Rufen nach Hamburg (1922) und Kiel (1923) gefolgt war, absolvierte Krebs erst am 7. August 1925 das Dissertationskolloquium und wurde 1926 in Hamburg zum Dr. med. promoviert.

Über diesen publizistischen Anfangserfolg hinaus hatte die Tätigkeit bei v. Möllendorff einen tiefen und bleibenden Eindruck auf den jungen Medizinstudenten hinterlassen: Er erkannte die Bedeutung der Chemie und der Physikalischen Chemie für das Verständnis biologischer Probleme. Diese

ARCHIV FÜR MIKROSKOPISCHE ANATOMIE

HERAUSGEGEBEN VON
OSKAR HERTWIG †
IN BERLIN

SECHSUNDNEUNZIGSTER BAND, I. UND 2. HEFT



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1923

Die Färbung des Skelettmuskels mit Anilinfarbstoffen.

Von

H. A. Krebs.

1. Technik. Das Material stammt von einer 27 Tage alten weißen Maus. Färbung: Sublimat-Farnol (Sabl. konz. 100/0 Fern. 10/3), Einbettung: Zehlein-Paraffin nach J o r d a n, Schnittstärke: 5 μ . Die Schnitte werden mit Eiweiß-Glycerin aufgeklebt. Verwendet wurden Muskeln vom Rücken und der vorderen und hinteren Extremität.

Bei der Färbung wurde im allgemeinen — Ausnahmen sind stets im Text mit näheren Angaben erwähnt — so verfahren, daß die Schnitte 24 Stunden in die betreffende Farblösung gestellt, darauf mit Filterpapier möglichst wasserfrei gespült und schließlich an der Luft vollständig getrocknet wurden. Dann Xylol, Kanadabalsam.

Die Entwässerung in Alkohol wurde deshalb vermieden, weil der Alkohol das mikroskopische Bild, wie es ursprünglich gleich nach der Färbung ist, durch seine entfärbende Wirkung ganz außerordentlich beeinflusst, und da diese Wirkung auf verschiedene Farbstoffe verschieden ist, so sind mit Alkohol entwässerte Präparate zu Vergleichen nicht zu gebrauchen. Man könnte vielleicht einwenden, daß man solche Präparate, die noch ihren ganzen „überschüssigen“ Farbstoff enthalten, nicht als gefärbt bezeichnen dürfte, daß es sich etwa nur um eine Durchtränkung des Gewebes mit dem Farbstoff handelte. Doch wird dieser Einwand durch die Tatsache entkräftet, daß man mit geeigneten Differenzierungsmitteln jeden Farbstoff aus einem Präparate wieder v o l l k o m m e n entfernen kann. Man kann demnach keine Grenze ziehen, welche einen Teil des Farbstoffes als „überschüssig“ von einem andern trennt, und man hat nicht das Recht, etwa gerade die Präparate, die nach Alkoholbehandlung noch gefärbt erscheinen, als „echt“ gefärbt zu betrachten.

Abb. 2 Die erste Publikation von Hans Krebs
Montage des Hefttitels und der 1. Seite der Arbeit

Erfahrung erwies sich als richtungsweisend für seine späteren wissenschaftlichen Interessen mit dem Schwerpunkt Biochemie. Dazu trug auch der Inhaber des Lehrstuhls für Physiologische Chemie, Franz Knoop, in entscheidender Weise bei. Knoop hatte schon 1904 entdeckt, dass die Fettsäuren im Körper durch eine als β -Oxidation bezeichnete Reaktionsfolge abgebaut werden. Durch ihn wurde Krebs' Interesse am Intermediärstoffwechsel der Zelle erweckt, einem Gebiet, das sein ganzes wissenschaftliches Leben formte und ihm die größten Erfolge bescherte. Jahre später, 1929, würde er Knoop bei einer gemeinsamen Schiffsreise, auf dem Heimweg von einem Kongress in Boston, und wiederum (1932) bei einem kurzen gemeinsamen Aufenthalt in Forte dei Marmi näher kennen und schätzen lernen.

Durch Knoop lernte Krebs aber auch eine sehr praktische Seite des akademischen Forscherlebens kennen: Dessen Werdegang machte ihm deutlich,



Abb. 3 Hans Krebs als Student ca. 1922

dass man an einer Universität im Allgemeinen nicht für Grundlagenforschung, sondern nur für Unterricht, Selbstverwaltung und ev. Krankenversorgung bezahlt wurde. Forschung galt als Privileg, dem man sich in seiner „Freizeit“ und mit eigenen Mitteln in den Einrichtungen der Universität widmen durfte. Die Bedeutung unbezahlter Doktoranden und Hilfskräfte für die Forschungen in dieser Zeit wird hierbei deutlich. Andererseits sprechen die großen Erfolge, welche gerade die arbeitsintensive Naturforschung an deutschen Universitäten in jener Zeit erzielte, für eine große Opferbereitschaft der Wissenschaftler.

Nach bestandenerm Physikum verbrachte Krebs auch noch das Wintersemester 1921/22 in Freiburg, um die Vorlesung von Ludwig Aschoff in Pathologie zu hören. Dann führte ihn seine akademische Wanderschaft an die Universität München, wo der hervorragende Ruf des Münchener Universitätsklinikums (u. a. des Internisten Friedrich v. Müller, des Chirurgen Ferdinand Sauerbruch und des Psychiaters Emil Kraepelin), aber auch das breitgefächerte, berühmte Kulturleben dieser Stadt und nicht zuletzt die Nähe der Bayerischen Alpen eine große Anziehungskraft auf ihn ausübten. Mit einer einsemestrigen Unterbrechung in Berlin (Wintersemester 1922/23) vollendete Krebs seine klinische Ausbildung in München mit dem Staatsexamen im Dezember 1923. In diese Zeit fiel die Inflation der deutschen Währung mit ihrem Maximum von 4.2×10^{12} Mark/US\$ Ende November 1923. Die Probleme der Studenten, die ihren Lebensunterhalt aus eigenen (meist familiären) Mitteln bestreiten mussten, waren gewaltig. Krebs erwähnte, dass er von seinem mütterlichen Erbe (2000 Mark) gerade noch rechtzeitig (!) ein philosophisches Buch („Die Philosophie des Als Ob“ von Hans Vaihinger) kaufen konnte.

Während der klinischen Ausbildung vertiefte sich Krebs' Interesse an der wissenschaftlichen Medizin soweit, dass er das vorgeschriebene praktische Jahr unbedingt in einer Klinik für Innere Medizin absolvieren wollte. Sein Wunsch, dies in Berlin zu tun, das ihn sowohl wegen des Renommées seiner Universität als auch wegen des attraktiven kulturellen Lebens (der „Goldenen Zwanzigerjahre Berlins“) anzog, erwies sich als schwierig zu verwirklichen. Es gelang ihm schließlich, an der Dritten Medizinischen Klinik (Direktor Geheimrat Alfred Goldscheider) eine unbezahlte Stelle als Medizinalpraktikant und Volontär zu erhalten. Er begann seine klinische Tätigkeit in der Sektion von Dr. Anneliese Wittgenstein und beteiligte sich an deren Forschungen über eine medikamentöse Beeinflussung eines Spätstadiums der Syphilis (Tabes dorsalis). Krebs versuchte zuerst, die Zugänglichkeit von Medikamenten durch die Blut-Hirn-Schranke festzustellen. Seine Versuche mit synthetischen Farbstoffen brachte ihn zu der Erkenntnis, dass nur anionische, keine kationischen Stoffe penetrieren können. Wiewohl mehrere Publikationen daraus entstanden, zeigte sich Krebs wenig befriedigt von der Qualität dieser Forschungen.

Er erkannte dabei aber doch die Bedeutung der Chemie und Biochemie für die klinische Forschung und gleichzeitig – sehr typisch für seine unbestechliche Selbstkritik – seinen Mangel an Wissen und Erfahrung in diesen Disziplinen. Glücklicherweise erfuhr er von informellen Trainingskursen, die in der Abteilung Chemie des Pathologischen Instituts der Charité von Professor Peter Rona angeboten wurden. Dort erhielt er anfangs 1925 eine, natürlich unbezahlte, Stelle. Schweren Herzens stimmte sein Vater zu, den Lebensunterhalt zu finanzieren. In diesem Jahr kam er mit Personen in Kontakt, die in seinem weiteren Leben eine Rolle spielen sollten: David Nachmansohn und Bruno Mendel; auch Karl Meyer, Robert Ammon und Hans H. Weber waren zu dieser Zeit bei Rona.

Im Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie bei Warburg

Auch dem Tüchtigsten muss gelegentlich das Glück zur Seite stehen. Krebs war nun an jenem Punkt seiner Entwicklung angelangt, an dem die Entscheidung über den weiteren Weg fällig wurde: Klinische Medizin oder reine Forschung? Das Glück manifestierte sich in Form einer Freundschaftskette, die Hans Krebs mit Bruno Mendel, diesen mit Albert Einstein und diesen wiederum mit Otto Warburg verband. Diese hochkarätige Verbindung führte dazu, dass Krebs auf Vorschlag Mendels eine Stelle als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie in Dahlem erhielt, dessen Direktor Otto Warburg war. Das Gehalt im ersten Jahr (300 Mark/Monat) besorgte ebenfalls Freund Mendel. Warburg machte bei dem Vorstellungsgespräch Krebs gegenüber kein Hehl daraus, dass eine Tätigkeit bei ihm nicht als akademisches Sprungbett zu betrachten sei und er ihm auch bei einem späteren Aufbau einer akademischen Karriere nicht behilflich sein könne (und wolle). Warburgs Renommee als einer der führenden Biochemiker Deutschlands war bereits so fest gefügt und Krebs' Selbstbewusstsein inzwischen hinlänglich gestärkt, dass er bereit war, das Risiko auf sich zu nehmen.

Hans Krebs arbeitete 4 Jahre (1926–1930) mit Warburg. Ohne dessen menschliche Schwächen zu übersehen, empfand er für ihn echte Zuneigung und große Hochachtung (10). Er nannte ihn die bemerkenswerteste Person, mit der er je zu tun hatte und attestierte ihm den größten Einfluss auf seine Entwicklung.

In diesem Kaiser-Wilhelm-Institut zu arbeiten bedeutete nicht nur, an den Pionierforschungen Warburgs teilzunehmen und von ihm in gedanklicher und methodischer Hinsicht zu lernen. Das Haus beherbergte weitere berühmte Abteilungen, von deren Forschungen eine stimulierende Wirkung ausging. Dies galt vor allem von der Abteilung Otto Meyerhofs, dessen Mitarbeiterliste fast ein „Who is Who in Biochemistry“ der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts darstellt: Hermann Blaschko, Dean Burk, Fritz Lipmann,

Karl Lohmann, Karl Meyer, David Nachmansohn, Severo Ochoa, um nur einige zu nennen.

Krebs reflektierte über die Ursachen dieser seltenen Akkumulation von hervorragenden Wissenschaftlern, denn er wollte darin kein Spiel des Zufalls sehen. Vielmehr war er überzeugt, dass bedeutende Persönlichkeiten Menschen anziehen, die selbst das Potenzial besitzen, bedeutende Persönlichkeiten zu werden und dass dieser Mechanismus funktioniert, solange nicht Bürokraten und falsche Konzepte von Gleichheit ihren negativen Einfluss ausüben können. Diese Voraussetzung sah er in den Kaiser-Wilhelm-Instituten weitgehend erfüllt. Noch eine andere Lehre, die auch heute noch Geltung beanspruchen kann, ist in dieser Analyse enthalten: „Demokratische Regeln erlauben bei optimaler Anwendung den vollen Gebrauch der gebündelten Ressourcen, können aber im schlimmsten Fall eine Situation schaffen, in der Unwissenheit und Quertreiberei die Oberhand über Kompetenz und Effizienz gewinnen“* (8).

Seinem Mentor Warburg attestierte Krebs „autocratic rule at its best“. Dies schloss offensichtlich auch die Tatsache ein, dass Krebs in den vier Berliner Jahren nur Arbeiten durchführen konnte, die in Warburgs unmittelbarem Interesse lagen (8); sie brachten Krebs' Interesse an Fragestellungen des Intermediärstoffwechsels kaum weiter. Er konnte jedoch sein methodisches Rüstzeug beträchtlich erweitern; „Warburg-Manometrie“ und das Arbeiten mit Gewebeschnitten sollten für einen Großteil seiner experimentellen Forschungen zum vorrangigen Methodenarsenal gehören. Die Arbeiten in Warburgs Laboratorium sind in 16 Publikationen dokumentiert (4, 8), darunter jene über Metall-katalysierte Oxidationsprozesse sowie über Vorkommen und Rolle von Kupferionen im Blut. Vor allem aber erlangten die Versuche zur Häm-vermittelten Zysteinoxidation durch Sauerstoff große Bedeutung, da sie als Modell für die Wirkungsweise des Atmungsferments (jetzt als Zytochromoxidase bezeichnet) dienen. Krebs konnte den Nachweis erbringen, dass Kohlenmonoxid (CO) diesen Prozess hemmt, dies auf eine Interaktion mit der Fe^{2+} -Form des Hämatins zurückzuführen ist und Belichtung diese Hemmwirkung aufheben kann. Die Fe^{3+} -Form der Modellspezies entsteht durch Einwirkung von Sauerstoff. Zyanid blockiert die oxidierte Form und verhindert ihre Reduktion. Diese Effekte entsprachen den Beobachtungen am Atmungsferment. Der Begründungstext zum Nobel-Preis, der Warburg 1931 zuerkannt wurde, hob diese Beobachtung ausdrücklich hervor. Warburg anerkannte die Rolle, die Hans Krebs bei diesen Untersuchungen spielte, in einem Übersichtsreferat, das er 1928 vor der Kaiser Wilhelm-Gesellschaft hielt (11); der Text endet mit dem Satz: „Zum Schluß hebe ich hervor, daß die Ergebnisse, über die ich hier vorgetragen habe, zu einem großen Teil der Arbeit meiner Mitarbeiter, der Herren Negelein und Krebs zu verdanken sind.“

Nur wer Warburgs Personalpolitik kennt, kann nachvollziehen, weshalb er Krebs zu verstehen gab, sich um eine andere Position umzusehen, da er ihn

nicht länger in seinem Institut behalten wolle; er stellte ihm die Kündigung zum 31. März 1930 zu. Warburg bot ihm keine Hilfe bei der Suche nach einer adäquaten Stelle an, ja er gab ihm direkt zu verstehen, dass es wohl besser sei, eine Karriere als Arzt denn als Biochemiker anzustreben. Die wenig enthusiastischen Zeugnisse, die er seinem Mitarbeiter mit auf den Weg gab, ließen in Hans Krebs die alte Unsicherheit über die eigenen Fähigkeiten wieder aufsteigen. Er glaubte, Warburg hielt nicht viel von ihm als Forscher. Er konzentrierte seine Suche auf eine Position an einer forschungsorientierten Klinik, aber ohne Erfolg. Diese vergeblichen Versuche bestärkten seine Selbstzweifel. Vielleicht war ihm dabei nicht deutlich bewusst, dass neben den mittelmäßigen Zeugnissen Warburgs wahrscheinlich auch latenter Antisemitismus eine Rolle gespielt haben dürfte.

Zwischenstation Altona

Allein Frau Prof. Klothilde Gollwitzer-Meier, eine angesehene Berliner Klinikerin und Physiologin, die er 1929 bei einem Physiologen-Kongress in Boston kennenlernte, ermutigte Hans Krebs bei der Suche nach einer passenden Stellung. Ihr verdankte er schließlich Kontakte zu dem Chef des Städtischen Krankenhauses Altona, Prof. Leo Lichtwitz und dem Ordinarius für Innere Medizin an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, Prof. Siegfried Thannhauser. Letzterer bekundete Interesse, bedauerte aber, gerade keine freie Stelle zur Verfügung zu haben. Lichtwitz aber, ein renommierter Kliniker und Autor eines Lehrbuchs über Klinische Chemie, bot ihm eine überplanmäßige Assistentenstelle an seiner Medizinischen Klinik in Altona an, die Krebs auch sofort (1. Mai 1930) annahm. Als Kollege begegnete ihm dort wiederum David Nachmansohn. Umfangreiche klinische Verpflichtungen boten ihm ein ausgezeichnetes Training in klinischer Medizin. Sie ließen ihm jedoch wenig Zeit zu experimenteller Forschung, wiewohl ihm ein Labor und eine technische Assistenz zur Verfügung gestellt worden war. Immerhin gelang es ihm, auf Vorschlag Warburgs Untersuchungen über den Proteinabbau in Tumoren durchzuführen. Allerdings vermisste Krebs in Altona doch sehr die Anbindung an eine akademische Einrichtung.

Freiburg und die Entdeckung des Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese

So ist es verständlich, dass er eine Einladung Thannhausers zu einem Vorstellungsgespräch annahm, der in der Zwischenzeit einen Ruf auf den Lehrstuhl für Innere Medizin der Universität Freiburg im Breisgau erhalten hatte. Thannhauser bot Krebs eine Assistentenstelle an seiner neuen Klinik an, die dieser zum 1. April 1931 antrat. Dort wurde ihm sofort die Verantwortung über eine Station mit 22 Betten übertragen, bald danach noch eine weitere, gleichartige Station. Daneben musste er in einem Semester auch die

Funktion des Vorlesungsassistenten übernehmen, der für die Bereitstellung der vorzustellenden Patienten und die Projektion verantwortlich war. Man gab ihm zu verstehen, dass diese unübliche Belastung seinen Mangel an klinischer Erfahrung ausgleichen und beheben sollte. Dennoch erinnerte sich Krebs der Arbeit mit den Patienten mit großer Genugtuung. Immerhin standen für die Stationsarbeit einige (unbezahlte) junge Ärzte und Gastärzte zur Verfügung, so dass Krebs bald von den ausgezeichneten Laboreinrichtungen im Neubau der Medizinischen Klinik Gebrauch machen konnte. In seiner Autobiographie äußerte er sich enthusiastisch über die wissenschaftliche Atmosphäre und die Arbeitsbedingungen, die er in Freiburg vorfand. Es waren die Jahre, in denen an der Medizinischen Fakultät u. a. der Pathologe Ludwig Aschoff, der Anatom Wilhelm v. Möllendorff (sein Doktorvater), die Physiologen Paul Hoffmann und Hermann Rein, sowie Rudolf Schönheimer als Dozent am Pathologischen Institut tätig waren; Schönheimer war ein Pionier in der biologischen Anwendung von Isotopen und entwickelte das überaus fruchtbare Konzept des „Dynamischen Zustandes der Körperbestandteile“ (12). Zum weiteren akademischen Umfeld gehörten zu jener Zeit u. a. die späteren Träger von Nobel-Preisen, der Zoologe Hans Spemann (1935), der Physikalische Chemiker Georg von Hevesy (1943) und der Organische Chemiker Hermann Staudinger (1953).

Zum ersten Mal in seiner wissenschaftlichen Laufbahn konnte Hans Krebs völlig selbständig den Gegenstand seiner Forschung wählen. Mit den Geräten, die er aus Altona mitnehmen durfte und mit Mitteln, die ihm die Ella Sachs Plotz Foundation, Boston, zur Verfügung stellte, konnte er sein Laboratorium ausrüsten und sogar noch einen jungen Laboranten anstellen. Durch die Vermittlung Thannhausers, der ihn in jeder Weise unterstützte, hatte er Zugang zu Mitteln der Rockefeller Foundation. Dieser erste Kontakt mit jener potenten Stiftung sollte in den späteren Jahrzehnten noch wertvolle Früchte für ihn tragen. Mit Krebs, dem inzwischen die Leitung des wissenschaftlichen Laboratoriums der Klinik übertragen worden war, arbeiteten neben dem Laboranten auch noch einige medizinische Doktoranden, so dass bei dringenden klinischen Verpflichtungen die Arbeit im Labor weitergehen konnte.

Die Wahl des Forschungsprojektes war gekennzeichnet einerseits durch seinen, im Laboratorium Warburgs erworbenen Erfahrungsschatz, andererseits durch das Bedürfnis, seinem Tätigkeitsort entsprechend klinisch orientierte Grundlagenforschung zu betreiben. So entschloss sich Krebs, Aspekte des Eiweißstoffwechsels zu untersuchen, wobei er neue Erkenntnisse mit einer Methodik zu gewinnen hoffte, die bis dahin in diesem Problemfeld noch nicht angewandt worden war. In Berlin hatte er gesehen, dass komplexe zelluläre Prozesse, wie die Glykolyse, mit tierischem Material, das durch Zerkleinern oder Zerpressen aufgeschlossen war, nicht erfolgreich untersucht werden können. Durch die Zerstörung der subzellulären Strukturen erfolgt

offensichtlich ein sehr rascher Abbau unverzichtbarer Komponenten, z. B. des Energiespenders Adenosintriphosphat (ATP). Warburg hatte deshalb Gewebeschnitte als Studienobjekte eingeführt; in ihnen waren dünne Schichten intakter Zellen (ca. 0,2–0,4 mm dick, entsprechend 10–20 Lagen intakter Zellen) im originären Verbund vorhanden, die aber noch durch Diffusion ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen aus dem umgebenden Medium versorgt werden konnten. Mit glücklicher Hand wählte Krebs als erstes Projekt die Synthese von Harnstoff durch Leberzellen (4, 8). Dieser Prozess stellt den wichtigsten Weg der Elimination des giftigen Ammoniaks dar, der aus dem Abbau stickstoffhaltiger Verbindungen, vorwiegend der Aminosäuren, entsteht. Seine Bildung kann deshalb als Maß für den Eiweißabbau im Körper dienen. Eine Reihe von krankhaften Veränderungen der Leber und der Niere (Urämie!) sind durch Störungen der Bildung oder Elimination des Harnstoffs gekennzeichnet. Es konnte also keinen Zweifel geben, dass die Kenntnis dieser Vorgänge von hoher klinischer Bedeutung war.

Krebs rechnete aus, dass die große Menge an Harnstoff (ca. 30 g), welche die menschliche Leber bei normaler Ernährung täglich bildet, eine Kapazität des Syntheseapparats bedingt, die es ermöglichen sollte, im Labormaßstab, d. h. mit wenigen Dutzend Milligramm Lebergewebe, die Harnstoffbildung aus zugesetztem Ammoniak (bzw. aus Ammoniumsalzen) zu messen. Wie aber misst man Harnstoff in so kleinen Mengen (ca. 0,05 mg)? Schon 1913 war von E. K. Marshall eine enzymatische Methode beschrieben worden, die von der Fähigkeit des Enzyms Urease Gebrauch macht, Harnstoff in Ammoniak und Kohlensäure zu spalten. Die chemische Bestimmung von Ammoniak war zu jener Zeit noch zeitraubend und umständlich. Krebs nahm deshalb zu der in Berlin erlernten Manometrie (Abb. 4) Zuflucht; in schwach saurer Lösung wird das gasförmige Ammoniak als Salz gebunden, die Kohlensäure entweicht als CO₂ (Kohlendioxid) und kann so als Druckzunahme im Gasraum einer manometrischen Apparatur (Warburg-Apparat) schnell und präzise gemessen werden.

Wie so oft in den experimentellen Naturwissenschaften, war auch hier der Fortschritt von einer methodischen Entwicklung abhängig. Krebs konnte mit Hilfe von Gewebeschnitten und der Manometrie sehr rasch die Bildung von Harnstoff in Abhängigkeit von zugesetztem Ammoniak nachweisen. Es ist aber auch für seinen Forschungsstil charakteristisch, dass er sich mit diesem Resultat nicht zufrieden gab, sondern wissen wollte, ob das von ihm *in vitro* Gemessene dem Prozess im lebenden Organ entspricht, d. h. ob die Geschwindigkeit der Harnstoffsynthese einer definierten Zellmasse jener *in vivo* gleichkommt. „Wenn man ein biologisches Phänomen studiert, ist es immer wichtig, den Gesamtprozess zu untersuchen und nicht nur ein Teilstück in einem beschädigten Gewebe“⁶⁶ (8). In jenen Jahren war dies keineswegs eine Selbstverständlichkeit.



Abb. 4 Hans Krebs an der Warburg-Apparatur

Um dieses Ziel zu erreichen, musste auch das Medium, in dem die Gewebeschnitte inkubiert wurden, dem Flüssigkeitsmilieu im Organismus so weit wie möglich angepasst werden. Dort sind die Zellen von Blut, Serum oder Lymphe umgeben, welche die Zufuhr von Sauerstoff, Nähr- und Wirkstoffen und den Abtransport von Stoffwechselprodukten besorgen. Natürlich ist es nicht möglich die volle Komplexität der Körpersäfte zu reproduzieren; insbesondere ist die Gegenwart der roten und weißen Blutzellen störend, da diese selbst einen Stoffwechsel haben und somit die Interpretation der Ergebnisse komplizieren. Von der Vielzahl organischer Komponenten des Plasmas (Eiweißkörper, Glukose, Aminosäuren, Fette etc.) kann man einzelne, den Versuchsbedingungen und -zielen entsprechend, jeweils separat zugeben. Frühere Untersucher begnügten sich mit Salzlösungen, welche die osmotischen Verhältnisse und den pH-Wert des Plasmas kopierten. Krebs setzte dem seit Jahrzehnten verwendeten Ringer-Medium noch Phosphat, Sulfat

und ein Magnesiumsalz in den im Serum gemessenen Konzentrationen zu. Dieses als „Krebs-Ringer-Lösung“ bekannte und weltweit benützte Medium erwies sich als allen bis dahin verwendeten deutlich überlegen.

In diesem Medium inkubierte Leberschnitte zeigten eine Harnstoffbildung, die in Umfang und Geschwindigkeit jener im intakten Organ sehr nahe kam. Damit war die Voraussetzung geschaffen, die an der Harnstoffbildung beteiligten chemischen Reaktionen zu identifizieren. Welche Körperbestandteile liefern den Stickstoff? Ist es Ammoniak, ist es eine oder sind es mehrere der am Aufbau der Proteine beteiligten Aminosäuren oder sind es gar jene Basen (Purine und Pyrimidine), die in den stickstoffhaltigen Bausteinen der Nukleinsäuren enthalten sind? Vieles war denkbar, aber niemand – auch Krebs selbst nicht – hatte eine Hypothese zum Mechanismus, die gezielt zu prüfen gewesen wäre. So begann ein breitangelegtes Experimentieren mit verschiedenen potenziellen Vorläufersubstanzen und mit Mischungen davon. Er wurde dabei unterstützt von einem jungen medizinischen Doktoranden, Kurt Henseleit, dem Krebs später das Zeugnis eines zuverlässigen und fleißigen Mitarbeiters ausstellte. Ein Durchbruch kam, als die beiden immer dann eine besonders intensive Harnstoffbildung aus Ammoniak (Ammoniumsalze) beobachteten, wenn sie den Leberschnitten gleichzeitig Ornithin anboten. Letzteres ist eine Aminosäure, deren Vorkommen bereits 1904 von A. Kossel und H. D. Dakin beschrieben worden war. Sie gehört nicht zum Kanon der Proteinbausteine, entsteht aber aus der Aminosäure Arginin durch ein in der Leber in hoher Aktivität vorhandenes Enzym, die Arginase. Dieses Enzym produziert dabei, neben Ornithin, Harnstoff! (Abb. 5)

Im Rückblick erscheint der Zusammenhang zwischen der Arginase-Reaktion und der physiologischen Harnstoffbildung so nahe liegend. Wie-

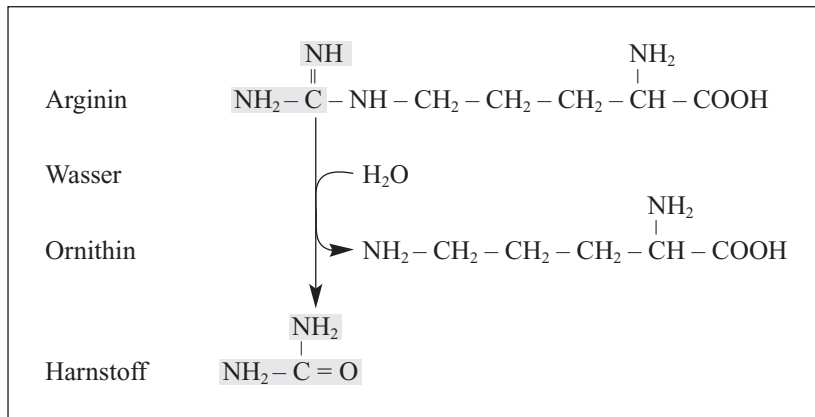


Abb. 5 Die Arginase-Reaktion

wohl aber diese Reaktion schon lange bekannt war, geriet sie nicht in den Verdacht, ein notwendiger Teilprozess der hepatischen Harnstoffsynthese zu sein. Krebs selbst bekannte, dass er mehrere Wochen brauchte, um diesen Zusammenhang zu sehen. Es ist nicht immer einfach nachzuvollziehen, weshalb eine scheinbar einfache und nahe liegende Lösung so schwer zu erkennen war. Nicht nur die Geschichte der Wissenschaften ist reich an ähnlichen Beispielen. Es ist ein allgemeines, wenn auch oft übersehenes Phänomen, dass ein Urteil über Gedanken und Motive handelnder Personen ex post kaum, wenn aber überhaupt, dann nur von Menschen abgegeben werden kann, die sich einmal in einer ähnlichen Situation befanden.

So blieb für Krebs zunächst die Frage zu klären, weshalb Ornithin die Harnstoffbildung aus Ammoniak stimulierte. Es bedurfte weiterer Wochen intensiver Arbeit am Ornithineffekt, ehe die erleuchtende Idee kam. Der wichtigste Anstoß kam sicherlich von dem Befund, dass diese Aminosäure nicht selbst Atome zum gebildeten Harnstoff beiträgt, vielmehr eine Art katalytischer Funktion erfüllt: es genügte ein Mol Ornithin, um die Bildung von 20 Molen Harnstoff aus Ammoniak zu bewerkstelligen.

Wie aber kann das geschehen? Wiewohl Ornithin kein Katalysator im eigentlichen Sinne und schon gar kein Biokatalysator sein konnte, erwies sich das Konzept „Katalysator“ hier als entscheidender gedanklicher Hebel zur Lösung des Problems. Ein Katalysator nimmt zwar an der Reaktion teil und bildet ein transientes Zwischenprodukt, wird jedoch am Ende wieder in alter Form regeneriert. Krebs wies dann der Aminosäure Arginin die Funktion des Zwischenproduktes zu, dessen Umwandlung in Harnstoff durch Arginase ja bekannt war. Wenn dem aber so war, dann musste Arginin seinerseits aus Ornithin entstehen, wobei die als Harnstoff abgespaltenen zwei Stickstoffatome (als NH_3 , Ammoniak) und das Kohlenstoffatom (als CO_2) unter Abspaltung von Wasser (H_2O) wieder eingebaut werden müssen. Der Zusammenbau von vier Molekülen konnte natürlich nicht in einem Schritt erfolgen. Auf der Suche nach möglichen Zwischenprodukten nahm Krebs nach seinen eigenen Worten Zuflucht zur „Papierchemie“, d. h. er entwarf mögliche Formeln solcher Intermediate. Er stieß bei diesem Verfahren auf eine, Zitrullin genannte Verbindung, deren Vorkommen in Melonen (*Citrullus*) und Bakterien zu jener Zeit entdeckt worden war. Weder Pflanzen noch Bakterien produzieren jedoch Harnstoff; Zitrullin konnte dort also nicht die Rolle eines Zwischenproduktes der Harnstoffbildung spielen. Dennoch erbat sich Krebs von den Entdeckern, Dankwart Ackermann und Mitsunori Wada, Proben von Zitrullin, um sie auf diese Funktion in der Leber hin zu überprüfen. Welche Genugtuung musste Krebs empfunden haben, als das Experiment seine Hypothese, seine „Papierchemie“, bestätigte! Denn tatsächlich produzierten die Leberschnitte aus Zitrullin und Ammoniak mit großer Geschwindigkeit Harnstoff.

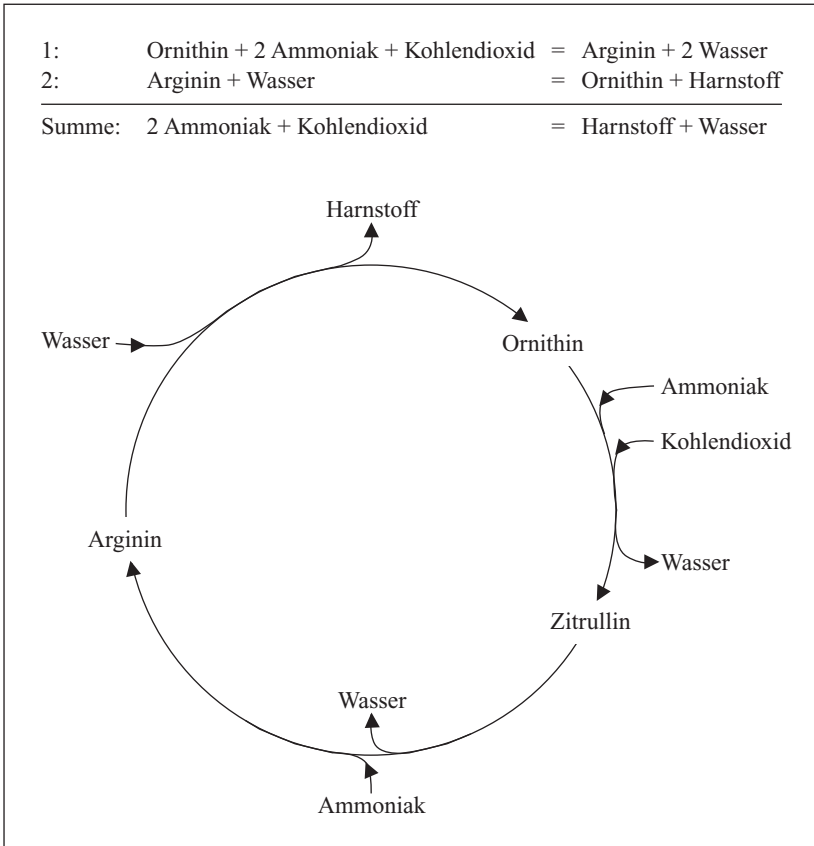


Abb. 6 Die erste Formulierung der Harnstoffsynthese
 Die Originalarbeit (13) zeigt nur die Gleichungen. Die darunter gezeigte zyklische Form lässt den Kreisprozess besser erkennen und entspricht späteren Darstellungen des Zyklus.

Dies war die Geburtsstunde des „Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese“, dem Krebs in der Publikation (13) mit Kurt Henseleit (Abb. 7) die in der Abbildung 6 wiedergegebene Formulierung gab³.

Im allgemeinen Sprachgebrauch der Biochemiker wurde bald die kürzere, aber unpräzise Form „Harnstoffzyklus“ (urea cycle) üblich. Krebs bemerkte zum Gebrauch dieser Bezeichnungen 1973 in einem Brief an Helmut Holzer,

³ Hans Krebs fasste die Entstehungsgeschichte und die Implikationen dieser Entdeckung zusammen l.c.(14); s.a. Frederic L. Holmes (3).



Abb. 7 Kurt Henseleit und Hans Krebs, 40 Jahre nach ihrer gemeinsamen Arbeit (1972)

der für die Inschrift auf der Gedenktafel (s. S. 62) „Harnstoffzyklus“ vorschlug: „I have no strong views on this point. In general I have preferred ‚ornithine cycle of urea synthesis‘ because it is a little more informative than ‚urea cycle‘“.

In kurzer Zeit konnte sichergestellt werden, dass dieser Zyklus der alleinige Mechanismus der Harnstoffsynthese in Wirbeltieren ist. Eine Reihe widersprechender Veröffentlichungen anderer Autoren überlebten den Test der Zeit nicht. Nun war es möglich, die Harnstoffbildung im Prinzip zu verstehen und damit erstmals einen Ansatzpunkt zur Erarbeitung der Details der Argininbildung aus Ornithin zu gewinnen. Diese Reaktionsfolge sollte sich noch als sehr komplex erweisen und konnte erst 25 Jahre später als ganz aufgeklärt gelten. Mit diesen Erkenntnissen war es dann aber möglich, erbliche Stoffwechselkrankheiten, die Enzymdefekte im Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese zur Ursache haben, molekular zu definieren und damit die Voraussetzung für deren rationale und wirksame Bekämpfung zu schaffen.

Die Bedeutung dieser Entdeckung von Hans Krebs ging weit über diese an sich schon wichtige Tatsache hinaus. Mit der Formulierung eines biologischen Reaktionsablaufes als zyklischem Prozess wurde ein neues Paradigma für Stoffwechselprozesse geschaffen; es wurden damit Zusammenhänge und auch Regulationsmechanismen im zellulären Geschehen zugänglich, die ohne diese Kenntnis nicht zu erhalten gewesen wären. Inzwischen sind viele

weitere metabolische Zyklen entdeckt worden, einer der bedeutendsten davon wiederum von Hans Krebs (s. S. 41).

Nicht jeder Forscher hat das Glück, dass seine Entdeckung sogleich von der Fachwelt in ihrer Bedeutung verstanden und anerkannt wird. Die Arbeiten über die Harnstoffsynthese brachten jedoch unmittelbaren Erfolg. Er manifestierte sich durch Vortragseinladungen an die hervorragenden Zentren der Biochemie, so an das Kaiser-Wilhelm-Institut in Heidelberg auf Einladung von Otto Meyerhof (Nobel-Preis 1923) und zu einem „Dahlemer Medizinischen Abend“ der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft in Berlin. Das Einladungsschreiben war von Max Planck persönlich (auf Anregung von Otto Warburg) unterzeichnet und bat den jungen Forscher in das Harnack-Haus, die Zentrale der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft. Die Anerkennung, die seinem Werk dadurch entgegengebracht wurde, und die ihm zeigte, dass Warburg seine Zweifel an der Leistungsfähigkeit seines Schülers überwunden hatte, war Balsam für Krebs' arg geschundenes Selbstbewusstsein und eine wichtige Kraftquelle für die Prüfungen, die ihm bald bevorstehen sollten. Von entscheidender Bedeutung für Krebs' Zukunft erwies sich der starke Eindruck, den seine Ergebnisse auf Sir Frederick Gowland Hopkins, den Professor für Biochemie in Cambridge, machten. In seiner Ansprache als Präsident der Royal Society, London, wählte Hopkins die Forschungen von Hans Krebs als Hauptthema und bezeichnete sie als Beispiel modernen biochemischen Arbeitens (15).

Krebs selbst war sich der Bedeutung seiner Entdeckung für Biochemie und Physiologie der Zelle sofort bewusst. Er reflektierte in seiner Autobiographie auch über das Zustandekommen seiner Entdeckung, wobei er die Genialität seiner Gedankenführung und Versuchsplanung zu überspielen trachtete. Immerhin will es bei der zurückhaltenden und bescheidenen Art, die ihn zeit seines Lebens kennzeichnete, etwas heißen, wenn er damals zu der Meinung kam „wenn es das ist, was die wissenschaftliche Welt gute Arbeit nennt, dann brauche ich nur die Mittel und die Zeit, um mehr davon zu produzieren“ (8). Er vergaß aber nicht hinzuzufügen, dass er in jenen Tagen wohl die Rolle des Glückes bei seiner Entdeckung unterschätzt habe. Immerhin räumte er ein: „Es ist wahr, dass man Glück haben muss, aber je größer die Zahl der Experimente ist, die man durchführt, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit Glück zu haben“ (8). Für sich genommen ist dieser Satz sicher richtig. Er widerspricht damit der oft gehegten Vorstellung, dass das Genie auch ohne Anstrengung erreicht, was dem Strebsamen bei allem Bemühen verschlossen bleibt. Ein weiteres kommt hinzu: für eine große Entdeckung muß die Zeit reif sein, genauer gesagt, es muss ein bestimmter Wissensstand erreicht und eine Methodik verfügbar sein, die dem Genie als Substrat für seine spezifische Leistung dienen.

Wenn von Glück in diesem Zusammenhang gesprochen werden kann, so gilt das zu allererst hinsichtlich des Zeitpunkt seines Erfolges, dessen Höhe-

punkt in das Jahr 1932 fiel. Als weniger renommierter junger Forscher wäre es für ihn sicherlich sehr viel schwieriger geworden, in kurzer Zeit außerhalb Deutschlands Unterkunft und Arbeitsmöglichkeit zu finden. In seinen Erinnerungen (16) wies Krebs auf diese für ihn relativ günstigen Umstände hin: „Mein Schicksal als Vertriebener war in vieler Beziehung untypisch. ... Mein Beruf als Naturwissenschaftler und Mediziner war ein internationaler, so daß ich ohne Schwierigkeiten meine berufliche Tätigkeit im Ausland fortsetzen konnte. ... Vor allem hatte ich das Glück, nach der Entdeckung des Ornithinzyklus als international anerkannter Forscher zu gelten, eine Entdeckung, die ich gerade noch zur rechten Zeit gemacht hatte, weniger als ein Jahr vor Hitlers Machtübernahme. Ich war jung genug (32), um mich im Ausland leicht anpassen zu können. Ich war unverheiratet und daher ohne Familienverpflichtungen. ... Ich hatte kein Vermögen irgendwelcher Art und verlor daher nichts bei der Auswanderung. Und ich war und bin Optimist.“

Ehe es aber zu dieser Katastrophe in seinem Leben kam, unternahm Krebs Versuche, die Harnstoffbildung in einem zellfreien System zu reproduzieren. Heute verstehen wir, dass dies zu diesem Zeitpunkt misslingen musste, denn es bedurfte noch eines beträchtlichen theoretischen, vor allem aber methodischen Fortschritts ehe dies, 15 Jahre später, gelang. Erfolgreich waren jedoch die Untersuchungen über den Abbau der Aminosäuren in der Niere. Wiederum mit der Hilfe der Gewebeschnitt-Technik konnte er den Beweis erbringen, dass dieses Organ eine wichtige Rolle im Aminosäurestoffwechsel spielt. Eine weitere, zunächst kurios erscheinende Entdeckung resultierte aus diesen Untersuchungen: der Nachweis eines Enzyms, das D-Aminosäuren oxidativ zu den entsprechenden Ketosäuren und Ammoniak spaltet. Kurios musste es deshalb erscheinen, weil der tierische Organismus nur die stereomeren (chiralen) L-Aminosäuren bildet und verwendet. Weshalb also findet man beträchtliche Aktivitäten dieser D-Aminosäureoxidase in Niere und Leber und auch in anderen Zellen? Zu jener Zeit und auch lange danach wusste man keine Antwort. Vermutlich liegt der Schlüssel in jener Aminosäure, die als einzige der kanonischen Aminosäuren keine Stereomeren bildet, dem Glyzin. Dieses wird von den L-Aminosäureoxidasen kaum, von der D-Aminosäureoxidase aber sehr gut abgebaut. Unklar ist aber nach wie vor, ob die D-Spezifität eine zufällige zusätzliche Eigenschaft oder doch mit anderen spezifischen Funktionen verknüpft ist. Immerhin findet man D-Aminosäuren in Pflanzen und einzelligen, und einigen daraus gewonnenen Antibiotika.

In diesen Wochen begann Hans Krebs sich auch für den oxidativen Endabbau im tierischen Organismus zu interessieren. Versuche zur Oxidation verschiedener Dikarbonsäuren und zur Rolle der Malonsäure als Hemmstoff der Zellatmung, aber auch zur Umwandlung von Bernsteinsäure in Fumarsäure, müssen als erste Schritte zu jener zweiten großen Entdeckung Krebs'

gelten, die unter dem Namen Zitronensäure- (auch Trikarbonsäure- oder Krebs-)zyklus⁴ eine zentrale Funktion im Zellgeschehen erklären sollte.

Schon weniger als die sensationelle Entdeckung des Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese hätte genügt, um als Habilitationsleistung anerkannt zu werden. Die Habilitationschrift mit dem Titel „Untersuchungen über den Stoffwechsel der Aminosäuren im Tierkörper“ wurde von den Professoren Thannhauser und Kampfhauer im Tierkörper“ wurde von den Professoren Thannhauser und Kampfhauer (Ordinarius für Physiologische Chemie) referiert. Der Habilitationsvortrag „Über den Stoffwechsel des Carzinoms“ am 9. Dezember 1932 ist offensichtlich von Ideen seines Lehrers Otto Warburg geprägt worden (man beachte die Verwendung des Singulars im Titel!)⁵. Im Fakultätsprotokoll hierzu liest man nur, dass „eine Verbesserung der Rhetorik“ anzumahnen sei. Bemerkenswert an der noch im Dezember 1932 vollzogenen Habilitation für Innere Medizin ist jedoch der Tenor des (vertraulich behandelten) Gutachtens des Dekans der Medizinischen Fakultät, des Chirurgen Eduard Rehn, an das Kultusministerium in Karlsruhe, dessen Zustimmung für die Ernennung zum Privatdozenten eingeholt werden musste. Der Text (Abb. 8) geht auf einen Entwurf Thannhausers zurück und bescheinigt Krebs herausragende wissenschaftliche Fähigkeit und ungewöhnliche menschliche Qualitäten. Im Hinblick auf die wenige Monate später einsetzende Diskriminierung mutet es wie Hohn an, wenn es darin abschließend heißt „Herr Krebs wird ein besonderer Gewinn für den Lehrkörper unserer Fakultät sein“. Der Minister des Kultus und Unterrichts in Karlsruhe genehmigte die Habilitation am 22. Dezember 1932 (Abb. 9).

Die erzwungene Emigration aus Deutschland

Dem Triumph der weltweiten Anerkennung seiner Entdeckung des Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese folgte kurze Zeit später eine Antiklimax, wie sie tragischer und beschämender kaum sein konnte. Die politische, wirtschaftliche und psychologische Situation Deutschlands nach dem verlorenen Weltkrieg 1914–18 hatte zu einer allgemeinen Destabilisierung der Gesellschaft und ihrer Wertmaßstäbe geführt; die Weltwirtschaftskrise, die Folgen des Versailler Vertrags und die Angst vor dem Bolschewismus taten ein übriges, um das Terrain für die Machtübernahme durch die Nationalsozialisten Hitlers vorzubereiten. Wenigen war zu diesem Zeitpunkt bewusst, was dies

⁴ Hans Krebs selbst benannte ihn, nach seinem charakteristischen Zwischenprodukt, Zitronensäurezyklus („citric acid cycle“). Die vielfach verwendete Bezeichnung „Krebszyklus“ ist wegen der Entdeckung des Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese durch denselben Autor zweideutig.

⁵ Schon im Jahr 1928 hatte Warburg auf dem Internistenkongress einen Vortrag „Der Stoffwechsel der Karzinomzelle“ gehalten. 1929 erschien aus seiner Feder die Arbeit „Ist die aerobe Glykolyse spezifisch für Tumoren?“.

Freiburg, den 14. Dezember 1932.

Gutachten der Medizinischen Fakultät über die wissenschaftliche und persönliche Eignung des Dr.med. Hans Adolf Krebs für die Dozentur.

Herr Dr. Krebs hat nach beendetem Staatsexamen eine bemerkenswerte Doktorarbeit bei Müllendorf in Kiel gemacht. Zunächst beschäftigte er sich wissenschaftlich unter Anleitung von Hüber, um aber bald darauf an das Kaiser-Wilhelm-Institut zu Otto Warburg überzusiedeln. Unter der Leitung von Warburg führte er eine Reihe von Arbeiten auf dem Gebiete des Zellstoffwechsels aus. Herr Krebs hat einen wesentlichen Anteil an den Arbeiten Warburgs über das Atmungsferment.

Die Liebe zur Klinik und zum kranken Menschen trieben aber Herrn Krebs wieder zu einer rein ärztlichen Tätigkeit zurück. Er verbrachte seine ersten medizinischen Lehrjahre bei Lichtwitz in Altona, um dann die erste frei werdende Stelle an der Medizinischen Klinik Freiburg (Prof. Thannhauser) übertragen zu bekommen. Während seiner Tätigkeit als Assistent an der Klinik hat Herr Krebs, dessen Vater ebenfalls Arzt ist, gezeigt, dass er nicht nur eine hervorragende wissenschaftliche Begabung hat, sondern dass auch seine menschlichen Qualitäten so überragend sind, wie man sie selten von einem Manne in seinem Alter erwarten kann. Er ist ein ausgezeichnete Arzt, der es versteht, auf die Seele des Patienten einzugehen und dem Patienten in seinem Leiden als Berater zur Seite zu stehen. Sein Charakter ist treu und zuverlässig, er hat sich überall Freunde erworben.

In vielen Vorträgen auf Kongressen, in Fortbildungsvorträgen und in mehrfachen Vertretungen der Vorlesungen der Klinik hat er sich als geschickter Redner erwiesen. Er versteht es, interessant und fesselnd vorzutragen.

Seine wissenschaftlichen Arbeiten der letzten Zeit, besonders die Arbeit über den Mechanismus des Aufbaus des Harnstoffs im Tierkörper haben Herrn Krebs einen Ruf eingetragen, der weit über Deutschland hinaus reicht. Gerade die Arbeiten über den Harnstoff sind von so fundamentaler Bedeutung, dass sie zu den besten Arbeiten der Heilkunde auch in Zukunft gezählt werden müssen. Herr Krebs wird ein besonderer Gewinn für den Lehrkörper unserer Fakultät sein.

Die Medizinische Fakultät bittet, gestützt auf die vorgelegten Gründe, Herrn K. die *venia legendi* zu bestätigen.

geg. Prof. Dr. Pecher

Dekan.

Abb. 8 Gutachten des Dekans zur Erlangung der *venia legendi* für Hans Krebs

**Der Minister
des Kultus und Unterrichts.**

Nr. A. 27. 329.

Hiefür die Vorlesung vom 16. Dezember
1932 Nos. 14 439,
2 Anträge geneigt.
2 Anträge nicht: Gefäll-
aufklärung mit Gefällbescheid.

Nr. 14994

Karlsruhe, den 22. Dezember 1932.
Fernsprecher Nr. 6350—6654.

Rehabilitation des Dr. med. Franz
Adolf Kreis.

Die Rehabilitation des Dr. med. Franz
Adolf Kreis in der Oblegungsfähigkeit hinsichtlich
des Fachs des Innern Oblegung wird genehmigt
aufgehoben.

Die Genehmigung des Beschlusses hinsichtlich
der dem entsprechenden Oblegen genehmigt. Um des-
wegen ein Bescheid nicht aufgestellt.

h. v. f.

- 1.) Maßregeln gegen die Verbreitung des Infektions-
krankheiten unter Ausschluss der Gefährdung.
- 2.) Maßregeln für die Fernverkehrsmittel-
verkehr auf die Grundlage vom 13. 1. 1932.
- 3.) Maßregeln der Polizei etc.
- 4.) Maßregeln für die Polizei etc.
- 5.) Maßregeln der Polizei.
- 6.) Maßregeln.

Im Namen
des Ministers
Freiburg.

Adolf Kreis
↓

Abb. 9 Genehmigungsschreiben des Badischen Ministers des Kultus und Unterrichts

für das Land, aber auch für den einzelnen Bürger bedeuten würde. Das blinde Vertrauen auf ein kultiviertes, gesittetes Deutschland ließ viele nicht wahrhaben, was eine nüchterne Analyse der handelnden Figuren nahe gelegt hätte. In seiner Autobiographie schreibt Krebs hierzu: „Es war vielleicht Wunschdenken zu erwarten, dass die Äußerungen, die Hitler vor der Machtergreifung von sich gab, zum großen Teil Wahlpropaganda wären. Wir glaubten, dass er in der praktischen Politik sehr viel gemäßigter sein müsste, teils angesichts innerer Widerstände im Volk, teils wegen der Tatsache, dass eine vollständige Entfernung der Juden die Wirtschaft und auch andere Bereiche des Lebens in Deutschland durcheinanderbringen würde, teils aus Rücksicht auf die Meinung des Auslands“⁶⁶. Es war die Tragik vieler Gegner der Nazis, dass sie die konsequente ideologische Brutalität dieses Regimes auch noch einige Jahre nach der Machtergreifung nicht wahrhaben wollten und dadurch den Zeitpunkt der noch möglichen Ausreise versäumten. Diese letzte, schreckliche Konsequenz ist Hans Krebs erspart geblieben, denn bereits der erste Schlag der Nazi-Regierung gegen die Juden entzog dem jungen Dozenten den Boden für eine weitere Existenz als Arzt oder Wissenschaftler in Deutschland.

Offensichtlich war sich Krebs zunächst nicht der Gefährlichkeit der Situation bewusst. Noch im Januar 1933 wurde er von Carl Neuberg, dem Direktor des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Biochemie in Berlin, für einen Ordentlichen Lehrstuhl an der Universität Münster vorgeschlagen. In seinen Erinnerungen (8) bemerkte Krebs dazu: „Während meines Freiburger Aufenthalts war die politische Situation in Deutschland wegen der wirtschaftlichen Depression sehr verwirrt und instabil. Millionen waren arbeitslos. Die politischen Extremisten, die Nazis und die Kommunisten, ließen nichts unversucht, diese Schwierigkeiten auszunutzen. Aber zumindest in Freiburg schienen sie wenig Unterstützung zu finden. Man sah jedenfalls nicht viel von ihnen bis zum 30. Januar 1933, als Hitler Reichskanzler wurde. Dann änderte sich die Situation dramatisch“⁶⁷. Von einem Tag zum andern traten Kollegen in NS-Uniformen auf, die bis dahin ihre Zugehörigkeit zur Nationalsozialistischen Deutschen Arbeiterpartei (NSDAP) verheimlicht hatten. Presse und Demonstrationen heizten die öffentliche Atmosphäre auf. An der Klinik ändert sich allerdings zunächst nicht viel und die Arbeit konnte weitgehend ungestört weitergehen – jedoch nur bis Ende März.

Am 1. April 1933 proklamierte die Regierung einen Boykott jüdischer Geschäfte in ganz Deutschland. Nachdem sie bereits am 23. März durch das „Ermächtigungsgesetz“ freie Hand erhalten hatte, erließ die Reichsregierung am 7. April 1933 das „Gesetz zur Wiederherstellung des Berufsbeamtentums“, das es „Nicht-Ariern“ und Nazi-Gegnern unmöglich machte, weiterhin eine Stelle im Staatsdienst einzunehmen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, wurde die umgehende Entlassung aller Juden aus dem Staatsdienst vollzogen. Für viele war eine solche Maßnahme zu ungeheuerlich, um als endgültig akzeptiert zu werden. Noch am 10. April (!) schrieb Krebs an den

früheren Kollegen Walter Herkel, der seinetwegen Kontakt zu Hopkins aufgenommen hatte und sich noch in Cambridge aufhielt: „Ich glaube aber, dass Sie die Situation aus der Ferne wohl noch schwärzer beurteilen als sie zunächst ist. Hier in Freiburg ist an den Universitätsinstituten, soweit ich weiß, noch niemand gekündigt. ... Bevor ich nicht gekündigt bin oder sonst meine Arbeitsmöglichkeiten verliere, möchte ich keine definitiven Schritte zur Erlangung einer anderweitigen Position unternehmen“ (16). Bereits der übernächste Tag sollte ihn eines Besseren belehren: am 12. April 1933 wurde ihm durch den Dekan der Medizinischen Fakultät (Abb. 10), unter Verweis auf Verfügungen des Rektorats und des Ministeriums (Abb. 11), seine Beurlaubung mitgeteilt und ihm im Interesse der „Aufrechterhaltung der Sicherheit und Ordnung“ ab sofort jede Tätigkeit untersagt.

Der Dekan war der nämliche, der wenige Monate zuvor die überschwenglich positive Beurteilung über Krebs abgegeben hatte. Der Kommentar, den Krebs zu diesem Umschwung in der Meinungsäußerung gab, ist ein beredtes, aber auch erschütterndes Dokument seiner großherzigen, libe-

Freiburg i. Br., den 12.4.33

Medizinische Fakultät
der Universität
Freiburg im Breisgau

Herrn
Priv. Doz. Dr. Krebs,
Med. Klinik
Hier

Laut Verfügung des akademischen Rektorats teile ich Ihnen in Bezug auf die ministerielle Verfügung A Nr. 7642 mit, dass Sie bis auf weiteres beurlaubt sind.

Der Dekan:
[gez.] Rehn

Abb. 10 Verfügung des Dekans (Abschrift)

Karlsruhe den 6. April 1933

Der Minister
des Kultus und Unterrichts
Nr. Staatskommissar
A. F 642

Aufrechterhaltung der
Sicherheit und Ordnung.

Der Herr Minister des Innern - Kommissar des Reichs - hat mit Bekanntmachung vom 5. April 1933, Nr. 34953 bestimmt, dass alle im badischen Staatsdienst, und Staatsbetrieben, in Gemeinden, Gemeindebetrieben und anderen öffentlich-rechtlichen Körperschaften, sowie als Lehrkräfte an Privatschulen beschäftigten Angehörigen der jüdischen Rasse (ohne Rücksicht auf die konfessionelle Zugehörigkeit) bis auf weiteres vom Dienst zu beurlauben sind. Es wird hierwegen auf die Veröffentlichung im amtlichen Teil der Nr. 81 der Karlsruher Zeitung vom 5. April 1933 Bezug genommen.

Demgemäss ersuche ich hiermit sämtlichen Dozenten und Assistenten, die in Betracht kommen, gegen unterschriftliche Bescheinigung umgehend zu eröffnen, dass sie hiernach mit sofortiger Wirkung von ihrem Dienst beurlaubt sind. Die Eröffnungsbescheinigungen sind alsbald vorzulegen.

Soweit in klinischen Anstalten durch derartige Beurlaubungen unmittelbare und sonst unabwendbare Gefährdungen von Patienten eintreten könnten, gilt die Beurlaubung als vorläufig ausgesetzt. Insoweit sind Klinikvorstände, Klinikärzte und Assistenten verpflichtet, ihre ärztliche Tätigkeit für die Patienten bis auf weitere Weisung fortzusetzen.

In diesen Fällen ist mir umgehend unter Darlegung der Notwendigkeit einer weiteren Tätigkeit sowie der für eine Ersetzung dieser Personen erforderlichen Voraussetzungen zu berichten.

II. Nachricht hiervon der Verwaltungsdirektion der vereinigten klinischen Anstalten der Universität Freiburg.

gez. Dr. Wacker

An die
Verwaltungsdirektion der vereinigten
klinischen Anstalten der Universität
Freiburg i.B.

Abb. 11 Verfügung des Ministers (Abschrift)

tion (17) – die letzte aus Deutschland – endete mit dem hintergründigen Satz „Die Frage, welche Stickstoffverbindungen aus dem zugefügten Ammoniak und aus den Aminosäuren ... entstehen, konnte ich nicht mehr entscheiden, *da ich die Arbeit abbrechen mußte*“. Der gefundene Effekt bildete einen wichtigen Zweig seiner späteren Forschungen in Cambridge.

Wie reagierte Krebs auf diese Katastrophe in seinem Berufsweg? Am 13. April nahm er seine Versuchsprotokolle, setzte sich auf sein Fahrrad und fuhr damit hinauf in den Schwarzwald, nach dem 15 km von Freiburg entfernten und 500 m höher gelegenen Ort St. Peter. Dort blieb er 8 Tage, verfasste jene Publikation seiner letzten Ergebnisse und wartete auf die Entwicklung der Lage im Tal. Am 19. April erhielt er das Schreiben mit seiner Kündigung zum 1. Juli 1933 (Abb. 12)

Am 22. April kehrte Krebs noch einmal in seine Dienstwohnung in der Medizinischen Klinik zurück, das Betreten des Laboratoriums war ihm jedoch untersagt. In dieser scheinbar aussichtslosen Lage erreichte ihn aus Holland ein Brief von Albert von Szent-Györgyi, dem Professor für Biochemie an der Universität von Szeged (Ungarn) und Nobel-Preisträger 1937. Dieser teilte ihm mit, dass er während seines Aufenthaltes in Cambridge eine offene und aufnahmewillige Haltung der dortigen Kollegen vorfand. Er empfahl Krebs, sich direkt an Hopkins zu wenden und fügte in feiner, einfühlsamer Weise hinzu: „Wenn Ihnen dies ohne Weiteres nicht angenehm ist, beziehen Sie sich auf meine Anmutigung“ (16).

Krebs war inzwischen klar geworden, dass seines Bleibens in Deutschland nicht länger sein würde. Noch am gleichen Tage, an dem er den Brief von Szent-Györgyi erhielt, schrieb er an Hopkins und bat ihn um Aufnahme in sein Laboratorium (16):

Freiburg im Breisgau, 26.4.33.
Medizinische Klinik der Universität

Sehr verehrter Herr Professor!

Heute schreibt mir Herr Szent Györgyi, dass Ihre große Freundlichkeit es mir vielleicht ermöglichen könnte, in Ihrem Laboratorium in Cambridge zu arbeiten. Der Brief von Herrn Szent Györgyi gibt mir den Mut, mich an Sie zu wenden, mit der Bitte, mich dort aufzunehmen.

Ich verliere, weil ich Jude bin, nicht nur meine Stellung, sondern überhaupt jede Arbeitsmöglichkeit in Deutschland. Die Regierung hat mir schon jetzt das Arbeiten im Laboratorium verboten, obgleich ich noch für einige Wochen mein Gehalt beziehe.

Ich würde es als grosses Glück empfinden, wenn ich bei Ihnen weiterarbeiten könnte. Es ist natürlich selbstverständlich, dass ich mit bescheidenen Lebensmöglichkeiten zufrieden wäre, wenn ich nur überhaupt meine wissenschaftliche Tätigkeit fortsetzen könnte.

Wäre es Ihnen vielleicht recht, wenn ich in der nächsten Zeit nach Cambridge fahren würde, um mit Ihnen persönlich über diese Fragen zu sprechen. Da ich gezwungen bin, Ferien zu machen, habe ich Zeit zu reisen, und es wäre mir eine große Freude, wenn ich mich Ihnen vorstellen und Ihnen für Ihre freundliche Gesinnung persönlich danken dürfte. Mit dem Ausdruck der grössten Verehrung und Dankbarkeit bin ich

Ihr sehr ergebener
[gez. Krebs]

Hopkins antwortete umgehend und versicherte, dass er ihm helfen wolle („I admire your work so much that I am very anxious to help you“). Er sei bereit ihn aufzunehmen, sobald die finanziellen Voraussetzungen geschaffen seien. Damit war für Krebs zwar noch nicht der Weg, auf jeden Fall aber das Ziel eindeutig klar. Ein Hilfsangebot kam auch von Warburg. Dessen Einschätzung der Lage war durchaus realistisch: „Aber England scheint mir für Sie sicherer und aussichtsreicher, hier weiß man nicht, was alles noch kommt (obwohl in Dahlem bisher noch nichts gekommen ist)“(16). Auch Knoop bot Krebs an, bei ihm in Tübingen zu arbeiten. Er schlug vor, nicht-staatliche Mittel oder ein Stipendium der Rockefeller Foundation anzustreben. Die Rockefeller Foundation sollte in der Tat eine wichtige Rolle in der darauf folgenden Zeit spielen, allerdings nicht im Sinne Knoops. Aus Zürich erhielt Krebs ein Angebot von dem Internisten Prof. W. Löffler für eine zeitlich begrenzte, aus Privatquellen gespeiste Stelle. Er besuchte Löffler daraufhin und war von ihm sehr beeindruckt. Er hätte auch deshalb gerne in Zürich weiter gearbeitet, weil er dort näher an einer Klinik hätte bleiben können; eine solche Konstellation lag ihm sehr am Herzen. Dennoch sollte sich die Waage zugunsten Englands neigen, für dessen Lebensstil er schon früher große Sympathie entwickelt hatte. Ein weiterer Brief von Hopkins verwies auf die geplante Bildung eines Unterstützungsfonds für Flüchtlinge aus Deutschland (Academic Assistance Council), erwähnte die Möglichkeit, in Oxford bei Prof. (Sir Rudolph) Peters, dessen Nachfolger er 1954 werden sollte, unterzukommen („where they have plenty of accommodation“); in jedem Falle bat er ihn um weitere Geduld. Aber schon am 8. Juni 1933 konnte Hopkins ihm mitteilen, dass die Rockefeller Foundation bereit sei, ihn in Cambridge zu unterstützen. Allerdings ließ er Krebs auch wissen, dass er bereits zwei Flüchtlinge aufgenommen habe und deshalb die Arbeitsmöglichkeiten bei ihm sehr begrenzt seien; aus diesem Grund spreche er die Einladung nur mit Zögern aus.

Inzwischen wurde die Situation für Juden in Deutschland immer schwieriger. Die Hassstiraden und die permanente Propaganda schürten Resentiments gegen jüdische Mitbürger. Ein besonders verabscheuungswürdiges Pamphlet der „Deutschen Studentenschaft“ beeindruckte Krebs so sehr,

dass er es bei seiner Abreise noch von einer Plakatsäule abriss und mitnahm. Es war jener Aufruf „Wider den undeutschen Geist“, dessen Entfernung aus der Universität Freiburg dem amtierenden Rektor, dem Anatomen v. Möllendorff, das Amt kostete.

Die förmliche Entlassung des Dr. Hans Krebs aus dem Staatsdienst erfolgte erst am 15. Juli 1933 durch ein Schreiben des neuen Rektors, des Philosophen Martin Heidegger (Abb. 13). Dieses Schreiben, wie auch der Erlass über den Entzug der Lehrerlaubnis vom 27. September 1933 (Abb. 14), erreichte ihn erst in England. Dort erfuhr er auch, dass er in Deutschland *Persona non grata* geworden war: Als er 1938 – damals noch als deutscher Staatsangehöriger – seinen Pass verlängern ließ, teilte ihm der deutsche Generalkonsul in Liverpool mit, dass „nach Mitteilung der deutschen Behörden eine, selbst nur vorübergehende Einreise nach Deutschland unerwünscht sei“*. In diesem Jahr begann auch eine systematische Erfassung jüdischer Autoren (Abb. 15); eine Nachfrage nach „Krebs, Dr. Hans Adolf, Emigrant 1933“ wurde vom Dekanat pflichtgemäß mit dem Vermerk „Krebs ist Jude“ beantwortet.

Im Allgemeinen herrschte im Jahr 1933 an den deutschen Universitäten – von den lautstarken Nazi-Demonstrationen abgesehen – eine gespannte Ruhe. Viele Mitglieder sympathisierten mehr oder wenig offen mit dem neuen Regime. Die Mehrheit war nicht auf dieser Seite, ihr fehlte aber entweder die Weitsicht oder, angesichts unverhohlener Drohungen, der Mut etwas gegen inhumane Maßnahmen, wie es die Vertreibung der jüdischen Kollegen war, zu unternehmen; sie übte sich in „political correctness“. Nur eine Minderheit versuchte, oft zu ihrem Schaden, zu opponieren.

Krebs entschied sich bereits Mitte Juni, nach England auszureisen. Er hatte das Glück, dass wohlwollende Personen in der Verwaltung es ihm abnahmen, dass er laufende Versuche in Cambridge zu Ende führen müsste und ihm deshalb erlaubten, seine gesamte wissenschaftliche Ausrüstung mitzunehmen, die er von der Rockefeller Foundation und von der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft (Vorläufer der Deutschen Forschungsgemeinschaft) erhalten hatte – insgesamt 16 Holzkisten und einige Koffer mit zwei kompletten Warburg-Apparaturen und 24 Manometern. Da er selbst das Labor nicht mehr betreten durfte, übernahmen seine Laboranten, unter den argwöhnischen Blicken mancher Kollegen, Verpackung und Abtransport der Geräte und Chemikalien. Diese „Mitgift“ sollte sich als überaus nützlich für die Arbeit in Cambridge und Sheffield erweisen.

Erstaunlicherweise erwähnt Krebs in dieser Phase den Namen Thannhauser nicht mehr und berichtete auch nicht von einer Verabschiedung von ihm. Da Thannhauser sicherlich nicht mit den Nazis sympathisierte, vielmehr als Jude selbst von der gleichen Verfügung wie Krebs betroffen war und mit dem gleichen Schicksal rechnen musste, sollte die erzwungene Trennung nicht ohne Eindruck geblieben sein. Thannhauser hatte bereits am 12. April 1933

Freiburg im Breisgau, den 15. Juli 1933

Der Rektor
der
Albert-Ludwigs-Universität
No. 7446.

Wiederherstellung des
Berufsbeamtentums

An Herrn Privatdozenten Dr. Hans Adolf K r e b s
H i e r.

Der Minister des Kultus, des Unterrichts und der Justiz -
Abteilung Kultus und Unterricht - hat Folgendes verfügt:

„Nach den vorläufigen Feststellungen finden § 3 Absatz 1
des Gesetzes zur Wiederherstellung des Berufsbeamtentums
vom 7. April 1933 (R. G. Bl. I Seite 175) u. A. auf
folgende Dozenten der Universität Freiburg Anwendung,
ohne dass die Voraussetzungen des Absatzes 2 zu § 3 des
genannten Gesetzes gegeben sein dürften:

.

Privatdozent Dr. Hans Adolf K r e b s

.

Gemäss Ziffer 2 zu § 7 der Dritten Verordnung zur Durch-
führung des Gesetzes zur Wiederherstellung des Berufsbeam-
tentums vom 6. Mai 1933 (R.G.Bl. I Seite 245) wolle den
Genannten Gelegenheit zur Aeusserung binnen drei Tagen
gegeben werden.“

Ich gebe Ihnen hiervon Kenntnis mit der Bitte, eventuelle
Aeusserungen bis spätestens 20. Juli 1933 10 Uhr vormit-
tags hierher vorlegen zu wollen.

[gez.] Heidegger

Abb. 13 Ankündigung der Entlassung durch den Rektor (Abschrift). Die Namen der beiden
anderen Betroffenen sind weggelassen.

sein Mandat als gewählter Dekan zurückgegeben. Als Kriegsteilnehmer
wurde er von der Regierung zwar zunächst im Amt belassen, aber bereits im
April 1934 beurlaubt mit dem demütigenden Zusatz, dass er nach Heidelberg
als wissenschaftlicher Hilfsarbeiter versetzt würde. Er emigrierte 1935 ver-

Karlsruhe, den 27 September 1933

Der Minister
des Kultus, des Unterrichts
und der Justiz
Abteilung Kultus und Unterricht
No. A. 25749

Wiederherstellung des
Berufsbeamtentums.

Der Herr Reichsstatthalter hat Ihnen mit Entschliessung vom 22. September 1933 Nr. 660 mit Wirkung vom Tage der Eröffnung der Entschliessung gemäss § 3 Abs. 1 des Gesetzes zur Wiederherstellung des Berufsbeamtentums (R.G.Bl. I S. 175) in Verbindung mit Nr 8 zu § 7 der Dritten Verordnung zur Durchführung des Gesetzes zur Wiederherstellung des Berufsbeamtentums (R.G.Bl. I S. 245) die Lehrbefugnis entzogen.

In Vertretung
[gez.] Frank

Abb. 14 Entzug der Lehrbefugnis (Abschrift)

bittert nach den USA (18). In Boston konnte er mit großem Erfolg seine ärztliche und wissenschaftliche Tätigkeit fortsetzen. Dort starb er 1962.

Von seinem Vater, der ob dieser Entwicklung erschüttert und verzweifelt war, konnte sich Krebs nicht mehr persönlich verabschieden. Ein ergreifender Abschiedsbrief des Vaters an seinen Sohn (8) schloss mit den hellseherischen Worten „vergiss nicht ... die kleine Gisela und deren Mutter, denen Du vielleicht Schutz und Stütze zu werden berufen sein wirst“.

Am 19. Juni 1933, beim Verlassen der Klinik, verabschiedete sich Krebs von Henseleit und seinen engeren Mitarbeitern. „It was a sad and deeply moving moment.

Then I made my way alone to Freiburg station, to catch the eleven o'clock train“ (8).

Dieser nüchterne und deshalb besonders erschütternde Satz steht für das Ende des Lebens eines jüdischen Deutschen in Deutschland. Aber er ist noch weit mehr, er steht symbolisch für das Ende einer Jahrhunderte alten fruchtbaren, wenn auch nicht immer unproblematischen Symbiose zwischen deutscher und jüdischer Kultur und Tradition. Diese fand nirgendwo einen stärkeren

Nationalsozialistische Deutsche Arbeiterpartei

Reichsleitung

Reichsgeschäftsstelle:
München, Brienerstraße 45
Briefanschrift: München 43 Brieffach 80
Telefon-Nr. 54 901, 58 344 und 56 081
Postscheckkonto München 233 19

Kampfzeitung der Partei: „Völkischer Beobachter“
Geschäftsstelle der Zeitung: Thierschstraße 11
Telefon-Nummer 20 647
Schriftleitung: Schellingstraße 39
Telefon-Nummer 20 801 Postscheckkonto 11346

**Der Beauftragte des Führers für
die gesamte geistige und weltan-
schauliche Erziehung der NSDAP**

**Berlin C2, den 21.12.1938
Oranienburger Str. 79
Fernspr.: Sammel-Nr. 42 52 58
Postscheckkonto: Berlin 1569
Mz/Kn.**

Amt Schrifttumspflege

Hauptstelle III

Bücherei- und Katalogwesen

Jüdische Autoren.

An die
Universität Med. Fakultät

Freiburg

Unsere Dienststelle bereitet gegenwärtig ein Nachschlage-
werk vor, das sämtliche Juden und jüdisch Versippten, die
deutschsprachige Werke verfassten, enthalten wird.
Wir bitten Sie, uns zu diesem Zwecke möglichst umgehend
über die in der Anlage bezeichneten Personalien und
besonders die rassischen Abstammungsverhältnisse des
Schriftstellers ... bzw. ... Ehegatten Auskunft zu geben.

Für Ihre Mühewaltung danken wir Ihnen.

Heil Hitler!
i.A. J. Menzel

Anlage:

Krebs, Dr. Hans Adolf

Geb.: 1900 (Tag, Monat?) Geb. Ort:

Tätigkeit: Assist. Bln., Priv. Doz. med. Freiburg.

Emigrant 1933 Cambridge Sheffield.

Wohnort:

Abstammung:

Abb. 15 Anfrage der Reichsleitung der NSDAP zur Erfassung jüdischer Autoren (Abschrift)

ren Ausdruck als im Bereich der Naturwissenschaften. Der bemerkenswerte Beitrag, den jüdische Forscher zur Geltung des wissenschaftlichen Deutschland geleistet hatten, wurde für jeden offenkundig durch die große Lücke, welche nach 1933 durch deren Auswanderung, Vertreibung und Vernichtung hinterblieb (19). Der latente Antisemitismus, der nach dem ersten Weltkrieg in Deutschland pathologische Formen annahm, war umso unverständlicher als gerade die gebildeten Juden sich als Deutsche fühlten. Viele hatten den Krieg als Soldaten und Offiziere mitgemacht und waren dekoriert zurückgekehrt. So war die Familie Krebs sicher kein Einzelfall dieser Mentalität. Krebs schilderte seinen Vater als einen Demokraten und glühenden Patrioten, der die Zukunft der Juden in ihrem Aufgehen in der Gemeinschaft der Deutschen sah und dies auch in seinem Verhalten und in der Erziehung seiner Kinder bewies. Diese positive Einstellung zu Land und Leuten wurde durch die ideologische Borniertheit der Nazis, gekoppelt mit krimineller Skrupellosigkeit, zutiefst enttäuscht. Diejenigen, die noch rechtzeitig das Land verließen, mussten sich gedemütigt und betrogen fühlen, nicht nur im materiellen Bereich, mehr noch in ihrem Vertrauen auf eine zivile und kultivierte Gesellschaft in Deutschland.

Hans Krebs ging allein von der Klinik zum Bahnhof. Wo waren die Freunde, Kollegen und Bewunderer seiner wissenschaftlichen Leistung? Wen wundert es nach allem, was ihm in den vorausgegangenen Monaten widerfuhr, dass er beschloss, „das Land, in dem meine Vorfahren seit Jahrhunderten gelebt hatten, nicht wieder zu betreten, solange die Nazis an der Macht waren“?

Aufnahme in Cambridge

Am 20. Juni 1933 betrat Hans Krebs mit 300 geschmuggelten Reichsmark (ca. £ 20) und voller Optimismus und Neugier englischen Boden. Er wusste um Hopkins Wohlwollen, die Unterstützung durch die Rockefeller Foundation und, vor allem, um sein Können und das bereits etablierte Ansehen in der internationalen Fachwelt. Hermann Blaschko, der Freund aus besseren Freiburger Tagen, der schon 7 Wochen früher emigriert war, empfing ihn in London, wo er zunächst bei einer Tante Unterkunft fand. Krebs informierte sogleich Hopkins und Peters von seiner Ankunft und bat um Interviews. Von seinen Gesprächen in Oxford mit Peters und dem Master of Balliol College, A. D. Lindsay, schien Krebs den – letztlich unrichtigen – Eindruck gewonnen zu haben, dass man nicht sonderlich an ihm interessiert sei. Deshalb nahm er wenige Tage später das Angebot von Hopkins an, in dessen Laboratorium in Cambridge mit den Mitteln der Rockefeller Foundation (£ 300 p.a.) zu arbeiten. Dank der Apparaturen, die er aus Freiburg mitbrachte, konnte er bereits am 7. Juli 1933 mit den Experimenten beginnen. Das Niveau der Forschungen in diesem Institut war exzellent und die Atmosphäre freundlich und hilfreich. Zur selben Zeit arbeiteten dort, als Dokto-

randen, u. a. David Green, Donald Woods, John Yudkin, Ernest Baldwin und Leonard Stickland, die in den kommenden Jahrzehnten, meist in den USA, eine bedeutende Rolle in der Biochemie spielen sollten.

Bereits bei einem Ferienaufenthalt 1928 in England beeindruckten Hans Krebs die Freundlichkeit, Hilfsbereitschaft und Gelassenheit der Menschen, mit denen er zusammentraf und formten bei ihm einen positiven Gesamteindruck dieses Landes. Als er nun als Flüchtling nach England kam, fiel es ihm nicht schwer, sich in den Lebensstil und die Arbeitsweise seiner Umgebung, kurz in den „British Way of Life“ einzufügen. „Zum ersten Mal lebte ich in einer vorurteilsfreien Gesellschaft, die ein Geist von gegenseitigem Respekt und Freundlichkeit durchzog. Selbst das Deutschland vor der Nazizeit war ein spannungsgeladener Ort ... Die Menschen neigten weit mehr zu einer klassen-, rassen-, religions- und parteibewußten Haltung als in Britannien“* (8). Krebs hatte bei mehreren Gelegenheiten seine Dankbarkeit für die großzügige und freundliche Aufnahme in Cambridge zum Ausdruck gebracht und den großen Eindruck beschrieben, den die Gastfreundschaft und der liberale Lebensstil in diesem Lande auf ihn machte (20). Es ist leicht nachzuvollziehen, dass ihn der große Unterschied zwischen dem Deutschland, das er verlassen musste und dem Gastland, das ihn mit offenen Armen aufnahm, tief berührte und es ihm leicht machte in England seine zweite Heimat zu sehen.

Krebs setzte unverzüglich die in Freiburg begonnenen Versuche über die Glutaminsynthese in verschiedenen Organen fort und entdeckte dabei zwei unterschiedliche Glutaminasen, Enzyme also, welche die synthetische Reaktion rückgängig machen können. Solche gegenläufig arbeitenden Systeme, wenn korrekt lokalisiert und reguliert, sind für das reibungslose Funktionieren des Zellstoffwechsels unentbehrlich. Gleichzeitig aber nahm er auch die Untersuchungen über den Stoffwechsel der Dikarbonsäuren wieder auf, die schon in Freiburg sein großes Interesse geweckt hatten. Damit aber noch nicht genug. Einer anderen Fährte, die er ebenfalls schon in Freiburg aufgespürt hatte, folgte er, zusammen mit T.H. Benzinger: die Bildung der Harnsäure in Vögeln⁶. Diese Verbindung, nicht Harnstoff, ist das hauptsächliche Endprodukt des Stoffwechsels stickstoffhaltiger Körper- und Nahrungsbestandteile in der Vogelwelt. Krebs fand, dass in Tauben, anders als in der Mehrzahl anderer Vögel, neben der Leber auch die Niere an diesem Abbau teilnimmt. Als viertes Projekt begann er mit einem Doktoranden Studien über die Bildung von Ketonkörpern in Leberschnitten, ein Projekt, das ihn noch Jahrzehnte begleiten sollte. Die ungewöhnliche Fülle der Themen, die Krebs als Neuankömmling ohne bedeutende Ressourcen und zunächst ohne Mitarbeiter anpackte, zeigt, dass er um den Vorsprung vor der Konkurrenz wusste, den er durch die von ihm perfektionierte Gewebeschnitttechnik und die Manometrie hatte, und dass er willens war, sie auf möglichst vielen aktuellen

⁶ Eine Zusammenfassung dieser Studien findet man l.c. (21)

Forschungsgebieten auszuschlachten. Es gelang ihm sogar, die Warburg'sche Manometrie in England heimisch zu machen; 1934 hielt er in Cambridge einen Manometrikurs für 120 Anfänger ab. Es war die erste Demonstration dieser Technik in England; sie gewann rasch das Vertrauen der Forscher und setzte sich überall durch⁷.

Das Problem seiner auf ein Jahr terminierten Bezahlung und Anstellung konnte Krebs allerdings nicht im Labor lösen. Hopkins musste seinen ganzen Einfluss einsetzen, um ihm eine Anstellung als Demonstrator und die dafür nötige M.A. Qualifikation zu ermöglichen. Es waren noch die Jahre der Weltwirtschaftskrise und weit verbreiteter Arbeitslosigkeit. Damals – wie heute – gab es genug Leute, die verhindern wollten, dass Flüchtlinge den Einheimischen Arbeitsplätze streitig machen. Krebs nahm seine Lehrtätigkeit im Wintersemester (Michaelmas Term) 1934 ohne Probleme (z. B. die befürchteten Studentenproteste) auf. Es half ihm dabei sehr, dass er schon bald und mit großer Hingabe die englische Sprache beherrschen lernte. Er nahm Sprachunterricht bei einem Studenten der Deutschen Literatur und vertiefte sich in die Lektüre englischer Autoren (von Kinderreimen über Lewis Carroll, zu Francis Bacon, Joseph Addison, Oscar Wilde, John Galsworthy and Bernhard Shaw). Dies erweiterte seinen Sprachschatz und brachte ihn zugleich der englischen Literatur näher. Bezeichnend für die Systematik seiner Bemühungen war die Wandtafel, die er an seinem Arbeitsplatz im Labor anbrachte und auf der er Idiome und Begriffe, die ihm noch nicht geläufig waren, zum späteren Auswendiglernen festhielt.

Noch im selben Jahr (1934) lernte er Dr. Chaim Weizmann kennen, der später der erste Präsident des Staates Israel wurde; dieser bot ihm an, in Palästina an einer jüdischen Institution seine Forschungen fortzusetzen. Krebs fand bei einem Besuch im Sommer 1934 die Bedingungen dort allerdings so beschränkt, dass die Art von Forschung, die er von seinen bisherigen Arbeitsstellen her gewohnt war, nicht annähernd gewährleistet werden konnte.

Neunzehn Jahre in Sheffield

Im Mai 1935 bot die Universität Sheffield Krebs die Position eines Lecturer in Pharmacology an. Außer einer Verdoppelung seines Gehalts versprach diese Stellung eine Vergrößerung seines Laborraums und die Möglichkeit, eine größere Gruppe von Mitarbeitern zu beschäftigen. Auch erwar-

⁷ Prof. Sir Hans Kornberg, der von 1945 bis 1961 dem M.R.C. team von Hans Krebs angehörte, berichtete (4) über Krebs' Warburg-Apparatur „Alle, die während der nächsten 20 Jahre ihre Manometrie bei Hans erlernten, werden sich gerne an diese Inkubatoren erinnern: nichts ging jemals schief mit ihnen und mit dem Antriebsmotor, der das Hin und Her der Manometer besorgte, was nicht durch ein neues Stück Schlauch oder ein passende Länge Schnur hätte behoben werden können.“*

tete man von ihm keine Vorlesungen in Pharmakologie (außer in Notfällen), vielmehr sollte er Biologie- und Physiologiestudenten in Biochemie unterrichten. Krebs nahm dieses Angebot an, zog mit seinem von Freiburg mitgebrachten Gerätepark und einer £ 100 Ergänzungsausstattung nach Sheffield und begann im Oktober 1935 seinen Dienst. Er sollte dort bis 1952, trotz mehrerer Versuchen, bleiben. Der erste Versucher trat bereits im selben Jahr an ihn heran; es war, so unwahrscheinlich dies klingt, Hopkins. Er bot ihm eine überraschend frei gewordene Lecturer-Position in seinem Institut in Cambridge an. Die Rückkehr wäre um des attraktiven Umfeldes in Cambridge willen sehr interessant gewesen. Jedoch schienen Krebs die Entwicklungsmöglichkeiten (es war vorsichtig von einem Biochemistry Department die Rede) in Sheffield größer, auch fand er die Atmosphäre der kleineren Universität persönlicher und herzlicher. Auf Initiative von Prof. Edward J. Wayne, dem Leiter des Departments, wurde er 1938 zum Lecturer in Biochemistry befördert; gleichzeitig wurde ein Department of Biochemistry geschaffen, mit ihm selbst als dessen Leiter. Der Umzug in ein neues Gebäude verzögerte sich allerdings infolge des Kriegsbeginnes bis 1942.

Mit der Etablierung dieses Departments begann eine großzügige, bis zu seiner Emeritierung ununterbrochen fortgesetzte Förderung durch die Rockefeller Foundation. Ein besonders wichtiger Schritt für die weiteren Jahre, nicht nur für die Zeit in Sheffield, folgte im Jahr 1944 mit der Errichtung einer „Medical Research Council Unit for Research in Cell Metabolism“ im Biochemistry Department unter der Direktion von „H. A. Krebs, M. A. Camb., M. D. Hamburg, Professor of Biochemistry“ (8). Diese institutionalisierte Förderung, am ehesten einem Max-Planck-Institut in Deutschland vergleichbar, stellte in großzügiger Weise Mittel für Gerätschaft und Personal zur Verfügung. Dies erlaubte Krebs, eine größere Zahl von Mitarbeitern zu beschäftigen; es waren 12 beim Beginn der Unit gewesen und es waren wiederum 12, als er in Oxford als Emeritus in Räume des Nuffield Department of Clinical Medicine einzog. Die Unit wurde ein großer Erfolg, nicht nur hinsichtlich der erzielten Forschungsergebnisse; sie erwies sich als ein reicher Quell von Professoren und führenden Wissenschaftlern für Großbritannien.

Die Bereitschaft, Krebs eine M. R. C. Unit anzuvertrauen, spiegelte einerseits die hohe Anerkennung seiner bereits erbrachten Leistungen wider, sie beweist andererseits auch die volle Akzeptanz des ehemaligen „enemy alien“ in England noch während des Krieges. Ein anderes Beispiel, einem Fremden in feiner und unaufdringlicher Weise zu zeigen, dass man ihn voll akzeptiert hat, berichtete Krebs (8) von Hopkins: dieser forderte ihn, kaum, dass er ein Jahr in Cambridge war, auf, bei dem jährlich stattfindenden Sir William Dunn Dinner den Toast der auswärtigen Gäste im Namen der Universität zu beantworten.

Bei einem so stark und so erfolgreich in der Forschung engagierten Wissenschaftler kann es heute nicht mehr als selbstverständlich genommen wer-

den, dass ihm auch die Weitergabe seines Wissens und Denkens, also die akademische Lehre, in gleicher Weise am Herzen liegt. Das Humboldtsche Konzept vom forschenden Lehrer ist weitgehend zum historischen Ideal, ohne Verpflichtung für die Gegenwart, geworden. Krebs nahm dieses Wunschbild des akademischen Lehrers noch ernst. Schon anfangs der 50er Jahre erkannte er die zunehmende Bedeutung der Biochemie für alle Disziplinen des biologisch-medizinischen Spektrums und setzte sich vehement für einen selbständigen Studiengang (Honours School) Biochemie in Sheffield ein. Die Diskussion innerhalb der Naturwissenschaftler entspann sich um die Frage, ob Biochemie nur auf der Basis Chemie, d. h. als ein Aufbaustudium (postgraduate courses), oder parallel zur Chemie von Anfang an als eigenständige Disziplin gelehrt werden sollte. Die gleiche Diskussion entspann sich in Deutschland 15 Jahre später bei der Einführung des Biochemiestudienganges in Tübingen. Krebs' zentrales Argument betraf die Unterschiede im gedanklichen Ansatz bei der Lösung chemischer und biologischer Probleme. Nicht die Eigenschaften von Molekülen und ihren Reaktionen, sondern die Rolle der Moleküle in der Gesamtfunktion der Zellen und Organismen sollte im Vordergrund stehen. Er hielt streng dafür, dass für den Studenten biologisches Denken in Systemen dem Erarbeiten der Eigenschaften der Komponenten vorangehen müsse. Es gelang ihm schließlich, auch seine chemischen Kollegen zu überzeugen und im Jahr 1952 die ersten Biochemiestudenten aufzunehmen. Der Erfolg sollte dem Advokaten des Biochemiestudiums hier – wie später auch in Deutschland – recht geben.

Der Zitronensäurezyklus

Im Jahr 1936 kam Leonard Eggleston als technischer Assistent zu ihm. Er arbeitete mit Krebs bis zu seinem frühen Tod im Jahr 1974 und war mehrfach Koautor wichtiger Publikationen. Weiterhin kam William Arthur Johnson aus Sheffield als wissenschaftlicher Assistent in seine Gruppe; seine Doktorarbeit lieferte wesentliche Bausteine zum Konzept des Zitronensäurezyklus. Die bereits in Freiburg begonnenen Untersuchungen über die Reaktionen einiger Dikarbonsäuren verdichteten sich bei Krebs zu der Annahme, dass diese Verbindungen etwas mit der Verbrennung der Nahrungsstoffe im Körper zu tun haben müssten. Eine wichtige Stütze lieferten die Befunde von Torsten Thunberg (1910) und Juda Hirsch Quastel (1928), wonach die strukturverwandte Malonsäure sowohl die Umwandlung von Bernsteinsäure in Fumarsäure als auch die Verbrennung der Nahrung im Tierkörper hemmt.

Die Bildung der Fumarsäure konnte also ein Teilprozess des Atmungs Vorganges sein. Szent-Györgyi sowie Knoop und Martius hatten dazu wichtige Bausteine beigetragen. Ersterer hatte Präparate aus den besonders atmungsaktiven Flugmuskeln der Taube gewonnen, die noch intakte Mitochondrien enthielten und somit in der Lage waren, im Reagenzglas Bernstein-

säure, Fumarsäure, Äpfelsäure und Oxalessigsäure (Abb. 16) zu verbrennen. Sein besonderes Verdienst war es zu zeigen, dass Verbrennungsreaktionen in diesen Präparaten durch Zusatz geringer Mengen Fumarsäure beträchtlich gesteigert werden und dass der dadurch bedingte Mehrverbrauch an Sauerstoff nicht allein durch die Verbrennung dieser Säure erklärt werden kann. Szent-Györgyi schloss daraus, dass diese Verbindung eine Art katalytische Rolle spielen müsste, konnte aber keine Erklärung für den Zusammenhang mit der Zellatmung geben.

Der Beitrag von Carl Martius und Franz Knoop betraf die Rolle der Zitronensäure. Sie fanden, dass auch diese Trikarbonsäure verbrannt wird und entdeckten als Zwischenstufen Akonitsäure, Isonitronensäure und α -Oxoglutarinsäure, deren Umwandlung in Bernsteinsäure bereits bekannt war. Diese Informationen ließen sich nach Gesichtspunkten chemischer Reaktionsmöglichkeiten in einen sinnvollen Zusammenhang bringen (Abb. 17).

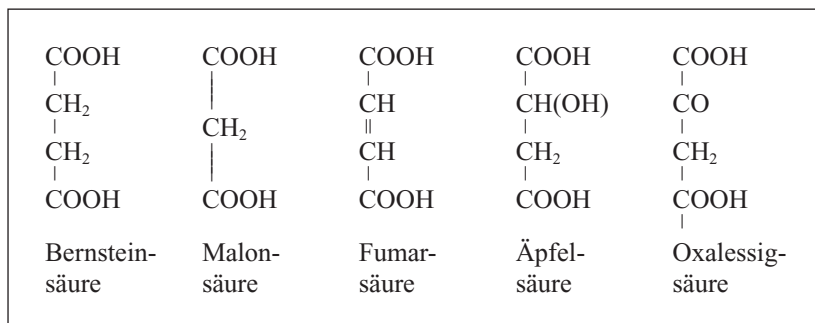


Abb. 16 Die bedeutungsvollen Dikarbonsäuren

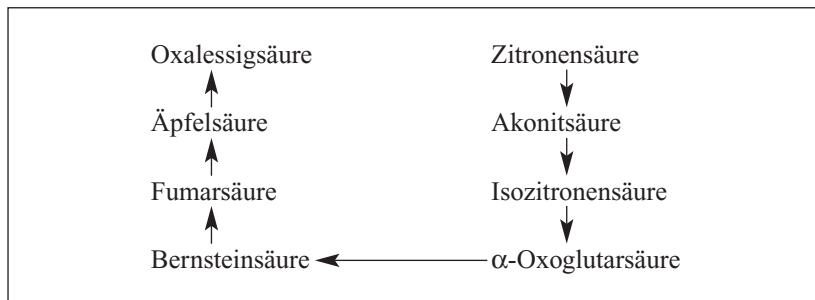


Abb. 17 Die aus den Versuchen von Szent-Györgyi, Knoop und Martius bekannten Reaktionen von Tri- und Dikarbonsäuren. Die Anordnung ist so gewählt, dass sie den später formulierten Zyklus bereits andeutet.

Aber es folgte daraus keine zwangsläufige Erklärung des Verbrennungsprozesses. Denn ein Zusammenhang dieser Strukturen mit der vollständigen Verbrennung wichtiger Nahrungsstoffe, wie Zucker und Fett, war nicht erkennbar. Wiederum half Krebs hier das Denken in quantitativen Kategorien: er erkannte, dass unter den zahllosen getesteten Verbindungen nur die in Abbildung 17 gezeigten mit einer Geschwindigkeit verbrannten, die der Geschwindigkeit der Gesamtatmung im gleichen Gewebe entsprach. Und schließlich schloss Krebs auch den evolutionsbiologischen Aspekt mit ein, der es wahrscheinlich machte, dass eine Reaktionsfolge, welche in so vielen Geweben anzutreffen ist, eine wichtige Funktion zu erfüllen hat.

Es fehlte nur noch ein Gedanke, um zur Lösung dieses Problems zu gelangen. Es wundert heute niemanden, dass Krebs besonders destiniert war, die richtige Schlussfolgerung zu ziehen; hatte er doch ein ähnliches Phänomen wenige Jahre zuvor in der quasi-katalytischen Funktion des Ornithins bei der Harnstoffbildung beobachtet und korrekt mit dem Vorliegen eines zyklischen Prozesses interpretiert. In seinen eigenen Worten (8): „Mein Denken war dadurch vorbereitet, auf diesen Reaktionstyp in der lebenden Welt zu achten“*. Wie wäre es, fragte er sich also, wenn Oxalessigsäure mit einem Hauptzwischenprodukt des Nahrungsabbaus reagierte und Zitronensäure bildete? Letztere enthält 2 Kohlenstoff-Atome mehr als Oxallessigsäure, die gesuchte Verbindung sollte also leicht eine 2-Kohlenstoff-Einheit liefern können: Krebs dachte deshalb an die Brenztraubensäure, die zwar 3 Kohlenstoff-Atome enthält aber, z. B. bei der alkoholischen Gärung, relativ leicht 1 Kohlenstoff-Atom als CO_2 abspaltet. Das Experiment entschied zu seinen Gunsten: *Das Präparat aus Taubenbrustmuskel bildete aus Oxalessigsäure und Brenztraubensäure unter Abspaltung von CO_2 Zitronensäure!*

Dieses Ergebnis schien selbst manchem Fachmann unfasslich; man muss das aus der Tatsache schließen, dass die renommierte britische Zeitschrift „Nature“ Krebs' Manuskript zurückwies.

Er konnte es schließlich in der in Holland erscheinenden „Enzymologia“ unterbringen. Krebs legte sich aber noch nicht fest, welches Abbauprodukt der Glukose *in vivo* die Kondensationsreaktion mit Oxalessigsäure eingeht; daher wählte er in dieser ersten Fassung des Zyklus nur die allgemeinere Form „Triose“ (3-Kohlenstoff-Verbindung). Weitere Details der in der Originalarbeit (22) gewählten Formulierung des Zitronensäurezyklus (Abb. 18) bedurften ebenfalls noch der Korrektur bzw. Ergänzung.

Der unmittelbare Reaktionspartner der Oxalessigsäure ließ sich erst 15 Jahre später zweifelsfrei identifizieren. Es bedurfte noch der Entdeckung des Coenzym A durch Fritz Lipmann, des Nachweises durch Severo Ochoa, dass dieses Coenzym an der Oxidation der Brenztraubensäure beteiligt ist und letztlich der Entdeckung der „aktivierten Essigsäure“ (Azetyl-Coenzym A) durch Feodor Lynen. 1952 bewiesen Joseph Stern, Ochoa und Lynen (23)

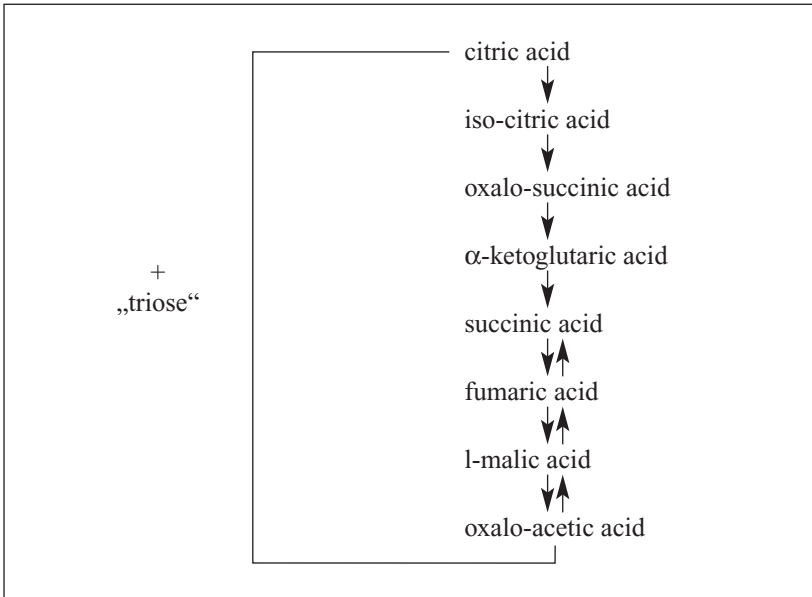


Abb. 18 Die erste Formulierung des Zitronensäurezyklus (22)

mit Hilfe des gereinigten *condensing enzyme* (Citratsynthase) die Bildung von Zitronensäure aus Oxalessigsäure und Azetyl-Coenzym A.

Die ersten kritischen Stimmen nach der Entdeckung des Zyklus kamen von bedeutenden Forschern, z. B. von Harland Wood und auch von seinem ehemaligen Mitarbeiter Earl Evans. Sie betrafen die Natur des primären Kondensationsproduktes. Zitronensäure sollte es nicht sein, eher schon Akonitssäure, die in einem Nebenschluss auch in Zitronensäure übergehen könne. Diese Kritik, die Krebs nicht eindeutig widerlegen konnte, veranlasste ihn, dem Zyklus (vorübergehend) den Namen Trikarbonsäurezyklus zu geben; von manchen Autoren wird dieser Begriff auch heute noch gebraucht. Die heiß diskutierte Frage, ob Zitronensäure oder Akonitssäure das erste Reaktionsprodukt sei, wurde 1948 von Alexander Ogston (24) zugunsten der Zitronensäure durch die geniale Theorie der biochemischen Asymmetrie (Prochiralität) der Zitronensäure als Folge ihrer Dreipunkthaftung am Enzym geklärt. Ein weiterer, aber sehr wichtiger Punkt, wurde zunächst von Krebs übergangen: Brenztraubensäure war zwar als Zwischenprodukt des Abbaus der Kohlehydrate bekannt, nicht aber der Fette. Wie würden diese, wenn überhaupt, in den Zitronensäurezyklus eingeschleust? Erst nachdem Lynen im Jahre 1952 bewiesen hatte, dass der Abbau der Fette ebenfalls Azetyl-Coenzym A liefert, war der Abbauweg der hauptsächlichsten Energielieferan-

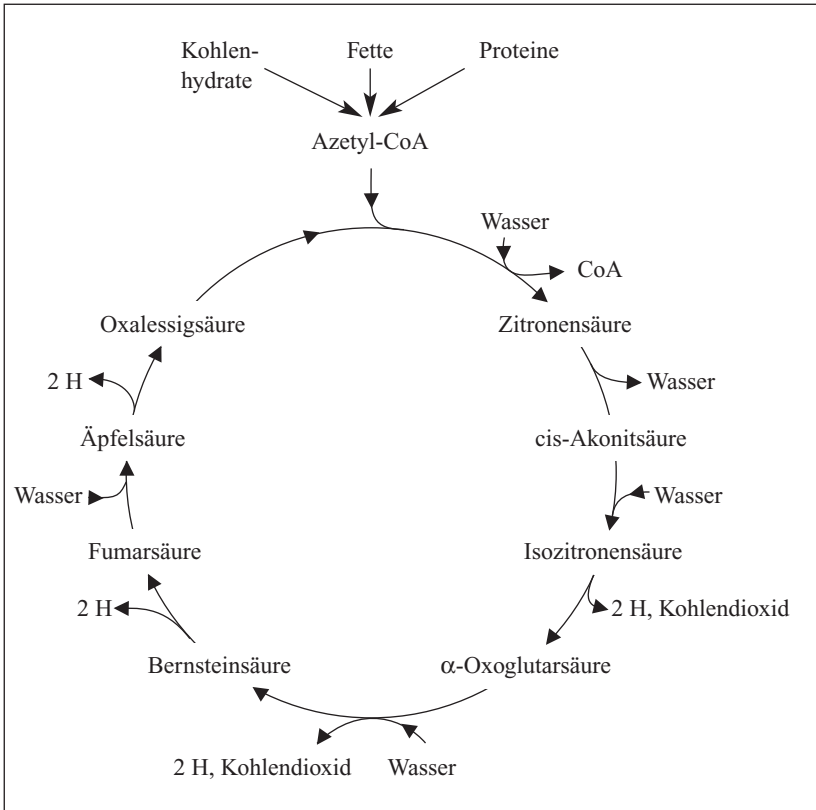


Abb. 19 Die endgültige Form des Zitronensäurezyklus

ten des Zellstoffwechsels geklärt (Abb. 19). Nach und nach zeigte es sich auch, dass die meisten Aminosäuren, die Bausteine der Eiweißkörper, über den Zitronensäurezyklus abgebaut und damit der Energiegewinnung des Organismus zugeführt werden.

Dieser Ergänzungsbedarf schmälert aber in keiner Weise den genialen Wurf, auch hier das Konzept eines zyklischen Prozesses erkannt und angewendet zu haben. Dazu kommt, dass der Zitronensäurezyklus – anders als der Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese, der allein auf die Säugetierleber beschränkt ist – praktisch in allen aeroben, d.h. mit Hilfe des Sauerstoffs lebenden, Organismen, und zwar im Reich der Bakterien ebenso wie in Pflanzen und Tieren, vorkommt und deshalb von zentraler Bedeutung für die Energiegewinnung lebender Zellen ist. So bedarf es keiner besonderen Erwähnung, dass die Entdeckung in der ganzen Fachwelt größtes Interesse

und höchste Bewunderung hervorrief. Wie oft kommt es vor, dass selbst einem genialen Forscher zwei so bahnbrechende Entdeckungen gelingen? Dennoch blieb die Formulierung des Zitronensäurezyklus in den folgenden 10 Jahren nicht ohne Widerspruch. Dies betraf nicht nur die Natur des primären Kondensationsproduktes (Zitronen- oder Akonitsäure?), sondern auch das Vorkommen des Zyklus in einzelligen (Hefen, Bakterien). Denn ein Großteil dieser Organismen war nicht in der Lage, zugesetzte Zitronensäure in nennenswertem Umfang abzubauen. Erst viel später erkannte man, dass die Membranen dieser Zellen für Di- und Trikarbonsäuren undurchlässig sind. Mit Hilfe der Isotopentechnik ließ sich dann leicht beweisen, dass in diesen Zellen sehr wohl Zitronensäure entsteht und umgesetzt wird.

Der Nobel-Preis

Dieser Klärungsbedarf stellte ein Hemmnis auf dem Weg zur ungeteilten Anerkennung dar und mag der Grund dafür gewesen sein, dass Stockholm nicht eher auf die Entdeckungen des Hans Krebs reagierte. Kaum aber waren die letzten Hürden genommen und auch der Mechanismus der Zitronensäuresynthese geklärt, begann die Gerüchteküche aktiv zu werden. 1952, kurz vor dem Datum, an dem jährlich die Träger der Nobel-Preise bekannt gegeben werden, wollte ein schwedischer Journalist unbedingt ein Interview mit Hans Krebs; er ließ erkennen, dass er aus sicherer Quelle von der bevorstehenden Verleihung des Preises an Krebs unterrichtet worden sei. Das Interview fand statt, nicht aber die Preisverleihung an Hans Krebs. Zur Peinlichkeit für Krebs, aber auch für viele andere – neben der voreiligen und leichtgläubigen Presse besonders für die zahlreichen gratulierenden Kollegen und Freunde – wurde es dadurch, dass auch einige englische Zeitungen dieses Gerücht als bare Münze nahmen, ja sogar noch am Abend der Preisverleihung in Stockholm diesbezügliche Meldungen über den Äther gingen. Seine Mitarbeiter im Labor retteten die Situation, indem sie Krebs ein großes Dinner gaben – „for having been runner-up“.

Dennoch war jedermann davon überzeugt, dass dies nicht das letzte Wort gewesen sein konnte. Im Oktober des folgenden Jahres erreichte ihn ein Telefonanruf von Hugo Theorell (Nobel-Preis 1955) aus Stockholm, der eine Photographie für eine Sammlung hervorragender Biochemiker erbat. Damit begann wiederum eine Runde von Anrufen, Interviewwünschen und Zeitungsnotizen, die von der bevorstehenden Verleihung des Nobel-Preises an Hans Krebs wissen wollten. Und dieses Mal lagen sie richtig. Am 22. Oktober 1953 erreichte ihn das Telegramm des Rektors des Karolinska Institutet, das ihm offiziell die Verleihung des Nobel-Preises für Physiologie und Medizin, gemeinsam mit Fritz Lipmann, durch die königliche Schwedische Akademie der Wissenschaften mitteilte (Abb. 20). Die Begründung lautete: „Für die Entdeckung des Zitronensäurezyklus“.

Charges to pay
RECEIVED

POST OFFICE **IR0404** No. OFFICE STAMP
TELEGRAM
Public Time handed in. Office of Origin and Service Instructions. Words
85 STOCKHOLM 64 22/10 2035
At TS 0 From TSD I 326 GN L 487 To By

19 Feb 48 NET

PROFESSOR HANS ADOLF KRESS DEPARTMENT OF
BIOCHEMISTRY UNIVERSITY OF SHEFFIELD SHEFFIELD10 -
THE CAROLINE INSTITUTE HAS DECIDED TO AWARD THIS
YEARS NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY AND MEDICINE WITH
ONE HALF TO YOU FOR YOUR DISCOVERY OF THE CITRIC
ACID CYCLE AND THE OTHER HALF TO PROFESSOR FRITZ
ALBERT LIPMANN FOR HIS DISCOVERY OF COENZYME A
AND ITS IMPORTANCE FOR THE INTERMEDIARY METABOLISM -

STEN FRIBERG RECTOR + +

CT SHEFFIELD10 +

For free repetition of doubtful words telephone "TELEGRAMS INQUIRY" or call, with this form at office of delivery. Other enquiries should be accompanied by this form, and, if possible, the envelope. B+C

12 Feb 48 NET

Charges to pay
RECEIVED

POST OFFICE
TELEGRAM
Public Time handed in. Office of Origin and Service Instructions. Words
85 STOCKHOLM 64 22/10 2035
At TS 0 From TSD I 326 GN L 487 To By

19 Feb 48 NET

PROFESSOR HANS ADOLF KRESS A19 KINGSLEY PARK
AVENUE SHEFFIELD +

ALLOW ME TO CONVEY IN THIS MANNER MY CORDIAL
CONGRATULATIONS TO THE HONOUR BESTOWED ON YOU BY
SHARING WITH PROFESSOR LIPMANN THE AWARD OF THE
NOBEL PRIZE FOR MEDICINE AND PHYSIOLOGIST STOP IT
IS A SPECIAL PLEASURE FOR ME TO HAVE TO
CONGRATULATE FOR THE SECOND TIME THIS AUTUMN AS
NOBEL PRIZE WINNER A CITIZEN OF THIS COUNTRY -

GUNNAR HAEGGLOEF SWEDISH AMBASSADOR + +

For free repetition of doubtful words telephone "TELEGRAMS INQUIRY" or call, with this form at office of delivery. Other enquiries should be accompanied by this form, and, if possible, the envelope. B+C

12 Feb 48 NET

Abb. 20 Das Telegramm mit der Mitteilung des Nobel-Preises
(© Hans Krebs 1981. Reproduced from *Reminiscences and Reflections* by
Hans Krebs [1981] by permission of Oxford University Press)



Abb. 21 Fritz Lipmann und David Nachmansohn 1941

Sein Freund aus Berliner Zeit (1927–30), Fritz Lipmann (Abb. 21), wurde für die Entdeckung des Coenzym A und dessen Bedeutung für den Intermediärstoffwechsel ausgezeichnet. Lipmann war auf dem Weg über Kopenhagen (1932–1939) in die USA emigriert; seit 1939 war er zuerst in New York an der Cornell Medical School und ab 1941 am Massachusetts General Hospital in Boston, später (ab 1957) wieder in New York an der Rockefeller University tätig gewesen.

Die beiden trafen sich nach langer Trennung wieder anlässlich der zereemoniellen Preisverleihung durch den schwedischen König in Stockholm am 10. Dezember 1953. Gleichzeitig mit ihnen wurde Hermann Staudinger mit dem Nobel-Preis für Chemie ausgezeichnet. Er war in den Jahren, in denen Krebs in Freiburg tätig war, Direktor des Chemischen Laboratoriums der Universität und ein bedeutender Pionier der Makromolekularen Chemie gewesen. Den Preis für Physik erhielt der holländische Physiker Frits Zernike für die Entdeckung der Phasenkontrastmikroskopie. Der Literatur-Preis jenes Jahres ging an Winston Churchill. Da dieser, als amtierender Premier nicht selbst zu den Zeremonie nach Stockholm kommen konnte, nahm Lady Churchill an seiner Stelle des Preis entgegen.

Hans Krebs, der sonst eher nüchterne und unsentimentale Wissenschaftler, schilderte in bewegten Worten und in großem Detail die eindrucksvollen Tage in Stockholm (8). Seine Beschreibung kulminierte in dem Satz: „Die Preisverleihung ist eine überaus eindrucksvolle Zeremonie. In ihrem

Mittelpunkt zu stehen ist eine bewegende und unvergessliche Erfahrung^{66*}. Neben den zahlreichen Ehrungen und Einladungen, die Hans Krebs in diesen Tagen zuteil wurden, erinnerte er sich auch an lustige Episoden am Rande. Auf die – ebenso taktlose wie offenbar unvermeidliche – Frage eines Journalisten, was er mit dem Geld (damals ca. £ 6000), das die Medaille und das ledergebundene Dokument begleitet, zu machen gedenke, antwortete der ganz überraschte Krebs, er wolle sich einen wirklich guten Füllfederhalter kaufen. Da dies natürlich am nächsten Tag in den Zeitungen stand, kamen noch am Abend zwei würdig auftretende Herren, die örtlichen Vertreter des Herstellers, und überreichten ihm einen Montblanc-Füller. Weniger nützlich und schmeichelhaft erwies sich der Wunsch einer Studentin, die um fünf Autogramme bat. Auf die Frage, weshalb fünf, antwortete sie treuherzig, sie benötige die fünf als Tauschobjekt, da das Autogramm eines großen Filmstars 5 Nobel-Preisträger wert sei. Viel hat sich in der öffentlichen Bewertung dieser Berufsgruppen während der folgenden 50 Jahre nicht geändert.

Krebs schloß an seine Schilderung des Ablaufes der Nobel-Feiern eine Überlegung über die Hintergründe seines großen Erfolges an und kam zu dem Schluß, dass es vor allem anderen die Tatsache war, einen Otto Warburg in den entscheidenden Jahren seiner Entwicklung als Lehrmeister gehabt zu haben. Er führte diesen Gedanken weiter, indem er die Bedeutung des Lehrer-Schüler-Verhältnisses anhand historischer Beispiele belegte, ja sogar glaubte, wissenschaftliche Stammbäume von Trägern des Nobel-Preises erkennen zu können. Seine Einordnung in eine solche „Genealogie“ (8) ist in der Abb. 22 wiedergegeben. Sein wissenschaftliches Erbe führte er sogar zurück bis auf Berthollet (1748–1822), gefolgt von Gay-Lussac (1778–1850) – Liebig (1803–1873) – Kekulé (1829–1896) – von Baeyer (1852–1917). Nobel-Preise wurden erst ab 1903 vergeben.

Er sah die wichtigste Aufgabe eines Lehrers nicht so sehr in der Vermittlung von Wissen oder Fertigkeiten als vielmehr in der Weitergabe der richtigen Einstellung gegenüber den Aufgaben des Lebens. Seine These aus diesen Betrachtungen lautete etwa so: Wenn man einmal erzogen wurde, hohe Leistungsstandards zu akzeptieren, wird man das eigene Tun immer selbstkritisch an diesen Maßstäben orientieren und sich nie mehr mit Mittelmäßigkeit zufrieden geben.

Die Fixierung von Kohlensäure im tierischen Organismus

Kehren wir noch einmal nach Sheffield zurück. Die verbesserten Arbeitsmöglichkeiten hatten es Krebs gestattet, seinen Mitarbeiterstab zu vergrößern und – neben den Forschungen über den Zitronensäurezyklus – Themen zu bearbeiten, die ihn schon in Freiburg und Cambridge beschäftigt hatten: Die biologische Bildung der Purine und deren Umwandlung in Harn-

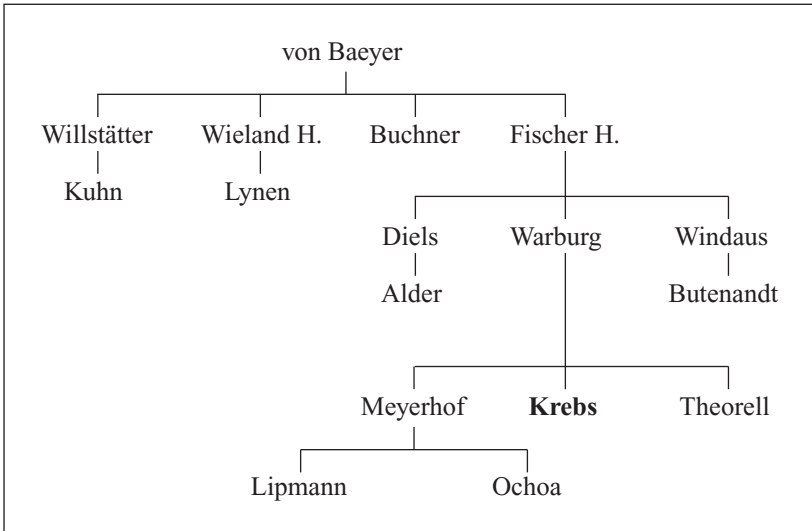


Abb. 22 Ein Stammbaum von Trägern des Nobel-Preises
 (© Hans Krebs 1981. Reproduced from *Reminiscences and Reflections* by
 Hans Krebs [1981] by permission of Oxford University Press)

säure (21), sowie die Synthese des Glutamins. Studien über die von Braunstein und Kritzmann entdeckten Transaminasen führten zum Nachweis einer quantitativ herausragenden Rolle der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase.

Von besonderer Bedeutung erwies sich jedoch der im Jahr 1939 erhobene Befund, dass in Schnitten von Taubenleber Glutamin aus Brenztraubensäure und Ammoniak gebildet werden kann; er war ein entscheidender Schritt zur Entdeckung der CO₂-Fixierung in tierischem Gewebe⁸. Dass Kohlendioxid von grünen Pflanzen im Zuge der Photosynthese assimiliert wird, war natürlich schon lange bekannt. 1936 fanden Harland G. Wood und C.H. Werkman eine Inkorporation dieser Verbindung in organische Säuren im Zuge des anaeroben Glycerinstoffwechsels gewisser Bakterien; sie interpretierten diese Ergebnisse als Aufnahme von CO₂, vermutlich durch Brenztraubensäure. Krebs war bekannt, dass im Tierkörper Glutamin sowohl aus Glutaminsäure als auch aus α-Oxoglutarinsäure entstehen kann, andererseits in Taubenleber α-Oxoglutarinsäure aus Brenztraubensäure ohne Zusatz von Oxaloesigsäure (d. h. anders als in Muskelgewebe, in dem sie über den Zitronensäurezyklus entsteht) synthetisiert wird. Deshalb vermuteten Krebs und sein Mitarbeiter Earl A. Evans, einem Rockefeller Stipendiaten aus Chicago, dass eine Karboxylierung von Brenztraubensäure stattfand (Abb. 23).

⁸ Einen ausführlichen Bericht über diese Entdeckung gab Hans Krebs l.c. (26)

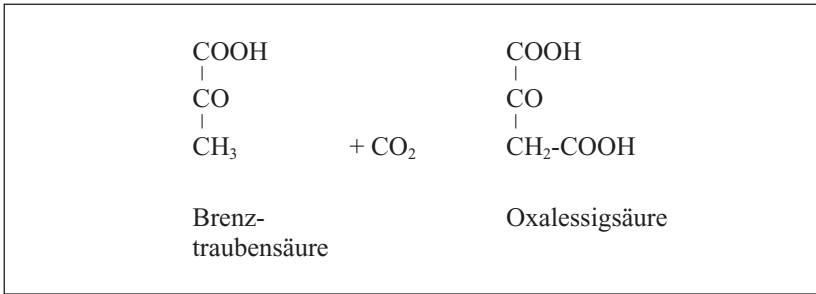


Abb. 23 Die Karboxylierung der Brenztraubensäure

Schließlich zögerten sie jedoch, diesen Mechanismus *verbatim* vorzuschlagen und wollten eine direkte Bestätigung abwarten. Hier sollte der Krieg auf indirektem Wege Krebs eine große Enttäuschung bereiten. Nachdem Evans 1940 wieder nach Chicago zurückgekehrt war, versuchte Krebs sich alleine Klarheit zu verschaffen. Er wusste, dass diese Frage durch den Einsatz von Isotopen des Kohlenstoffs (^{12}C) leicht entschieden werden könnte. Welche Isotope kamen aber 1940 in Frage und woher sollte er sie beziehen? Das radioaktive ^{14}C stand noch nicht zur Verfügung, das stabile Kohlenstoffisotop ^{13}C erforderte eine sehr aufwendige Messtechnik, die Krebs nicht zugänglich war; das radioaktive ^{11}C konnte, wegen seiner Halbwertszeit von nur 20,4 Minuten, nur innerhalb des ersten Tages nach seiner Erzeugung und damit auch nur in unmittelbarer Nähe eines Zyklotrons eingesetzt werden. Zu jener Zeit gab es deren zwei in Großbritannien, in Liverpool und in Cambridge. Aber auf Anfrage erhielt Krebs von beiden die Antwort, dass sie mit kriegswichtigen Problemen voll ausgelastet und deshalb nicht in der Lage seien, ihm zu helfen. Krebs vereinbarte daraufhin für den Sommer 1941 einen Arbeitsaufenthalt bei Baird Hastings in Harvard (USA), der Zugang zu dem Isotop ^{11}C hatte. Inzwischen war es aber, ohne Wissen von Krebs, Evans seinerseits gelungen, in Chicago durch den Physiker I. Slotin ^{11}C zu erhalten und die relevanten Inkorporationsversuche durchzuführen. Die Publikation von Evans und Slotin, noch im Jahr 1940 erschienen (27), machte für Krebs die (vielleicht gefährliche) Reise nach Boston hinfällig. Das fast schon in Sheffield gelöste Problem der CO_2 -Fixierung in tierischem Gewebe war damit positiv entschieden. In der Folgezeit wurden von verschiedenen Laboratorien weitere Reaktionen beschrieben, durch die im Tierstoffwechsel Kohlenensäure in organische Substanzen gebunden wird.

Kriegsjahre

Zwischen der Formulierung des Zitronensäurezyklus im Jahre 1937 und der Verleihung des Nobel-Preises für die wissenschaftliche Großtat im Jahre

1953, lagen einschneidende Ereignisse im Leben des Hans Krebs, die nicht zuletzt mit dem 2. Weltkrieg 1939–1945 zusammenhingen. Nachdem er in beruflicher Hinsicht mit der Anstellung in Sheffield ein festes Fundament seiner Existenz in England geschaffen hatte, konnte er auch seine private Sphäre in glücklicher Weise abrunden. Bei einem Freund lernte er die Hauswirtschaftslehrerin Margaret Fieldhouse aus Yorkshire kennen; bereits im Frühjahr 1938 heirateten die beiden. Ihre Kinder Paul (1939), Helen (1942) und John (1945) rundeten eine glückliche Familie ab.

Ein schwerer Schatten fiel auf diese rundum zufriedenstellende Entwicklung durch die Nachricht vom plötzlichen Tod des Vaters, Georg Krebs; er hatte im Jahr 1939, im Alter von 72 Jahren, einen Schlaganfall erlitten. Die traurige Botschaft erreichte ihn wenige Tage nach Kriegsausbruch über Verwandte in Luxemburg. Hans Krebs hatte seinen Vater letztmals im August 1937 gesehen, als dieser ihn, bei bester Gesundheit, in England besuchte. Der Vater hatte in den vorausgegangenen Jahren bereits sehr unter den Schikanen der Nazis zu leiden gehabt; er musste seine Arztpraxis aufgeben, den Großteil seines ersparten Vermögens abgeben und war im Zusammenhang mit den Verfolgungen im November 1938 für 14 Tage inhaftiert worden. Hans Krebs tröstete sich später mit der Gewissheit, dass seinem Vater durch den plötzlichen Tod das schreckliche Schicksal anderer in Deutschland verbliebener Juden erspart geblieben war. Aber auch das Schicksal seiner Stiefmutter und -schwester bedrückte ihn. Es war zu Anfang 1939 noch gelungen, Gisela in einer Klosterschule bei Leeds als Schülerin unterzubringen und sogar ihre Mutter Maria konnte dort als Lehrerin unterkommen. Damit schien wenigstens deren Leben in Sicherheit. Unglücklicherweise entschlossen sie sich noch im August 1939, den Vater in Hildesheim zu besuchen; als kurz darauf der Krieg ausbrach, konnten sie nicht mehr nach England zurück. Von Mai 1940, dem Zeitpunkt des deutschen Angriffs im Westen, bis Kriegsende blieb Krebs ohne jede Nachricht aus Deutschland.

Kurz nach der Kapitulation der Wehrmacht, in den ersten Maitagen 1945, konnte er auf einem abenteuerlichen Weg Kunde erhalten, dass Maria und Gisela am Leben und wohlauf waren. Der Mann seiner Sekretärin, Canon Austen, war als Militärgeistlicher mit den britischen Truppen in den Raum Celle gelangt. Dort erreichte ihn Krebs' Bitte, nach dem relativ nahe gelegenen Hildesheim zu fahren und nach den beiden Ausschau zu halten. Am Tage nach der Kapitulation machte er sich auf den Weg, der infolge der zerstörten Brücken und Straßen überaus beschwerlich war. Da er in Hildesheim alles zerstört fand, suchte er den Bürgermeister auf, um nach den beiden zu fragen. Zum Glück wusste ein Angestellter zufällig, dass die Bewohner des zerstörten Hauses Zingel 9 bei einem Dr. Osterwald untergekommen seien. Auch dort wusste zwar nicht der Doktor selbst, aber sein gerade hinzugekommener Sohn, dass Maria und Gisela auf einem Bauernhof in dem nahe

gelegenen Dorf Machtsum lebten. Sie waren erleichtert, von Hans Krebs' gutem Geschick während des Krieges zu hören und konnten ihm ihrerseits berichten, dass sie den Verfolgungen durch die Nazis mit der Hilfe guter Freunde entgingen und dass ein dankbarer Patient ihres verstorbenen Mannes sie auf seinem Hof versteckte – zur großen Sorge der Bäuerin und der Mitwischer im Dorf. Nach mehrjährigen Briefkontakten besuchte Krebs seine Stiefmutter in Hildesheim, im Anschluss an seine Teilnahme an der 1. Jahrestagung der Gesellschaft für Physiologische Chemie im September 1949 in Göttingen (s.S. 57). Er fand seine Vaterstadt in Trümmern und sein Elternhaus als Schutthaufen (nur ein Ginkobaum hatte im Garten überlebt) vor, aber Maria war in guter Verfassung und an zentraler Stelle des regionalen Erziehungswesens tätig. Die Stadt Hildesheim verlieh Hans Krebs im Jahr 1967 die Ehrenbürgerwürde.

Der Kriegsausbruch und besonders der Vormarsch der deutschen Truppen auf die Kanalküste hatten die deutschen Emigranten in England in eine schwierige Situation gebracht. Sie galten als „enemy aliens“ und als potenzielle Bedrohung der Sicherheit des Landes; sie wurden deshalb interniert und teilweise sogar nach Kanada transportiert. Der aus Österreich emigrierte Physiker Max Perutz (Nobel-Preis 1962) lieferte eine anschauliche Beschreibung seines Schicksals (25). Krebs hatte bereits im Juni 1938, nach Ablauf der vorgeschriebenen fünf Jahre nach der Einwanderung, Antrag auf Naturalisierung gestellt. Aber am Tage der englischen Kriegserklärung an Deutschland, dem 3. September 1939, war das Verfahren noch nicht abgeschlossen und Krebs deshalb auch ein „feindlicher Ausländer“. Besonders spürbar wurde dies für ihn durch die Beschlagnahmung seines Autos. Aber er hatte Glück; bereits am 6. September wurde er naturalisiert und erhielt auch seinen Wagen wieder zurück.

Krebs hielt es nun für seine Pflicht, sich für einen Kriegsdienst („war effort“) zur Verfügung zu stellen. Man hielt jedoch seine Arbeit an der Universität für wichtig genug. Erst 1941 wurde er zu kriegsbezogenen Arbeiten herangezogen. Dr. Kenneth Mellanby hatte im Zoologischen Institut der Universität Sheffield eine Gruppe von Kriegsdienstverweigerern zusammengezogen, die sich freiwillig für Versuche zu humanitären Zwecken zur Verfügung gestellt hatten. Mit den Untersuchungen über übertragbare Hautkrankheiten (Krätze) waren sie jedoch nicht voll ausgelastet und so kam die Idee auf, eine vergleichende Ernährungsstudie über Vollkorn („national wheatmeal“) und stark ausgemahlenem Weizen damit zu verbinden. Eine Stickstoffbilanz sollte zeigen, ob bzw. wie der Grad der Ausmahlung die Verdaulichkeit und die Kalziumresorption beeinflusst. Es erwies sich, dass das Protein des Vollkornmehls größtenteils resorbiert, jedoch die Kalziumaufnahme durch den höheren Gehalt an Phytansäure verschlechtert wird. Es war also richtig, diesem Mehl Kalziumsalze zuzusetzen. Wer immer mit ideologisch voreingenommenen Menschen arbeiten will oder muss, wird Gewinn

ziehen aus den Erfahrungen, die Hans Krebs in den Versuchen mit den Kriegsdienstverweigerern machte und die er eingehend analysierte (8).

Ein weiteres Projekt, an dem Krebs teilnahm, betraf den Vitamin A-Bedarf der Bevölkerung. Die Kohorte, die Vitamin A-frei ernährt wurde, zeigte erst nach mehr als einem Jahr Mangelerscheinungen. Man zog daraus den Schluss, dass eine normale Diät einen Vitamin A-Mangel verhindert; falls ein milder Mangel auftritt, sollte dieser durch eine tägliche Gabe von 1300 I.U. Vitamin A behoben werden können.

Eine ähnliche Studie sollte den Vitamin C-Bedarf des Menschen klären, über den es noch sehr unterschiedliche Vorstellungen gab. Eine ohne Zusatz von Vitamin C ernährte Gruppe zeigte nach 17–26 Wochen Skorbutsymptome, die durch eine tägliche Gabe von 10 mg Vitamin C in wenigen Wochen beseitigt wurden. Jene Versuchspersonen, die zusätzlich zwischen 10 und 70 mg Vitamin C pro Tag erhielten, zeigten auch nach 28 Wochen keinerlei Symptome. Man kam überein, eine tägliche Zufuhr von 30 mg Vitamin C zu empfehlen.

Ab 1941 war Krebs auch als Berater in Ernährungsfragen tätig. Es war die Zeit, in der der U-Boot-Krieg ernsthafte Versorgungsprobleme aufwarf. Da ging es zum Beispiel um die Frage, ob die Eiweißbasis durch Hefepräparate erweitert werden könne. Man interessierte sich besonders für spezielle Sorten (*Torula*), die auf billigen Kohlehydratquellen, z.B. den Rückständen der Rohrzuckergewinnung (Melasse) und Ammoniums Salzen, in großen Mengen gezüchtet werden können. Eine Versuchsanlage in Jamaika lieferte diese Hefe nach England, sie wurde jedoch zu keinem Erfolg, da sie nicht nur einen unangenehmen Geschmack hatte, sondern auch einen Großteil des organischen Stickstoffs in Form von Nukleinsäuren enthielt. Diese sind ernährungstechnisch unbrauchbar und, besonders für Gichtgefährdete, eher schädlich. Ein besseres Los war Präparationen von Kleinpilzen (*Fusarium graminearum*) beschieden, die aus Mehl und Ammoniums Salzen ein brauchbares Proteingemisch bildeten.

Wichtiger als diese Beratertätigkeit war die Übernahme der Abteilung für Klinische Biochemie am Sheffield Teaching Hospital, das in einem armseligen Zustand war und neu organisiert werden mußte. Auch nach Kriegsende, als wieder genügend Personal zur Verfügung stand, führte Krebs die Aufsicht über diese Abteilung weiter. Dabei konnte er, zusammen mit Dr. Arthur Jordan, unerklärliche Misserfolge bei Oesophagus-Operationen als Störung des Mineralhaushalts erkennen. Da diese Patienten nach der Operation ruhig gestellt wurden, funktionierte ihre Regulation der Nahrungs- und Wasseraufnahme nicht. Nachdem man dazu überging, hinreichend Flüssigkeit zuzuführen, gab es keine Probleme mehr. Krebs war stolz und zufrieden darüber, dass ihm durch biochemische Überlegungen die Lösung eines aktuellen Problems der chirurgischen Nachbehandlung gelang.

Trotz der zahlreichen kriegsbedingten Verpflichtungen konnte Krebs seine eigenen Forschungen weiterführen. Mit Eggleston als einzigem Dauer-

angestellten und einem relativ kleinen Mitarbeiterstab entstanden in den Kriegsjahren immerhin 25 Publikationen, die sich überwiegend mit dem Zitronensäurezyklus und der Kohlensäurefixierung im Tierkörper befassten.

Wiederaufnahme der Beziehungen zu Deutschland

Bei einem Empfang im Rahmen der Feiern zum Nobel-Preis in Stockholm im Jahr 1953 fragte Lady Churchill Hans Krebs nach seinen Empfindungen als Flüchtling gegenüber Deutschland und den Deutschen. Die Quintessenz seiner bemerkenswerten Antworten fasste Krebs in seinen Memoiren (8) zusammen. Es war offensichtlich, dass ihm der Lebensstil in England mehr zusagte als jener, den er von Deutschland her gewohnt war – ganz zu schweigen von der innerlichen Distanz, die sein Schicksal, das seiner Angehörigen und der unzähligen anderen Opfer des Nationalsozialismus bewirken mussten. Aber es war eine innere Verbundenheit geblieben zu der zeitlosen deutschen Kultur, zu Hildesheim und zu vielen Orten, die mit frohen Erlebnissen seiner Jugendjahre verbunden waren. Bei einer Fahrt durch den Schwarzwald, wenige Monate vor seinem Tod, wusste er ein ums andere Mal Straßen und Ort zu benennen, die er mit dem Fahrrad besucht hatte und mit denen ihn schöne Erinnerungen verbanden. Ebenso unvoreingenommen und freundlich waren seine Beziehungen mit vielen einzelnen Deutschen. Aber als seine Heimat betrachtete er England. Ergreifend ist die Objektivität und Humanität, mit der er die Geschehnisse im Dritten Reich und die Rolle der Menschen, die darin lebten, beurteilte. Krebs sah sehr wohl, dass Hitler lange Zeit die Zustimmung eines großen Teiles der Bevölkerung hatte; teils aus politischer Naivität, teils auch aus Opportunismus geboren trug sie dazu bei, dass die Nazis ihr Terrorregime ausbauen konnten. Er erkannte aber auch, dass es dann immer schwieriger wurde, dem festgefügteten Unterdrückungssystem zu widerstehen. Denn er wusste um die Schwächen und Ängste von Menschen, die unter einem brutalen Regime leben müssen („die meisten waren nicht weniger anständig, aber auch nicht heroischer, als die Menschen anderswo“*) und lehnte deshalb eine kollektive Verurteilung ab. Nicht viele, die ein ähnlich schweres Schicksal erleiden mussten, konnten sich zu einer so großmütigen Haltung durchringen. Dennoch erwies sich eine Reise nach Göttingen, sein erster Besuch Deutschlands, mehr als 16 Jahre nach seiner Emigration, als harter Prüfstein seiner Gefühle. Alle Abscheu vor den Verbrechen der Nazis brach in ihm auf und er empfand bei den Menschen, die ihm begegneten, eine Unsicherheit hinsichtlich deren Rolle im Dritten Reich. Es dauerte mehrere Tage, bis dieser innere Sturm abebbte. Bei einem Rundgang durch die Stadt fand Krebs Göttingen und seine Bürger wenig verändert gegenüber seinen Studienjahren (1919/1920), doch auch hier beschlich ihn das Gefühl, inzwischen ein Fremder geworden zu sein.

Erstaunlicherweise finden sich weder in der Autobiographie noch in Nachrufen und biographischen Darstellungen von Freunden und Kollegen (1, 2, 4) Hinweise auf Krebs' Urteile und Gefühle während des Krieges, insbesondere in der Anfangsphase, die von Erfolgen der Wehrmacht und der U-Boote und damit von einer akuten Bedrohung Englands geprägt waren. Auch erwähnte er nur beiläufig die furchterliche Tatsache, dass ein Großteil seiner Verwandten von den Händen der Nazis umkam.

Dagegen beschäftigte er sich ausführlich mit seiner Annäherung an das Nachkriegsdeutschland und besonders an seine Kollegen. Es war Theodor Bücher, zu dem er als erstem Deutschen in Verbindung kam. Auch Bücher war Warburg-Schüler, wenngleich er erst in den Kriegsjahren in Dahlem bzw. – nach der Evakuierung des Kaiser-Wilhelm-Instituts – in Liebenburg tätig war. Auf dem Umweg über die britische Besatzungsmacht und die Royal Society London erreichten zwei publikationsfertige Manuskripte von Bücher Hans Krebs in Sheffield. Wiederum musste der Militärgeistliche, Canon Austen, den persönlichen Kontakt zwischen den beiden herstellen. Krebs bemühte sich, die Arbeiten Büchers im „Biochemical Journal“ unterzubringen, das jedoch Arbeiten von „ex-enemy countries“ (noch) nicht akzeptieren wollte. Krebs gelang es schließlich, sie in Holland im ersten Band der neu gegründeten „Biochimica et Biophysica Acta“ unterzubringen. Als nächster fand Kurt Henseleit, der Mitentdecker des Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese, Kontakt zu Krebs. Henseleit war praktizierender Arzt geworden und nicht mehr wissenschaftlich tätig. Bis zu seinem Tod 1976 blieb die Beziehung zu Krebs bestehen. Die vormals so fruchtbaren, wenn auch stets schwierigen Beziehungen zu Otto Warburg sollten auch nach dem Krieg nicht problemlos bleiben. Krebs hörte zuerst durch Theodor Bücher vom Wohlbefinden seines Lehrers, dem allerdings von den Russen die gesamte Ausrüstung konfisziert worden war und der deshalb die ersten Nachkriegsjahre mit Bücherschreiben verbrachte. Bis 1947 gab es aber keine direkte Korrespondenz zwischen den beiden. Dann schickte ihm Warburg sein jüngstes Werk „Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten“, in dem er in zum Teil sehr heftiger und persönlich verletzender Weise seine wissenschaftlichen Opponenten, u. a. Heinrich Wieland, David Keilin und Richard Willstätter, angriff. Krebs lobte in seiner Antwort den wissenschaftlichen Gehalt des Buches, sparte allerdings auch nicht mit Kritik am Stil der Auseinandersetzung mit den Kollegen. Warburg antwortete nicht; erst 1949 erfuhr Krebs von Dean Burk, der in stetem Kontakt mit Warburg stand, dass Warburg ungehalten über Krebs' Kritik war, besonders über dessen vermeintliche Äußerung „we Anglo-Saxons do not do that sort of thing“. Er empfand dies offenbar als eine betonte Distanzierung von Deutschland und dem daraus erwachsenen Recht, moralische Lehren zu erteilen. Krebs' im Wortlaut zitierter Brief (8) erhielt aber nur den Satz „In der Welt, in der ich jetzt lebe, ..., ist Polemik sehr selten und sie ist nie

unhöflich“*. Neben einer zeitbedingten Überempfindlichkeit kamen hier wiederum die inkompatiblen Persönlichkeitsstrukturen dieser beiden genialen Forscher zum Vorschein. Schließlich kam es durch die Vermittlung von Burk wieder zur Aussöhnung: Krebs erhielt eine von Warburg und Burk unterschriebene Postkarte „Alles verziehen wenn nicht vergessen. Wir armen Deutschen“.*

Langsamer als die persönlichen Kontakte entwickelten sich die offiziellen wissenschaftlichen Beziehungen zum neuen Deutschland. Der Durchbruch kam mit dem ersten Internationalen Biochemie-Kongress, der im August 1949 in Cambridge stattfinden sollte. Die Frage der Einladung von Kollegen aus den ehemaligen Feindstaaten spielte im Vorfeld eine große Rolle; viele europäische Fachgesellschaften wollten noch nicht mit deutschen Kollegen zusammentreffen. Krebs setzte sich vehement für die Wiederaufnahme förmlicher Beziehungen zur deutschen Wissenschaft ein und fand auch bei englischen Kommissionsmitgliedern Unterstützung. Schließlich einigte man sich mit den anderen Europäern darauf, einige besonders ausgewählte integere Deutsche persönlich einzuladen; die Wahl fiel auf Hans Joachim Deuticke, Kurt Felix, Emil Lehnartz und Theodor Wieland; Benno Hess nahm auf Grund einer privaten Einladung teil. Die kleine Zahl der Eingeladenen war nicht entscheidend; es war der Damm gebrochen, die weitere Integration der Deutschen in die internationale Wissenschaftlergemeinschaft nahm von da an ihren Lauf.

In der Zeit vom 1. bis 3. September 1949 veranstaltete die eben wiederbegründete Gesellschaft für Physiologische Chemie, zusammen mit der Gesellschaft für Physiologie in Göttingen, unter der Leitung von Karl Thomas ihre 1. Tagung nach dem 2. Weltkrieg. Hans Krebs hatte die Einladung zur Teilnahme angenommen und war zum ersten Mal seit 16 Jahren wieder nach Deutschland gekommen. Die Atmosphäre war geprägt von Dankbarkeit für sein Kommen und der Freude darüber, Hans Krebs wiederzusehen und mit ihm einen neuen Anfang für eine weltweite Kooperation zu machen. Als Vorsitzender einer Sitzung ergriff Krebs das Wort zu einer mahnenden Erinnerung an das, was ihm und vielen anderen in der verflissenen Zeit geschehen war. Wie ein reinigendes Gewitter entluden seine Worte latente Beklemmungen unter den Anwesenden und setzten klare historische Relationen. Dieses Zusammentreffen markierte den Beginn eines fruchtbaren Dialogs mit den deutschen Biochemikern, der seinen äußerlichen Höhepunkt in der Verleihung der höchsten Auszeichnung erreichte, welche die Gesellschaft für Biologische Chemie (jetzt Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie) zu vergeben hat, die Otto-Warburg-Medaille. Sie wurde Sir Hans im Jahre 1969, gleichzeitig mit Carl Martius, verliehen.

Im Jahr 1980 kehrte er nach Göttingen zurück, um am 30. Mai die Ehrendoktorwürde der Medizinischen Fakultät jener Universität entgegen zu nehmen, an der er seine ersten Schritte im akademischen Raum tat. Hans-

Dieter Söling würdigte den Geehrten in bewegenden Worten und dankte ihm für seine stets faire und hilfsbereite Haltung nach dem Kriege. In der in lateinischer Sprache verfassten Urkunde, die Sir Hans überreicht wurde, war darauf mit folgendem Satz Bezug genommen worden: „vir, qui tyrannorum vi e patria fugere coactus tamen humanissime collegas Germanicos sine ira iuvit iterum eis aperiens aditum ad communitatem biohemicorum totius orbis“. Er schien davon sehr beeindruckt worden zu sein, denn er zitierte diese Passage in seinen Memoiren (8); angesichts von 21 Ehrendoktoraten keine Selbstverständlichkeit – ob des ehrenden Inhalts oder der lateinischen Form wegen sei dahingestellt.

Mit der Universität Freiburg begannen die Kontakte im Jahr 1953 im Zusammenhang mit der Verleihung des Nobel-Preises an Hans Krebs. Der Dekan der Medizinischen Fakultät, der Ordinarius für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Fritz Zöllner, richtete an den Preisträger ein Glückwunschschreiben (Abb. 24). Er sprach darin auch in allgemeiner Form eine Einladung zu einem Besuch in Freiburg aus.

Hans Krebs dankte und erinnerte dabei an seine Studenten- und Assistentenjahre in Freiburg (Abb. 25). Er stellte einen Besuch in ungewisser Zukunft in Aussicht.

Bereits ein Jahr später erging an Krebs eine Einladung der Fakultät zur Übernahme der jährlich am Todestag von Ludwig Aschoff veranstalteten „Aschoff-Vorlesung“. Gleichzeitig beschloss die Medizinische Fakultät, Hans Krebs und seinem ehemaligen Freiburger Lehrer, Siegfried Thannhauser, an dessen 70. Geburtstag die Ehrendoktorwürde zu verleihen. Thannhauser sagte sein Erscheinen zur Ehrenpromotion ab. Er gab gesundheitliche Gründe an; man kann jedoch nach manchen seiner Äußerungen vermuten, dass er den Ort seiner Demütigung nicht mehr aufsuchen wollte. Hans Krebs akzeptierte Einladung und Ehrung. Am 5. Juli 1955 hielt er im Hörsaal der Medizinischen Klinik die Vorlesung über „Die Steuerung der Stoffwechselfvorgänge“, in der er die Richtung angab, in der sich die Biochemie in den folgenden Jahrzehnten entwickeln sollte. Im Anschluss daran vollzog der Dekan der Fakultät, Professor Traugott Riechert, die Ehrenpromotion und überreichte Hans Krebs die Urkunde (Abb. 26).

Mit diesem Besuch an dem Ort, an dem er seinen ersten wissenschaftlichen Triumph feiern konnte, aber auch die tiefste Schmach erleiden musste, wurden die persönlichen und bis an sein Lebensende gepflegten Kontakte wiederhergestellt.

Anfang der 70er Jahre wurde ein größerer Umbau der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg beendet, der auch eine Neugestaltung des Laboratoriumstraktes einschloss. Auf Initiative der Medizinischen Klinik (Wolfgang Gerok und Georg Wilhelm Löhr) und des Biochemischen Instituts (Helmut Holzer und Karl Decker) kam man überein, den neuen Laboratoriumskomplex, der auch jene Räume einschloss, in denen Krebs mit Henseleit

Herrn
 Professor Dr. Adolf Krebs
Universität Cambridge

Hochverehrter Herr Kollege Krebs!

Als derzeitigem Dekan der Medizinischen Fakultät obliegt mir die angenehme Aufgabe, Ihnen, hochverehrter Herr Kollege Krebs, zu der hohen Auszeichnung die ein um die Wissenschaft verdienter Mann als Krönung seiner Lebensarbeit erreichen kann, der Verleihung des Nobelpreises, meine und der Fakultät allerherzlichste und aufrichtigste Glückwünsche zu entbieten.

Es fällt mir schwer, sehr verehrter Herr Kollege Krebs, in Worten auszudrücken, was ich beim Schreiben dieser Zeilen empfinde, wenn ich die tieftraurigen Umstände bedenke, unter welchen Sie in jungen Jahren und in den allerersten Anfängen seiner wissenschaftlichen Laufbahn stehender Dozent seine Arbeitsstätte verlassen mußte.

Wie tief bewegt hat es uns alle, als jetzt, anlässlich der zahlreichen Ehrungen unseres großen Pioniers auf dem Gebiet der makromolekularen Chemie, Herrn Prof. Dr. Staudinger auch Ihr Name in der Öffentlichkeit mitgenannt wurde und wie stolz könnte sich die Freiburger Medizinische Fakultät heute fühlen, einen Namen, wie den Ihren, in ihren Reihen führen zu dürfen. Es ist wohl nicht zu viel behauptet, wenn ich sage, dass die Anfangsgründe Ihrer späteren Forschertätigkeit auch in der hiesigen Fakultät zu suchen sind, die nur durch das Hereinbrechen einer nachfolgenden entsetzlichen Zeit, die so viel Wertvolles zerstörte, auch Ihre Arbeit zunächst unterbrochen hat. Dass es Ihnen, sehr verehrter Herr Kollege Krebs gelungen ist, trotz der großen seelischen Belastungen auf Ihnen fremdem Boden eine neue Existenz zu begründen und Ihre Forschungsarbeiten in so erfolgreichem Masse fortzusetzen, lag in Ihrer Persönlichkeit begründet, die gelegentlich Ihrer Habilitation hier in Freiburg der damalige Dekan, Herr Prof. Dr. Rehn in seinem Gutachten schon so treffend charakterisiert hat. Vielleicht ist es Ihnen eine versöhnliche Erinnerung an die Freiburger Zeit, wenn wir Ihnen dieses damalige Gutachten in Abschrift beilegen; denn die warmen Worte, die Herr Prof. Rehn damals für Sie fand, waren, wie immer, bei diesem unbestechlichen Charakter ehrlich gemeint. Dieser Geist der Fakultät hat sich trotz aller Stürme weiter erhalten. Sollten Sie in absehbarer Zeit einmal den Kontinent besuchen, so würde sich die Fakultät ungemein freuen, Sie in Freiburg begrüßen zu dürfen und wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie uns etwas aus Ihrem reichen Wissensgebiet vortragen würden.

Mit dem Ausdruck meiner und der Fakultät
 aufrichtiger Verbundenheit
 verbleibe ich mit den allerbesten Grüßen,
 Ihr Ihnen sehr ergebener
 gez. Zöllner
 Dekan

Anlage:
 Abschrift des Gutachtens Prof. Rehn
 1 Ausschnitt aus der Bad. Zeitung. Würdigung von
 Prof. Krebs

Abb. 24 Das Glückwunschsreiben des Dekans der Medizinischen Fakultät.
 Abschrift des beschädigten Durchschlages. Krebs befand sich 1953 bereits in Sheffield.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL
UNIT FOR RESEARCH IN CELL METABOLISM
TELEPHONE NO. 27451
FROM
H. A. KREBS, M.A. CAMB., M.D. HAMBURG, F.R.S.
PROFESSOR OF BIOCHEMISTRY

DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY,
THE UNIVERSITY,
SHEFFIELD, 10.

5. Januar 1954.

Sehr verehrter Herr Dekan !

Ihr Brief vom 21. November, in dem Sie mir Ihre persönlichen Glückwünsche und die der Fakultät uebermitteln hat mir eine grosse Freude bereitet. Die warmen Worte, mit denen Sie Ihre Gefuehle zum Ausdruck bringen, haben mich tief bewegt. Ich moechte Ihnen und der Fakultät meinen aufrichtigsten Dank aussprechen.

Ich begreusse es sehr, nach einer Unterbrechung von beinahe 20 Jahren wieder mit der Freiburger Medizinischen Fakultät in Verbindung zu treten. Sie haben voellig Recht, wenn Sie schreiben, dass die Anfangsgruende meiner Forschungstaetigkeit in Ihrer Fakultät zu suchen sind. Ich vermute, dass in Ihrer Bemerkung sogar mehr Wahrheit steckt als Sie selbst wissen koennen. Denn abgesehen von meiner Assistenten- und Privatdozentenzeit zwischen 1931 und 1933 war ich auch als Student von 1919 bis 1921 in Freiburg. Im Fruehjahr 1921 absolvierte ich das Physikum. In diesen Studentenjahren habe ich im Laboratorium der Anatomie unter Herrn Professor von Moellendorff wissenschaftlich gearbeitet. Das Ergebnis, meine erste Arbeit, wurde im Archiv fuer mikroskopische Anatomie Bd. 97, S. 557 veroeffentlicht und diente spaeter als meine Doktordissertation. Da Herr von Moellendorff inzwischen nach Hamburg uebergesiedelt war, promovierte ich in Hamburg. Durch Herrn von Moellendorff wurde mein Interesse fuer die chemische Betrachtungsweise biologischer Vorgaenge zuerst wachgerufen.

Ich danke Ihnen auch fuer Ihre freundliche Einladung, bei Gelegenheit in Freiburg einen Vortrag zu halten. Vorlaeufig bin ich wegen anderer Verpflichtungen nicht in der Lage, nach Freiburg zu reisen. Ich hoffe aber, spaeter einmal Gelegenheit zu haben, Ihrer Einladung Folge zu leisten.

Mit freundlichen Gruessen bin ich
Ihr sehr ergebener

H.A. Krebs.

Abb. 25 Hans Krebs' Dankschreiben an den Dekan

geforscht hatten, nach dem Entdecker des Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese zu benennen. Als ihr Vorsitzender lud Holzer Sir Hans⁹ ein, den Festvortrag bei der Jahresversammlung der Wissenschaftlichen Gesellschaft in Freiburg zu halten und fragte gleichzeitig an, ob er der Benennung des neuen Labortrakt der Medizinischen Klinik mit seinem Namen und der Erin-

⁹ Hans Krebs war im Jahre 1958 von der Englischen Königin, Elisabeth II., als Knight Bachelor geadelt worden.

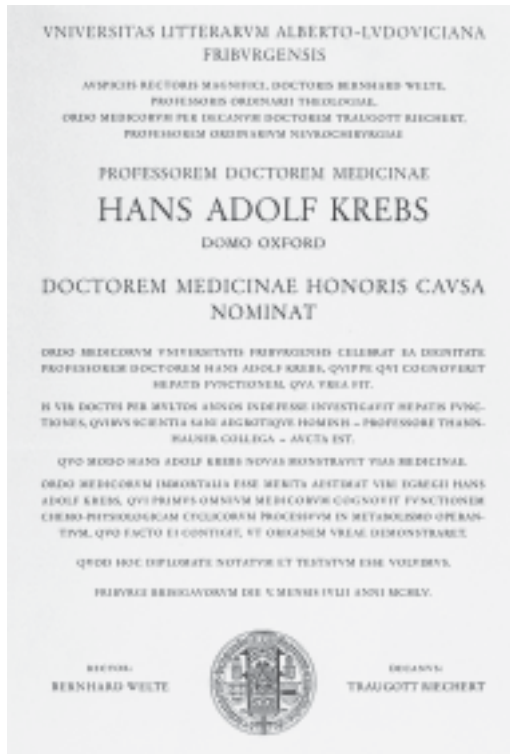


Abb. 26 Die Urkunde der Promotion zum Doctor
Medicinae honoris causa.
Das Original mißt 46 x 34 cm.

nerung an die Entdeckung des Zyklus durch eine Plakette zustimmen könne. Sir Hans dankte in bewegten Worten (Abb. 27).

Am 23. November 1973 wurden die „Sir Hans A. Krebs Laboratorien“ im Beisein des Geehrten und seiner Gattin, Lady Margaret, eingeweiht und die Steintafel (Abb. 28) enthüllt. Bei dem anschließenden Kolloquium sprach Sir Hans über „Cyclische Reaktionsketten in lebenden Zellen“.

Damit schloss sich ein Kreis für Hans Krebs, aber auch für die Medizinische Klinik und die Medizinische Fakultät. Es war ein Tag der Freude und der Dankbarkeit, aber auch des Nachdenkens und der Erinnerung. Gerade in diesem Sinne ist der Aufbau einer Tradition für die kommenden Generationen von großer Bedeutung. Das Wissen um die besonders verdienstvollen Träger des wissenschaftlichen Fortschritts schwindet bei der rasanten Entwicklung der Biowissenschaften rasch; Gleiches könnte den Ereignissen des



Abb. 29 *Sir Hans, Lady Margaret, Georg Wilhelm Löhr und Helmut Holzer (v.r.n.l.) bei der Einweihung der Gedenktafel*

Jahres 1933, ihrer Vorgeschichte und ihren schrecklichen Folgen geschehen. Die Benennung der Laboratorien soll dazu beitragen, die historische Wahrheit lebendig zu erhalten.

Oxford und der dritte Zyklus

Kaum war der 2. Weltkrieg zu Ende und der Übergang zu friedlicher Arbeit geschafft, da meldeten sich bei Hans Krebs auch wieder die Versucher. Als erster bot ihm im Jahr 1946 der Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Basel den Lehrstuhl für Physiologische Chemie an. Aber Krebs zog es vor in Sheffield zu bleiben, wo er sich ganz zu Hause fühlte. Sogar das im folgenden Jahr ergangene nächste Angebot, den Lehrstuhl für Biochemie der Universität London, lehnte er aus dem gleichen Grunde ab. Schwieriger wurde die Entscheidung aber, als im Jahre 1951 George Wald, Professor für Biologie an der Harvard-Universität, ihm eine neu zu errichtende Professur an seinem Department anbot. Bei einem Besuch in Boston fand Krebs sehr günstige äußere Bedingungen und ein großes Entgegenkommen seitens der Universität vor. Sehr schwierig erschien allerdings der Transfer bzw. der Neuaufbau einer Forschergruppe, wie er sie von Sheffield her gewöhnt war. Auch die Rockefeller Foundation, die wichtigste Quelle seiner Forschungsmittel, war wenig enthusiastisch über einen solchen Neuanfang. Krebs zögerte also die Entscheidung hinaus und benützte das Angebot von Harvard als Druckmittel zur Verbesserung seiner Situation in Sheffield, besonders

hinsichtlich der Raumausstattung. Die Universität kam ihm schließlich entgegen und schuf neue Räumlichkeiten in einem ehemaligen Kino. Da Krebs sowohl aus Loyalität gegenüber seinen Mitarbeitern als auch aus familiären Gründen lieber in Sheffield blieb, fiel es ihm nicht mehr schwer, Harvard einen Korb zu geben.

Um so erstaunlicher ist es auf den ersten Blick, dass Krebs, nach Ablehnung dieser sehr attraktiven Angebote, im Jahr 1954 einem Ruf an das Department of Biochemistry in Oxford folgte. Von ernsthaften Bleibeverhandlungen mit der Universität Sheffield war nun nicht mehr die Rede; auch der Abschied von dem Ort, an dem er 14 Jahre wirkte und seinen größten Triumph feierte, wurde in seinen Memoiren nur mit zwei Sätzen aus seinem Brief an den Vice Chancellor erwähnt. Oxford zeigte sich fest entschlossen, den neuen Nobel-Preisträger für sich zu gewinnen und bot großzügige Konditionen, besonders hinsichtlich der Laboratoriumsräume, an. Denn ein entscheidender Punkt für Krebs war der Erhalt seiner M.R.C. Unit, sowohl in personeller als auch in materieller Hinsicht. Da aber der Medical Research Council und auch die Rockefeller Foundation, sein zweites Standbein, andeuteten, ihre Förderung in Oxford unverändert weiterlaufen zu lassen, war das wichtigste Hindernis beseitigt. Neben der materiellen Attraktion lockte Oxford natürlich durch das Prestige, das es als Universität weltweit besass und das u. a. dazu führte, dass es – neben Cambridge – in England die Elite der Graduierten und Postgraduierten anzog. Er lernte dort auch die Vorteile des College-Systems schätzen, das ihn in engen Kontakt mit Kollegen verschiedener Fachrichtungen brachte und seinem Sinn für Tradition sehr entgegenkam. Auch würde er in Oxford mit vielen Bekannten aus früherer Zeit zusammen sein, u. a. mit den Freunden aus Freiburger Tagen, George Pickering und Hermann Blaschko. Am 1. Oktober 1954 zog Hans Krebs als Whitley Professor in seine neue Wirkungsstätte ein und fast sein ganzer Mitarbeiterstab aus Sheffield kam mit ihm.

Trotz der großzügigen Raumausstattung war Krebs' Wirken in Oxford von zahlreichen Scherereien mit der Universitätsverwaltung belastet, die besonders die Eingliederung seiner Mitarbeiter in das Gehalts- und auch in das College-System betrafen. Auch bei manchen Kollegen stießen seine fortschrittlichen Pläne auf Skepsis und Ablehnung. Hans Kornberg (4) überlieferte uns die Geschichte von jenem bedeutenden Chemiker im Science Department, der zu Weihnachten Schweizer Wohlfahrtsbriefmarken mit dem Aufdruck „Kampf dem Krebs“ unter den Kollegen verteilte; gleichzeitig ein nettes Beispiel, wie man Kritik mit einem Augenzwinkern anbringen kann. Wiewohl Krebs schon 1957 zum Mitglied des obersten gesetzgebenden Gremiums der Universität, des Hebdomadal Council, gewählt wurde, konnte er nur Teilerfolge im Streit mit der unbeweglichen, traditionellen Universitätsstruktur erringen. Seine Klage über die „Überdemokratie und die überbürokratische Selbstverwaltung bei Mangel an verantwortungsbereiten Per-

sönlichkeiten“* wurde akzentuiert durch die jahrelang vergeblichen Bemühungen um zusätzliche Lehrstühle im Bereich der Naturwissenschaften, z. B. für Molekularbiologie oder Strukturchemie. Andererseits zollte er jenen Mechanismen hohes Lob, die für die Auswahl von Neuzuberufenden verantwortlich sind; es war ganz nach Krebs' Geschmack, dass nur wenige aber kompetente Personen in den Berufungskommissionen (Electoral Boards) unbürokratisch Entscheidungen treffen konnten. Er nannte diese Einrichtung eine rettende Gnade (saving grace) für den hohen akademischen Standard Oxfords.

Die erweiterten Möglichkeiten, Doktoranden, Postdoktoranden und Gastwissenschaftler zu beschäftigen, führten zu einer stärker dezentralisierten Forschungsstruktur innerhalb seiner M.R.C. Unit. Einige erfahrene Wissenschaftler konnten in der Wahl der Themen und der Durchführung mit großer Selbständigkeit walten. Hans Kornberg (später Sir Hans Kornberg), der von 1945 bis 1961 dem Mitarbeiterkreis angehörte, entdeckte – von Hans Krebs beraten – einen dritten metabolischen Zyklus (28), den Glyoxylatzyklus (glyoxylate cycle)¹⁰ (Abb. 30).

Was ist die biologische Funktion dieses Zyklus? Es war bekannt, dass weder Mensch noch Tier aus Fett Kohlenhydrate bilden, die Fettreserven des Körpers also nicht zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels heranziehen können. Der Grund war auch einsichtig: es existiert in diesen Organismen kein Mechanismus, der Acetyl-CoA, das allgemeine Endprodukt des Fettsäureabbaus durch β -Oxidation, dem Prozess der Neubildung von Zuckern (Glukoneogenese) zur Verfügung stellen könnte. Denn im Zitronensäurezyklus werden die 2 eintretenden Kohlenstoffatome (des Acetyl-Coenzym A) in der Bilanz als CO_2 eliminiert, so dass kein Substrat für die Glukoneogenese übrig bleibt. Oxaloesigsäure, das Zwischenprodukt des Zitronensäurezyklus, kann zwar in die Glukoneogenese eingeschleust werden, es darf jedoch, wegen seiner essentiellen „katalytischen“ Rolle, dem Zitronensäurezyklus nicht entzogen werden. Nun wusste man aber, dass manche Mikroorganismen und Pflanzen Fett netto in Kohlenhydrate umwandeln können. Alle fett- oder ölhaltigen Samen (z. B. Avocado, Raps) besitzen diese Fähigkeit, aber wie sie das anstellen, war unbekannt. Es bedurfte wiederum einer Bereitschaft, in zyklischen Prozessen zu denken, um des Rätsels Lösung zu finden. Die Situation war jener vor der Formulierung des Zitronensäurezyklus sehr ähnlich: hier waren sogar alle Teilprozesse bereits bekannt, ohne jedoch in Verbindung mit dem Problem der Glukoneogenese gesehen worden zu sein. Versuche mit radioaktiver Essigsäure zeigten, dass in Organismen, die Acetyl-CoA („aktivierte Essigsäure“) in Zucker umwandeln können, in kurzer Frist nur

¹⁰ Im Gegensatz zur Formulierung des Zitronensäurezyklus verwendeten Kornberg und Krebs die Form des Anions anstelle der Säure. Glyoxylate sind Salze der Glyoxylsäure. In den Zellen liegt diese (wie aber auch die Zitronensäure) praktisch nur als Salz vor.

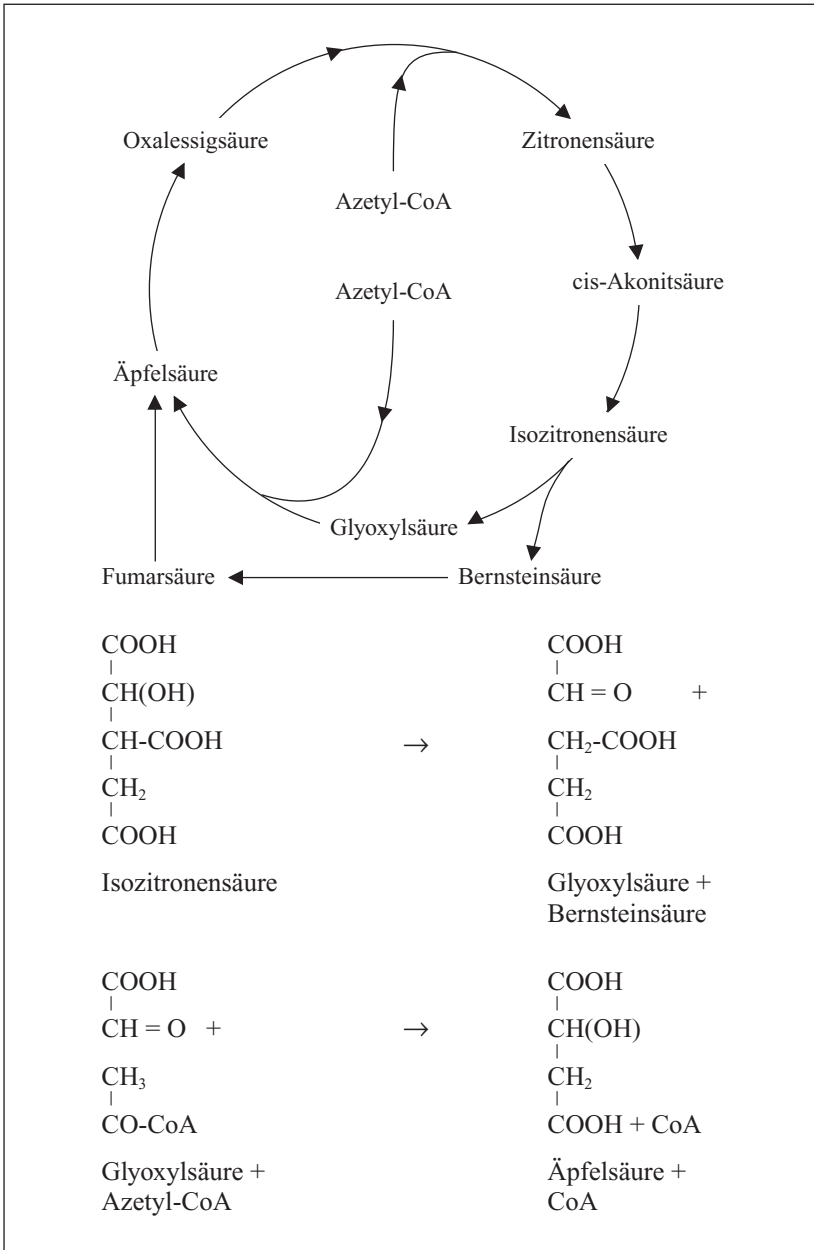


Abb. 30 Der Glyoxylatzyklus

Zwischenprodukte des Zitronensäurezyklus markiert werden. Die Formulierung des Glyoxylatzyklus' machte nun klar, dass die beiden C-Atome der Essigsäure nicht als CO_2 eliminiert, sondern als Glyoxylsäure ein weiteres Molekül „aktivierte Essigsäure“ einbauen und daraus schließlich die 4 Kohlenstoff enthaltende Oxalessigsäure bilden können. Von ihr aus führt ein bekannter Weg zu den Zuckern.

Da die Entdeckung dreier zyklischer Prozesse mit seinem Namen verbunden ist, nimmt es nicht wunder, dass Krebs sich Gedanken machte über die Besonderheit zyklischer im Vergleich zu denkbaren linearen Prozessen. Kurz vor seinem Tode diskutierte er ausführlich den Zitronensäurezyklus als Ergebnis eines Optimierungsvorgangs in der Evolution des Intermediärstoffwechsels (29). Er verglich in dieser Arbeit den zyklischen Abbauweg mit möglichen anderen Katabolismen der Essigsäure (z. B. über Glykolsäure \rightarrow Glyoxylsäure \rightarrow Formaldehyd \rightarrow Ameisensäure zu CO_2) und kam zu dem Ergebnis, dass der für aerobe Organismen typische Zitronensäurezyklus der vielfach zu beobachtenden Ökonomie des Zellstoffwechsels folgt, indem er für seine Funktion Reaktionsfolgen integriert, die bereits im (historisch älteren) anaeroben Leben für andere Funktionen (Synthesen von Aminosäure und Porphyrinen) existierten. Unter ökonomischem Aspekt lässt sich auch die Tatsache werten, dass der Zitronensäurezyklus für die Endoxidation mehrerer zentraler Nahrungsstoffe benutzt werden kann: Azetyl-Coenzym A entsteht beim Abbau der Fette durch β -Oxidation und auch einiger Aminosäuren. Dieselbe Art von Ökonomie ist auch für die beiden anderen „Krebszyklen“ typisch: die für die Proteinsynthese benötigte Aminosäure Arginin wird in allen Zellen von den auch am Ornithinzyklus der Harnstoffsynthese beteiligten Enzymen gebildet. Das Enzym Arginase, das aus Arginin den Harnstoff abspaltet, kommt in der Natur nicht nur in Leberparenchymzellen vor; in diesen Zellen werden jedoch so hohe Aktivitäten dieser Enzyme gebildet, dass die Menge des synthetisierten Harnstoffs einerseits die Elimination aus dem Organ erfordert, andererseits aber auch die Entfernung überschüssigen Ammoniaks aus dem Organismus ermöglicht. Etwas anders ist die Situation bei dem Glyoxylatzyklus, der neben Enzymen des Zitronensäurezyklus die Enzyme Isozitrilatase und Malatsynthase umfasst. Diese beiden scheinen allein im funktionellen Zusammenhang mit der Fett \rightarrow Kohlenhydrat-Umwandlung vorzukommen, also vermutlich das Ergebnis eines spezifischen Evolutionsprozesses zu sein. Die Verwandtschaft der Malatsynthase mit der Zitratsynthase deutet jedoch auf einen gemeinsamen Vorfahren beider Enzyme hin.

Neben der Einsparung an Enzymen hielt Krebs auch die Energieausbeute bei Oxidation im Zitronensäurezyklus allen denkbaren linearen Mechanismen der Essigsäureverwertung für weit überlegen. Er demonstrierte dies in großer Deutlichkeit durch den Vergleich mit dem Glykolsäureweg (s. o.). Der Zitronensäurezyklus ist die zentrale Schaltstelle zwischen dem Abbau

der Nährstoffe und der Verwertung der in ihnen gespeicherten Energie. In dem zyklischen Prozess wird das Kohlenstoffgerüst in Kohlendioxid umgewandelt, der gebundene Wasserstoff aber auf Coenzyme übertragen, die ihn der Atmungskette und damit der ATP-Gewinnung zuführen.

Unter den in Oxford mit großer Selbständigkeit arbeitenden Mitgliedern der Unit ist Kenneth Burton zu nennen. Er war von 1949–1967 mit Krebs assoziiert und erwarb sich große Verdienste um die Thermodynamik biochemischer Prozesse. Auf ihn geht die exakte Bestimmung der Freien Energie der Hydrolyse von ATP (als Mg-Salz) zurück, einer Schlüsselgröße zum quantitativen Verständnis des Energiestoffwechsels lebender Zellen. Noch in Sheffield war diesem Erfolg die umfassende Bestimmung thermodynamischer Daten wichtiger Stoffwechselprozesse vorangegangen. Burton entwickelte auch eine viel verwendete Bestimmungsmethode für DNA.

Rodney Quayle, der als Mikrobiologe von 1956–1963 mit Krebs zusammenarbeitete, interessierte sich für die Wege, welche manche Mikroorganismen einschlagen, um aus simplen, nur 1 C-Atom enthaltenden Verbindungen (Methan, Ameisensäure), alle ihre Kohlenstoff enthaltenden Strukturen aufzubauen. Seine Versuche führten nach Jahren zur industriellen Produktion von Eiweiß aus Methan, Ammoniak und anorganischen Salzen.

Krebs selbst konzentrierte sich mit einigen wenigen Mitarbeitern mehr und mehr auf Fragen der Stoffwechselregulation. Gerade die Implikationen der von ihm entdeckten zyklischen Prozesse überzeugten ihn von der Notwendigkeit, der Komplexität des Zellstoffwechsels erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Eine Reihe richtungsweisender Übersichtsreferate legen Zeugnis von der Intensität ab, mit der er sich dieser Thematik widmete. Fünfzehn Mal nahm er an den jährlichen Indianapolis-Konferenzen „Advances in Enzyme Regulation“ als Ratgeber und Vortragender teil. Auch bei der Tagung der Nobel-Preisträger 1966 in Lindau widmete er sich dieser Thematik.

Die eigenen Untersuchungen hatten die Steuerung der Glukoneogenese, besonders in der Niere, und vor allem der Ketogenese (20) zu Schwerpunkten. Die „Ketonkörper“ (neben Azeton hauptsächlich Azetessigsäure und β -Hydroxybuttersäure) entstehen im Zusammenhang mit dem Fettsäureabbau in der Leber. Normalerweise werden sie rasch von peripheren Organen (z. B. Skelettmuskel, Niere) oxidativ abgebaut. Bei Störungen des Fettstoffwechsels können sie sich jedoch vermehrt im Blut anhäufen und (z. B. bei schwerem Diabetes oder Hunger) zu ernsthaften Störungen (Azidose, diabetisches Koma) führen. Wichtige Beiträge von Krebs und seinen Mitarbeitern betrafen die enzymatische Analyse der Ketonkörper und die Anwendung der isolierten Organperfusion zu metabolischen Studien bei Nagern (Mäusen, Ratten). Dabei gelang auch der wichtige Nachweis, dass die in der Leber gebildeten Ketonkörper bedeutende Energielieferanten für gewisse periphere

Organe (Herzmuskel, Niere und unter bestimmten Bedingungen auch für das Gehirn) darstellen. Diese Untersuchungen führten zu der Erkenntnis, dass die in Fetten gespeicherte Energie bei Bedarf über einen Teilabbau in der Leber in wasserlöslicher, leicht resorbierbarer Form den besonders viel Energie verbrauchenden Organen zur Verfügung gestellt werden kann. Dankbar erinnert man sich in Freiburg daran, dass Sir Hans am 4. Juli 1961 in einer Sitzung der Medizinischen Gesellschaft einen Vortrag „Über den Stoffwechsel der Ketonkörper“ hielt.

Entpflichtung und letzte Arbeiten

Die Universität Oxford lehnte es grundsätzlich ab, ihren Lehrkräften nach dem vertraglichen Rücktrittsdatum Arbeitsmöglichkeiten zu gewähren. Krebs' akademische Stellung endete am 30. September 1967 und damit auch seine wissenschaftliche Forschung im Rahmen der Universität. Es bestand jedoch die Möglichkeit, Mittel anderer Herkunft weiter zu nutzen, sofern von dritter Seite die dafür nötige Infrastruktur (Laboratorien etc.) bereitgestellt wurde. Angebote dieser Art kamen in großer Zahl, sowohl aus England als auch aus den USA und sogar aus Mexico. Wiederum und aus bekannten und leicht einsichtigen Gründen entschied sich Krebs für ein Verbleiben in Oxford: der Zusammenhalt seiner Kernmannschaft, die Aussicht, auch weiterhin vom Medical Research Council unterstützt zu werden und schließlich auch familiäre Gesichtspunkte. Sein Freund aus Studentenjahren, George Pickering, war zu dieser Zeit Mitglied des Hebdomadal Council und konnte Hilfestellung bei der schwierigen Raumfrage leisten. Schließlich bot ihm das Nuffield Department of Clinical Medicine in Oxford Räume an – wenn auch deutlich weniger als er erbeten und erhofft hatte; aber schon 2 Jahre später wurden auch hier seine Wünsche erfüllt. Krebs fühlte sich sehr wohl in der neuen Umgebung, die ihn täglich in Kontakt mit den Klinikern und ihren Problemen brachte und ihn an seine Tätigkeit im Kliniklaboratorium in Freiburg erinnerte. Seine Mannschaft bewahrte ihm eine bewundernswerte Loyalität und verhalf der Unit durch fruchtbare Kooperationen zu großem Ansehen im Department und im Krankenhaus (Radcliffe Infirmary). Mit Stolz konnte Krebs darauf verweisen, dass seine Gruppe nach seiner Entpflichtung in jedem Jahr ca. 12 Originalarbeiten publizierte, die Hälfte davon ohne seine Mitautorenschaft. Er selbst hielt seine aktive Teilnahme an der Forschung noch 14 Jahre aufrecht und ebenso lange förderte der Medical Research Council seine Arbeitsgruppe. Krebs hatte auf die Frage, ob er sich im Ruhestand nicht mit anderen, erfreulichen und schönen Dingen beschäftigen wolle, stets geantwortet, dass kreatives Forschen ihm höchste Lust und Zufriedenheit beschere und er diese Tätigkeit, solange seine Kräfte es zuließen, fortsetzen wolle. Dies tat er auch, wie wir wissen, bis wenige Tage vor seinem Tod.

Andere Interessensgebiete

Im letzten Jahrzehnt seines Wirkens nahm Krebs sich die Zeit, Rückschau auf sein Leben und seine Erfahrungen zu halten. Die Autobiographie „Reminiscences and Reflections“ (8) ist eine reiche Quelle nicht nur historisch interessanter Fakten, sondern auch seiner Erfahrungen und Einstellungen zu vielen Problemen der Wissenschaft und des Lebens. Das zweite große Werk ist die Biographie „Otto Warburg, Zellphysiologe – Biochemiker – Mediziner, 1883–1970“ (10) (Abb. 31). Das Buch zeichnet sich durch überaus sorgfältige Recherchen und ein tiefes Einfühlungsvermögen in die Person dieses genialen, aber auch schwierigen Forschers aus. Es ist deshalb keine oberflächliche Eulogie, sondern – wie von Krebs nicht anders zu erwarten – eine kritische und deshalb besonders wertvolle Würdigung Warburgs.

Schlichtheit, Klarheit und Präzision hatte Krebs stets als Maximen seiner Publikationstätigkeit angesehen. Er galt deshalb als schwieriger Chef, wenn es an die Formulierung von Veröffentlichungen ging; viele Entwürfe wanderten in den Papierkorb, ehe sie seine Zufriedenheit fanden. Alle Veröffentlichungen und Äußerungen waren durchdrungen von einer Leidenschaft für die Wahrheit und eine Abneigung gegen alles, was durch Schein und Oberflächlichkeit zu imponieren suchte. Auch der Autor dieser Zeilen hatte Gelegenheit, sich von jenen Tugenden zu überzeugen: Der gemeinschaftlich für die Royal Society London verfasste Nachruf auf Feodor Lynen (30)



Abb. 31 Hans Krebs und Otto Warburg in Lindau 1966

erforderte mehrere gegenseitige Arbeitsbesuche und Textentwürfe. Es waren Lehrstunden seriösen Publizierens.

Daneben begann Krebs sich für weiterreichende Zusammenhänge mit biologischem Hintergrund zu interessieren und publizierte auch über Gegenstände, die nicht sein unmittelbares Fachgebiet betrafen. Er erweiterte und vertiefte schon früher geäußerte Ansichten über die Voraussetzungen für exzellente Forschung und die Anforderungen, denen ein Wissenschaftler gerecht werden muss, um erfolgreich zu sein. Eine Zusammenfassung dieser Überlegungen gab er in einem Vortrag vor der Wissenschaftlichen Gesellschaft in Freiburg am 22. November 1973 mit dem Titel „Soziologische Probleme der wissenschaftlichen Forschung“. Seine Überzeugung von der Bedeutung einer verantwortungsvollen und strikten Erziehung für die Entwicklung eines Jugendlichen – sicherlich von seinen eigenen Kindheitserlebnissen geprägt – führten ihn zu Schlussfolgerungen über die Biologie und Soziologie der Jugendkriminalität, die er in mehreren Artikeln formulierte. In den Jahren der Propagierung einer „antiautoritären“ Erziehung waren diese Ansichten Anathema für Viele; sie haben aber heute noch, 20 Jahre nach seinem Tod, höchst aktuelle Bedeutung. Krebs betrachtete diese Aktivitäten als zu den sozialen Verpflichtungen eines Wissenschaftlers gehörend: „Ich bin der Meinung, dass ich soziale Probleme vom Standpunkt der Wissenschaft und ihrer Methodik betrachten muss, im Gegensatz zu jenen Wissenschaftlern, die ihre soziale Verantwortung darin sehen, mit ihrer politischen Überzeugung auf die Wissenschaft einzuwirken“ (8).*

Ehrungen

Es ist selbstverständlich, dass einem so prominenten Forscher Ehrungen aus aller Welt zuteil wurden. Ihre schlichte Aufzählung umfasst nahezu drei Druckseiten (8)¹¹. An erster Stelle nennt Krebs den Adelstitel (Knight Bachelor), den Nobel-Preis und die Mitgliedschaft (Fellowship) in der Royal Society London. Unter den 21 Ehrendoktoraten sind auch jene der Universitäten Freiburg, Göttingen, Hannover und Berlin (Humboldt). Neben 10 Medaillen und Auszeichnungen stehen 35 Mitgliedschaften und Ehrenmitgliedschaften in Akademien und Wissenschaftlichen Gesellschaften zu Buch; aus Deutschland sollen hiervon genannt werden die Deutsche Akademie der Naturfor-

¹¹ Es ist für Krebs charakteristisch, dass er diese Auflistung mit einer entschuldigenden Rechtfertigung glaubte versehen zu müssen. Er wolle damit den Nachweis erbringen, dass auch Wissenschaftler (nicht nur Politiker, Künstler und Sportler) reiche Anerkennung ihrer Leistungen finden können. Er räumte allerdings ein, dass die Verteilung manchmal unbillig sein kann und wies auf den „Matthäus-Effekt“ hin: „Denn jedem, der hat, wird gegeben werden, und er wird Überfluß haben. Wer aber nicht hat, dem wird auch das, was er hat, genommen werden“ (Matt. 25,29).

scher Leopoldina, die Bayerische Akademie der Wissenschaften, die Akademie der Wissenschaften in Göttingen und die Gesellschaft für Innere Medizin. Hervorzuheben ist noch, neben bereits an anderer Stelle genannten Ehrungen, die Verleihung des Ordens Pour le mérite für Wissenschaft und Künste¹², dessen Ausländisches Mitglied Krebs seit 1972 war (Abb. 32).

Von größerer Bedeutung als alle diese eindrucksvollen Beweise der Anerkennung ist jedoch das bleibende Gedächtnis an einen exzeptionellen Forscher und Menschen, der die biologischen Wissenschaften in wichtigen Punkten bereicherte und vielen Menschen durch seine Humanität zum Vorbild wurde.

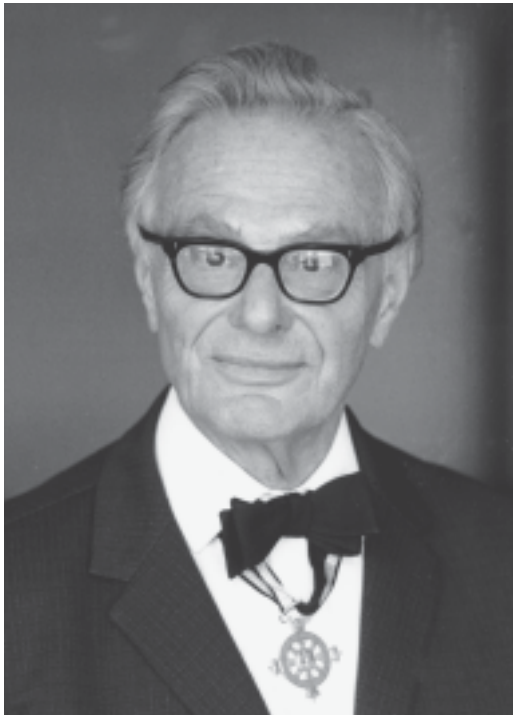


Abb. 32 Sir Hans, Träger des Ordens Pour le mérite

¹² Die Friedensklasse des Ordens Pour le mérite wurde von dem Preussen-König Friedrich Wilhelm IV. im Jahre 1842 „für die Verdienste um die Wissenschaft und die Künste“ gestiftet und umfasst jeweils 30 Mitglieder.

Lebenslauf – Hans Adolf Krebs

- 1900 Geburt am 25. August in Hildesheim
- 1910–1918 Schüler am humanistischen Gymnasium „Andreanum“ in Hildesheim
- 1918 ab September Wehrdienst in einem Nachrichtenregiment
November, Entlassung aus der Armee
Dezember, Beginn des Medizinstudiums an der Universität Göttingen
- 1919 Immatrikulation an der Universität Freiburg für das Wintersemester 19/20
- 1921 im Sommer, Physikum in Freiburg,
ab Wintersemester 21/22 an der Universität München
- 1922/23 Wintersemester an der Universität Berlin
- 1923 Rückkehr nach München, Staatsexamen im Dezember
- 1924 Voluntärassistent, 3. Medizinische Klinik der Universität Berlin (Prof. Alfred Goldscheider)
- 1925 Promotion Dr. med. (Hamburg)
- 1925 Voluntärassistent, Pathologisches Institut (Abteilung Chemie) der Charité (Prof. Peter Rona)
- 1926–1930 Wissenschaftlicher Assistent, Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie (Prof. Otto Warburg)
- 1930 Assistent, Städtisches Krankenhaus Altona (Prof. Leo Lichtwitz)
- 1931–1933 Assistent, Medizinische Klinik der Universität Freiburg (Prof. Siegfried Thannhauser)
- 1932 Habilitation für Innere Medizin
- 1933 Entlassung und Emigration
- 1933–1935 Fellow of the Rockefeller Foundation, Biochemical Laboratory, Cambridge, (Prof. Frederick Gowland Hopkins)
- 1935–1954 University of Sheffield, Lecturer in Pharmacology, ab 1944 Professor of Biochemistry
- 1938 Eheschließung mit Margaret, geb. Fieldhouse
- 1953 Nobel-Preis für Physiologie und Medizin, zusammen mit Fritz Lipmann
- 1954–1967 Oxford, Whitley Professor
- 1967 Emeritierung, bis 1981 Weiterarbeit am Nuffield Department of Clinical Medicine (Oxford)
- 1981 Verstorben am 22. November in Oxford

Literaturhinweise

- 1 D. H. Williamson (1980).
Sir Hans Krebs – the first 80 years.
TIBS II–III.
- 2 H. Blaschko (1980).
Hans Krebs: Nineteen nineteen and after.
FEBS Letters 117: K11–K15.
- 3 F. L. Holmes (1980).
Hans Krebs and the Discovery of the Ornithine Cycle.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 39: 216–225.
- 4 H. L. Kornberg (1984).
Hans Adolf Krebs 1900–1981.
Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society 30: 351–385.
- 5 F. L. Holmes (1991).
Hans Krebs. The Formation of a Scientific Life, 1900–1933.
Vol. I, 491 pp., Oxford University Press.
- 6 F. L. Holmes (1993).
Hans Krebs. Architect of Intermediary Metabolism, 1933–1937.
Vol. II, 481 pp., Oxford University Press.
- 7 L. Jaenicke (2000).
Hans Adolf Krebs zum Gedächtnis.
BIOspektrum 4: 285–287.
- 8 H. A. Krebs (1981).
Reminiscences and Reflections.
Clarendon Press Oxford.
- 9 H. A. Krebs (1923).
Die Färbung des Skelettmuskels mit Anilinfarbstoffen.
Archiv für mikroskopische Anatomie 97: 557–580.
- 10 H. A. Krebs (1979).
Otto Warburg, Zellphysiologe – Biochemiker – Mediziner 1883–1970.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- 11 O. Warburg (1928).
Über die chemische Konstitution des Atmungsfermentes.
Naturwissenschaften 16: 345–350.
- 12 R. Schönheimer (1949).
The dynamic state of body constituents.
Harvard University Press. Cambridge, Mass.

- 13 H. A. Krebs und K. Henseleit (1932).
Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper.
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 210: 33–66.
- 14 H. A. Krebs (1973).
The discovery of the ornithine cycle of urea synthesis.
Biochem. Education 1:19–23.
- 15 F. G. Hopkins (1933).
In: Proc. Royal Soc. of London, Ser. B, Vol. CXII, London , p. 159–183.
- 16 H. A. Krebs (1980).
Wie ich aus Deutschland vertrieben wurde.
Medizinhistorisches Journal 15: 357–377.
- 17 H. A. Krebs (1933).
Weitere Untersuchungen über den Abbau der Aminosäuren im
Tierkörper.
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 218: 157–159.
- 18 E. Seidler (1991).
Die Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im
Breisgau, p. 313–315. Springer Verlag, Berlin.
- 19 J. Medawar, D. Pyke (2000).
Hitler's Gift. Scientists who fled Nazi Germany.
Richard Cohen Books, London.
- 20 H. A. Krebs (1961).
The physiological role of the ketone bodies.
The Third Hopkins Memorial Lecture.
Biochem. J. 80: 225–233.
- 21 H. A. Krebs (1978).
Regulatory mechanisms in purine biosynthesis.
In: Adv. Enzyme Regul. (G. Weber, Ed.) 16: 409–422.
Pergamon Press Oxford and New York.
- 22 H. A. Krebs, W. A. Johnson (1937).
The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues.
Enzymologia 4: 148–156.
- 23 J. R. Stern, S. Ochoa, F. Lynen (1952).
Enzymatic synthesis of citric acid. V. Reaction of acetyl coenzyme A.
J. Biol. Chem. 198: 313–321.
- 24 A. G. Ogston (1948).
Interpretation of experiments on metabolic processes, using isotopic
tracer elements.
Nature 162: 963.

- 25 M. Perutz (2000).
Enemy alien.
In: Selected Topics in the History of Biochemistry:
Personal Recollections VI. (G. Semenza, R. Jaenicke, eds.),
1–44. Elsevier Amsterdam.
- 26 H. A. Krebs (1974).
The discovery of the carbon dioxide fixation in mammalian tissues.
Mol. Cell. Biol. 5: 79–98.
- 27 E. A. Evans Jr., L. Slotin (1940).
The utilization of carbon dioxide in the synthesis of α -ketoglutaric acid.
J. Biol. Chem. 136: 301–302.
- 28 H. L. Kornberg, H. A. Krebs (1957).
Synthesis of cell constituents from C_2 -units by a modified tricarboxylic
acid cycle.
Nature, 179: 988–991.
- 29 J. E. Baldwin, H. A. Krebs (1981).
The evolution of metabolic cycles.
Nature 291: 381–382.
- 30 H. A. Krebs, K. Decker (1982).
Feodor Lynen 1911–1979.
In: Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society 27: 261–317.
J. Wright & Sons, Bristol.

**Biographien berühmter Ärzte, herausgegeben von der
Falk Foundation e.V. sind kostenlos erhältlich.**

Adolf Kußmaul (1822–1902)

Eine biographische Skizze
Herausgeber: F. Kluge
48 Seiten (1991)
(Bestellnummer B 1)

Ismar Boas (1858–1938)

Eine biographische Skizze
Herausgeber: W. Teichmann
40 Seiten (1992)
(Bestellnummer G 82)

**Friedrich Theodor Frerichs
(1819–1885)**

Leben und hepatologisches Werk
Herausgeber: F.H. Franken
64 Seiten (1994)
(Bestellnummer G 96)

Heinrich-Otto Kalk (1895–1973)

Lebensbild eines Gastroenterologen
und Hepatologen
Herausgeber: E. Wildhirt
55 Seiten (1995)
(Bestellnummer B 4)

Hans Popper (1903–1988)

Leben und Werk
Herausgeber: H. Thaler und
Dame Sheila Sherlock
63 Seiten (1997)
(Bestellnummer B 6)

Rudolf Schönheimer (1898–1941)

Leben und Werk
Herausgeber: Heiner K. Berthold
90 Seiten (1998)
(Bestellnummer B 8)

Burill B. Crohn (1884–1983)

Leben und Werk
Herausgeber: Henry D. Janowitz
47 Seiten (2000)
(Bestellnummer B 10)

Siegfried Thannhauser (1885–1962)

Ein Leben als Arzt und Forscher
in bewegter Zeit
Herausgeber: N. Zöllner und
Alan F. Hofmann
99 Seiten (2001)
(Bestellnummer B 9)

Hans Adolf Krebs (1900–1981)

Ein genialer Biochemiker
Herausgeber: Karl Decker
76 Seiten (2002)
(Bestellnummer B 11)

FALK FOUNDATION e.V.



Leinenweberstr. 5
Postfach 6529
79041 Freiburg
Germany

ISBN 3-933186-37-4

B11 3-7/2006/3.000 Konk