

Aus dem Pathologischen Institut der Universität in Freiburg i. B.
(Direktor: Prof. L. Aschoff.)

Zur Frage der chemotherapeutischen Versuche auf dem Gebiete der experimentellen Krebsforschung (nebst einer Mitteilung über die Wirkungen des kolloidalen Wismuts.³⁾

Von F. Pentimalli.

M. H.! Welchen ungeahnten Aufschwung die Krebsforschung durch die Benutzung der überimpfbaren Tiergeschwülste, besonders des Mäusekrebses (Jensen), genommen hat, ist bekannt genug. Wenn sich im großen und ganzen die pathologischen Anatomen auf diesem Forschungsgebiete zurückhaltend zeigten, so lag das wohl vor allem daran, daß sie von dem schwierigen Problem der Krebsentwicklung beim Menschen ganz in Anspruch genommen waren. Hatte doch die jahrzehntelange rastlose Arbeit auf dem Gebiete der menschlichen Geschwulstforschung die Frage nur soweit geklärt, als sich mehr und mehr herausstellte, daß es sich hier um ein Problem handelte, das mit den durch entzündliche Reize (Infektion etc.) hervorgerufenen Gewebsneubildungen nicht ohne weiteres verglichen werden konnte, sondern seine letzte Aufklärung in den komplizierten Vorgängen der embryonalen, fetalen und postfetalen Differenzierung bzw. des Wachstums finden mußte. In der Tat hat auch das eifrige Studium der überimpfbaren Tiergeschwülste uns in bezug auf die Pathogenese des Krebses oder der bösartigen Geschwülste überhaupt keinen wesentlichen Schritt vorwärts gebracht, während es uns allerdings dank den Arbeiten von Ehrlich, Gaylord, Bashford und ihrer Schüler über die Frage der Rezidive, der Immunisierung, der Beeinflussung des Stromas etc. die wertvollsten Aufschlüsse gab. Einen neuen Schritt vorwärts bedeutete die Mitteilung von Rous, der mit dem zellfreien Filtrat eines Hühnersarkoms Sarkome an anderen Hühnern erzeugen konnte. Diese in ihrer Bedeutung

³⁾ Nach einem von Prof. Aschoff erstatteten Referat in der Freiburger m. Ges. am 19. Mai 1914.

noch keineswegs genügend gewürdigte Tatsache wird voraussichtlich eine neue Aera der Geschwulstforschung einleiten, in der hoffentlich die Frage der Geschwulsterreger zu einer definitiven Klärung gebracht wird. Sollte es sich in der Tat bei den Rousschen Tumoren um echte Sarkome handeln — und nach eigener Einsicht in seine Präparate und eigenen Versuchen mit seinem Material ist für uns kaum noch ein Zweifel daran möglich — und sollte in der Tat das Filtrat frei von zellulären Bestandteilen und wirksamen zellulären Enzymen sein, so bliebe ja kaum noch eine andere Möglichkeit als die der infektiösen Entstehung des Sarkoms übrig. Sollte ein solcher Parasit gefunden werden, so würde damit die Therapie der bösartigen Geschwülste in ganz andere Bahnen gelenkt werden.

Solange wir aber über den Erreger der bösartigen Geschwülste noch nichts wissen und für die Hauptformen der überimpfbaren bösartigen Geschwülste, wie die Mäusekrebs, die Ueberimpfbarkeit durch ein zellfreies Filtrat sich auch nach eigenen Versuchen als unmöglich herausgestellt hat, wird sich die Therapie nicht gegen einen angenommenen Erreger, sondern gegen die Geschwulstzellen selbst zu wenden haben. Unter den modernen Mitteln haben nun die Strahlentherapie und die chemische Therapie von den nicht chirurgischen Formen der Therapie die größten Aussichten auf Erfolg. Es war natürlich, daß gerade der Mäusekrebs zur experimentellen Prüfung der therapeutischen Methoden am meisten herangezogen wurde. Ueber die Erfolge, die mit der Strahlentherapie am Mäusekrebs erzielt worden sind, liegen aber sehr widersprechende Resultate vor. Da wir an anderer Stelle¹⁾ genauer auf die Literatur eingegangen sind, sei hier nur hervorgehoben, daß bezüglich der Radiumbestrahlung Apolant im wesentlichen zu negativen Resultaten gelangt ist. Umso auffallender war die Behauptung von P. Lazarus, daß er mit Mesothorium bei genügend Nahbestrahlung ein gänzlich Schwinden des Mäusekarzinoms herbeiführen konnte. Wir sind seit fast zwei Jahren mit größeren Untersuchungsreihen über den Erfolg der Mesothorbestrahlung beim Mäusekrebs beschäftigt, und zwar besonders in Rücksicht auf die Frage, ob zwischen dem menschlichen Krebs und dem Mäusekrebs Verschiedenheiten gegenüber der Gammastrahlung bestehen.

Um wirklich exakte Vergleiche anstellen zu können, haben wir unter steter Berücksichtigung der an der hiesigen Frauenklinik unter Krönig für den menschlichen Krebs gewonnenen Erfahrungen unter Mithilfe des hiesigen Physikers Prof. Koenigsberger die angewandten Dosen genau berechnet²⁾ und dabei festgestellt, daß selbst Energiemengen, die um das Sechsfache höher liegen als diejenigen, mit denen beim menschlichen Brustkrebs weitgehende Rückbildung oder Heilung erzielt wurde, gar keinen Einfluß auf den Mäusekrebs zeigten. Wir haben ausführlich über diese Untersuchungen an anderer Stelle berichtet. Hier interessiert uns nur das negative Resultat.

Wir glauben im Gegensatz zu Lazarus und in Uebereinstimmung mit Wassermann behaupten zu können, daß der γ -Strahlung des Radiums und Mesothoriums gegenüber der Mäusekrebs so gut wie unempfindlich ist und daß er daher leider als experimentelles Vergleichsobjekt für die therapeutischen Maßnahmen mit dieser Strahlung am menschlichen Krebs ganz ausscheidet. Wir wollen hier nur kurz erwähnen, daß wir, ebenso wie Wassermann, Bestrahlungen von Emulsionen des Mäusekrebsmaterials in Ringerscher Lösung vorgenommen hatten, daß wir aber auch hier, und zwar im Gegensatz zu Wassermann, keinen sichtbaren Erfolg verzeichnen konnten, selbst nach Anwendung von Energiemengen, die den für den Menschen in Betracht kommenden Dosen gleichkommen. Die positiven Resultate von Wassermann sind vielleicht darauf zurückzuführen, daß er die Mesothorium tragenden Kapseln direkt in die Ringersche Lösung brachte. Dadurch sind natürlich ganz andere Verhältnisse geschaffen als bei der üblichen Bestrahlungsart, wie wir sie auch bei den Versuchen in vitro benutzten.

Wir möchten auch hier nicht in eine Diskussion der Theorie von Wassermann über die einseitige Schädigung der Genozentren durch die γ -Strahlen eintreten, da, wie wir an anderer Stelle auseinandersetzen, die Theorie noch zu wenig begründet ist, in Wirklichkeit vorläufig nichts anderes bewiesen ist, als daß eben Zellen, mit stärkerem Stoffwechsel der intramolekulären Erschütterung durch γ -Strahlung

leichter erliegen als andere. Welche chemischen Gruppen durch die γ -Strahlen in erster Linie getroffen werden, ist schwer zu sagen. Jedenfalls sind die zur Ernährung und zum Wachstum dienenden chemischen Vorgänge in den Gewebszellen nach Rubner so innig verknüpft, daß solche scharfen Trennungen, wie sie Wassermann hier zwischen den Nutrizeptoren und Genozentren durchführen will, ihre große Schwierigkeiten haben. Aber, selbst wenn sie in ähnlicher Weise, wie das von Ehrlich angenommen wird, bestehen, so möchten wir nur bemerken, daß die Behandlung von Wassermann, die Krebszellen seien¹⁾ nach dreistündiger Mesothorbestrahlung deswegen noch lebend, weil sie fähig sind, Methylenblau zu reduzieren, durch seine Versuche nicht genügend gestützt erscheint. Tatsächlich zeigen die Gasaustauschversuche mit überlebendem Gewebe, daß ein Verbrauch von O_2 ebenso bei zertrimmtem Zellenmaterial wie bei intakten lebenden Zellen stattfindet. Deshalb könnte man fast von einer vitalen Atmung sprechen und von einer nicht vitalen (Di Cristina). Vielleicht ist dies dieselbe Erscheinung, welche Battelli und Stern als „akzessorische Atmung“ bezeichnen und die sie sogar bei wässrigem Extrakt von Gewebe, durch Zentrifugierung von Zellen und Gewebsfragmenten befreit, beobachtet haben, selbst nach Fällung der Extrakte mit Azeton oder Alkohol. Andererseits ist es nicht ausgeschlossen, daß sich an dem verimpften bestrahlten Material noch Zellteilungen nach der Impfung abgespielt haben, ehe es dem Untergang verfiel [siehe die Versuche von Loeb²⁾ am erwärmten Geschwulstmaterial]. Ob dieser Untergang dann durch Schädigung der Nutrizeptoren oder Genozentren bedingt war, müßte einer weiteren Untersuchung unterliegen. Nur völliges Ausbleiben der Zellteilungen würde zugunsten der Wassermanschen Hypothese sprechen.

Die völlig negativen Resultate bei der Radium- und Mesothoriumbestrahlung verpflichteten uns um so mehr zu einer Prüfung der chemotherapeutischen Substanzen. Hier waren es vor allem die wichtigen Entdeckungen Wassermans, ferner die Beobachtungen von Neuberg, Caspari und Löhle, endlich diejenigen von Werner, welche zu weiteren Versuchen mit chemotherapeutischen Mitteln anregten. Zunächst wurden Stoffe benutzt, welche als aktivierend für die Wirkung der x-Strahlen in Betracht kommen konnten. Alle nach dieser Richtung hin angestellten Versuche, über die ebenfalls an anderer Stelle berichtet worden ist, insbesondere diejenigen mit fluoreszierenden Substanzen, sind negativ verlaufen. So blieb als letzter Versuch noch übrig, Substanzen zu finden, die, ohne die Körperzellen zu stark zu schädigen, doch eine genügende Schwächung der Vitalität der Krebszellen herbeiführten, so wie es Wassermann, Neuberg und seine Mitarbeiter etc. in ihren Versuchen festgestellt hatten. Allerdings verlangen derartige Versuche einen sehr großen Aufwand von Mitteln und Zeit, vor allem, wenn alle Tiere nachträglich nicht nur in bezug auf die Veränderungen im Tumor, sondern auch in den wichtigsten Organen (Leber, Niere, Lunge, Nebenniere, Milz) kontrolliert werden, wie es auch von unserer Seite geschah; denn es genügt natürlich nicht, eine Substanz an einer tumortragenden Maus zu prüfen, da einmal bei negativem Resultat die betreffende Substanz zufällig in einem inaktiven Zustand sich befinden könnte, andererseits bei positivem Ergebnis der Zufall, d. h. die spontane Rückbildung, oder ganz andere Momente unabhängig von der Wirkung des chemotherapeutischen Mittels eine Rolle mitgespielt haben konnten. Wie die nachfolgende Liste³⁾ zeigt, haben wir eine relativ große Zahl der verschiedenen Selenpräparate, ferner zur Kontrolle eine größere Zahl fluoreszierender Substanzen, dann die verschiedensten Schwermetalle, zum Teil in Form von Salzverbindungen, zum Teil in kolloidalem Zustande, endlich noch die Saponine, die Kalziumsalze, den Phosphor und auch einen Körper aus der Gruppe der radioaktiven Substanzen, nämlich Thorium-X, und zwar die verschiedenen Körper in den verschiedensten Konzentrationen, bis zur tödlichen Dosis benutzt. Für alle Versuche wurde, wenn irgend möglich, eine größere Zahl von Tumormäusen, mindestens aber zwei, zur histologischen Untersuchung verwandt.

Die Präparate selbst verdanken wir zum großen Teil der Freundlichkeit des Herrn Geheimrat Gattermann sowie des Herrn Professor Fromm; ein anderer Teil wurde uns von der Auergesellschaft in Berlin und der Firma Heyden zu Versuchszwecken in entgegenkommender Weise überlassen.

¹⁾ D. m. W. 14. März 1914. — ²⁾ Virch. Arch. 172, Amer. Med. Vol. 10, B. kl. W. 1906 Nr. 24, Zbl. f. Bakt. 56. — ³⁾ Die in Klammern beigefügten Zahlen geben an, wieviel von den für die einzelnen Reihen verwandten Mäuse in der oben angegebenen Weise histologisch durchuntersucht und als Belegpräparate zurückbehalten worden sind. Die Zahl der überhaupt verwandten Mäuse ist viel größer.

¹⁾ Zieglers Beitr. 59. H. 3. — ²⁾ Vgl. D. m. W. 1914 Nr. 15—16.

1. Selenphenol (5 Mäuse) — Selenazol (12 Mäuse) — Selencyanid (4 Mäuse) — Benzilseleninsäure (6 Mäuse) — Benzilseleninsäurenatrium (4 Mäuse) — Tribenzilselenoniumnitrat (9 Mäuse) — Phenylbenzoselenazol (4 Mäuse) — Athylendibenzilselenid (2 Mäuse) — Benzildiselenid (2 Mäuse) — Nitrobenzylselencyanid (2 Mäuse) — Ölölum lini seleniatum (2 Mäuse) — Eosin-selen nach Wassermann (12 Mäuse) — Eosin-selen nach Prof. Fromm (6 verschiedene Präparate) (18 Mäuse).

2. Fluorescein (14 Mäuse) — Fluoresceinnatrium — Uranin (5 Mäuse) — Tetrabromfluorescein = Eosin (6 Mäuse) — Tetraiodfluorescein = Eritrosin (8 Mäuse) — Tetrachlorurtetraiodfluorescein = Rose bengale (4 Mäuse) — Eosin-chlor-Kalium (3 Mäuse) — Eosin-rhodan-Kalium (3 Mäuse).

3. Platinchlorid (2 Mäuse) — Goldchlorid (2 Mäuse) — Silberazetat (2 Mäuse) — Quecksilberchlorid (2 Mäuse) — Natriumplatinchlorid (2 Mäuse) — Ueberosmiumsäure (4 Mäuse) — Wismut colloidal (7 Mäuse) — Thoriumhydroxid (nitratthaltig) colloidal (5 Mäuse) — Thoriumhydroxid (chloridhaltig) colloidal (4 Mäuse).

4. Saponin Guajac (9 Mäuse) — Saponin (Quillaier) (2 Mäuse) — Digitonin (Merck) (4 Mäuse).

5. Chlorcalcium (6 Mäuse) — Calcium biphosphoricum acidum (6 Mäuse).

6. Thorium-X (6 Mäuse).

7. Fluorbenzol (4 Mäuse).

8. Phosphor (8 Mäuse).

Was nun die Resultate anbetrifft, so können diese in den Satz zusammengefaßt werden, daß sie sämtlich negativ verlaufen sind. Unsere Beobachtungen stimmen also durchaus mit denjenigen Resultaten überein, welche die Forscher am Imperial Cancer Research Laboratory in London sowie Walker, Uhlenhuth u. a. erhalten haben, und stehen in Widerspruch mit den von den oben genannten Autoren gemachten Angaben. Allerdings müssen wir betonen, daß wir noch keine Gelegenheit gehabt haben, die Originalpräparate Neubergs, die er uns freundlichst in Aussicht gestellt hat, zu prüfen, und unsere Angaben beziehen sich daher nur auf die oben genannten Substanzen. Der Widerspruch mit den Angaben Wassermanns läßt sich vielleicht dahin aufklären, daß, wie Wassermann selbst angibt, unter seinen Präparaten immer nur wenige waren, die sich als wirksam erwiesen, während sich das gleiche Präparat an anderen Tieren aus unaufgeklärten Gründen als unwirksam erwies. Das könnte sehr wohl in der labilen Beschaffenheit der Präparate begründet sein. Freilich haben wir uns bemüht, von unseren Chemikern ganz die gleichen Präparate zu erhalten, wie sie von Wassermann angegeben worden sind; aber das beweist natürlich nicht, daß nun die Präparate gleich wirksam sein müssen. Aber wenn unter den zahlreichen von uns nachgeprüften Körpern kein einziger sich als wirksam erwies, obwohl wir gerade die Selen- und Eosin-Gruppe mannigfach variierten, so gibt das natürlich zu denken, und man wird nach weiteren Erklärungen für die wechselnden Resultate Wassermanns und für die Widersprüche zwischen seinen und unseren Ergebnissen suchen müssen. Ohne irgendwie in Abrede stellen zu wollen, daß unter den Präparaten Wassermanns wirksame Körper gewesen sind, deren Wirkung allerdings vorläufig noch nicht aus ihrem chemischen Aufbau genügend erklärt werden kann, muß man doch auch die Methoden der Einverleibung mit ihren Folgen berücksichtigen. Gewiß kann der Einwand gemacht werden, wie das auch von Keysser gegenüber Uhlenhuth und Contamin geschehen ist, daß wir die Dosierung und Technik der Einspritzungen nicht genügend beherrscht hätten. Allerdings glaubten wir im Laufe der sehr ausgedehnten Untersuchungsreihe schließlich eine genügende Übung erreicht zu haben, müssen aber natürlich zugeben, daß besonders in Rücksicht auf die vielleicht nicht ganz zutreffende Herstellung der Selen- und Eosin-Präparate unseren negativen Ergebnissen, ebensowenig wie jenen von Uhlenhuth, Contamin, Leboeuf und Thoma, eine entscheidende Rolle zukommt.

Indessen gewinnen doch alle diese negativen Resultate, auch die von uns gewonnenen, ein ganz anderes Gesicht, wenn man die neueste Publikation des Mitarbeiters von Wassermann, nämlich von Keysser, berücksichtigt. Diese kam erst, nachdem wir bereits in der hiesigen Medizinischen Gesellschaft über unsere negativen Resultate berichtet hatten, in unsere Hände. Sie bestätigt durchaus, daß selbst bei genauester Innehaltung der Technik und bei An-

wendung der als wirksam erklärten Präparate eine Beeinflussung der in den inneren Organen liegenden Geschwülste oder kleinen Hauttumoren niemals zustandekommt, sondern nur an den größeren, im Zentrum bereits nekrotisierten Hauttumoren beobachtet wird. Wenn man nun aber bedenkt, wie leicht bei der angewandten Technik die Hauttumoren einem Trauma ausgesetzt werden, auch das wiederholte Betasten der Tumoren zur Prüfung ihrer Zu- und Abnahme einen schädigenden Einfluß auf die Geschwülste haben muß, so erklärt sich leicht, daß in einem gewissen Prozentsatz der Fälle, wenn die Einspritzungen nicht bei ganz kleinen Hauttumoren vorgenommen werden und ein Abtasten der Geschwülste ganz unterbleibt, spontane Erweichungen und Rückbildungen häufiger sind als bei Hauttumoren, die ruhig ihrem Schicksal überlassen bleiben. Wir haben, da sich leichte Traumen an den Geschwülsten nicht ganz vermeiden lassen, ebenfalls makroskopisch erkennbare Rückbildungen gesehen; aber die genaue histologische Untersuchung der Randpartien der Geschwulst zeigte immer wieder, daß bald hier, bald dort noch frisches, mit Kernteilungsfiguren versehenes Geschwulstgewebe vorhanden war, also eine echte chemotherapeutische Beeinflussung, die alle Geschwulstzellen gleichzeitig treffen mußte, nicht vorlag.

Wir kommen daher, und zwar gerade in Hinsicht auf die neueste Publikation von Keysser, auf Grund unserer eigenen Versuche zu der Anschauung, daß eine einigermaßen sichere und gleichmäßige chemotherapeutische Beeinflussung des Mäusekrebses noch nicht gefunden und daß die bisherigen widersprechenden Resultate bzw. die positiven Befunde, wenn auch nicht ausschließlich, so doch im wesentlichen auf akzidentelle Vorgänge bzw. traumatische Beeinflussungen der Geschwülste zurückzuführen sind, so daß man nicht wissen kann, ob nicht die chemische Wirkung nur eine unterstützende, aber keine führende Rolle spielte. Wir sind der Ueberzeugung, daß die betreffenden Substanzen in den spontan oder traumatisch nekrotischen Geschwulstmassen, wie in anderen nekrotischen Geweben relativ leicht absorbiert werden, wie es ja länger bekannt ist, daß nekrotisches Gewebe sich leicht mit allen möglichen Farbstoffen (Gallenfarbstoff, Blutfarbstoff), so natürlich auch mit dem Eosin sättigt (siehe auch die Befunde von Loehle). Nicht das lebende, sondern das bereits tote Gewebe ist eosinaffin. Ist aber einmal eine dieser chemischen Substanzen in den nekrotischen Teilen der Geschwulst absorbiert, so ruft dieses Depot eine reaktive Hyperämisierung in der erhaltenen Randzone lebenden Geschwulstgewebes hervor und erleichtert damit die zentrale Verflüssigung, bedingt dadurch in selteneren Fällen wohl auch Zertrümmerung und Untergang des lebenden Geschwulstmateriels selbst. Unsere oben angeführte Beobachtung, daß wir stets in der Randzone noch erhaltene Zellen fanden, spricht für diese obige Annahme. Allerdings wird man hervorheben können, daß auch bei sorgfältiger Vermeidung des Traumas Rückbildungen zu beobachten waren. Aber wir wissen, wie häufig spontane Nekrosen in den Geschwülsten auftreten. Damit sind dieselben Bedingungen gegeben wie bei der traumatisch erzeugten Nekrose. Aber die Verflüssigung des Tumors bedeutet absolut keine Heilung. Nur in 1—2 %, später in 6—8 % konnte Keysser überhaupt Heilungen erzielen. Mit der Erweichung begünstigt man natürlich die Autoimmunisation. An solche muß man, wie Bashford besonders hervorhebt, immer denken, und positive Ergebnisse würden nur dann einen größeren Wert besitzen, wenn neben den Versuchstieren ebensoviel tumortragende Mäuse mit sonstwie erzeugter Erweichung ohne Einspritzungen genau beobachtet und der Prozentsatz der Rückbildungen festgestellt worden wäre. Jedenfalls gibt es zu denken, daß Bashford unter 100 zu verschiedenen Zeiten kultivierten Karzinomstämmen nur zwei gefunden hat, die sich als frei von Autoimmunisation erwiesen.

Wenn wir somit leider die zu so großen Hoffnungen berechtigenden Versuche von Wassermann weder durch unsere eigenen, noch durch andere Versuche in eindeutiger Weise bestätigt sehen, was, wie wir noch einmal hervorheben möchten, an dem labilen Charakter der chemischen Substanzen liegen könnte, so müssen wir doch Wassermann dankbar dafür

sein, daß er als Erster einen systematischen Weg zur experimentellen chemotherapeutischen Beeinflussung des Krebses gewiesen hat, und die Frage bleibt nach wie vor, ob es nicht doch Substanzen gibt, die mit größerer Sicherheit elektiv auf die jedesmal in Betracht kommenden Krebszellen einwirken. Entweder müßte es eine Substanz sein, die alle Zellen mit lebhaftem Stoffwechsel beeinflusst, ähnlich wie die strahlende Energie — dann aber liegt die Gefahr der Schädigung anderer Organe wieder sehr nahe —, oder aber es müßte eine Substanz sein, die nur die betreffenden Krebszellen beeinflusst. Eine solche Substanz zu finden, erscheint sehr schwierig, da man natürlich in erster Linie an eine funktionelle Bindung durch die Krebszellen denken kann, die Krebszellen aber gerade in ihrer spezifischen Funktion geschädigt sind. Immerhin zeigen sie noch häufig Anklänge an diese Funktion. Solange wir uns noch im Stadium der rohen Empirie befinden, wird man sich zunächst damit begnügen müssen festzustellen, ob und welche elektiv wirksamen Gifte für die einzelnen Körper und Organe gefunden werden können.

Im Verlauf unserer chemotherapeutischen Versuche über Mäusekrebs konnten wir wie andere Forscher konstatieren, daß einige der von uns gebrauchten Substanzen eine besondere Affinität für bestimmte Zellen bzw. für bestimmte Gewebe zeigen. Einstweilen wollen wir nur erwähnen, daß die parenterale Zufuhr von Tetrachloruretetrachlorfluorescein bei den Mäusen stets eigenartige Nekrosen des Lebergewebes hervorrief, die parenterale Zufuhr von kolloidalem Wismut die Mäuse an einer schweren Nephritis zugrunde gehen ließ.

Da die Frage der Wismutvergiftung noch nicht einwandfrei gelöst ist, so wurden weitere Versuche mit der gleichen Lösung auch an Kaninchen vorgenommen. Hier zeigte sich ganz der gleiche Erfolg, indem das kolloidale Wismut eine elektive Schädigung der Nierenepithelien hervorrief. Nur bei sehr hohen Gaben traten auch Schädigungen in der Leber bzw. eine allgemein hämorrhagische Diathese auf. Die Vermutung von Neuberg, daß kolloidale Metallösungen nur schwer durch das Blut den Organen in genügender Menge zugeführt werden würden, trifft also nicht zu; denn in zahlreichen Wiederholungen fand sich stets das gleiche Bild. Durch Benutzung der für die Herstellung der kolloidalen Lösung verwandten Eiweißkörper (Schuttkolloide) ohne Wismut konnten keine Nierenveränderungen erzeugt werden. Also lag eine elektive Wirkung des Wismuts vor. Diese Nierenveränderungen treten in ganz kurzer Zeit nach der intravenösen Injektion auf und gehen in wenigen Stunden, je nach der angewandten Dosis, in das Bild einer mehr oder weniger ausgedehnten Nekrose der Epithelien über. Das Auffallende ist nun, daß nur die Epithelien der Hauptstücke, und zwar bei geringen Dosen nur die des dritten und vierten Abschnittes nach Suzuki, bei stärkeren Dosen alle Abschnitte getroffen werden, während alle übrigen Teile des Kanälchensystems von diesen schweren Schädigungen, insbesondere der Nekrose, frei bleiben. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß hier eine elektive Wirkung einer kolloidalen Metalllösung auf eine einzige Zellart zustande gekommen ist. Ob damit eine Aussicht gewonnen ist, auch andere Zellarten, die nicht sekretorischen Charakter tragen, spezifisch zu beeinflussen, muß dahingestellt bleiben. Die Versuche sind auch für die Frage der Vergiftung durch Bismutum subnitricum wichtig. Man unterscheidet bekanntlich die Nitritvergiftungen einerseits und die Metallvergiftungen andererseits. Bei letzteren sind aber bis jetzt nur chronische oder subakute Vergiftungsfälle bekannt. Die Tierversuche älterer Autoren sind absolut nicht einwandfrei, wegen der Verunreinigungen des Materials und der falschen Anwendungsmethoden. Die vorliegenden Versuche zeigen zum erstenmal die Wirkung der akuten Metallvergiftung, die in der Regel auf die Nieren beschränkt zu sein pflegt, bei höheren Dosen aber auch typische Veränderungen der Leber und der hämatopoëtischen Organe hervorruft. Da auch Krämpfe bei den Tieren beobachtet worden sind, so wird das Zentralnervensystem noch genauer untersucht werden müssen. Die Ähnlichkeit mit Uran- und Quecksilbervergiftungen fällt in die Augen. Der eigenartigste Befund ist aber eine schon sehr früh, d. h. schon am zweiten Tage, bemerkbar werdende Reizung des ganzen hämatopoëtischen Gewebes. v. Hansemann hat bei den Gewebsversuchen Wassermanns auf eine lymphoide Schwellung der Milz hingewiesen. Bei den vorliegenden Versuchen handelt es sich aber um eine leukämieartige Veränderung des Blutes mit auffallend starken Wucherungen der adventitiellen myeloischen Zellkomplexe, besonders in den Nieren, aber auch in der Leber und Milz. Das frühe Einsetzen dieser Veränderungen spricht durchaus dagegen, daß es sich um eine kompensatorische Wucherung infolge einer Erythrozyten- oder Leukozyten-Zerstörung handelt, sondern vielmehr für eine direkte Reizung des myeloischen Gewebes bis zur Bildung leukämieartiger Blutveränderungen.

Das Wismut rückt damit in die Gruppe jener Substanzen, die in

ihrer stimulierenden Wirkung auf den hämatopoëtischen Apparat schon längere Zeit bekannt sind. Es ist hier nicht der Ort, diese Frage eingehender zu behandeln; aber wir dürfen wohl darauf hinweisen, daß bei den experimentell gesetzten perniziösen Anämien durch Meyer und Heineke, Domarus u. a. ganz ähnliche Blutbildungsherde in den verschiedensten Organen beobachtet worden sind. Während aber die betreffenden Autoren ausdrücklich hervorheben, daß solche Blutbildungsherde nur bei chronischen Vergiftungen beobachtet werden, konnten Isaac und Möckel bei Saponinvergiftung schon sehr früh in den ganz akuten Stadien der Vergiftung proliferative Vorgänge in den blutbildenden Geweben beobachten. Ueber ähnliche, direkt stimulierende Wirkung auf den leukopoëtischen Apparat berichtet auch Selling bei Anwendung des Benzols. Auch Pappenheim, der die Versuche von Selling nachprüfte, ist geneigt, diesem bei Anwendung kleinerer Dosen eine direkte Reizwirkung auf das myeloische Gewebe zuzuschreiben. Was bei den Wismutversuchen besonders überraschte, war der Umstand, daß bereits innerhalb von 36 Stunden die Aktivierung des myeloischen Gewebes in der Leber und Milz nachweisbar war und daß in wenigen Tagen die Niere das Bild wie bei einer Leukämie darbieten konnte. Hier muß man wohl zweifellos eine aktive Reizung annehmen, da eine kompensatorische Wucherung in dieser Zeit und diesem Umfange, vor allem nach den Aderlaßversuchen von Morawitz, nicht annehmbar ist. Es sei nur kurz erwähnt, daß die ganzen Wucherungsvorgänge mit Megakaryozytenbildung etc. innerhalb der Nieren sich nur im venösen System abspielen, nicht aber im arteriellen, sodaß, wo die Glomeruli als ein dichtes Filter wirken mußten, eine Einschwemmung jener Zellen aus dem Knochenmark ganz ausgeschlossen und eine autochthone Entstehung jener Zellen absolut sichergestellt ist. Auf die Veränderungen in den Nieren und in den anderen Organen werden wir an anderer Stelle zurückkommen.

So unbefriedigend die oben mitgeteilten Untersuchungen über die chemotherapeutische Beeinflussung der Mäusekrebs gerade auch in Hinsicht auf ähnliche Versuche beim menschlichen Karzinom sind, so haben sie doch andererseits interessante Beziehungen der eingeführten chemischen Substanzen zu ganz bestimmten Zellgruppen, insbesondere der sekretorischen Apparate und des Blutbildungsapparates, erkennen lassen, wie das in ähnlicher Weise für die Saponine, das Benzol und seine Derivate von früheren Autoren (Isaac und Möckel, Selling, Pappenheim) festgestellt wurde, und zwar handelt es sich nicht nur um schädigende, sondern, was den Blutbildungsapparat anbetrifft, auch um direkt stimulierende Wirkungen, die mit den stimulierenden Wirkungen der Röntgenstrahlung in Parallele zu setzen sind.

Freilich ist durch die Erkenntnis solcher morphologisch nachweisbarer spezifischer Beziehungen zwischen chemisch genau bekannten Körpern und zellulären Elementen noch nicht viel für die chemotherapeutische Beeinflussung gerade der Krebszellen gewonnen. Wissen wir doch bis heute noch nicht einmal mit Sicherheit, ob es sich bei der schädigenden Speicherung oder Sekretion der hier in Betracht kommenden Gifte durch die Leber- und Nierenzellen um ein mehr physikalisches oder chemisches Problem handelt. Wieviel schwieriger muß es sein, für die Krebszellen, deren Chemismus, Funktion etc. uns noch so unbekannt ist, die Verteilungs- und Wirkungsgesetze irgend einer chemischen Substanz in diesem komplizierten mehrphasigen System so weit zu beurteilen, daß man daraufhin eine rationelle Chemotherapie aufbauen könnte. Um so größer ist die Verpflichtung, jede experimentell gefundene Tatsache nach allen Richtungen hin zu prüfen und zu neuen, vielleicht fruchtbringenderen Versuchen zu verwerten.

Schluß. 1. In Uebereinstimmung mit v. Wassermann haben wir feststellen können, daß der Mammakrebs der Mäuse gegen γ -Strahlung um so viel widerstandsfähiger ist als der menschliche Krebs, daß er für experimentelle vergleichende Prüfungen zurzeit nicht in Betracht kommt. Auch Bestrahlungen von Tumorbrei in Ringerlösung haben trotz Anwendung stärkster Dosen nur negative Resultate ergeben.

2. Die chemotherapeutischen Versuche mit Selenverbindungen und zahlreichen anderen in der Literatur empfohlenen Präparaten haben in keinem Fall ein eindeutiges positives Resultat ergeben. Die erfolgreichen Versuche anderer Forscher sind entweder in vorläufig nicht nachweisbaren Differenzen in dem Aufbau der sonst gleichartig hergestellten chemischen Präparate oder in besonderen Verhältnissen der Tumoren (frühzeitige Nekrose, Einfluß des Traumas, Autoimmunisation etc.) begründet.

3. In Verfolg der von v. Wassermann inaugurierten Chemotherapie des Mäusekrebses sind auch wir auf spezifisch wirkende Zellgifte gestoßen, unter denen besonders das kolloidale Wismut als Nierengift bzw. direktes Reizmittel für das hämatopoëtische Gewebe genannt sei.
