Aus der Chirurgischen Klinik der Universität in Heidelberg.
(Direktor: Geh. Rat Professor Dr. V. Czerny Exzellenz).

Zur Kenntnis und Verwertung der Rolle des Lecithins bei der biologischen Wirkung der Radium- und Röntgenstrahlen.

Von Dr. **Richard Werner**, Assistenten der Klinik.

In einer früheren Publikation (cf. Zentralblatt für Chirurgie No. 43, 1904) berichtete ich über die Versuche, durch intracutane Injektionen mit Radium bestrahlten Lecithins die Wirkung der direkten Bestrahlung der Haut zu imitieren, und deutete auch die Fragestellungen an, welche sich aus dem positiven Ausfalle der Experimente ergaben. Bei Fortsetzung der letzteren gewann ich inzwischen einige neue Resultate, welche ich im Nachstehenden kurz mitteilen möchte.

Die nächste Frage, die entschieden werden mußte, war natürlich jene, ob die Veränderung des Lecithins, welche ihm seine spezifische Wirksamkeit verleiht, es sozusagen aktiviert, nur durch Radiumstrahlen zu erzielen ist, oder auch auf andere Weise. In dieser Beziehung wurde die Wirkung der Röntgenstrahlen, der Erwärmung auf 50—70°, der Mischung mit Kochsalzlösung, verdünnter Kalilauge, Essig-, Schwefel- und Salpetersäure sowie einer auf ihre verdauende Kraft geprüften

Salzsäure-Pepsinlösung, endlich der Aufbewahrung im hellen und dunkeln Raume untersucht.

Die Bestrahlung mit dem Röntgenapparate nahm Herr Dr. Engelken vor, dem ich hierfür bestens danke. Das in einem sterilen Glasgefäße eingeschlossene Präparat wurde innerhalb von acht Tagen sechsmal je 20—30 Minuten belichtet, sodaß es im ganzen 60 H (nach dem verbesserten Chromoradiometer von Holzknecht) erhielt. Die Verfärbung, welche eintrat, war auffallend gering, sodaß ich zunächst über die schwache Wirkung erstaunte; doch zeigte es sich, daß die biologische Reaktion bei der Injektion in die Tierhaut kaum geringer war als bei dem mit Radium bestrahlten Lecithin.

Wie ich einem Sitzungsberichte der K. K. Gesellschaft der Aerzte in Wien vom 9. Dezember 1904 (cf. Wiener klinische Wochenschrift 1904, No. 50) entnehme, hat inzwischen auch Exner, angeregt durch meine erste Mitteilung im Zentralblatte für Chirurgie, die Wirkung des bestrahlten, und zwar mit dem Röntgenapparate behandelten Lecithins nachgeprüft und meine Angaben betreffs des physiologischen Effektes bestätigt.

Einen Unterschied zwischen der Beeinflussung des Lecithins durch Radium- und durch Röntgenstrahlen vermochte ich bisher nicht festzustellen. Es scheint dies der allen Strahlen gemeinschaftliche Angriffspunkt bei ihrer biologischen Wirkung zu sein, sodaß die längst anerkannten Differenzen, welche bei Anwendung verschiedener Strahlenarten auftreten, auf anderen Umständen beruhen müssen.

Die Versuche mit Röntgenstrahlen machten mich zunächst darauf aufmerksam, daß im Gegensatze zu meiner früheren Ansicht die Farben-, Geruchs- und Geschmacksveränderungen, welche wohl sicher als Zeichen der Zersetzung des Lecithins zu betrachten sind, keinen verlässlichen Indikator für den Grad der „Aktivierung“ desselben abgeben.

Diese Erfahrung wurde durch weitere Beobachtungen, insbesondere über die Wirkung der Erwärmung des Lecithins, bestätigt. Erhitzt man dieses nämlich auf 50—60°, so tritt eine intensive Bräunung mit Geschmacks- und Geruchsveränderung auf, weshalb ich zunächst einen kräftigen Effekt bei der Injektion erwartete. Dieser war jedoch weit geringer, als ich erhofft hatte, immerhin aber, was mir von Bedeutung zu sein scheint, manchmal deutlich konstatierbar; leider blieb er häufig aus.

Zwischen dem im hellen und dem im dunklen Raume aufbewahrten Lecithin war kein Unterschied zu bemerken; ebenso blieb Schüttelung und Verreiben in physiologischer Kochsalzlösung ohne wahrnehmbaren Effekt, doch fand ich bei dieser Gelegenheit, daß das Lecithin sich in einer solchen Lösung viel feiner und gleichmäßiger verteilen läßt, indem es eine schleimige Masse von breiartiger Konsistenz bildet und in dieser Form zu Injektionen weit besser geeignet ist als nach Aufschwemmung im Wasser. Seither benutze ich es fast ausschließlich in dieser Zubereitung.

Die Mischung des Lecithins mit Kalilauge und Säuren verschiedener Konzentration war in bezug auf die physiologische Wirkung recht schwer zu beurteilen, da trotz aller Bemühungen, die Einwirkungen der genannten Aetzmittel durch neutralisierende Zusätze möglichst aufzuheben, keine klaren, eindeutigen Bilder zu erhalten waren. Eine gewisse, wenn auch schwache und inkonstante Aktivierung glaube ich jedoch annehmen zu müssen.

In Salzsäure-Pepsinlösung läßt sich das Lecithin noch besser verteilen als in Kochsalzlösung. Die Mischung entfaltet eine starke physiologische Wirkung, die ich aber im wesentlichen auf das Salzsäure-Pepsin beziehen möchte. Interessanterweise scheint der Gesamteffekt oft recht bedeutend zu steigen, wenn man bestrahltes Lecithin verwendet. Aus allen den Versuchen kann man meiner Meinung nach nur zweierlei entnehmen: nämlich, daß die Veränderung des Lecithins, auf welcher seine Aktivierung beruht, wohl vielleicht keine streng spezifische sein mag, aber doch schwerlich auf andere Art in gleicher Intensität und Reinheit zu erzielen sein dürfte, sowie, daß sie sich nicht

regelmäßig durch äußere Kennzeichen kundgibt. Auch der saueren Reaktion, welche das Lecithin bei seiner Zersetzung annimmt, geht sie nicht parallel.

Damit stimmt die Beobachtung von Wohlgemut¹⁾ überein, welcher zeigte, daß man gegen alle sonstigen, zersetzenden Einflüsse geschütztes Lecithin sehr lange bestrahlen könne, ohne irgend eine Aenderung wahrzunehmen. Ich muß jedoch hinzufügen, daß diese Präparate dennoch die früher fehlenden aktiven Eigenschaften angenommen haben und sich auch insofern als beeinflußt erkennen lassen, als sie unter Bedingungen, unter denen sie sonst langsam zerfallen, nun eine raschere, manchmal sogar erheblich beschleunigte Zersetzbarkeit zeigen (z. B. beim Erwärmen).

Für alle Fälle kann es keinem Zweifel unterliegen, daß eine so geringe Bestrahlungsintensität, wie sie bei der therapeutischen Anwendung des Radiums und des Röntgenapparates in Betracht kommt, nicht imstande ist, eine genügend starke direkte Zersetzung des Lecithins hervorzurufen, um die Wirkung auf die Gewebe zu erklären. Die Beobachtung aber, daß man durch relativ kurze Bestrahlungen die Zersetzbarkeit des Lecithins erhöhen kann, scheint mir ein Fingerzeig zu sein, wie man sich die Vorgänge bei der Strahlenwirkung auf die Körperzellen vorzustellen hat.

Neuberg²⁾ hat dargetan, daß die in letzteren speziell nach Radiumbelichtung auftretenden Zerstörungsprozesse im wesentlichen „autolytische“ Vorgänge sind, und daß wohl auch der Zerfall des Lecithins dem Einflusse der Gewebsfermente zuzuschreiben sei; er nahm an, daß ein die Wirkung der „autolytischen“ Enzyme hemmender Widerstand durch die Bestrahlung beseitigt werde.

Nach den geschilderten Versuchen scheint diese Abnahme des Widerstandes eben auf einer erhöhten Empfindlichkeit des Lecithins (genauer gesagt, wohl der wahrscheinlich noch stärker beeinflussbaren, weil komplizierter gebauten Lecithide) gegen die Angriffe der genannten Fermente zu beruhen. Es kommt zur Zerstörung des Lecithins in den Zellen und offenbar auf diesem Umwege zum Untergange der letzteren, sei es durch Intoxikation mit den Zerfallsprodukten, sei es durch Ausfall des erwähnten, für den Stoffwechsel hochwichtigen Lipoids. Möglicherweise werden auch durch die Intoxikation mit Lecithinbestandteilen andere Substanzen dem autolytischen Prozesse zugänglicher gemacht.

Auf diesem Umwege wäre eine elektive Wirkung des aktivierten Lecithins auf die gegen Strahlenwirkung empfindlichen Gewebsarten zu erhoffen.

Daß das Lecithin bei manchen Vorgängen, die den fermentativen analog sind, eine wichtige Rolle spielt, ist längst erwiesen; ich erinnere nur an die Bedeutung desselben bei der Hämolyse des Cobragiftes, die aus den Untersuchungen von Kyes³⁾ erhellt. Auch die hämolytische Wirkung des Sublimats wird nach den neuesten Experimenten von Detre und Sellei⁴⁾ durch jenen merkwürdigen Körper vermittelt. So ist es also nicht mehr allzu wunderbar, daß das Lecithin auch in der Kette der Strahlenwirkungen ein wichtiges, wahrscheinlich sogar das entscheidende Glied darstellen soll.

Falls die eben ausgesprochene, vorläufig ja noch als Hypothese zu betrachtende Anschauung der weiteren Kritik standhält, wäre sie geeignet, die rätselhaften radiochemischen Prozesse zu den uns schon länger bekannten und besser durchforschten photochemischen in eine gewisse Parallele zu setzen und dadurch unserem Verständnis etwas näher zu rücken. Die Analogie würde darauf beruhen, daß, wie dort die lichtempfindlichen Salze, so hier die Lecithide durch die einfallenden Strahlen zersetzbarer gemacht werden, ohne selbst eine chemisch nachweisbare Veränderung erfahren zu müssen, aber rascher (oder überhaupt erst) zerfallen, wenn sie sich unter passenden Bedingungen (dort Berührung mit dem Entwickler, hier im Kontakte mit den autolytischen Fermenten) befinden.

1) F. Wohlgemuth, Zur Kenntnis von der physiologischen Wirkung des Radiums, Berlin, Klinische Wochenschrift No. 26, 1904. — 2) Neuberg, Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. II, 1904. — 3) Kyes, Berliner Klinische Wochenschrift 1902–1904, in wiederholten Publikationen. — 4) Detre und Sellei, Die hämolytische Wirkung des Sublimats, Wiener klinische Wochenschrift 1904, No. 46 und 47.

Die Möglichkeit einer derartigen Beziehung hat Herr Geheimrat Czerny schon gelegentlich seines Vortrages über diesen Gegenstand auf dem französischen Chirurgenkongresse zu Paris (Oktober 1904) ins Auge gefaßt; sie wurde auch von Herrn Prof. Kossel, dem ich für sein freundliches Entgegenkommen meinen verbindlichsten Dank ausspreche, hervorgehoben.

Ich glaube, daß diese Analogie um so mehr Beachtung verdient, als ja neuerdings mehrfach angenommen wird, daß jede biologische Strahlenwirkung eigentlich an die Anwesenheit ultravioletten (chemisch wirksamen) Lichtes geknüpft sei (Goldstein),¹⁾ wobei die Meinungen schwanken, ob eine Transformation anderer Strahlengattungen in die genannte stattfindet, oder ob diese durch die übrigen nur eine stärkere Penetrationskraft erhalte, gleichsam in die Tiefe geführt werde. Jedenfalls verdient auch die Wirkung des Gesamtspektrums (des farbigen und ultravioletten Lichtes) auf das Lecithin geprüft zu werden, und ich hoffe, binnen kurzem hierüber berichten zu können.

Eine weitere Versuchsreihe diene dazu, festzustellen, ob nicht etwa einer der bekannten, fabrikmäßig herzustellenden Bestandteile des Lecithins das spezifisch wirkende Agens sei. Zu diesem Zwecke benutzte ich Cholin, Trimethylamin, Glycerinphosphorsäure und Stearinsäure zu Injektionen. Diese Experimente ergaben, daß es nicht gelingt, den Prozeß mit einem dieser Spaltprodukte des Lecithins zu imitieren. Letztere hatten wohl alle gewisse entzündungserregende Eigenschaften, Cholin wirkte außerdem blasenbildend, anscheinend sogar gewebsverflüssigend; Glycerinphosphorsäure gab der Haut sowie künstlich angelegten Wunden einen eigenartigen Speckganz, ähnlich wie man ihn am Rande und Grunde von Radiumulcerationen zu sehen gewohnt ist, aber keiner der Stoffe verursachte in bestrahltem oder unbestrahltem Zustande die gesuchte Reaktion. Daraus glaube ich wohl schließen zu dürfen, daß nicht eines der Zerfallsprodukte des Lecithins, sondern nur die Summe derselben die in Frage stehende Wirkung hervorzurufen imstande ist; vielleicht bedarf es auch der Anwesenheit höherer Zwischenstufen des Zerfalles, als sie die erwähnten Substanzen repräsentieren. Letzteres ist mir recht wahrscheinlich geworden, seitdem ich gesehen habe, daß ein aktiv gewesenes Lecithin durch weitere Zersetzung seine aktiven Fähigkeiten wieder verlor. Genaue chemische Untersuchungen werden über diesen Punkt wohl bald Klarheit zu schaffen vermögen.

Eine dritte Serie von Experimenten galt der Klarlegung der Frage, ob eine elektive Wirkung mit Hilfe des aktiven Lecithins möglich sei. Damit steht und fällt ja der therapeutische Wert der ganzen Methode.

Ich habe bisher nur Tierversuche gemacht, denn ich wollte nicht mit mangelhaften Erfahrungen über die Dosierung und über die Ausheilung der gesetzten Substanzverluste an den Patienten herantreten. Folgende Beobachtungen aber ermutigen mich, dies nun doch in Zukunft mit einer gewissen Hoffnung auf Erfolg zu tun: 1. Auf normale und pathologische Gebilde der Haut (zum Beispiel Haarbügel, Warzen etc.) scheint ein elektiver Einfluß vorhanden zu sein, wie er auch von seiten der Strahlen selbst besteht. Den primären Haarausfall hat Exner schon beschrieben. 2. Die gesetzten Substanzverluste heilen zwar viel langsamer als auf andere Art entstandene, aber immer noch rascher als Radiumulcera. Die Narben sind glatt, blaß (pigmentarm) und haarlos, in kosmetischer Beziehung etwa den nach Radiumverbrennungen entstehenden gleichzusetzen. 3. Die Lokalisierung ist bei einiger Übung ebenso exakt möglich wie bei der Radiumbestrahlung, die Applikation gerade an unbequemen Stellen weit einfacher. Es ist somit zunächst die Möglichkeit, die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen durch lokale Injektion aktivierten Lecithins zu ersetzen, unleugbar vorhanden.

Von größerer Bedeutung wäre noch der Nachweis einer spezifischen Wirkung auf die gegen Strahlen empfindlichen Gewebe des Körpers nach intravenösen oder subcutanen Injektionen am Orte der Wahl. Vorläufig habe ich in

1) F. Holzknecht, System der Strahlungstherapien. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Heft 1. Ref. Bd. 8, 1904.

dieser Beziehung nur so viel festgestellt, daß aktiviertes Lecithin nicht nur intravenös, sondern auch subcutan injiziert als Blutgift wirken kann. Bei intravenöser Applikation genügten 8–10 g einer etwa 10%igen Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung, um ein mittelkräftiges Kaninchen binnen 1–2 Tagen zu töten; bei subcutaner Einführung waren 12–16 g hierzu nötig. Die halben Dosen wurden ohne ernstliche Störungen ertragen, doch waren die Tiere mehrere Tage hindurch sichtlich krank. Da nun bei multiplen Injektionen ganz kleiner Quantitäten in lockeres Bindegewebe unter leicht verschiebbliche Stellen der Cutis, wie ich schon in der ersten Mitteilung berichtete, jede wahrnehmbare lokale Reaktion ausbleiben kann, ist die Möglichkeit gegeben, der Frage nach der elektiven, indirekten Wirkung auf dem Umwege der Blut- und Lymphbahnen experimentell näher zu treten.

Sollte es gelingen, dieses Problem im positiven Sinne zu lösen, so wäre in dem aktivierten Lecithin als Akkumulator der biologischen Strahlenwirkung ein therapeutischer Faktor von unberechenbarer Tragweite gefunden.