

## XXXV.

(Aus dem Krebsinstitut der Universität Heidelberg. Direktor:  
Wirklicher Geheimer Rat Prof. Dr. V. Czerny, Exz.)

### Ueber die eiweissspaltenden Fermente der benignen und malignen Gewebe.

Von

Leon Kepinow.

---

Durch die Entdeckung eines eiweissspaltenden Fermentes in den Muskeln und der Leber wurde von Salkowski der Grundstein zu einer systematischen Erforschung der Autolyse der Organe gelegt. Seine ersten Beobachtungen über die Anwesenheit eines solchen Fermentes führte Salkowski mit der Hefe (1) aus. Er überliess amyllumfreie Presshefe unter Chloroformwasserschutz sich selbst und bemerkte, dass in diesem Falle nicht die gewöhnliche Gärung unter Bildung von Alkohol und Kohlensäure vor sich ging, sondern eine beträchtliche Menge linksdrehenden Zuckers gebildet wurde, neben Leucin, Tyrosin, Produkten weitgehender Hefenukleinspaltung — Xanthinkörpern, die in nachweisbar grossen Mengen in Lösung übergegangen waren; ähnliche Erscheinungen wurden von ihm nicht beobachtet, wenn er im Kontrollversuche die Hefe vorerst durch Erhitzen sterilisierte.

Seine weiteren Versuche führte Salkowski mit Leber und Muskeln aus, indem er jedesmal zwei Proben ansetzte: eine Haupt- und eine Kontrollprobe; die letztere erhitzte er vor der Selbstverdauung, um die Fermentwirkung damit auszuschliessen, die Hauptprobe dagegen erst nach dem Versuch. Beide Proben wurden unter Chloroformwasserschutz einer Selbstverdauung einige Tage lang überlassen. Auch in diesem Falle beobachtete Salkowski eine Erscheinung, die den von ihm bei Versuchen mit Hefezellen beobachteten Erscheinungen analog war: in der Hauptprobe war eine erheblich grössere Menge organischer Substanzen in Lösung nachzuweisen, als bei der Kontrollprobe. Diesen Unterschied führt Salkowski auf die Tätigkeit der Fermente zurück. Alle seine Ergebnisse zusammenfassend, stellt Salkowski folgendes Faktum fest: in den vor Fäulnis geschützten und einer postmortalen, antiseptischen Selbstverdauung ausgesetzten Organen gehen tiefgreifende Veränderungen vor sich, welche

einen fermentativen Charakter besitzen und in keiner Abhängigkeit von der Lebenstätigkeit der Bakterien stehen.

Aehnliche Prozesse wurden früher von Schützenberger (2) und Schmiedeberg (3) beobachtet. Dem ersteren ist es gelungen, in grossen Mengen gewaschener Bierhefe nach 24 stündiger Verdauung die Anwesenheit einer ganzen Reihe kristallinischer Körper nachzuweisen, wie Tyrosin, Leucin, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Carnin, welche sich nicht in frischer Hefe befinden. Schmiedeberg extrahierte aus Nieren, Schweineblut und Hundeleber ein Enzym, welches mit Leichtigkeit die Hippursäure in Benzoessäure und Glykokoll spaltet; umgekehrt vereinigten sich beide zur Hippursäure, wenn er sie zusammen mit Blut durch eine überlebende Schweineniere kreisen liess, woraus Schmiedeberg schliesst, dass in Geweben gleichzeitig und unabhängig voneinander Spaltungsprozesse und synthetische Vorgänge stattfinden können.

Die von Salkowski begonnenen Untersuchungen wurden von seinen Schülern fortgesetzt. Schwiening (4) und Biondi (5) machten Versuche mit von Zellelementen freien Filtraten, um die fermentative Natur der chemischen Veränderungen, welche in Organen und Geweben bei der Autolyse auftreten, zu beweisen und zeigten, dass in den genannten Filtraten dieselben chemischen Prozesse vor sich gehen. Ausserdem studierte Schwiening kompliziertere fermentative Prozesse bei Autolyse in Organen und Geweben; er untersuchte die Bildung von Milchsäure in Muskeln, die des Zuckers in sterilen Leberextrakten, die der Xanthinbasen in autolysierten Organen, sowie auch die Wirkung der Alkalität auf fermentative Prozesse. Biondi dehnte die Grenzen dieser Forschungen noch weiter aus. So ersetzte er Chloroform durch andere Antiseptika und wies auch die Haltlosigkeit der Einwendungen nach, welche das Wesen der Autolyse auf die Wirkung des Chloroforms zurückführen wollten. Als das wesentlichste Ergebnis der Arbeiten Biondis erscheint mir das Faktum, dass es ihm gelang, durch einen Vergleich der Autolyse einerseits und der Pankreasverdauung andererseits die Nichtidentität dieser beiden Prozesse zu beweisen; während das Tryptophan als stetiger Begleiter der Produkte einer Pankreasverdauung auftritt, fehlt es beim ersten Prozess. Mit Recht schliesst Biondi daraus, dass der autolytische Zerfall des Lebergewebes nicht auf der proteolytischen Tätigkeit des in die Leber übergegangenen Pankreasfermentes beruht (Neumeister), sondern durch die Tätigkeit des in den Leberzellen selbst gebildeten Fermentes bedingt wird.

Die bedeutenden Arbeiten Salkowskis und seiner Schüler fanden lange keinen Widerhall in der Literatur, bis im Jahre 1900 Untersuchungen von Jacoby (6) erschienen, welche sich mit dem Wesen der autolytischen Prozesse der Organe beschäftigten. Während unter dem Begriffe „Autodigestion“ gewöhnlich eine blosse Verdauung „extra corpus“ verstanden

wurde, sah Jacoby darin eine der wichtigsten Einrichtungen des Organismus — „eine Einrichtung, welche mit Hilfe fermentativer Umsetzung den Abbau des Zelleneiweisses in den Organen in der Weise ermöglicht, dass aus geformtem Zellenmaterial lösliche, aus nicht diffusiblen Bestandteilen diffusible und daher leichter aus den Organen zu eliminierende Produkte gebildet werden“. Dieser Auffassung des Wesens intrazellulärer fermentativer Prozesse gemäss gibt Jacoby ihnen den Namen „Autolyse“.

Nachdem Jacoby auf die Bedeutung der Autolyse und auf die Wichtigkeit ihrer Erforschung hingewiesen hatte, wurde dadurch ein Impuls für die weiteren Arbeiten gegeben, welche unausgesetzt bis zu den letzten Tagen mit grossem Eifer weiter verfolgt werden.

Unmittelbar danach wird mit einer Reihe von Untersuchungen begonnen, einerseits um autolytische Prozesse ausser in der Leber in anderen Organen festzustellen, andererseits, um die Bedingungen, bei denen diese Prozesse zustande kommen, weitgehender zu erforschen. Eine Reihe von Autoren arbeitete in dieser Richtung.

So entdeckten Hedin und Rowland (7) autolytische Prozesse in der Milz, der Leber und den Lymphdrüsen; ausserdem zeigten sie, dass ein Milzauszug das Vermögen besitzt, in saurer Lösung Eiweisskörper des Blutes bzw. das Fibrin zu verdauen.

Kutscher (8) wies auf die Autolyse in der Thymus hin, wo als Zerfallsprodukte der Eiweisskörper nur Ammoniak und Lysin auftreten.

Jacoby (9) zeigte, dass im Lungengewebe Spaltungsprodukte durch Autolyse entstehen. Er suchte dann ferner die wichtige Frage zu entscheiden, ob die autolytischen Fermente organspezifisch sind oder ob sie auch auf fremde Gewebe einwirken. Er fand, dass aus dem Lungengewebe bei Zusatz von etwas Leberbrei nicht mehr Stickstoff in Lösung geht als ohne diesen Zusatz und nimmt daher an, dass das autolytische Ferment der Leber nur Lebereiweiss zu lösen vermag. Mit der Autolyse der Muskeln beschäftigte sich Vogel (10). Er bewies, dass die Bildung des Muskelsaftes unter Einwirkung der Autolyse durch Spaltung des Muskeleiweisses entsteht. Dieselbe Tatsache wurde später für die Reifungsprozesse der Pökelheringe von Siegval, Schmidt und Nielsen (11) festgestellt; bei diesem Prozesse werden in grossen Mengen Xanthinbasen und Aminosäuren abgespalten und aus ungesättigten Fettsäuren Oxyfettsäuren gebildet. Levene (12) wies auf autolytische Prozesse in der Pankreasdrüse hin, Matthes (13) auf solche in der Plazenta.

Conradi (14) fand, dass bei aseptischem Absterben der Organzellen bakterizide Stoffe gebildet werden. Er studierte ferner die Einwirkung der Zerfallsprodukte, welche sich bei der Organautolyse bilden, auf das Koagulationsvermögen des Blutes; die von ihm aus den bei 37° autolysierten Organen erhaltenen Lösungen wirkten hemmend auf die Koagulation des

Blutes, während der Presssaft nicht autolysierter Organe die Koagulation beschleunigte.

Reh (15) studierte den autolytischen Zerfall der Lymphdrüsen, als dessen Produkte Ammoniak, Leucin, Tyrosin, Thymin und Urazil auftreten.

Blum (16) erforschte die Frage, ob sich unter den Produkten der Autolyse auch antitoxische Körper befinden. Er fand, dass bei der Autolyse der Rinderlymphdrüsen sich Körper bilden, welche die Toxine des Tetanus unwirksam machen, sowohl im Reagensglas, wie auch im Organismus des Tieres; diese autolytischen Produkte sind gegen andere Gifte, wie Kobragift, Diphtherietoxin, unwirksam.

Siegert (17) beobachtete das Verhalten der Fette bei Autolyse der Leber. Magnus-Levy (18) befasste sich mit der Frage über Säurebildung bei Leberautolyse und fand, dass bei Abbau des Glykogens durch die Fermente autolytischer Prozesse sich Milch-, Essig-, Butter-, Bernsteinsäure bilden, neben Kohlensäure und vielleicht Wasserstoff, Körper, welche früher für Stoffwechselprodukte und Produkte der Lebenstätigkeit von Bakterien angesehen wurden.

Einige Autoren studierten die Bedingungen, unter welchen die autolytischen Prozesse vor sich gehen. Seit den ersten Versuchen Schwienings (a. a. O.) ist es bereits bekannt, dass die Wirkung der Fermente bei Autolyse in stark alkalischen Lösungen gehemmt wird. Zu denselben Ergebnissen gelangte Hildebrand (19), welcher auf die Beschleunigung der autolytischen Prozesse in Brustdrüsen bei saurer Reaktion und auf die Hemmung derselben in alkalischen Lösungen hinwies. Eine ähnliche Hemmung trat auch bei Zusatz von Serum ein. Besonders wertvolle und genaue Untersuchungen wurden in dieser Richtung von Baer und Loeb (20), Wiener (21), Driewetzky (22) und Baer (23) angestellt.

Die ersteren fanden, dass kleine Mengen Serum die Autolyse bedeutend hemmen, grosse Mengen die autolytische Tätigkeit der Fermente überhaupt vernichten. Auch Wiener zeigte durch seine Versuche die hemmende Wirkung des Serums beim autolytischen Prozesse, jedoch sind die beiden Autoren über das Wesen der hemmenden Tätigkeit des Serums nicht einig: die Angaben Driewetzky's stehen auch nicht in vollem Einklange mit den Ergebnissen der anderen genannten Autoren.

Wenn die Autolyse bislang hauptsächlich als Erscheinung ausser dem lebenden Organismus studiert wurde, so weisen die Arbeiten der folgenden Autoren auf die Existenz lytischer Prozesse *intra vitam* hin, indem sie einige klinisch-pathologische Bilder beleuchten.

Schon lange, bevor Salkowski mit seiner Lehre über Selbstverdauung der Organe auftrat, existierte unter den älteren Gelehrten die Meinung, dass einige Prozesse der Verflüssigung und Erweichung unter der Mitwirkung verdauender Fermente vor sich gehen. Einen besonders klaren Ausdruck fand diese Anschauung in den Worten Hoppe-Seylers (24) in

seinem Aufsatz „Ueber Prozesse der Fäulnis und Desinfektion“, wo er Folgendes aussagt: „Alle im Innern des Organismus absterbenden Organe verfallen der Verflüssigung, der Erweichung . . . . Diese Mazeration, identisch mit dem anatomischen Begriff der Erweichung, liefert keine übelriechenden Stoffe und ist ein Prozess, der sich vergleichen lässt mit der Wirkung der Verdauungsfermente.“

In demselben Sinne muss man die Untersuchungen Hausers verstehen, welcher — ohne etwas über autolytische Prozesse zu kennen — darauf hinweist, dass bei peptischer Digestion der Organe bei Bruttemperatur Erweichung, körniger Zerfall der Zellen und Kennzeichen der fettigen Degeneration auftreten. Diese Erscheinung stellt er in Zusammenhang mit den Prozessen regressiver Metamorphose, welche im Organismus bei Nekrose oder lokalen Zirkulations- und Ernährungsstörungen beobachtet werden. Bald danach wurden diese Beobachtungen von Kraus (25) bestätigt.

Während die älteren Arbeiten nur über die Möglichkeit der Mitwirkung fermentativer Prozesse in pathologisch veränderten Geweben sprechen, finden wir in der neueren Literatur bestimmte Angaben. So wird die Erweichung aseptischer Eiterungen durch die Anwesenheit eines proteolytischen Fermentes, welches sich in den Leukozyten befindet, erklärt [Achalmé (26)]. Das zerfallende carcinomatöse Gewebe enthält ein Ferment, welches autolytisch intensiver wirkt: Petry (27) zeigte, dass das carcinomatöse Gewebe in derselben Zeit einem stärkeren Zerfall anheimfällt, wie das Muttergewebe, von dem die Geschwulst abstammt; diese Prozesse sind im Wesen mit den autolytischen Prozessen normaler Gewebe identisch, unterscheiden sich nur durch die eigenartige Steigerung der fermentativen Tätigkeit. Eine ähnliche Steigerung des autolytischen Zerfalles beobachtete Jacoby (28) bei Phosphorvergiftung; diese Prozesse stellt Jacoby in Analogie mit den Prozessen bei akuter gelber Leberatrophie. Die bei diesen pathologischen Prozessen sich bildenden Produkte weisen darauf hin, dass man es hier mit Prozessen fermentativen Charakters zu tun hat, welche mit denen, die bei Autolyse auftreten, identisch sind und sich nur quantitativ von denselben unterscheiden.

Als klassisches Beispiel dafür, dass im lebenden Körper grosse Mengen von Zellen der Lösung verfallen können, dient in der Pathologie die Erscheinung der Lyse eines pneumonischen Infiltrates, deren fermentativer Charakter zuerst von Friedrich Müller (29) erkannt wurde, sowie von dessen Schüler Simon (30). Das Ferment spaltet das Fibrin, die Zellleiber und -Kerne, welche das Lungengewebe infiltrieren; auf diese Weise bilden sich lösliche und leicht diffundierende Produkte, welche teils durch Expektoration, teils durch Resorption aus den Lungen entfernt werden. Als Träger des proteolytischen Fermentes sind die Leukozyten anzusehen.

Im Jahre 1884 stellte Friedrich Müller eine Reihe von Versuchen

an, aus denen mit Klarheit hervorging, dass der Eiter, der, wie bekannt, hauptsächlich aus weissen Blutkörperchen besteht, ein proteolytisches Ferment enthält, welches mit Hilfe von Glycerin extrahiert werden kann. Zum Eiter hinzugesetzte kleine Mengen von Fibrin oder Stückchen koagulierten Eiweisses lösten sich bei Bruttemperatur als Albumosen und Peptone. Auf die Anwesenheit eines proteolytischen Fermentes in den Leukozyten wurde auch von seiten anderer Autoren hingewiesen.

Buchner (31) hat experimentell nachgewiesen, dass aus den Leukozyten extrahierte Stoffe das Eiweiss zu verdauen imstande sind. Achalmé führt, wie bereits erwähnt, die Prozesse der Lösung aseptischer Eiterungen auf die fermentative Tätigkeit der Leukozyten zurück.

Als weiterer Hinweis darauf, dass im Organismus Gewebseiweiss gespalten wird, erscheint Umbers (32) Untersuchung frischer Exsudate. Umber zeigte, dass in frisch erhaltenen Exsudaten sich grosse Mengen von Produkten eines autolytischen Zerfalles befinden, welche sich hier wie in einem sterilen Reservoir verhalten und nur langsam durch Resorption entfernt werden. Diese Produkte des autolytischen Zerfalles nehmen unter den gewöhnlichen Bedingungen der Autolyse *in vitro* an Menge zu, wobei eine Vermehrung des leicht abspaltbaren  $\text{NH}_3$  und eine gleichzeitige Verminderung der Menge der genuinen Eiweisskörper zu konstatieren ist.

Ueber die Intensität der fermentativen Spaltungen in pathologisch veränderten Geweben und Organen machte O. Schum (33) Beobachtungen. Er stellte Parallelversuche mit einer leukämischen und einer normalen Milz an und fand, dass in der ersteren im Laufe von 4 Wochen eine so weitgehende Spaltung vor sich gegangen war, wie in der letzteren nach Verlauf von 8 Wochen. Es ist augenscheinlich, dass die gesteigerte Autolyse in der leukämischen Milz durch die Tätigkeit eines in den Leukozyten befindlichen proteolytischen Fermentes zu erklären ist.

Die Zusammensetzung des Leichenblutes der Leukämiker ist auch interessant. Wie bekannt, ist die Anwesenheit von Pepton und inkoagulierbaren albumoseartigen Körpern im Leichenblute solcher Kranken eine konstante Erscheinung. Die Entstehung dieser Körper ist durch die Arbeiten Erbens (34) und Schums aufgeklärt worden, als es ihnen gelungen war, im Blute der Leukämiker die Anwesenheit eines proteolytischen Fermentes zu beweisen. Erben zeigte, dass das von Erythrozyten sorgfältig befreite leukämische Blut (Plasma und Leukozyten), welches nur Spuren inkoagulierbarer Eiweisskörper enthielt, nach 70 stündiger Aufbewahrung im Brutschrank eine merkliche Pepton- und Albumosereaktion aufweist, trotz der völligen Asepsis des Versuchsmaterials. Erben ging weiter, er versuchte, dieses Ferment zu isolieren, indem er das Gemenge von Plasma-Leukozyten, welches dem leukämischen Blute entnommen war, verarbeitete. Es gelang ihm, ein Glycerinextrakt zu erhalten, welches Fibrin in 3 proz. Sodalösung

leicht löste; geringer und langsamer, aber doch merklich, erfolgte die Verdauung in 3 proz. HCl-Lösung. Auf Grund dieses Umstandes schliesst Erben, dass das Glycerinextrakt zwei Fermentarten enthält, unter denen die eine, die tryptische, sich in grösserer Menge vorfindet und bei alkalischer Reaktion wirkt, und die andere, die peptische Art, bei saurer Reaktion ihre Tätigkeit entwickelt. Dasselbe konstatierte auch Schum (35). Beide Arbeiten weisen somit auf die fermentative Entstehung der inkoagulablen, albumoseartigen Eiweisskörper im Leichenblute der Leukämiker hin und lassen erkennen, dass dieses proteolytische Ferment von den in grosser Menge im leukämischen Blute enthaltenen Leukozyten geliefert wird.

In neuerer Zeit wurde von Eduard Müller und Jochmann (36) eine einfache Methode gefunden, mit deren Hilfe sie die Anwesenheit eines proteolytischen Fermentes in Leukozyten leicht nachgewiesen haben. Sie brachten mit Hilfe einer Platinöse kleine Tröpfchen einer Flüssigkeit, die in reichlicher Menge polynukleäre Leukozyten des normalen Blutes oder des Blutes von myelogener Leukämie enthielt, oder sterilen Eiter auf die glatte Oberfläche einer Serumplatte (Petrischale, die eine ziemlich dicke Schicht erstarrten Blutserums, z. B. vom Rind oder Hammel enthält) und stellten diese dann für 24 Stunden in den auf 50° eingestellten Thermostaten. Es zeigte sich dabei, dass anstelle jedes einzelnen Tröpfchens eine nach und nach sich vergrössernde dellenförmige Einsenkung eintrat. Daraus geht hervor, dass das untersuchte Material ein wirksames Ferment enthält, das imstande ist, erstarrtes Blutserum zu verdauen. Die Untersuchungen, welche mit normalen Lymphdrüsen und mit Blut von lymphatischer Leukämie angestellt wurden, zeigten, dass die Lymphozyten im Gegensatz zu den polynukleären Leukozyten kein proteolytisches Enzym enthalten.

Die genannten Untersuchungen zeigen uns demnach, dass im normalen Organismus eine fermentative Lösung der Eiweisskörper in den verschiedensten Geweben zustande kommen kann. Wir haben dabei prinzipiell zwei verschiedene Prozesse zu unterscheiden. In einem Fall handelt es sich, wie vor allem die Untersuchungen von Jacoby ergaben, um eine Autolyse der betreffenden Gewebe. Eine Einwirkung der in diesen Organen enthaltenen proteolytischen Fermente auf das Eiweiss fremder Organe, eine sogen. Heterolyse, war dabei nicht zu konstatieren. Wir sehen also, dass die normalen Gewebe im allgemeinen nicht heterolytisch sind. Der andere Teil der Untersuchungen zeigt, dass gewisse Leukozyten im Gegensatz zu den Organgeweben auch die Eiweisskörper des Blutplasmas aufzulösen imstande sind. Eine heterolytische Funktion muss man auch, wie Hofbauer zeigte, dem normalen Epithel der Dezidualzotten zuschreiben. Auch die wuchernde Epidermis vermag nach Beobachtungen Werners am Meer-schweinchenohr Knorpel durch chemische Einwirkung zu erweichen.

Mit Krebsgewebe haben Blumenthal und Wolff (37) Untersuchungen

über Autolyse und Heterolyse vorgenommen und zwar nach der Methode von Jacoby, indem sie zerriebenes Mammacarcinomgewebe mit normaler Leber zusammenbrachten. Sie schlossen aus ihren Versuchsergebnissen, dass die Fermente des Krebsgewebes auch Lebereiweiss angreifen und demnach verschieden sind von denjenigen normaler Organe. Zu denselben Ergebnissen kam auch Neuberg (38) im chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts zu Berlin; er fand, dass ein sekundärer Leberkrebs ein Ferment enthielt, welches imstande war, Lungeneiweiss zu spalten, und bezeichnete deshalb diese Wirkung des Krebsfermentes als „heterolytische“.

Es ist augenscheinlich, dass eine solche Sonderheit des Fermentes carcinomatöser Gewebe im kausalen Zusammenhang mit dem Wesen der malignen Zelle stehen könnte.

Blumenthal und Neuberg (39) warfen auch sofort die Frage auf, ob die Kachexie, die bei Krebskranken zu bemerken ist, nicht mit der Anwesenheit eines heterolytischen Fermentes im Zusammenhang stehe. Wie können nun aber diese fermentativen Prozesse zustande kommen, wenn die Fermente, wie bekannt, intrazellulär sind? Blumenthal erklärte es sich folgendermassen: Damit diese Fermente ihre Wirkung äussern können, müssen sie in Zirkulation geraten. In Zirkulation kommen sie aber nur, nachdem die Krebsgeschwulst zu zerfallen beginnt. Bei diesem Prozesse werden grosse Mengen der Fermente in Freiheit gesetzt. Diejenigen Geschwülste aber, fügt Blumenthal hinzu, welche nicht ihrem eigenen Zerfall anheimfallen, können sich längere Zeit im Organismus befinden, ohne das geringste Merkmal einer Kachexie hervorzurufen. Die Neigung zum Zerfall muss aber bei den Geschwülsten eine ganz beträchtliche sein, denn in ihnen befindet sich in grossen Mengen, wie Petry (40) zeigte, ein autolytisches Ferment, wodurch sie sich auch von den normalen Geweben unterscheiden.

Von diesen Grundvorstellungen geht Blumenthal aus. Mit ihrer Hilfe versucht er, die Entstehung bösartiger Geschwülste zu erklären. Das Wesen der Bösartigkeit soll auf einer chemischen Abartung beruhen, die vor allem durch die Anwesenheit eines heterolytischen Fermentes ausgezeichnet ist.

Diese Theorie der „Heterolyse“ und einer chemischen Abartung der Krebszelle fand recht bald ausgedehnte Anerkennung bei verschiedenen Forschern. So haben Rulf (41) und Hofbauer (42) versucht, die Erscheinungen der Malignität auf diese Voraussetzungen zurückzuführen. Diese theoretischen Betrachtungen stützen sich jedoch nur auf wenig zahlreiche experimentelle Untersuchungen, und auch gegen diese lassen sich Einwendungen erheben.

Ohne die Existenz eines heterolytischen Fermentes in der Krebsgeschwulst a priori zu behaupten oder zu verneinen, will ich an dieser



Stelle die Daten, welche Blumenthal zum Aufbau der Theorie führten, einer näheren kritischen Betrachtung unterziehen.

Wenden wir uns zuerst zum experimentellen Teile der Arbeiten Blumenthals, welche ihn auf seine Theorie führten, und betrachten wir die Zahlenwerte der Analysen, die als Ausdruck der vor sich gegangenen heterolytischen Prozesse dienen, wie auch die Versuchsbedingungen, bei denen die genannten Prozesse stattfanden.

Es wurde mit drei Proben gearbeitet: Die erste enthielt 100 g einer Geschwulst (primärer Mammatumor), die zweite 100 g Leber und die dritte schliesslich 90 g Leber und 10 g derselben Geschwulst. Alle diese Versuchsobjekte wurden vorher mit Wasser bis zur Entfernung des Farbstoffes des Blutes gewaschen, mit Hilfe einer Handpresse ein Brei hergestellt, jede Probe mit 200 ccm Wasser versetzt und in Flaschen unter Toluolzusatz der Selbstverdauung im Brutschrank während 5, 10, 15 Tagen und 4 Monaten ausgesetzt. Die erhaltenen Analysendaten weisen darauf hin, dass die Menge des nach 5 Tagen in Lösung übergegangenen Stickstoffes der Probe, wo die Leber mit der Geschwulst vor Beginn des Versuches zusammengebracht war mit den Proben, wo die Autolyse ohne Einwirkung der Geschwulst vor sich ging, nahezu dieselbe war, und nur nach viermonatiger Autolyse gelingt es, einen gewissen Unterschied festzustellen, in dem Sinne nämlich, dass bei der ersten der letzterwähnten Proben mehr N in Lösung übergegangen war, wie bei der zweiten; die Differenz übersteigt jedoch im Versuch A nicht 0,164 g N und im Versuch B nicht 0,267 g N. Diesen Unterschied führt Blumenthal auf die heterolytische Wirkung des Krebsfermentes zurück, welche sich im beschleunigten autolytischen Zerfall des Lebergewebes äussert.

Es drängt sich die Frage auf, ob diese Zahlendifferenzen nun wirklich auf fermentative Prozesse zurückzuführen sind, oder ob sie im Bereich der Fehlergrenzen eines solchen Versuches liegen.

Ich glaube, dass man zur Annahme des letzteren auf Grund der Versuchsergebnisse gedrängt wird. Vor allen Dingen erscheint es merkwürdig und unverständlich, weshalb das Krebsferment im Laufe von 5, 10 und 15 Tagen seine heterolytischen Wirkungen nicht gezeigt hatte und erst nach viermonatigem Aufenthalte im Brutschrank diese fermentative Tätigkeit zu entwickeln beginnt. Dieses Verhalten ist umso unbegreiflicher, als der autolytische Prozess im Laufe der ersten Tage am intensivsten verläuft, wonach, wenn auch kein völliger Stillstand, so doch eine beträchtliche Verlangsamung im Gange des Prozesses zu beobachten ist. Diese Erscheinung ist auch aus den Versuchen Blumenthals deutlich zu ersehen, wo der autolytische Zerfall im Laufe der ersten 5 Tage rasch vor sich geht, um sich im weiteren bedeutend zu verlangsamen, so dass in einem zwanzigfachen Zeitraum sich die Menge des in Lösung übergegangenen

Stickstoffes nicht einmal verdoppelt. Die einleuchtendste Erklärung dieser Erscheinung ist wohl die, dass die ursprüngliche Aktivität des Fermentes mit der Zeit durch hemmende Substanzen, welche sekundär auftreten, geschwächt wird. Man muss sich demnach fragen, warum die heterolytische Wirkung des Fermentes sich nicht zur Zeit der stärksten Autolyse äussert (während der ersten 5—10 Tage), sondern erst nach 4 Monaten, zur Zeit, wo seine Aktivität bedeutend gefallen ist. Man könnte ja wohl daran denken, dass die heterolytische Funktion nicht sofort gleichzeitig mit der autolytischen, sondern erst später zur Geltung kommt, wenn man annimmt, dass die Fermente, solange das Eiweiss des eigenen Gewebes noch nicht gespalten ist, diesem anhaften und erst später, wenn die Autolyse vollendet ist, frei werden und dann mit dem Eiweiss eines fremden Gewebes in Verbindung treten können. Gegen diese Annahme ist jedoch einzuwenden, dass auf dem Höhepunkt der Autolyse am meisten Ferment frei werden müsste und dass ausserdem die von Blumenthal angenommene Heterolyse zu einer Zeit eintritt, wo die Autolyse noch nicht vollendet ist. Da die Ausschläge ausserdem keine grossen sind, so ist es nicht auszuschliessen, dass die von Blumenthal erhaltenen Zahlendifferenzen in die mögliche Fehlergrenze fallen und als Folge der Unvollkommenheit der Methode zu betrachten sind.

Angenommen, dass es Blumenthal doch gelungen sei, einen heterolytischen Prozess, der sich in der eben erwähnten Zahlendifferenz äussert, zu beweisen, auch dann liegt kein Grund vor, dieselbe ohne weiteres als Aeusserung der Wirkung eines Krebsfermentes anzusehen, da bei den vorliegenden Versuchsbedingungen eine ganze Reihe anderer Faktoren mitspielt, deren Anwesenheit auf den Gang der fermentativen Prozesse einwirken kann. Vor allen Dingen ist hier die fermentative Eigenschaft der Leukozyten und der Produkte des Stoffwechsels der Bakterien in Betracht zu ziehen. Diese Elemente befinden sich in grosser Menge im Gewebe, insbesondere, wenn dasselbe von einem ulzerativen Prozess ergriffen ist. Ein derartiges Versuchsmaterial ist die Krebsgeschwulst, wenn sie nicht frisch zum Versuche gelangt, sondern erst, nachdem in ihr Zerfall eingetreten ist; im letzteren Falle enthält sie eine grosse Anzahl von Leukozyten und ist durch und durch mit Bakterien infiziert.

Es unterliegt ja keinem Zweifel, dass die Leukozyten ein proteolytisches Ferment enthalten. Im allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit wurde zur Genüge darauf hingewiesen. Insbesondere hat Eduard Müller (43) mit Hilfe des Plattenverfahrens gezeigt, dass eine deutliche heterolytische Wirkung bei Carcinomen und Sarkomen auf derselben Platte gewöhnlich nur dann entsteht, wenn sekundäre entzündliche Veränderungen im Geschwulstgewebe und damit Beimengung von proteolytischem Leukozytenferment anzunehmen waren. Nach Eduard Müller führten Carcinom-

metastasen in den Lymphdrüsen niemals zu ausgesprochener Dellenbildung, wohl aber ulzerative krebssige Geschwülste und gelegentlich auch solche, in denen schon der Sitz in der Haut oder Schleimhaut auf den Einfluss sekundärer entzündlicher Prozesse hinwies und die Zurückführung der Dellenbildung auf das proteolytische Leukozytenferment nahelegte; desto wichtiger erscheint dieses, da wir hier einen wirklichen heterolytischen Prozess im Sinne Blumenthal-Neubergs vor uns haben.

Was die Bakterien anbetrifft, so kommt ihre Lebenstätigkeit bei Zusatz von antiseptischen Mitteln (wie z. B. Toluol) zwar nicht in Betracht, jedoch werden die Stoffwechselprodukte derselben durch Toluol nicht vernichtet und können eiweisspaltend wirken.

Es ist demnach, wenn es sich in den Versuchen Blumenthals auch um ein heterolytisches Ferment handeln sollte, wegen der höchst komplizierten Versuchsbedingungen beinahe unmöglich zu entscheiden, was für ein Element des Versuchsmaterials (Krebszellen, Leukozyten, Bakterien) das heterolytische Ferment liefert, oder welcher der eben genannten Faktoren die Beschleunigung des autolytischen Zerfalles der Leber hervorruft, welche in den Zahlendifferenzen des in Lösung übergegangenen N ihren Ausdruck findet. Die Entscheidung dieser Frage muss für die Schlussfolgerungen von massgebender Bedeutung sein, und solange dieselbe nicht gelöst ist, liegt auch kein Grund vor, zu behaupten, dass in den erwähnten Versuchen gerade die Krebszelle das wirksame Element war. Nur eine Verbesserung und Vervollständigung der Methode kann die Möglichkeit geben, das Wesen des Prozesses klarzustellen.

Was das Versuchsmaterial anbetrifft, so ist sein pathologisch-anatomischer Zustand im Momente des Versuchsansatzes von besonderer Bedeutung. Als wirklich brauchbar können nur geschlossene Tumoren angesehen werden, da die Geschwülste nur in diesem Zustande frei von Infektion, Ulzeration und dem damit verbundenen Andrang von Blutelementen zu sein pflegen. In Blumenthals Versuchen hat dieses Moment nicht genügend Berücksichtigung gefunden.

Wenn wir somit alles oben Dargelegte zusammenfassen, so sehen wir, dass genügende Gründe für die Richtigkeit der Blumenthalschen Schlussfolgerungen fehlen; noch haltloser erscheint die Theorie, wenn man die geringe Anzahl der gemachten Versuche in Betracht zieht.

Wenn die Blumenthalsche Krebstheorie richtig ist, so muss man erwarten, dass die heterolytische Tätigkeit des Krebsfermentes in einem jeden in dieser Richtung unternommenen Versuche sich äussert. Durch das Studium der diesbezüglichen Literatur werden wir jedoch eines anderen belehrt; es liegen Arbeiten vor, deren Resultate von den Blumenthalschen Ergebnissen bedeutend abweichen. Ich meine damit die interessanten, von Emmerson (44) in der Fr. Müllerschen Klinik ausgeführten Unter-

suchungen. Der Autor unternahm die Arbeit, um die Einwirkung einer carcinomatösen Geschwulst auf den Gang der peptischen Verdauung zu verfolgen; er führte dabei einerseits Versuche mit künstlichen Verdauungsmischungen aus und machte andererseits auch Analysen des Mageninhaltes Krebskranker und Gesunder. Die Versuchsanordnung war ungefähr folgende: Es wurden zwei Portionen Fibrin mit künstlichem Magensaft ( $\text{H}_2\text{O} + \text{Pepsin} + \text{HCl}$ ) mit einem Carcinomgewebe zusammengebracht; in der einen Portion wurde die Krebsgeschwulst bis zu  $80^\circ \text{C}$ . zwecks Vernichtung des Fermentes erwärmt. Die Verdauung ging im Brutschranke vor sich. Die Analysenzahlen zeigten, dass in beiden Portionen die Menge des in Lösung übergegangenen N dieselbe blieb; ein Unterschied zwischen den beiden Portionen existierte nur in dem Sinne, dass in derjenigen, welche das unerwärmte Carcinom enthielt, eine stärkere Spaltung der Albumosen in niedere Spaltungsprodukte stattgefunden hatte. Analysen des Inhaltes eines carcinomkranken und eines gesunden Magens ergaben ähnliche Resultate. Daraus schliesst Emmerson, dass im Krebstumor ein Ferment enthalten ist, welches im Brutschranke wie im lebenden Organismus die Albumosen in niedrigere Spaltungsprodukte überführt und auf solche Weise eine tiefergreifendere Verdauung fördert. Wenn wir nun diese Ergebnisse mit denen vergleichen, welche Jacoby bei Erforschung der Frage über Einwirkung des Leberfermentes auf ein Lungengewebe erhielt, so stossen wir auf eine frappierende Aehnlichkeit zwischen den beiden. Ein Ferment, das Eiweiss fremder Gewebe löst, wird in beiden Fällen nicht konstatiert.

Die heterolytische Tätigkeit des Krebsfermentes findet auch, wie Blumenthal annimmt, ihren Ausdruck im Organismus der Kranken, indem es auf den Stoffwechsel einwirkt. Darin liegt nach seiner Meinung der Grund, weshalb ein Carcinomkranker, wie die Versuche Fr. Müllers und Klemperers (45) gezeigt haben, fortwährend Organeiweiss verliert, auch bei genügender Ernährung. So fanden Fr. Müller und Klemperer, dass bei allen ihren Krebskranken unabhängig von der Nahrungszufuhr ein Zerfall des Gewebeeiweisses in hohem Masse vor sich geht. Aehnliches konstatierte Braunstein, welcher seine Untersuchungen auf Anregung Blumenthals mit dem Falle eines Oesophaguskrebses ausführte; er fand, dass der tägliche Verlust des Kranken an N ungefähr 10,65 g betrug und an einem der letzten Tage sogar auf 14,75 g stieg, obgleich der Kranke an diesem Tage keine Nahrung zu sich genommen hatte. Diese Stickstoffmenge ist bei hungernden Krebskranken bedeutend höher wie bei hungernden, nicht an Krebs leidenden Individuen. So beträgt die Menge des Stickstoffes bei gesunden, nicht krebskranken Menschen nach Senators, v. Noordens und Fr. Müllers Untersuchungen im Mittel 5, 3 bis 6 g, also nur ein Drittel der bei oben erwähntem Kranken gefundenen Menge. Andererseits führte Blumenthal den Fall eines Oesophaguscarcinoms an;

der Kranke litt an einer weitgehenden Stenose, so dass die Nahrungsaufnahme bedeutend erschwert war; nach Sondierung und genügender Nahrungszufuhr, so dass der Kranke täglich 7,68 g N erhielt, war bei dem Kranken ein Stickstoffansatz von 1,16 pro die zu beobachten, während er vor der Sondierung im Laufe von 3 Monaten 22 Pfund verloren hatte. Dieser Versuch führte Blumenthal zu folgenden Schlussfolgerungen: Es gibt Fälle, wo ungeachtet der Krebserkrankung keine Kachexie zu beobachten ist; dieses ist bei den Kranken der Fall, bei welchen die Geschwulst im Gegensatz zu den eben genannten noch nicht im Stadium des Zerfalls sich befindet und das proteolytische Ferment keine Möglichkeit hat, seine Wirkung zu äussern. Gegen diese Anschauung lässt sich jedoch einwenden, dass nicht nur ein proteolytisches Ferment, sondern auch andere Momente einen erhöhten Zerfall des Gewebeeiweisses nach sich ziehen können. Ein erhöhter Eiweisszerfall ist nicht nur für eine Krebskachexie charakteristisch; wie bekannt, tritt er ebenso bei Fieber, chronischen Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose, bei schwerer Form der Anämie (46), Phosphorvergiftung (47) auf. Bei der uns interessierenden Krebskachexie nimmt Friedrich Müller (48) als besonderen Faktor die Entstehung und Tätigkeit toxischer Substanzen an. Was das aber für Substanzen sind und ob sie nur für den Krebs spezifisch sind, oder auch bei erhöhtem Eiweisszerfall mit einer anderen Aetiologie eine Rolle spielen (was v. Krehl (49) übrigens für das Richtigere ansieht) — diese Frage bleibt noch völlig ungelöst.

Wichtig für die Kachexie erscheint der ulzerative Zerfall der Geschwulst selbst. Dieselbe ist dann mit Bakterien infiziert, so dass Toxine in den Organismus geraten und auf den normalen Stoffwechsel einzuwirken vermögen. Somit, wenn wir auch die Existenzmöglichkeit eines heterolytischen Krebsfermentes annehmen, bleibt es doch unmöglich, diesen Faktor von dem andern zu trennen und zu entscheiden, welcher von den beiden die prävalierende Bedeutung im Stickstoffverluste der Krebskranken besitzt. Ausserdem liegt hier eine weitere Möglichkeit vor. Man kann den erhöhten Stickstoffverlust der Carcinomkranken in der Hungerperiode auf den erhöhten autolytischen Zerfall der Krebsgeschwülste selbst zurückführen. Die Kachexie kann aber auch nur indirekt durch den Tumor bedingt werden, was auch Blumenthal zugibt. Es ist ja ohne weiteres einzusehen, wie weit der normale Stoffwechsel beeinflusst werden muss, wenn die Geschwulst sich in so wichtigen Organen, wie Magen, Darm, Leber, Pankreas befindet. Wo die Kachexie nicht in unmittelbaren Stoffwechselstörungen ihren Ursprung hat, sondern in einem mechanischen Zurückhalten der Nahrung, wie z. B. bei Stenose des Oesophagus oder Pylorus, kann man das Stickstoffgleichgewicht meist durch chirurgische Eingriffe erzielen, durch Sondierung oder Gastroenterostomose, wie eine Reihe klinischer Angaben bezeugen und auch Blumenthal in seinem Fall beobachtet hat.

Und wenn Blumenthal in diesem Fall die erfolgreiche Aufhebung der Kachexie nicht nur auf die freie Nahrungszufuhr, sondern auch auf die Abwesenheit eines in der Zirkulation sich befindenden heterolytischen Fermentes zurückführt, so könnte man mit demselben Recht auf die Abwesenheit eines autolytischen Zerfalles und auf die Abwesenheit einer Infektion als Ursache hinweisen; die Einwirkung dieser Momente auf den allgemeinen Zustand des Organismus ist sowohl experimentell, wie auch durch klinische Erfahrungen mit grösserer Sicherheit bewiesen, wie die Anwesenheit eines hypothetischen heterolytischen Fermentes in der Krebsgeschwulst.

Aber gehen wir weiter. Blumenthal behauptet, dass die Kachexie nur dann möglich ist, wenn das Krebsferment in Zirkulation geraten ist. Damit ist aber auch die Möglichkeit gegeben, seine Anwesenheit und die Aeusserung seiner proteolytischen Wirkung zu beweisen, wie es z. B. Jacoby (50) bei der Phosphorleber gelungen war. Wie bekannt, geht bei der Phosphorvergiftung in der Leber ein intensiver fermentativer Prozess vor sich, welcher auf der Anwesenheit einer erhöhten Menge eines autolytischen Fermentes beruht (Jacoby). Jacoby zeigte, dass ähnliche Prozesse nicht nur in der Leber stattfinden, sondern auch im Blute des vergifteten Tieres, was sich darin äussert, dass dieses Blut sein Koagulationsvermögen verliert und, was noch bemerkenswerter ist, ein Fibrinkoagulum zu lösen imstande ist<sup>1)</sup>. Es ist anzunehmen, dass eine ähnliche Erscheinung im Blute der Krebskranken hätte beobachtet werden müssen. Mit dieser Frage, ob ein erhöhter fermentativer Prozess im Carcinom analoge Veränderungen im Organismus hervorruft, hat sich Petry (51) eingehender befasst. Zu diesem Zwecke entnahm er aseptisch zwei Krebskranken bei der Operation kleine Mengen (etwa 50 ccm) arterielles Blut, defibrinierte dasselbe und stellte es nach Zusatz von Toluol in den Brutschrank. Nach Verlauf von 14 Tagen wurden beide Proben verdünnt, neutralisiert, und durch Kochen enteiweisst. Das Filtrat erwies sich frei von Substanzen, welche durch Phosphor-Wolframsäure gefällt werden oder die Biuretreaktion geben — ein Umstand, der auf Abwesenheit fermentativer Prozesse im Blute der Krebskranken schliessen lässt<sup>2)</sup>.

---

1) Wenn Jacoby zum Phosphorblute normales Blut hinzusetzte, so trat zuerst eine völlige Koagulation des Gemisches ein, im Laufe einiger Stunden aber löste sich das Koagulum allmählich wieder auf. Es stellte sich ausserdem heraus, dass ein solches Blut kein Fibrinogen enthielt, wodurch auch dessen Unkoagulierbarkeit zu erklären ist. Die Abwesenheit von Fibrinogen führt Jacoby auf die Tätigkeit desselben Fermentes zurück, welches in grossen Quantitäten sich in der Phosphorleber befindet.

2) Ebenso negative Resultate erhielt Petry bei Injektion eines frischen oder eines autolytischen Krebsextraktes bzw. Fermentes bei einem im Stickstoffgleichgewicht stehenden Hunde.

Die Möglichkeit einer Ueberschwemmung des Organismus mit Krebsfermenten glaubte Blumenthal mit dem Hinweis auf erhöhte Autolyse in weit vom Krebsherde liegenden Organen bewiesen zu haben. Blumenthal fand nämlich, dass in den Lungen der Krebskranken die Autolyse viel intensiver verläuft, als in den Lungen an anderen Krankheiten gestorbener Menschen, ein Umstand, der vielleicht doch auf die Uebertragung des Fermentes aus dem Bildungsherde hinweisen könnte. Der Autor selbst setzt aber an der betreffenden Stelle gleich hinzu, dass darin nichts für den Krebs Spezifisches zu ersehen ist, da er eine ähnliche Erhöhung der Lungenautolyse in einem Falle von Epilepsie beobachtet hat.

Ueberzeugender auf den ersten Blick sprechen die Arbeiten von Umber (52) und Eppinger (53). Der erste Forscher fand, dass in der Aszitesflüssigkeit der Krebskranken eine Autolyse vor sich geht, während eine ähnliche Erscheinung in der Aszitesflüssigkeit des Nichtcarcinomkranken nicht zu beobachten ist. Der zweite zeigte, dass das Serum oder die Exsudatflüssigkeit die Autolyse des Carcinoms nicht verringert, da das Serumweiß der Exsudate vom Krebsferment autolysiert wird, während die Autolyse der normalen Gewebe, wie Baer zeigte, erheblich gehemmt wird.

Aber auch diese Untersuchungen sind nicht einwandfrei, insoweit sie als Ausdruck für den Krebs spezifischer Prozesse gelten sollen; es ist zu beachten, dass das autolytische Vermögen dieser oder jener Aszitesflüssigkeit in engem Zusammenhange mit ihrer qualitativen Beschaffenheit steht und von der An- oder Abwesenheit der Formelemente des Blutes in ihr abhängt. Die autolytischen Vorgänge fehlen in solchen punktierten Flüssigkeiten, wo die Menge der Formelemente nahezu gleich Null ist. So z. B. in der Aszitesflüssigkeit bei Störung der Herztätigkeit, in der Flüssigkeit des Stauungstranssudates bei Leberzirrhose; umgekehrt geht eine Autolyse vor sich, wo die Menge der Formelemente des Blutes grösser ist, so z. B. in pleuritischen, peritonitischen Exsudaten, oder in Flüssigkeiten der carcinomatösen Peritonitis (54). Es ist augenscheinlich, dass die Autolyse punktierter Flüssigkeiten von dem Vorhandensein der Zellelemente abhängt, da die den genannten Prozess hervorrufenden Fermente bekanntlich zytogenen Ursprungs sind.

Das stimmt auch mit den Ergebnissen Ed. Müllers (55) völlig überein; derselbe zeigte unter Anwendung des Plattenverfahrens auf verschiedene punktierte Flüssigkeiten, dass nur diejenigen eine „Fermentreaktion“ aufweisen, d. h. ein proteolytisches Ferment enthalten, in welchen sich bei der Zytodiagnose ein reichlicher Gehalt an gelapptkernigen. neutrophilen Leukozyten findet. Instrukтив sind in dieser Hinsicht auch die Arbeiten von Schütz (56), welcher in keiner der von ihm untersuchten Flüssigkeiten, in denen nach mikroskopischer Zählung die Zahl der Leukozyten

sich als sehr spärlich erwies, einen autolytischen Vorgang feststellen konnte, im Gegensatz zu Umber, dessen Flüssigkeiten nach seinen eigenen Angaben reich an Leukozyten waren (57). Und wenn Eppinger aus einer ganzen Reihe der von ihm untersuchten punktierten Flüssigkeiten nur in zwei Fällen den Prozess einer Eiweisspaltung unbedingt feststellen konnte<sup>1)</sup>, so wäre auch hier als tätiger Faktor nicht ein Krebsferment anzunehmen, sondern das Ferment der weissen Blutkörperchen bzw. polynukleären Leukozyten, auf deren Anwesenheit vom Autor hingewiesen wird. Aus den von Eppinger in seinen Arbeiten angeführten Tabellen ist es ersichtlich, dass die Flüssigkeiten, welche Krebskranken entnommen worden sind und einen autolytischen Vorgang aufweisen, im Gegensatz zu anderen von ihm untersuchten Flüssigkeiten, die negative Resultate ergaben, eine beträchtliche Menge grosser Zellen, sog. mononukleärer Leukozyten enthielten. Die Anwesenheit dieser konnte nicht ohne Einfluss bleiben, da die mononukleären Leukozyten, wie es E. L. Opie (58) zeigte, ein proteolytisches Enzym, von ihm Lymphprotease genannt, produzieren. Wir sind daher berechtigt, anzunehmen, dass die Autolyse in der Aszitesflüssigkeit der Carcinomkranken durch das proteolytische Ferment der mononukleären Leukozyten hervorgerufen wurde und somit nichts für das Carcinom Charakteristisches besitzt.

Wie bereits erwähnt, sind die Versuche Blumenthals nicht überzeugend genug, um die Theorie der Heterolyse des Krebsfermentes anzunehmen. Es war daher angezeigt, noch weitere Untersuchungen nach dieser Richtung hin vorzunehmen.

Ich habe geprüft, ob die Fermente der Krebsgeschwülste das Vermögen besitzen, die Eiweissmoleküle eines anderen normalen Gewebes zu spalten, und untersucht, ob ein fundamentaler Unterschied in dieser Beziehung zwischen benignen und malignen Geweben besteht.

Zur Aufklärung dieser interessanten Frage bediente ich mich der bei der Autolyse üblichen Methoden. Da in dem Untersuchungsmaterial sich stets eine gewisse Menge Blut bzw. Serum und rote Blutkörperchen befinden, so war es jedenfalls wichtig, ihre Wirkung auf den Gang fermentativer Prozesse zu untersuchen.

In allen angestellten Versuchen wurde nur die Eiweisspaltung berücksichtigt. Die Methode, welche in allen Versuchen zur Feststellung des durch Siedehitze inkoagulablen N angewandt wurde, war folgende: Nach der Autolysierung im Brutschranke bei Toluolzusatz werden alle Proben gleichzeitig mit NaCl-Lösung versetzt und in schwach saurer Reaktion

---

1) In der Flüssigkeit einer serösen Pleuritis bei metastatischem Bronchial- und Lungenkrebs und in der Flüssigkeit einer serösen Krebsperitonitis aus einem primären Ovarialcarcinom übertragen.



(Ansäuerung mit verdünnter  $\text{CH}_3 \cdot \text{COOH}$ ) koaguliert und danach filtriert; das Koagulum wird einige Male mit Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat keinen Niederschlag mit  $\text{AgNO}_3$  und Phosphorwolframsäure gibt. Der Niederschlag wird im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Zur Bestimmung des koagulablen N wird auf der analytischen Wage etwa 0,5 g Substanz genau abgewogen und im weiteren der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Das Filtrat wird vorsichtig in eine flache Porzellanschale gegossen und auf dem Wasserbade bis zu 120—150 ccm eingedampft, danach in einen 200 ccm haltenden Messkolben gegossen und mit Wasser auf 200 ccm aufgefüllt. Für jede Bestimmung des inkoagulablen Stickstoffs nach Kjeldahl werden 30 ccm mit der Pipette abgehoben.

### Versuch 1.

Der Versuch wird angestellt, um die Einwirkung von Blut auf den Gang autolytischer Prozesse in der Leber kennen zu lernen.

### Methode.

Es wurden 80 g Leber von soeben entbluteten Kaninchen genommen, mit physiologischer Kochsalzlösung (0,8 proz.) ausgewaschen und in der Hackmaschine zu einem Brei zerkleinert. Nach Zugabe von 100 ccm 0,8 proz. NaCl-Lösung wurde eine Lebersuspension hergestellt, welcher zwei Proben von je 50 ccm entnommen wurden. Von demselben Kaninchen wurde Blut genommen und einer der Portionen 20 ccm davon zugesetzt. Es wurde auch eine Kontrollprobe angesetzt, bestehend aus 20 ccm Blut mit 50 ccm 0,8 proz. Kochsalzlösung.

### Proben:

1. 50 ccm Lebersuspension + 20 ccm Blut,
2. 50   "               "       + 20   " 0,8 proz. Kochsalzlösung,
3. 20   " Blut               + 50   " 0,8       "       "

Alle diese Proben wurden im Brutschranke einer viertägigen Autolyse überlassen.

Die Entblutung des Kaninchens geschah auf folgende Weise: Bei einem mit Aether narkotisierten Kaninchen wurde am Halse auf der einen Seite die Vena jug. externa und auf der andern Seite die Art. carot. blossgelegt. In das zentrale Ende der Vene wurde eine Kanüle eingeführt, durch welche eine sterile, 0,8 proz. Kochsalzlösung durchgeleitet wurde. Um einer Verstopfung der Kanüle und einer Thrombosierung des Gefäßsystems vorzubeugen, wurde die Kanüle mit laufendem Strom in die Vene eingeführt und erst nach einiger Zeit die Arterie auf der andern Seite nach Ligatur ihres peripheren Teiles durchschnitten. Nachdem das ganze

Blut ausgelassen war, wurden die Organe eine Weile weiter ausgewaschen, bis die aus der Arterie austretende Flüssigkeit farblos war. Im Ganzen wurden 350—400 ccm Kochsalzlösung verbraucht.

Nach viertägiger Autolyse wurden alle Proben nach oben angeführter Methode verarbeitet und nach Kjeldahl die Mengen des koagulablen und inkoagulablen N bestimmt.

Die Versuchsergebnisse sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle I.

Proben	Inkoagulables N	Koagulables N
1	0,100 g	0,771 g
2	0,103 g	0,428 g
3	0,015 g	0,245 g
2 und 3 zusammen	0,118 g	0,673 g

Aus der tabellarischen Zusammensetzung geht hervor, dass in der Probe 1 und in den Proben 2 und 3 die Menge des inkoagulablen Stickstoffes annähernd dieselbe ist, woraus zu ersehen ist, dass das Blut den autolytischen Prozess weder beschleunigt, noch wesentlich hemmt.

## Versuch II.

Es wird die Einwirkung der einzelnen Komponenten des Blutes (rote Blutkörperchen und Serum) auf den autolytischen Zerfall der Leber untersucht. Frisch aufgefangenes Kaninchenblut wurde defibriniert und durch Zentrifugieren die roten Blutkörperchen vom Serum getrennt. Die ersteren wurden einige Male mit Kochsalzlösung gewaschen.

Einem nach erwähnter Methode entbluteten Kaninchen wurde 130 g Leber entnommen, mittels der Hackmaschine ein Brei hergestellt und nach Anfüllen auf 200 ccm und Umrühren mit dem Glasstabe eine Lebersuspension erhalten. Davon wurde für jede Probe je 50 ccm entnommen. Es wurde so vorgegangen, dass ein Teil der Proben bei Beginn des Versuches mit je 20 ccm Serum, ein anderer mit je 20 ccm Erythrozyten vermennt wurde; ausserdem wurden besondere Kontrollproben angesetzt.

### A. Versuch mit Serum.

1. 50 ccm Lebersaft + 20 ccm Serum + 30 ccm Kochsalzlösung,
2. 50 „ „ + 50 „ Kochsalzlösung,
3. 20 „ Serum + 80 „ „

## B. Versuch mit Erythrozyten.

1. 50 ccm Lebersaft + 20 ccm Erythrozyten,
2. 50 „ „ + 20 „ Kochsalzlösung,
3. 20 „ Erythrozyten + 50 „ „

Die Proben 2 und 3 bei A und B werden nach der Autolyse zusammengebracht und dann koaguliert.

Tabelle II.

## A. Versuch mit Serum.

Probe	Inkoagulables N	
	vereinigt vor der Autolyse	vereinigt nach der Autolyse
Lebersaft u. Serum	0,083 g	0,0945 g

Aus angeführter Tabelle ist ersichtlich, dass das Serum einen nicht bedeutenden Einfluss auf den autolytischen Prozess ausübt. Die Menge des in Lösung übergegangenen Stickstoffes ist in den Proben, wo das Serum mit der Leber vor der Autolyse zusammengebracht wurde, etwas geringer; der Unterschied ist aber recht unbedeutend. Das Serum wirkt also auf den autolytischen Gang in geringem Grade hemmend.

## B. Versuch mit Erythrozyten.

Probe	Inkoagulables N	
	vereinigt vor der Autolyse	vereinigt nach der Autolyse
Lebersaft u. Erythr.	0,098 g	0,098 g

Aus dieser Zusammenstellung ist ohne weiteres zu ersehen, dass die Anwesenheit roter Blutkörperchen den Gang des Prozesses in keiner Weise beeinflusst.

## Versuch III.

Es wird die Frage über die Heterolyse der autolytischen Fermente untersucht, d. h. die Frage, ob das autolytische Ferment eines Organs oder eines Gewebes das Vermögen besitzt, das Eiweissmolekül eines andern Organs derselben oder einer andern Tierart zu spalten.

Es wurde bereits mehrmals erwähnt, dass die spezifische Eigenheit eines autolytischen Fermentes von Jacoby nur für einen von ihm untersuchten Fall festgestellt wurde, nämlich für die Wirkung des autolytischen Fermentes einer Hundeleber auf das Eiweiss des Lungengewebes desselben Hundes. Ob dieses für die Fermente aller anderen Organe und Gewebe giltig ist, geht daraus noch nicht hervor. Da die Möglichkeit der Heterolyse bei verschiedenen anderen Kombinationen nicht ausgeschlossen war, so schien es erwünscht, diese Frage zu untersuchen.

### Methode.

Von einem eben (im Schlachthaus) geschlachteten Rinde wurden die Nieren, die Leber und die Testikel frisch entnommen.

Von der Leber wurden möglichst aseptisch 150 g abgewogen und mit ebensoviel 0,8 proz. Kochsalzlösung zu einem Brei verarbeitet, aus dem nach tüchtigem Umrühren der Lebersaft ausgepresst wurde. Für jede Probe wurden 30 ccm entnommen.

Von den Nieren wurde ebenfalls ein Brei hergestellt und je 40 g für jeden Ansatz genommen.

Mit den Testikeln wurde ebenso verfahren.

Den einzelnen Proben der Nieren und Testikel wurden am Anfang des Versuches je 30 ccm Lebersaft zugefügt, bei den andern Proben wurde der Lebersaft durch entsprechende Mengen 0,8 proz. Kochsalzlösung ersetzt. Im übrigen wurde auf die gewöhnliche Weise verfahren, indem die isoliert autolysierten Gewebe nachträglich vor der Koagulation vereinigt wurden.

### Proben:

#### A.

1. 30 ccm Lebersaft + 40 g Nierenbrei,
2. 30 „ „ + 40 ccm 0,8 proz. Kochsalzlösung,
3. 40 g Nierenbrei + 30 „ 0,8 „ „

#### B.

1. 30 ccm Lebersaft + 40 g Testikel,
2. 30 „ „ + 40 ccm 0,8 proz. Kochsalzlösung,
3. 40 g Testikelbrei + 30 „ 0,8 „ „

Die Proben A wurden einer viertägigen Autolyse im Brutschrank, die Proben B einer fünftägigen Autolyse ausgesetzt.

In einer weiteren Reihe von Versuchen wurden Organe verschiedener Tierarten vor und nach der Autolyse vereinigt.

## C.

1. 20 cem Lebersaft + 40 g Hodenbrei,
2. 20 " " + 40 cem 0,8 proz. Kochsalzlösung,
3. 40 g Hodenbrei + 20 " 0,8 " "

## D.

1. 15 cem Lebersaft + 27 g Hodenbrei,
2. 15 " " + 27 cem 0,8 proz. Kochsalzlösung,
3. 27 g Hodenbrei + 15 " 0,8 " "

In den Proben D wurde der Lebersaft zentrifugiert, um die Flüssigkeit von Zellelementen zu befreien und eine möglichst reine Lösung des Lebersaftes zu erhalten.

Die Proben C und D wurden im Laufe von 7 Tagen autolytisch.

In der folgenden Tabelle sind die Resultate der Analysen bei allen vier Versuchen niedergelegt.

Tabelle III.

Dauer der Autolyse	Proben	Inkoagulables N vereinigt		Koagulables N vereinigt	
		vor der Autolyse	nach der Autolyse	vor der Autolyse	nach der Autolyse
Nach 5 Tagen	A.	0,199 g	0,201 g	1,565 g	1,568 g
" 5 "	B.	0,216 g	0,209 g	0,756 g	0,787 g
" 7 "	C.	0,191 g	0,153 g	0,534 g	0,489 g
" 7 "	D.	0,135 g	0,122 g	0,379 g	0,389 g

Aus der tabellarischen Zusammenstellung ist ersichtlich, dass in den Proben A und B, wo die Autolyse der Testikel und Nieren gemeinschaftlich mit der Leber desselben Tieres vor sich ging, ebensoviel N in Lösung gegangen ist, wie in den Proben, wo die Autolyse der erwähnten Organe selbständig stattfand. Die Feststellung der Menge des coagulablen N stimmt mit diesem in den einzelnen Proben überein.

In den Proben C und D, welche als Kombinationen der Organe verschiedener Tierarten fungieren, ist dasselbe Verhältnis zu beobachten. In beiden Fällen: beim Zusammenbringen der Organe vor und nach der Autolyse, war dieselbe Menge N in Lösung übergegangen und hier stimmen die Verhältnisse der Mengen des ungespaltenen und des gespaltenen Stickstoffs in beiden Fällen beinahe überein. Es ist zu bemerken, dass zwischen den Zahlen zweier Reihen (vor und nach der Autolyse) geringe Differenzen in Zenti- und Milligrammen zu beobachten sind. Diese Differenzen sind

aber so minimal und treten so unregelmässig auf, dass es wohl kaum möglich ist, daraus irgend welche Schlüsse zu ziehen; man könnte eher annehmen, dass diese Unterschiede durch Versuchsfehler bedingt werden, welche trotz Einhaltung aller Regeln der quantitativen Analyse, nicht ganz ausgeschlossen sind.

## Versuch IV.

Es wird die Frage untersucht, ob das Ferment einer Krebsgeschwulst das Eiweiss eines anderen normalen Gewebes oder Organs spaltet.

Versuchsmaterial: Carcinoma mammae sinistrae et dextrae und eine Menschenleber.

### I.

Aus der Krankengeschichte: Frau M., 60 Jahre alt, von Oestringen. Seit 2 Jahren Geschwulst in der rechten Mamma langsam gewachsen. Seit 1907 Metastasen in der knochenharten Haut und Tumor in der linken Mamma aufgetreten. Metastasen in den Axillardrüsen, den Supraklavikulardrüsen und wahrscheinlich auch in der Lunge.

Operation nur solaminis causa, weil der rechtsseitige Tumor zu ulzerieren drohte.

Menschenleber: Entnommen sofort nach der Autopsie aus dem Pathologischen Institut. Leber normal.

## Methode.

Die Geschwulst wurde sorgfältig von dem benachbarten Binde-, Muskel- und Fettgewebe abpräpariert. Es fehlten nekrotische Teile. Es wurde mit der Hackmaschine ein Brei hergestellt, 200 ccm 0,8 proz. Kochsalzlösung zugegeben, gerührt und der Saft ausgedrückt; derselbe war trübe und blassrosa gefärbt.

Für die Proben wurden in einem Falle 25 ccm, im anderen 10 ccm entnommen und ausserdem noch eine besondere Probe von 50 ccm, bei der die Menge des löslichen N nach sofortiger Koagulation bestimmt wurde.

Aus der Menschenleber wurde mittels der Hackmaschine ein Brei hergestellt und auf die Proben zu je 40 g verteilt. Bei der einen derselben wurde ebenfalls sofort koaguliert und der lösliche N nach Kjeldahl bestimmt. Ein Teil der Proben mit Carcinomsaft und Leberbrei wurde vor der Autolyse zusammengebracht, ein anderer Teil einzeln autolysiert, wobei in den letzteren statt des Carcinomsaftes eine entsprechende Menge 0,8 proz. NaCl vorhanden war. Nach der Autolyse wurden die isolierten Proben vor der Koagulation vereinigt.

## Proben:

## A.

1. 40 g M. Leberbrei + 25 ccm Carcinomsaft.
2. 40 g " + 25 " 0,8 proz. NaCl.
3. 25 ccm Carcinomsaft + 40 " 0,8 proz. Kochsalzlösung.

## B.

1. 40 g M. Leberbrei + 10 ccm Carcinomsaft.
2. 40 g " + 10 " 0,8 proz. Kochsalzlösung.
3. 10 ccm Carcinomsaft + 40 " 0,8 " "

## Kontrollproben:

- a) 40 g M. Leberbrei } sofort koaguliert.
- b) 50 ccm Carcinomsaft }

Die Proben A und B wurden während 5 Tagen im Brutschranke autolysiert.

## II.

Aus einem Mammacarcinom eines anderen Falles wurde nach erwähnter Methode der Saft erhalten, auf Proben verteilt und teilweise sofort mit dem Leberbrei vereinigt, teilweise isoliert der Autolyse unterworfen.

## Proben:

## C.

1. 20 g M. Leberbrei + 20 ccm Carcinomsaft.
  2. 20 g " + 20 " 0,8 proz. Kochsalzlösung.
  3. 20 ccm Carcinomsaft + 20 " 0,8 " "
- 4 Tage im Brutschranke autolysiert.

## Kontrollproben:

- a) 20 g M. Leberbrei } sofort koaguliert.
- b) 20 ccm Carcinomsaft }

Nach der Autolyse wurden die Proben A, B und C gleichzeitig koaguliert und der lösliche und unlösliche Stickstoff nach allgemeiner Methode bestimmt.

Tabelle IV.

Proben		Inkoagulables N	Koagulables N
A. B.	Carcinomsaft 50 ccm	0,032 g	0,211 g
C.	" 20 "	0,006 g	0,211 g
A. B.	M. Leberbrei 40 g	0,132 g	0,988 g
C.	" 20 g	0,090 g	0,538 g

Alles sofort koaguliert.

Dauer der Autolyse	Proben	Inkoagulables N vereinigt		Koagulables N vereinigt	
		vor der Autolyse	nach der Autolyse	vor der Autolyse	nach der Autolyse
Nach 4 Tagen	A.	0,407 g	0,422 g	0,869 g	0,759 g
4 "	B.	0,381 g	0,388 g	0,751 g	0,749 g
4 "	C.	0,222 g	0,235 g	0,412 g	0,421 g

Aus dem Vergleiche der Zahlen der Kontrollproben, die die Menge des löslichen N bestimmen, mit den nach viertägiger Autolyse erhaltenen Zahlen ersieht man

1. dass ein bedeutender autolytischer Zerfall der Eiweisskörper vor sich gegangen ist und

2. dass das Ferment der Krebsgeschwulst das Eiweiss der Menschenleber nicht gespalten hat, da die Menge des löslichen N in der Reihe „vor der Autolyse vereinigt“ nicht grösser ist, endlich

3. dass zwischen den Reihen „vor der Autolyse“ und „nach der Autolyse“ eine kleine Differenz mit einem Plus nach der Seite der letzteren existiert. Aus der Konstanz dieser Differenzen ist zu ersehen, dass wir es hier nicht mit einer zufälligen Erscheinung zu tun haben.

Es ist somit zu schliessen, dass die Menschenleber und eine Krebsgeschwulst bei isolierten Autolysen einem weitgehenderen Zerfalle anheimfallen, als wenn sie zusammen autolysiert werden. In diesem letzteren Fall muss man annehmen, dass bei Vereinigung zweier verschiedener Gewebe auf den autolytischen Zerfall hemmend wirkende Stoffe entstehen.

Ob das Krebsferment der Menschengeschwulst das Eiweiss der Organe anderer Tierarten spaltet, lässt sich aus folgendem Versuch ersehen.

## Versuch V.

### Carcinoma mammae.

Aus der Krankengeschichte: Frau G., 54 Jahre alt, Landwirtsfrau aus Kirchheim. Rechte Brustdrüse ist affiziert. Drüsen aus der Achselhöhle carcinomatös verändert. Seit dem Sommer dieses Jahres hat die Patientin Knoten in der rechten Brust bemerkt.

Die Geschwulst ist nirgends zerfallen. Aus der Geschwulst wurde nach beschriebener Methode ein Saft erhalten und auf Proben verteilt; die eine enthielt 10 ccm, eine andere 5 ccm und eine Kontrollprobe 30 ccm. Die letztere wurde, wie früher, sofort koaguliert und das lösliche N bestimmt.



Von einem im Schlachthause eben geschlachteten Rinde wurden die Testikel genommen, ein Brei erhalten und auf Proben zu je 30 g verteilt. Die einen wurden mit dem Carcinomsaft vor der Autolyse, die anderen erst danach vereinigt.

#### Proben:

##### A.

1. 30 g R. Hodenbrei + 10 ccm Carcinomsaft.
2. 30 g „ + 10 „ 0,8 proz. Kochsalzlösung.
3. 10 ccm Carcinomsaft + 30 „ 0,8 „ „

##### B.

1. 30 g R. Hodenbrei + 5 ccm Carcinomsaft.
2. 30 g „ + 5 „ 0,8 proz. Kochsalzlösung.
3. 5 ccm Carcinomsaft + 30 „ 0,8 „ „

Die Proben A und B 5 Tage Autolyse.

#### Kontrollproben:

- a) 30 ccm Carcinomsaft }
  - b) 30 g R. Hodenbrei }
- sofort koaguliert.

#### Tabelle V.

	Inkoagulables N	Koagulables N
Carcinomsaft	0,012 g	0,041 g
Rind. Hodenbrei	0,074 g	0,446 g

Sofort koaguliert.

Dauer der Autolyse	Proben	Inkoagulables N vereinigt		Koagulables N vereinigt	
		vor der Autolyse	nach der Autolyse	vor der Autolyse	nach der Autolyse
Nach 5 Tagen	A.	0,121 g	0,118 g	0,326 g	0,328 g
„ 5 „	B.	0,127 g	0,107 g	0,318 g	0,340 g

Aus dem Versuche geht hervor, dass bei kombinierter Autolyse das Krebsferment keinen bemerkbaren Einfluss auf den autolytischen Eiweisszerfall der Rindtestikel ausgeübt hat. Zwischen den Zahlen beider Reihen „vor der Autolyse“ und „nach der Autolyse“ ist im Falle A eine Differenz von 3 mg, im Falle B eine solche von 20 mg zu beobachten, welche jedoch minimal und wohl dadurch zu erklären ist, dass durch das Zusammenbringen der verschiedenen Tierarten bei dieser Kombination bessere Bedingungen für die Autolyse entstanden.

Die Zahlen des koagulablen N entsprechen den Zahlen des löslichen Stickstoffes.

## Versuch VI.

Für den Versuch wurde ein Magencarcinom nach der Operation (Gastroenterostomia) verwendet.

Die Geschwulst wurde sorgfältig von den benachbarten Geweben abpräpariert. Hauptsächlich wurde auf die Entfernung der gesunden Magenschleimhaut geachtet. Die Geschwulst wurde nach mehrmals beschriebener Methode bearbeitet und ein Saft erhalten.

Aus 200 g Menschenleber wurde ein Brei hergestellt und je 50 g für jede Probe genommen. Die Versuchsanordnung war die gleiche, wie in den erwähnten Fällen.

### Kontrollproben:

Inkoagulables N.

- |           |              |         |                      |
|-----------|--------------|---------|----------------------|
| a) 50 g   | M.-Leber     | 0,146 g | } sofort koaguliert. |
| b) 25 ccm | Carcinomsaft | 0,003 g |                      |

### Hauptproben:

Inkoagulables N.

- |  |                              |                         |           |
|--|------------------------------|-------------------------|-----------|
| 1. 50 g                                | Menschenleber                | + 25 ccm Carcinomsaft   | 0,348 g   |
|  | (vereinigt vor der Autolyse) |                         |           |
| 2. 50 g                                | Menschenleber                | + 25 ccm 0,8 proz. NaCl | } 0,357 g |
| 3. 25 ccm                              | Carcinomsaft                 | + 50 „ 0,8 „ „          |           |
| (2 und 3 vereinigt nach der Autolyse). |                              |                         |           |

Aus der gefundenen Menge des löslichen N ist ersichtlich, dass das Magenkrebsferment die autolytische Eiweisspaltung der Leber nicht beschleunigt. Hier, wie in dem Versuche IV, existiert zwischen den Reihen „vor der Autolyse“ und „nach der Autolyse“ eine minimale Differenz, welche darauf hinweist, dass bei kombinierter Autolyse einer Geschwulst mit einer Leber eher eine Hemmung, als eine Beschleunigung des autolytischen Zerfalles zu beobachten ist.

Somit sehen wir, dass wie das Ferment des Mammacarcinoms (Versuch IV), so auch das Magenkrebsferment keine heterolytische Wirkung gezeigt hat. In keinem Falle war es möglich, eine beschleunigte Eiweisspaltung des Lebergewebes unter dem Einflusse des Krebsfermentes festzustellen.

Wenn wir jetzt diese Ergebnisse mit den beiden Versuchen mit normalem Gewebe bzw. Fermente vergleichen, so finden wir hier in beiden Fällen das Gleiche. Hier wie dort existiert keine Heterolyse im Sinne von Blumenthal-Wolff-Neuberg. Ob die autolytischen Fermente organspezifisch sind, lässt sich meines Erachtens aus den Versuchen nicht

mit Sicherheit entnehmen, da die Autolyse ja auch in den einzelnen Organen und auch im Carcinomgewebe nicht zum Abschluss gelangt. Die Vermischung zweier verschiedener Organe braucht daher auch dann keine Vermehrung des autolytischen Prozesses zu bedingen, wenn sich bei den Geweben dasselbe Ferment vorfindet.

Aus den Zahlen der vorhergehenden Tabellen (Versuch IV und VI) ist zu ersehen, dass bei kombinierter Autolyse der Leber mit einer Krebsgeschwulst eine geringere Menge N in Lösung gegangen ist, wie bei isolierter Autolyse —, ein Umstand, welcher auf eine geringe Hemmung des autolytischen Prozesses hinweist. Da aber, als ein für die Hemmung günstiges Moment, die gleichzeitige Autolyse zweier verschiedener Gewebe anzusehen ist, so wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, um die Hemmungsbedingungen auf irgend eine Weise zu eliminieren. Die Versuchsanordnung war derart, dass das Gewebe, welches auf Einwirkungsfähigkeit des Fermentes eines anderen Gewebes zu prüfen war, bis zu einem gewissen Grad erwärmt wurde, um dessen eigenes Ferment zu zerstören. Das zu untersuchende Ferment aber wurde nach dem von Jacoby angegebenen Verfahren isoliert.

Um die für den Versuch günstigste Temperatur zu finden, wurde zunächst festgestellt, bei welcher Erwärmung das Ferment gerade soweit zerstört wird, dass die Menge des löslichen N nach der Autolyse des erwärmten Gewebes der Menge des sich im nicht erwärmten Gewebe zu Anfang des Versuches in Lösung befindlichen N nahe kommt. — Die folgende Tabelle gibt darüber Auskunft.

Tabelle VI.

Proben	Menschlicher Leberbrei	
	Inkoagulables N	Erhitzt bis 100°
1. 100 g	1,3127 g	Nicht erhitzt
2. 100 g	0,8149 g	60
3. 100 g	0,7519 g	70
4. 100 g	0,5013 g	80
5. 100 g	0,4711 g	90
6. 100 g	0,3963 g	Sofort koaguliert

Aus der Tabelle ist eine Verlangsamung des autolytischen Prozesses mit steigender Temperatur zu ersehen. Bei 90° ist am wenigsten N in Lösung gegangen und im Vergleich mit der Probe „sofort koaguliert“ ist doch ein Unterschied zu beobachten, welcher darauf hinweist, dass das Eiweiss der Einwirkung des Fermentes noch unterworfen ist. Für die Versuche wurde die Temperatur von 80° C. gewählt. Es wurde angenommen,

dass das Eiweiss nach einer solchen Erhitzung noch für die Fermente angreifbar ist, da das Gewebe ja auch ohne weiteren Fermentzusatz teilweise zerfiel.

Die Isolierung des Fermentes des zu untersuchenden Gewebes geschah nach den Angaben Jacobys. Kurz gefasst, besteht die Methode darin:

Grosse Mengen der Krebsgeschwulst oder eines normalen Gewebes werden zu einem Brei verarbeitet und nach Zugabe von Toluol und 0,8 proz. NaCl der Autolyse 14 Tage lang bei 37° ausgesetzt. Daraus wurde ein Abzug hergestellt und durch 60 proz. Sättigung mit Ammonsulfat ein Niederschlag ausgefällt. Zum Filtrat wurde bis zur völligen Sättigung Salz hinzugefügt, wonach sich allmählich ein leichter Niederschlag absetzte, der in Wasser löslich war und zu den Versuchen verwandt wurde.

Auf diese Weise hergestellte Fermentlösung wurde zu den nach dergewöhnlichen Methode hergestellten Proben verschiedener Gewebe hinzugesetzt und autolysiert. In den Kontrollproben wurde die hinzugesetzte Fermentlösung, um die Aktivität zu vernichten, gekocht. Ausserdem wurden noch besondere Proben der ungekochten Fermentlösung genommen und isoliert autolysiert.

Die so angeordneten Versuche ergaben dieselben Resultate, wie die vorhergehenden. Nirgends war eine beschleunigte autolytische Eiweisspaltung unter dem Einfluss des Fermentes zu beobachten.

Es ist hier zu bemerken, dass zwischen den Haupt- und Kontrollproben immer ein bedeutender Unterschied auftritt, welcher jedoch, wie die gesondert autolysierten Proben mit der ungekochten Fermentlösung zeigen, als Ausdruck einer selbständigen Autolyse der ja den Hauptproben hinzugesetzten Lösung des ungekochten Fermentes zu betrachten ist. Diese letztere vermehrt durch selbständige Autolyse die Menge des in Lösung gegangenen N, während der gekochte Zusatz dieses Vermögen eingebüsst hat. Es ist bemerkenswert, dass der autolytische Zerfall der in der Fermentlösung enthaltenen Eiweissmenge durch den Zusatz des erhitzten Gewebes bedeutend gehemmt wird, so dass bei isolierter Autolyse beinahe die doppelte Menge N in Lösung geht.

Als Beispiel dieser Ergebnisse sollen die nebenstehenden Tabellen dienen.

Fassen wir die Resultate der Untersuchungen nochmals zusammen, so ergibt sich Folgendes:

Eine Vermehrung des proteolytischen Prozesses wurde durch die Vereinigung verschiedenartiger Organgewebe niemals erzielt. Maligne Gewebe verhielten sich in dieser Beziehung genau ebenso, wie die normalen; dagegen wurde häufig eine deutliche, wenn auch sehr geringe Hemmung der Autolyse durch eine solche Kombination verursacht. Serum hatte den gleichen Effekt, Blutkörperchen übten gar keinen Einfluss aus.

Es ist demnach nicht möglich, die Malignität mit besonderen heterolytischen Fermenten in Zusammenhang zu bringen.

Tabelle VII.  
7 Tage Autolyse. — Inkoagulables N.

	Rindleber-Fermentlösung		
	Menge d. Ferment- lösung pro Portion	Ungekochte Fermentlösung	Gekochte Fermentlösung
R. Leberbrei 50 g erhitzt bis 80° C. {	25 ccm	1,136 g	1,068 g
	15 "	0,908 g	0,896 g
	25 "	0,796 g	0,793 g
	25 "	0,793 g	0,690 g
R. Nierenbrei 50 g erhitzt bis 90° C. {	25 "	0,951 g	0,921 g
	25 "	0,332 g	0,245 g
	25 "	0,342 g	0,249 g
	28 "	0,339 g	0,259 g
Kontrollprobe. Fermentlösung allein {	25 "	0,715 g	—

Tabelle VIII.  
Inkoagulables N.

Carcinom-Fermentlösung			
Proben	Ungekochte Fermentlösung	Gekochte Fermentlösung	Dauer der Autolyse
M. Nierensaft 50 ccm + 20 ccm	0,529 g	0,504 g	Nach 8 Tagen
M. Nierenbrei 30 g + 15 "	0,407 g	0,395 g	" 16 "
M. Leberbrei 30 g + 15 "	0,406 g	0,404 g	" 12 "
Fermentlösung allein { 20 "	0,256 g	—	} " 8 "
	15 "	0,192 g	

Tabelle IX.

Sarkom-Fermentlösung			
Proben	Ungekochte Fermentlösung	Gekochte Fermentlösung	Dauer der Autolyse
M. Nierensaft 50 ccm + 20 ccm	0,645 g	0,673 g	Nach 10 Tagen
M. Nierenbrei 30 " + 15 "	0,491 g	0,492 g	" 17 "
M. Leberbrei 30 " + 15 "	0,498 g	0,508 g	" 13 "
Fermentlösung allein { 20 "	0,406 g	—	} " 10 "
	15 "	0,304 g	

Nach Fertigstellung meiner Untersuchungen erschien eine Arbeit von Leo Hess und Paul Saxl (59): „Zur Kenntnis der proteolytischen Zell-tätigkeit der malignen Tumoren.“ Die Ergebnisse stimmen mit den meinigen

vollkommen überein, so dass unsere Untersuchungen sich in bester Weise gegenseitig bestätigen.

Die Anregung zu dieser Arbeit verdanke ich Herrn Prof. Dr. v. Dungern. Es sei mir gestattet, ihm an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank für seine gütige Unterstützung bei der Durchführung derselben auszusprechen.

Auch den Herren Geh.-Rat Prof. Dr. Czerny, Exzellenz, Prof. Dr. Ernst und Geh. Hofrat Prof. Dr. Narath bin ich für die gütige Ueberlassung des wertvollen Materials zu Dank verpflichtet.

### Literaturverzeichnis.

1. Salkowski, Ueber Autodigestion der Organe. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 17. Suppl. S. 77. 1890. — Ueber Zuckerbildung und andere Fermentationen in der Hefe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 13. S. 506.
2. Schützenberger, Recherches sur la levûre de bière. Bull. de la soc. chem. de Paris. T. 21. 1874. Zit. nach Schwiening, Virchows Archiv f. Pathol. Bd. 136. S. 449. 1894.
3. Schmiedeberg, Ueber Spaltung und Synthesen im Tierkörper. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 14. S. 379.
4. Schwiening, Ueber fermentative Prozesse in dem Organismus. Virchows Archiv f. Pathol. Bd. 136. S. 444. 1894.
5. Biondi, Beiträge zur Lehre der fermentativen Prozesse in den Organen. Virchows Archiv f. Pathol. Bd. 144. S. 373. 1896.
6. Jacoby, M., Ueber die fermentative Eiweisspaltung und Ammoniakbildung in der Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 30. S. 149. 1900.
7. Hedin und Rowland, Ueber ein proteolytisches Enzym in der Milz. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 32. S. 341. 1901.
8. Kutscher, Das proteolytische Enzym der Thymus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 34. S. 114. 1902.
9. Jacoby, M., Ueber die Autolyse der Lunge. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 33. S. 126. 1901.
- 9a. Jacoby, M., Zur Frage der spezifischen Wirkung der intrazellulären Fermente. Hofmeisters Beiträge. Bd. 3. 1903.
10. Vogel, Archiv f. klin. Med. Bd. 132. 1902.
11. Sigval-Schmidt-Nielsen, Zur Kenntnis der Autolyse des Fischfleisches. Hofmeisters Beiträge. Bd. 3. 1903.
12. Levene, Ueber das Vorkommen von Uracil bei der Pankreasautolyse. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 37. S. 527. 1902/03.
13. Matthes, zitiert nach Jacoby, Ergebnisse der Physiologie. 1. Jahrgang. I. Abteilung. 1902.
14. Conradi, Ueber die Bildung bakterizider Stoffe bei der Autolyse. Hofmeisters Beiträge. Bd. 1. S. 193. 1901/02. — Ueber die Beziehung der Autolyse zur Blutgerinnung. Hofmeisters Beiträge. Bd. 1. S. 136. 1901/02.

15. Reh, Ueber die Autolyse der Lymphdrüsen. Hofm. Beitr. Bd. 2. S. 569. 1903.
16. Blum, Ueber Antitoxinbildung bei Autolyse. Hofm. Beitr. Bd. 5. S. 142. 1903/04.
17. Siegert, Das Verhalten des Fettes bei der Autolyse. Hofmeisters Beiträge. Bd. 1. S. 114. 1901/02.
18. Magnus-Levy, Ueber die Säurebildung bei der Autolyse. Hofmeisters Beiträge. Bd. 2. S. 261. 1902.
19. Hildebrand, Hofmeisters Beiträge. Bd. 5. S. 463. 1903/04.
20. Baer und Loeb, Ueber die Bedingungen der autolytischen Eiweisspaltung in der Leber. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 53. H. 1. S. 1905.
21. Wiener, Ueber den Einfluss der Reaktion auf autolytische Vorgänge. Zentralblatt f. Physiol. Bd. 19. No. 11. S. 349. 1905.
22. Driewetzki, Ueber den Einfluss der alkalischen Reaktion auf die autolytischen Vorgänge in der Leber. Biochem. Zeitschr. Bd. I. S. 229. 1906.
23. Baer, Ueber die Wirkung des Serums auf die intrazellulären Fermente. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 56. S. 68. 1907.
24. Hoppe-Seyler, Ueber Fäulnisprozesse und Desinfektion. Medizinisch-chemische Untersuchungen. 1871. Heft 4.
25. Fr. Kraus, Archiv f. exper. Pathol. Bd. 22. 1886.
26. Achalme, Compt. rend. de la soc. de Biolog. I. 1. 1899. p. 568. Zitiert nach Jacoby, Ergebnisse der Physiol. 1. Jahrg. I. Abt. 1902.
27. Petry, Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. I. Mitteilung. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 27. S. 398. 1899.
28. Jacoby, M., Ueber die Beziehungen der Leber und Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. 30. S. 174. 1900.
29. Müller, Fr., Ueber die chemischen Vorgänge bei der Lösung der Pneumonie. Verhandl. der naturforschenden Gesellschaft in Basel. Bd. 13. S. 308. 1901.
30. Simon, Untersuchungen über die Lösungsvorgänge bei der croupösen Pneumonie. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 70. S. 604. 1901.
31. Buchner, Münchener med. Wochenschr. 1898.
32. Umber, Münchener med. Wochenschr. 1902. No. 49.
33. Schumm, Beiträge zur Kenntnis der Autolyse. Hofm. Beitr. Bd. VII. S. 175—203. 1905/06.
34. Erben, Zur Kenntnis der chemischen Zusammensetzung lymphämischen Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. S. 282. 1900. — Das offizielle Protokoll der Sitzung der K. K. Gesellsch. der Aerzte in Wien, vom 28. Februar 1902. — Wiener klin. Wochenschr. Bd. 15. S. 276. 1902. — Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 24. S. 70—79. 1903.
35. Schumm, Ueber ein proteolytisches Ferment im Blute bei myelogener Leukämie. Hofmeisters Beiträge. Bd. 4. S. 442. 1904.
36. Müller und Jochmann, Ueber eine einfache Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 29. — Ueber proteolytische Fermentwirkungen der Leukozyten. Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 31. — Zur Kenntnis des proteolytischen Leukozytenferments und seines Antiferments. Verhandl. des Kongresses f. innere Med. Wiesbaden 1907. — Weitere Ergebnisse unserer Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 41,

- 548 Kepinow, Eiweisspaltende Fermente der benignen und malignen Gewebe.
37. Blumenthal und Wolff, Ueber Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. Med. Klinik. 1905. No. 7.
  38. Neuberg, Chemisches zur Carcinomfrage. Berliner klin. Wochenschr. 1905. No. 5. S. 118.
  39. Blumenthal, Ferd., Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. Wiesbaden, Verlag von J. F. Bergmann.
  40. Petry, l. c.
  41. Rülff, Die idiopathische Verbildung der Krebszelle und ihre Ursache, mit besonderer Berücksichtigung des proteolytischen Enzyms. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 4. 1906.
  42. Hofbauer, Experimentelle Beiträge zur Carcinomfrage. Wiener klin. Wochenschrift. No. 41. S. 1237. 1907.
  43. Müller, Ed., Ueber das Verhalten des proteolytischen Leukozytenfermentes und seines „Antifermentes“ in den normalen und krankhaften Ausscheidungen des menschlichen Körpers. II. Teil. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 92. S. 199. 1908.
  44. Emerson, Der Einfluss des Carcinoms auf die gastrischen Verdauungsvorgänge. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 72. S. 415. 1902.
  45. Zitiert nach Blumenthal (39).
  46. Strümpell, Archiv d. Heilkunde. Zit. nach Krehl, Pathologische Physiologie. S. 395. 1906.
  47. Fraenkel und Röhmann, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. IV. S. 439. Zitiert ebenda.
  48. Zitiert nach Krehl, Patholog. Physiologie. 1906.
  49. Krehl, Patholog. Physiologie. S. 396. 1906.
  50. Jacoby, M., Ueber die Beziehungen der Leber- und Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. 30. S. 174. 1900.
  51. Petry, Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. II. Mitteilung. Hofm. Beitr. Bd. II. S. 94. 1902.
  52. Umber, Ueber autolytische Vorgänge in Exsudaten. Münch. med. Wochenschrift. No. 28. S. 1169. 1902.
  53. Eppinger, Ueber Autolyse in Punktionsflüssigkeiten. Zeitschr. f. Heilkde. Bd. 25. S. 378. 1904.
  54. Hamarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie. S. 262. 1907.
  55. Müller, Ed., Siehe auch Zitat No. 43. I. Teil. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 91. 1907.
  56. Schütz, Besteht in Punktionsflüssigkeiten Autolyse? Zentralbl. f. innere Medizin. Bd. 23. No. 47. S. 1161. 1902.
  57. Umber, Die klinisch-pathologische Bedeutung der Autolyse. Berliner klin. Wochenschr. No. 9. S. 185. 1903.
  58. Opie, E. L., The enzymes in phagocytic cells of inflammatory exsudates. Studies from the Rockefeller institute for Medical Research. Volume VI. p. 410. 1907.
  59. Hess, Leo, und Saxl, Paul, Wiener klin. Wochenschr. Bd. 33. 1908.
-