

## Zur Chemie des Carcinoms.<sup>1)</sup>

Von

Adolf Oswald (Zürich).

(Der Redaktion zugegangen am 3. Mai 1916.)

Im folgenden gebe ich einige auf das Nucleoproteid des Carcinoms sich beziehende Befunde wieder. Über das Vorkommen eines Nucleoproteids im Carcinomgewebe hat schon Petry<sup>2)</sup> berichtet, doch keine näheren analytischen Zahlen darüber mitgeteilt.

Meine Untersuchungen wurden an ca. 6 Kilo apfel- bis doppeltfaustgroßen Carcinomknoten aus der Leber angestellt, welche von einem Falle von primärem Magencarcinom mit Metastasenbildung in der Leber stammten, der im hiesigen Pathologischen Institut zur Sektion kam und dessen Leber mir in freundlicher Weise vom damaligen Vorsteher des Instituts, Prof. M. B. Schmidt, überlassen wurde. Ich spreche demselben auch an dieser Stelle meinen besten Dank aus. Die Knoten stellten weiße bis gelblichweiße kompakte, derbe Massen dar, welche sorgfältig und restlos vom umgebenden Lebergewebe befreit wurden und vollständig frei von Blut waren. Sie wurden in der Fleischhackmaschine zerkleinert und die Masse mit Wasser mehrere Male ausgezogen und jeweilen abgepreßt. Die Prozedur wurde so lange wiederholt (7 mal), bis kein nennenswerter Niederschlag mehr auf Essigsäurezusatz im Auszug entstand. Die vereinigten Auszüge wurden mit verdünnter Essig-

---

<sup>1)</sup> Die Untersuchungen wurden seinerzeit im chemischen Laboratorium der Landwirtschaftlichen Abteilung der Eidgenössischen Technischen Hochschule angestellt.

<sup>2)</sup> E. Petry, Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste, Diese Zeitschr., Bd. 27, S. 398 (1899).

säure versetzt, wobei ein im Überschuß der Säure unlöslicher, flockiger Niederschlag sich bildete. Derselbe wurde abfiltriert (Filtrat I), in verdünntem Alkali gelöst, die Lösung filtriert und das bernsteingelbe, klare Filtrat abermals mit verdünnter Essigsäure angesäuert, wobei die Ausscheidung schneeweiß ausfiel (Nucleoproteid a).

Filtrat I wurde mit verdünnter Natronlauge neutralisiert und ein Teil davon mit der gleichen Menge gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt. Es entstand ein weißer flockiger Niederschlag (Globulinfraktion), der abfiltriert, mit halbgesättigter Ammonsulfatlösung gewaschen, dann gegen fließendes und danach destilliertes Wasser dialysiert, schließlich mit starkem Alkohol gefällt und getrocknet wurde. Das Filtrat der Globulinfraktion wurde mit Ammonsulfat in Substanz gesättigt, wobei eine Albuminfraktion ausfiel, die abfiltriert, durch Dialyse von anhaftendem Ammonsulfat befreit und in gleicher Weise wie das Globulin gefällt und getrocknet wurde.

Der größere Teil des Filtrates I wurde nach der Neutralisation auf freier Flamme bis zum Sieden erhitzt und das geronnene Eiweiß abfiltriert. Das klare Filtrat wurde alsdann mit verdünnter Essigsäure versetzt, wobei sich ein langsam ausscheidender Niederschlag bildete (Nucleoproteid b).

In Nucleoproteid a wurde der Phosphorgehalt bestimmt. Er erwies sich als 1,10% ausmachend. Die Bestimmung wurde durch Veraschung im Nickeltiegel mit Ätznatron und Salpeter, Aufnahme der Schmelze in Wasser, Fällen mit Ammoniummolybdat und Überführung in das Magnesiumsalz bewerkstelligt.

0,4343 g Substanz gaben 0,0169 g  $\text{MgP}_2\text{O}_7$ .

Desgleichen wurde der Phosphorgehalt des Nucleoproteids b bestimmt. Derselbe betrug 1,28%.

0,0191 g Substanz gaben 0,00533 g  $\text{MgP}_2\text{O}_7$ .

Weiterhin wurde die Globulinfraktion auf Phosphor untersucht. Sie enthielt 0,33%.

0,4126 g Substanz ergaben 0,0049 g  $\text{MgP}_2\text{O}_7$ .

Ebenso die Albuminfraktion. Sie enthielt 0,12% P.

0,8118 g Substanz ergaben 0,0036 g  $\text{MgP}_2\text{O}_7$ .

Nun wurde aus Nucleoproteid a mittels Pepsinverdauung das Nuclein dargestellt. Zu diesem Zwecke wurde eine Fraktion mit 75 ccm 0,3%iger Salzsäure versetzt, dazu trockenes Pepsin hinzugesetzt und in den Brutschrank gestellt. Nach 14 Tagen wurde der braune unlösliche Anteil abfiltriert, in verdünntem Alkali gelöst, die Lösung mit verdünnter Essigsäure angesäuert, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und pulverisiert. Das braune Pulver enthielt 1,24% Phosphor und 0,68% Eisen.

Der Eisengehalt wurde in der gleichen Portion Substanz bestimmt wie der des Phosphors. Die Substanz wurde in der angegebenen Weise im Nickeltiegel mit Ätznatron und Salpeter verascht, die Asche in Wasser aufgenommen, die Lösung angesäuert und filtriert und das Filtrat wiederum alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene Eisenhydroxyd wurde auf einem aschefreien Filter gesammelt, dieser getrocknet und geglüht und das Eisen als Oxyd gewogen. Im Filtrat des Eisenhydroxyds wurde der Phosphor in der oben angegebenen Weise bestimmt.

0,1949 g Substanz gaben 0,0087 g  $\text{MgP}_2\text{O}_7$  und 0,0019 g  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ .

Ebenso wurde das Hitzekoagulat des wässrigen Carcinomauszuges der Pepsinverdauung unterworfen. Dabei wurde ein Nuclein erhalten, welches 0,84% P und 1,47% Eisen enthielt.

0,1088 g Substanz ergaben 0,0033 g  $\text{MgP}_2\text{O}_7$  und 0,0023 g  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ .

Es zeigte sich also, daß das Carcinomgewebe sowohl in der Globulin- wie in der Albuminfraktion ein Nucleoproteid enthielt, welches teilweise durch verdünnte Essigsäure fällbar und, wie das von dieser Körperklasse bekannt ist, in neutraler Lösung in der Siedehitze nicht gerinnbar war. Sowohl der durch Essigsäure fällbare wie der durch Siedehitze geronnene Anteil erwies sich als eisenhaltig.

Es mag nun der Phosphor- und Eisengehalt des auf gleiche Weise aus Lebergewebe gewonnenen Nucleoproteids den angeführten Befunden gegenübergestellt werden.

Über die Zusammensetzung des Nucleoproteids vom Men-

schen habe ich keine Angaben in der Literatur gefunden. Dagegen sind für Säugetiere folgende Zahlen angegeben:<sup>1)</sup>

	Phosphorgehalt:	Eisengehalt:
Kaninchen . . . . .	2,66%	0,18—0,44%
Schwein . . . . .	2,32—3,18%	0,55—1,93%
Rind . . . . .	2,9 %	0,18—0,19%.

Man ist wohl berechtigt, bis spezielle Untersuchungen vorliegen, das Nucleoprotein des Menschen als dem des omnivoren Schweines in seiner Zusammensetzung am nächsten kommend anzusehen. Dasselbe zeigt unter den drei Tiergattungen die höchsten Werte sowohl für den Phosphor wie für das Eisen. Meine Befunde lassen sich zwar, was den Eisengehalt anbelangt, nicht ohne weiteres mit diesen vergleichen, weil ich bloß den des abgespaltenen Nucleins bestimmt habe, doch scheint er auf jeden Fall geringer gewesen zu sein als der des Lebernucleoproteids, da er den für dieses beim Schweine gefundenen Minimalwert nur um ein wenig übertrifft und hinter dem Maximalwert zurücksteht. Nähere Schlüsse lassen sich allerdings nicht ziehen. Auch der Phosphorgehalt ist geringer als der des Lebernucleoproteids.

Es mag dahingestellt sein, ob das Vorkommen von Eisen im Nucleoprotein des Lebercarcinoms als Bestätigung dafür angesehen werden darf, daß die Zellen der Carcinommetastasen sich in ihrem chemischen Bau denen des von der Metastase ergriffenen Organs anpassen. Dieser Schluß ist nicht ohne weiteres gerechtfertigt, da Nucleoproteide vielfach eisenhaltig sind. So ist z. B. im Nucleoprotein des Pankreas 0,13% Eisen (neben 1,76% Phosphor) gefunden worden.<sup>2)</sup> Immerhin will ich bemerken, daß ich im Thymusnucleoprotein und in dem der Schilddrüse kein Eisen gefunden habe.<sup>3)</sup> Es wäre darum interessant gewesen, das Nucleoprotein aus Carcinomgewebe,

<sup>1)</sup> Scaffidi, V., Über die Verteilung des Eisens in der Leber. Diese Zeitschr., Bd. 54, S. 448 (1908); Ders., Über das Nucleoprotein der Schweinsleber, Ebenda, Bd. 58, S. 272 (1909).

<sup>2)</sup> Umber, F., Das Nucleoprotein des Pankreas, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 40, S. 464 (1900).

<sup>3)</sup> Verwendet wurden 0,5448 g Thymusnucleoprotein und 0,2584 g Nucleoprotein aus der Thyreoidea.

herrührend aus einem anderen Organ als Leber, zu untersuchen, doch standen mir leider keine Tumoren in ausreichender Menge zur Verfügung.

Mit dem Eisengehalt des Nucleoproteids hat jedenfalls das Vorkommen von Eisen in den Lebercarcinomzellen, wie ihn Schwalbe<sup>1)</sup> schildert, nichts zu tun. Schwalbe hat in mikroskopischen Schnitten von Lebercarcinom die Berlinerblaureaktion bekommen und zwar zeigte sich ein in den Zellen in braunen Körnchen abgelagertes Pigment eisenhaltig. Dieses locker gebundene Eisen ist nicht zu identifizieren mit dem des Nucleoproteids.

---

<sup>1)</sup> Schwalbe, E., Über Eisen in Carcinomzellen, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 12, S. 874 (1901).