

Untersuchungen über die Beziehung zwischen einigen endemischen Krankheiten, Blasenkrebs und Pyridoxinmangel

Von

G. A. Abdel-Tawab*, M. H. Abdel-Daim und S. M. El-Zoghby
Cancer Research Unit, Medical Research Institute, Alexandria, U.A.R.

(Eingegangen am 25. Mai 1970)

Studies on the Interrelations Between Some Endemic Diseases, Pyridoxine Deficiency and Bladder Cancer

A review, with some apparently new interpretations, is given to emphasize the role of infection with some parasites and other diseases common in the rural areas in the genesis of urinary bladder cancer, especially that which is associated with vesical bilharziasis.

The importance of some of these parasites and diseases is discussed in view of the possible mechanisms by which they induce an "abnormal" tryptophan metabolism in the human host. This abnormal metabolism is interpreted in terms of induced alterations of the vitamin B₆-dependent enzymatic reactions along the kynurenine pathway, which result from functional B₆ deficiency. Therefore, some carcinogenic tryptophan metabolites accumulate in urine. However, the increased excretion of these metabolites need not be due to *Schistosoma haematobium* infection. It could be encountered in the early stages of *S. mansoni* infection as well as in cases infected with some intestinal helminthiases. Moreover, the antimony-containing anti-schistosomal drugs could produce similar effects on tryptophan metabolism.

It is noteworthy that the functional inactivation of vitamin B₆ encountered in most of the above mentioned diseases could not be completely overcome by supplements of big amounts of vitamin B₆.

The role of vesical bilharziasis is discussed as a promoting or co-carcinogenic agent that leads to the high incidence of this category of bladder cancer.

* In den Jahren 1956 bis 1959 hatte ich die ehrenvolle Gelegenheit, bei Herrn Prof. Dr. *Engelbert Broda* zu studieren. Seine Art, wissenschaftliche Probleme in Angriff zu nehmen, war für meine Untersuchungen über eines der großen Probleme meiner Heimat, den Blasenkrebs, richtunggebend. Die vorliegende Arbeit, ein Überblick über meine Forschungen auf diesem Gebiet, ist Herrn Professor *Broda* zu seinem 60. Geburtstag als Zeichen aufrichtiger Verehrung gewidmet.

Die Bedeutung parasitärer Infektionen, insbesondere der Bilharziose, sowie anderer in der Landbevölkerung verbreiteter Krankheiten für die Entstehung des Harnblasenkrebses wird in einer Übersicht dargestellt und zum Teil neu interpretiert.

Einige parasitäre und andere Erkrankungen rufen im menschlichen Organismus einen „abnormalen“ Tryptophanstoffwechsel hervor. Dieses Phänomen wird so gedeutet, daß es zunächst zu einem funktionellen Vitamin-B₆-Mangel kommt, durch den pyridoxalphosphat-abhängige enzymatische Reaktionen des Tryptophan—Kynurenin-Stoffwechsels beeinträchtigt werden. Infolgedessen können einige carcinogene Tryptophanmetaboliten im Harn in vermehrter Menge auftreten. Zu einer erhöhten Ausscheidung solcher Stoffwechselprodukte führt nicht unbedingt eine Ansteckung mit *Schistosoma haematobium*; man findet sie vielmehr in den Frühstadien der *S. mansoni*-Infektion sowie bei manchen Patienten mit anderen intestinalen Wurmerkrankungen. Auch antimonhaltige antischistosomale Arzneimittel können auf den Tryptophanstoffwechsel in ähnlicher Weise wirken.

Es ist bemerkenswert, daß der funktionelle Vitamin-B₆-Mangel, dem man bei den obenerwähnten Erkrankungen zumeist begegnet, durch Verabreichung großer Mengen von Vitamin B₆ nicht vollständig behoben werden kann.

Die Rolle der Blasenbilharziose als eines co-carcinogenen Agens wird diskutiert.

1. Der Zusammenhang zwischen Blasenkarzinom und Parasiten der Gattung *Bilharzia*

Die Bilharziose ist eine durch Infektion mit Würmern der Gattung *Schistosoma* (*Bilharzia*) hervorgerufene Erkrankung. In verseuchten Gegenden im Wasser vorhandene Cercarien, freischwimmende Schwanzlarven dieser Würmer, können die Haut des Menschen durchdringen und im Falle von *Schistosoma haematobium* zur Harnblase, im Falle von *Schistosoma mansoni* zum Mastdarm wandern. In der Harnblase scheiden die reifen Würmer von *S. haematobium* Eier aus, die in den Harn gelangen; sie verursachen Harnblutung und Fibrose. Zwischenwirt ist eine Schnecke; diese wird von den Miracidien, frei beweglichen Flimmerlarven, die aus den im Harn infizierter Personen befindlichen Eiern hervorgehen, angesteckt.

Die Verseuchung mit *Bilharzia* ist weit verbreitet und von großer Bedeutung. Man schätzt, daß in der ganzen Welt gegenwärtig mehr als 150 Millionen Menschen, vor allem in Ägypten und anderen ostmediterranen und afrikanischen Gegenden, in China, Japan, auf den Philippinen und Celebes und in Teilen von Südamerika an Bilharziose leiden¹. Es ist allgemein anerkannt, daß zwischen Blasenbilharziose und Blasenkrebs

¹ J. Clemmesen, Symposium on Cancer of the Urinary Bladder, S. Karger, Basel, 1963.

ein Zusammenhang besteht¹; eine kausale Erklärung steht jedoch noch aus.

Die in Ägypten in Zusammenhang mit Bilharziose auftretenden Blasen Tumoren sind gewöhnlich Plattenepithelcarcinome, die sich in größerer Entfernung von den Harnleitern bilden, die meisten Blasen Tumoren in Europa hingegen differenzierte oder anaplastische Übergangsepithelcarcinome, häufig im Bereich des Trigonums oder in Ureternähe².

Für ein Verständnis der verschiedenen Arten von Blasenkrebs und der Beziehungen zwischen Bilharziose und Carcinogenese ist es wichtig, die in verschiedenen Teilen der Welt vorherrschenden ätiologischen Faktoren miteinander zu vergleichen.

2. Untersuchungen über die Ätiologie des Blasen carcinoms in bilharziafreien Ländern

Die Harnblasencarcinome der mit der Produktion von 2-Naphthylamin, Benzidin und 4-Aminodiphenyl befaßten Personen unterscheiden sich in pathologischer und pathogenetischer Hinsicht nicht von den in der übrigen Bevölkerung auftretenden Blasen Tumoren; es ist nur die Häufigkeit des Krankheitsbefalls bei Menschen, die mit solchen Chemikalien arbeiten, bedeutend größer. Wenn der berufsbedingte Blasenkrebs dadurch zustande kommt, daß 2-Aminophenole oder Arylhydroxylamin derivate der ursprünglichen Amine in den Harn geraten, könnte der Blasenkrebs der übrigen Personen, die — soweit man weiß — carcinogenen aromatischen Aminen nicht ausgesetzt waren, auf jene 2-Aminophenole, die bei der biochemischen Umwandlung von Tryptophan über Kynurenin in Nicotinsäure als Zwischenprodukte auftreten, zurückzuführen sein²⁻⁷.

Sieben Metaboliten der Aminosäure Tryptophan und andere stickstoffhaltige aromatische Verbindungen wurden auf carcinogene Eigenschaften geprüft, indem sie, Cholesterin zugemischt, zu Preßlingen verarbeitet und diese operativ in die Harnblase von Mäusen implantiert wurden⁵⁻⁷. Preßlinge, die den 8-Methyläther der Xanthurensäure, Xanthurensäure, 3-Hydroxy-L-kynurenin und 3-Hydroxy-anthranilsäure — Stoffwechselprodukte des Tryptophans — sowie N-Hydroxy-2-acetylaminofluoren, N-Acetyl-2-naphthylhydroxylamin und 2-Naphthylhydroxylamin enthielten, riefen eine statistisch größere Anzahl von Blasen carcinomen hervor als Preßlinge, die aus reinem Cholesterin bestanden. Cholesterinpreßlinge mit Zusatz von 4.8-Chinolindiol, Kynurensäure, 8-Hydroxychinolin-N-oxid, 2.8-Chinolindiol,

² E. Boyland, in: The Biochemistry of Bladder Cancer (hrsg. von D. A. Karnofsky), Charles C. Thomas, Springfield (Ill.), 1963.

³ E. Boyland, Acta Unio Intern. Cancr. **18**, 545 (1962).

⁴ J. M. Price und R. R. Brown, Acta Unio Internat. Cancr. [Louvain] **18**, 684 (1962).

⁵ G. T. Bryan, R. R. Brown und J. M. Price, Cancer Res. **24**, 596 (1964).

⁶ G. T. Bryan, C. R. Morris und R. R. Brown, Cancer Res. **25**, 1432 (1965).

⁷ G. T. Bryan, C. R. Morris und P. D. Springberg, Abstr. 9th Internat. Cancer Congr., Tokyo, SO221 (1966).

2,6-Chinolindiol, 2-Naphthylacetamid, 2-Nitronaphthalin und 2-Amino-1-naphthol-Hydrochlorid waren nicht signifikant wirksamer als die aus reinem Cholesterin hergestellten Preßlinge⁵.

Auf das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen Stoffwechselprodukten und Blasenkrebs deuten am klarsten jene Experimente hin, die gezeigt haben, daß Tryptophanmetaboliten auf die Harnblase der Maus ebenso carcinogen wirken wie industrielle Amine, von denen man weiß, daß sie beim Menschen Krebs erzeugen. Die so hervorgerufenen Tumoren waren einander in histologischer und klinischer Hinsicht gleich⁸. So fanden *Dunning*, *Curtis* und *Maun*⁹ bei Ratten, die mit DL-Tryptophan und 2-Acetylaminofluoren gefüttert worden waren, einen starken Befall mit Blasentumoren, während sich bei Tieren, denen kein Tryptophan verabreicht wurde, Geschwülste an anderen Stellen bildeten. *Dunning* und *Curtis*¹⁰ zeigten, daß Indol die gleiche Wirkung wie Tryptophan hat; *Boylard*, *Harris* und *Horning*¹¹ bestätigten diese Beobachtungen: Sie konnten bei Ratten, deren Diät tryptophanreich war, mit 2-Acetylaminofluoren Blasen- und Leberkrebs hervorrufen, während sich weder mit 2-Naphthylamin noch mit Benzidin bei tryptophanreicher Ernährung Blasenkrebs erzeugen ließ; die kombinierte Behandlung mit Tryptophan und 2-Naphthylamin oder Benzidin induzierte allerdings einige Lebertumoren¹¹.

Die Erzeugung von Blasenkrebs bei der Maus durch Verabreichung von Tryptophanmetaboliten gewinnt zusätzliches Interesse, wenn man sie Berichten gegenüberstellt, denen zufolge bei Patienten mit spontanem Blasenkrebs^{4, 12-14} und bei Bilharziose-Kranken mit Blasentumoren^{15, 16} das Exkretionsmuster von Stoffwechselprodukten des Tryptophans verändert und bei Patienten mit Bilharzia-Blasenkrebs^{17, 18} die Ausscheidung der 3-Hydroxyanthranilsäure erhöht ist. Patienten mit Industriekrebs scheiden normale Mengen dieser Metaboliten aus⁴. Wäre der erhöhte Spiegel der Tryptophanmetaboliten im Harn von Patienten mit spontanen Blasentumoren^{4, 13, 19, 20} eine Folge der Erkrankung, sollte man erwarten, daß

⁸ *J. M. Price*, Brit. med. J. **1**, 1432 (1965).

⁹ *W. F. Dunning*, *M. R. Curtis* und *M. E. Maun*, Cancer Res. **10**, 454 (1950).

¹⁰ *W. F. Dunning* und *M. R. Curtis*, Proc. Soc. Exper. Biol. **99**, 91 (1958).

¹¹ *E. Boyland*, *J. Harris* und *E. S. Horning*, Brit. J. Cancer **8**, 647 (1954).

¹² *R. R. Brown*, *J. M. Price*, *E. J. Satter* und *J. B. Wear*, Acta Unio Internat. Cancr. **16**, 229 (1960).

¹³ *R. R. Brown*, *J. M. Price* und *J. B. Wear*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. **2**, 7 (1955).

¹⁴ *J. M. Price*, *J. B. Wear*, *R. R. Brown*, *E. J. Satter* und *C. Olson*, J. Urol. **83**, 376 (1960).

¹⁵ *G. A. Abdel-Tawab*, *E. K. Ibrahim*, *A. El-Masri*, *M. Al-Ghorab* und *N. Makhyoum*, Invest. Urol. **5**, 591 (1968).

¹⁶ *G. A. Abdel-Tawab*, *F. S. Kelada*, *N. L. Kelada*, *M. H. Abdel-Daim* und *N. Makhyoum*, Internat. J. Cancer **1**, 377 (1966).

¹⁷ *M. A. M. Abul-Fadl* und *A. S. Khalafallah*, Brit. J. Cancer **15**, 479 (1961).

¹⁸ *A. S. Khalafallah* und *M. A. M. Abul-Fadl*, Brit. J. Cancer **18**, 592 (1964).

¹⁹ *E. Boyland* und *D. C. Williams*, Biochem. J. **64**, 578 (1956).

²⁰ *D. M. Larson*, *H. R. Gutmann* und *C. C. Irving*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. **4**, 3 (1963).

Patienten mit klinisch und histologisch ähnlichem Industriekrebs die gleichen Metaboliten in vergleichbar großen Mengen ausscheiden; dies war jedoch nicht der Fall⁴.

Die meisten Patienten mit einer der beiden Arten von Blasenkarzinom wurden nach operativer Entfernung der Tumoren neuerlich untersucht; man darf annehmen, daß sie zur Zeit der Untersuchung frei von Krebsgewebe waren⁴. Die Patienten mit spontanen Tumoren waren, soweit man weiß, exogenen Aminen, wie z. B. 2-Naphthylamin oder Benzidin, nicht ausgesetzt, während jene mit Berufskrebs mit Chemikalien dieser Art zu tun hatten. Die Beobachtung, daß nur die Patienten mit spontanen Tumoren aromatische Amine, die im endogenen Stoffwechsel des Tryptophans entstehen, in erhöhter Menge ausscheiden, deutet darauf hin, daß Metaboliten dieser essentiellen Aminosäure für die Entstehung der spontanen Blasen-tumoren eine kausale Bedeutung haben könnten. In die gleiche Richtung weist der Befund, daß die Katze, die nur selten — wenn überhaupt — von Blasenkrebs befallen wird^{21, 22}, keine größeren Mengen von Tryptophan-metaboliten im Harn ausscheidet, während der Mensch, die Ratte und der Hund, bei denen Blasen-tumoren spontan auftreten, diese Metaboliten in unschwer nachweisbaren Mengen ausscheiden^{23, 24}.

3. Untersuchungen über die Ätiologie des Bilharzia-Blasen-carcinoms

In Analogie zu den Studien über die Ätiologie des Blasenkarzinoms in bilharziosefreien Ländern untersuchten einige Autoren auch Bilharziose-Patienten mit Blasenkrebs auf das Ausscheidungsmuster von Tryptophan-metaboliten im Harn und fanden, daß sich dieses in mehrfacher Hinsicht von dem gesunder Vergleichspersonen unterscheidet^{17, 18}. Obgleich bei Patienten mit berufsbedingten Blasen-tumoren das Ausscheidungsmuster der Tryptophan-metaboliten dem der Kontrollprobanden qualitativ und quantitativ sehr ähnlich war, betonten diese Autoren nichtsdestoweniger, daß das Muster bei Bilharziose-Patienten mit Blasenkrebs dem für Berufskrebs in bilharziosefreien Ländern beschriebenen gleiche. Aus diesem Grund stellten wir in unserem Laboratorium weitere Untersuchungen an, um die Ausscheidung von Tryptophan-metaboliten bei Bilharziose mit jener bei Patienten mit berufsbedingten und spontanen Blasenkarzinomen zu vergleichen¹⁵. Alle untersuchten Personen erhielten 2 g L-Tryptophan als Standard-Belastungsdosis. Mehrere miteinander in Beziehung stehende Metaboliten des Tryptophan—Niazin-Stoffwechsels wurden gleichzeitig bestimmt, wobei analytische Methoden mit hoher Empfindlichkeit zur Anwendung kamen. Die in großer Zahl untersuchten Probanden waren nahezu gleichen Alters. Kontrollpersonen und Patienten wurden auf ihre Fähigkeit geprüft, die Tryptophan-Belastungsdosis mit und ohne zusätzlich oral verabreichtes

²¹ F. Bloom, „Pathology of the Dog and Cat“, Amer. Veterin. Publ. Inc., Evanston, 1954.

²² E. Cotchin, „Neoplasms of the Domesticated Mammals“, Review Series No. 4, Commonwealth Bureau of Animal Health, Gilbert & Co. Ltd., Lamport, England, 1956.

²³ R. R. Brown und J. M. Price, J. biol. Chem. **219**, 985 (1956).

²⁴ J. M. Price und R. R. Brown, „Metal-binding in Medicine“, Lippincott, Philadelphia, 1960.

Vitamin B₆ (120 mg) zu metabolisieren. Insgesamt zeigten die Ergebnisse, daß die Bilharziosekrebskranken im Vergleich zu den Kontrollen bedeutend mehr Kynurensäure, Acetylkynurenin, Kynurenin und 3-Hydroxykynurenin ausschieden. Wenn die Patienten Pyridoxin erhielten, verminderte sich der Unterschied zwischen ihrer Metabolit-Ekkretion und jener der Kontrollpersonen. Dies deutete darauf hin, daß die Patienten an funktionellem Pyridoxinmangel litten. Allerdings schieden von insgesamt 39 Patienten nur 20 die genannten Tryptophanmetaboliten in abnormer Menge aus; die restlichen 19 Personen schienen diese Aminosäure gleich gut wie die Kontrollen zu metabolisieren. Wenn carcinogene Stoffwechselprodukte des Tryptophans bei 50% der Patienten als Kausalfaktoren für die Entstehung von Blasenkrebs nach Bilharziose in Frage kommen, so müssen offenbar auch noch andere Faktoren für diese Art von Blasenkrebs verantwortlich sein^{4, 15}. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen an Bilharziose-Patienten mit Blasenkrebs stimmten weitgehend mit den Resultaten von Studien, die in den Vereinigten Staaten an Patienten mit spontanem Blasenkrebs angestellt worden sind, überein⁴.

4. Die Bedeutung einiger Parasiten für die funktionelle Inaktivierung des Vitamins B₆

Das abnormale Ausscheidungsmuster der Tryptophanmetaboliten bei spontanem und bilharziabedingtem Blasenkrebs läßt sich zum Teil mit einem funktionellen Vitamin-B₆-Mangel erklären, da mehrere Enzyme des Kynurenin-Abbaues, wie z. B. Kynureninase, Transaminase und Chinolinsäure-decarboxylase, die phosphorylierte Form des von Vitamin B₆ abgeleiteten Aldehyds zu ihrem Coenzym haben²⁵⁻²⁹. Ob eine Pyridoxindefizienz absolut, funktionell oder erblich ist, sie läßt sich durch gleichzeitige Bestimmung der im Harn ausgeschiedenen 4-Pyridoxinsäure, des Endprodukts des Vitamin-B₆-Abbaues, sowie der Tryptophanmetaboliten untersuchen. Voraussetzung ist allerdings, daß die Untersuchung nicht nur einen oder wenige Metaboliten des Tryptophan—Kynurenin-Stoffwechsels, sondern deren mehrere, die miteinander in Beziehung stehen und ein charakteristisches Ausscheidungsmuster liefern, umfaßt^{25, 26, 28}. Inwieweit auch die Vitamine B₁ und B₄ bei diesem Abbau eine Rolle spielen, ist nicht mit Sicherheit bekannt²⁶.

Der vorliegende Übersichtsartikel soll die Bedeutung parasitärer und anderer auf dem Lande verbreiteter Erkrankungen für die Auslösung eines funktionellen Pyridoxinmangels und für das vermehrte Auftreten endogener Blasenkarzinogene im Harn von Bilharziose-Patienten erörtern. Da sich der Überblick auf Untersuchungen über die Beziehung zwischen einigen endemischen Erkrankungen, Pyridoxinmangel und Blasenkrebs beschränken soll, wird kein Versuch unternommen, alle bekannten Beispiele für Störungen des Tryptophanmetabolismus anzuführen.

²⁵ P. Holtz und D. Palm, *Pharmacol. Rev.* **16**, 113 (1964).

²⁶ J. M. Price, R. R. Brown und N. Yess, *Adv. in Metab. Disorders* **2**, 159 (1965).

²⁷ R. R. Brown, N. Yess, J. M. Price, H. Linkswiler, P. Swan und L. V. Hanks, *J. Nutr.* **87**, 419 (1965).

²⁸ H. Linkswiler, *Amer. J. clin. Nutr.* **20**, 547 (1967).

²⁹ K. Kelsay, A. Baysal und H. Linkswiler, *J. Nutr.* **94**, 490 (1968).

Unsere Untersuchungen basieren auf der Beobachtung von *Dyer* und *Morris*³⁰, daß Ratten, deren normale Diät 2-Acetylaminofluoren oder 2-Diacetylaminofluoren enthielt, nach Verabreichung einer Tryptophan-Belastungsdosis Xanthurensäure, Kynurensäure, 3-Hydroxykynurenin-Derivate und Tryptophan in stark vermehrter Menge ausschieden; die Wirkung des 2-Acetylaminofluorens auf den Tryptophanmetabolismus ließ sich durch Pyridoxingabe aufheben. Die Störung des Tryptophanabbaues kommt also möglicherweise so zustande, daß Metaboliten des 2-Acetylaminofluorens sich mit Pyridoxalphosphat verbinden und dadurch einen funktionellen Pyridoxinmangel auslösen. Es ist bemerkenswert, daß Ratten bei Verfütterung von DL-Tryptophan und 2-Acetylaminofluoren mit großer Häufigkeit an Blasenkrebs erkranken, während sie ohne Tryptophanverabreichung Tumoren an anderen Stellen entwickeln^{9, 10}.

Es hat sich gezeigt, daß einige intestinale Wurmerkrankungen, zu denen Infektionen mit *Ascaris lumbricoides* und *Ancylostoma duodenale* gehören, im Organismus des Menschen einen funktionellen Pyridoxinmangel herbeiführen³¹. Obgleich sich adulte Würmer der Art *S. mansoni* normalerweise in den mesenterialen Blutgefäßen aufhalten, ist das Stoffwechsellmuster bei *Ascaris*- und *Ancylostoma*-Befall jenem ähnlich, das bei *S. mansoni*-Infektion beobachtet wird³². In seltsamem Gegensatz dazu scheint die Ansteckung mit *S. haematobium* nicht zu einem „abnormalen“ Tryptophanstoffwechsel zu führen^{16, 33}. Sofern bei einigen mit *S. haematobium* infizierten Patienten ein abweichender Tryptophanstoffwechsel festgestellt worden ist^{17, 18}, wurde er Ernährungseinflüssen^{16, 34–36} und einer vom *S. haematobium*-Befall unabhängigen funktionellen B₆-Defizienz³⁷ zugeschrieben.

Eine ähnliche Untersuchung wurde an Gruppen von Patienten, bei denen der Parasitenbefall mit klinischer Pellagra einherging, vor-

³⁰ *H. M. Dyer* und *H. P. Morris*, *J. Nat. Cancer Inst.* **26**, 315 (1961).

³¹ *G. A. Abdel-Tawab*, *A. A. Saad*, *E. K. Ibrahim*, *M. H. Moustafa*, *A. H. Mousa*, *A. F. Abdel-Wahab* und *W. Mousa*, *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.* **62**, 243 (1968).

³² *A. H. Mousa*, *A. F. Abdel-Wahab*, *W. Mousa*, *G. A. Abdel-Tawab*, *A. A. Saad* und *N. L. Kelada*, *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.* **61**, 640 (1967).

³³ *G. A. Abdel-Tawab*, *F. S. Kelada*, *A. Ghazal* und *H. Morcos*, *Alex. Med. J.* **13**, 229 (1967).

³⁴ *G. R. Trout*, *J. Gillman* und *M. D. Prates*, *South Afr. J. med. Sci.* **25**, 150 (1960).

³⁵ *G. R. Trout*, *J. Gillman* und *M. D. Prates*, *Acta Unio Intern. Cancr. [Louvain]* **18**, 575 (1962).

³⁶ *J. Gillman* und *M. D. Prates*, *Acta Unio Intern. Cancr.* **18**, 560 (1962).

³⁷ *M. H. Abdel-Daim*, *A. A. Konbar*, *F. S. Kelada* und *M. H. Moustafa*, *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, im Druck.

genommen^{16, 31, 18}. Die Schlußfolgerung war, daß die Pellagra wenigstens zum Teil auf einer Störung jener biochemischen Umsetzungen, durch welche die Nicotinsäure aus ihren Vorläufern entsteht, beruht. Die Abwesenheit klinischer Pellagra-Symptome bei der Mehrzahl der von Parasiten befallenen Patienten kann jedoch als Beweis dafür gelten, daß Pellagra nur dann klinisch manifest wird, wenn ihr ein schwerer B₆-Mangel vorausgeht. Das Fehlen klinischer Symptome ist wohl auf Ernährungsfaktoren und eine zu geringe Intensität und Dauer des Mangels zurückzuführen³¹. Es wurde auch festgestellt, daß Niacinmangel dazu führt, daß bei Patienten mit Pellagra die *NADPH*-abhängige Kynurenin-Hydroxylase wenigstens partiell gehemmt ist³⁸. Die Verabreichung zusätzlichen Niacins (120 mg) für die Dauer eines Monats reaktivierte jedoch dieses Enzym bei einem ausschließlich an Pellagra leidenden Patienten kaum. Die Ursache dafür ist noch unklar. Im Gegensatz dazu scheint die Niacin-Defizienz bei der mit Parasitenbefall einhergehenden Pellagra auf einer Störung des weiteren Abbaues von 3-Hydroxykynurenin zu Niacin zu beruhen. Ein Patient aus dieser Gruppe sprach klinisch und biochemisch auf die Verabreichung entsprechender Mengen von Niacin, B-Vitaminen und einer ausgewogenen Diät an. Nachdrücklich wurde darauf hingewiesen, daß der Rückgang der klinischen Pellagra-Symptome nicht bedeuten muß, daß ein Patient biochemisch geheilt ist; Rückfälle sind durchaus möglich³⁸.

Bei einer Untersuchung von Kindern mit bilharzieller Leberfibrose zeichnete sich im Ausscheidungsmuster der Tryptophanmetaboliten eine funktionelle Pyridoxin-Defizienz ab. Für diese wurde die *S. mansoni*-Infektion und nicht die Beeinträchtigung des Leberparenchyms verantwortlich gemacht³⁹. Bei einer ähnlichen Untersuchung von Kindern mit nichtbilharzieller Lebercirrhose hatte Verabreichung von Tryptophan einen nur geringen Effekt: die Metaboliten dieser Aminosäure wurden zum Großteil im Körper zurückgehalten. Der Unterschied im Ausscheidungsverhalten der Tryptophanmetaboliten bei den Kindern mit bilharzieller Fibrose und solchen mit nichtbilharzieller Cirrhose ist daher vermutlich im einen Falle auf die Bilharziose, im anderen auf eine gestörte Proteinsynthese zurückzuführen³⁹.

Bei der Untersuchung von Erwachsenen mit Leber- und Milz-bilharziose zeigten die im Harn ausgeschiedenen Tryptophanmetaboliten insofern ein ungewöhnliches Verhalten, als sich ihr Muster bei Tryptophanbelastung mit und ohne Pyridoxingabe nur kaum änderte³². Als

³⁸ M. H. Abdel-Daim, T. S. Kholief, A. A. Konbar und G. A. Abdel-Tawab, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. **64**, 454 (1970).

³⁹ G. A. Abdel-Tawab, T. S. Kholief, S. M. El-Sewedy, A. S. Abbassy, M. M. Zeitoun und E. A. Hassanein, Acta Paediat. Scand. **58**, 54 (1969).

Erklärung diente die Annahme, daß bei der hepato-lienalen Bilharziose die Parenchymschädigung verhältnismäßig weit fortgeschritten und die Leber daher nicht mehr imstande ist, jene Enzymproteine zu synthetisieren, denen der Metabolismus des Tryptophans auf dem Wege über Kynurenin obliegt.

Der Tryptophanabbau auf dem Wege über Kynurenin wurde auch bei kalorischer Eiweißunterernährung (Kwashiorkor) mit und ohne Dermato-se sowie bei Marasmus untersucht⁴⁰. Bei Patienten mit Marasmus fand man von allen untersuchten Metaboliten im Harn signifikant vermehrte Mengen. Bei Kwashiorkor hingegen wurden nicht regelmäßig alle Metaboliten in hohem Maße ausgeschieden; Kwashiorkor-Patienten mit Dermato-se sonderten von diesen Stoffwechselprodukten bedeutend größere Quantitäten als Patienten ohne Dermato-se ab. Die Zunahme der Menge einiger oder aller Metaboliten bei diesen Fällen von Eiweißunterernährung wurde mit einer renalen Funktionsstörung und/oder mangelhafter Verwertung im Gewebe erklärt. Der beobachtete Unterschied des Ausscheidungsmusters bei diesen Syndromen hängt wohl mit den variablen Faktoren zusammen, die den Spiegel der Aminosäuren im Serum und im Harn kontrollieren. Nach Tryptophanbelastung hingegen war die Retention der meisten Metaboliten bei Marasmus deutlich stärker als bei Kwashiorkor mit und ohne Dermato-se. Hinweise auf einen Mangel an Niacin und Pyridoxin fanden sich nur bei Fällen von Kwashiorkor mit Dermato-se; die Bedeutung dieser Befunde wurde diskutiert⁴⁰.

Da Kaliumantimonyltartrat (Brechweinstein) seit langem zur Behandlung der Bilharziose verwendet wird, interessierten wir uns für seinen Einfluß auf den über Kynurenin verlaufenden Abbau des Tryptophans und untersuchten daher das Ausscheidungsmuster der Tryptophanmetaboliten im Harn von Bilharziose-Patienten vor und nach Behandlung mit Brechweinstein. Um unterscheiden zu können, ob Veränderungen des Musters auf die ursprünglich vorhandenen Parasiten oder auf den Brechweinstein zurückgehen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt, a) solche die ausschließlich mit *S. haematobium* infiziert waren und b) Patienten mit mehrfachem Parasitenbefall^{41, 42}. Es wurde gefunden, daß der Brechweinstein auf die Vitamin-B₆-abhängigen Enzyme in beiden Patientengruppen eine qualitativ ähnliche Wirkung hatte. Der Einfluß des Arzneimittels äußerte sich deutlich in einer Hemmung der Chinolinsäuredecarboxylase. Bei Patienten, die nur mit *S. haematobium* infiziert waren, war auch das Kynurenin—Transaminase-System inhibiert. Diese Hemmung ließ sich beheben, indem man

⁴⁰ A. S. Abbassy, M. M. Zeitoun, E. A. Hassanein, G. A. Abdel-Tawab, T. S. Kholief und S. M. El-Sewedy, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. **64**, 148 (1970).

den Patienten vor der Behandlung mit Brechweinstein drei Wochen lang eine Zusatzdiät verabreichte^{41, 42}.

Es ist bemerkenswert, daß sich die funktionelle Störung des Vitamins B₆ bei den meisten der genannten Erkrankungen dadurch nicht vollständig beheben ließ, daß man gleichzeitig mit der Tryptophan-Belastungsdosis große Mengen von Vitamin B₆ verabreichte. Das Ausbleiben einer Normalisierung des Ausscheidungsmusters der Tryptophanmetaboliten trotz solcher Pyridoxingaben ist jedoch nicht ganz ungewöhnlich. Ein Beispiel dafür sind Patienten mit Skleroderma und Porphyrrie, die auf Pyridoxin nicht ansprachen, obgleich sie Tryptophan so metabolisierten, als ob sie an funktionellem Pyridoxinmangel litten; intravenöse Verabreichung von Dinatrium-äthylendiamintetraacetat (*EDTA*) oder von *EDTA* + Pyridoxin sowie auch von 2.3-Dimercaptopropanol (*BAL*) war hingegen klinisch und biochemisch wirksam. Auf den scheinbaren Pyridoxinmangel übten also Komplexbildner wie *EDTA* oder *BAL*, nicht jedoch Pyridoxin selbst, einen Einfluß aus^{24, 43}. Vermutlich ist das in großer Menge therapeutisch verabreichte Vitamin B₆ nicht imstande, den Pyridoxalphosphat Spiegel auf das für die normale Funktion nötige Niveau zu bringen, weil ihm das gleiche Schicksal wie dem im Organismus schon vorher vorhandenen Vitamin widerfährt.

Für die meisten Studien auf diesem Gebiet wurden Harnproben von Patienten und gesunden Kontrollpersonen verwendet. Bei der Untersuchung von Menschen ist es schwer, den Einfluß, den Faktoren wie Geschlecht, Alter, Zugehörigkeit zu einer sozialen Schicht, Ernährungsgewohnheiten, mehrfache Parasiteninfektion und andere Variablen ausüben können, auszuschließen. Es ist daher nicht sicher, ob die im allgemeinen dem Pyridoxinmangel zugeschriebenen Veränderungen des Tryptophanstoffwechsels nur mit der Infektion in unmittelbarem Zusammenhang stehen. Durch die Untersuchung von Tieren, deren Leber einer genauen Prüfung der beteiligten Enzymsysteme unterzogen werden kann, lassen sich diese Variablen ausschalten.

Da Brechweinstein seit langer Zeit sowohl in der Vereinigten Arabischen Republik als auch anderwärts für die Behandlung der Bilharziose verwendet wird und offensichtlich toxische Wirkungen hat, sind *in vitro*-Studien zur Ermittlung seines Einflusses auf den Kynurenin-Stoffwechsel ebenfalls von Interesse, insbesondere deshalb, weil die große Häufigkeit von Blasen Tumoren bei Bilharziose-Patienten mit einem gestörten Tryptophanstoffwechsel verbunden zu sein scheint¹⁵⁻¹⁸.

⁴¹ M. H. Abdel-Daim, S. M. El-Sewedy, F. S. Kelada und G. A. Abdel-Tawab, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. **63**, 859 (1969).

⁴² M. H. Abdel-Daim, M. S. Amer und G. A. Abdel-Tawab, 10th Internat. Cancer Congr., Houston, Texas, 1970.

⁴³ J. M. Price, Federation Proc. **20**, 223 (1961).

In letzter Zeit wurden daher der Stoffwechsel des Kynurenins, das im Mittelpunkt des Tryptophanabbaues steht, sowie dessen Umwandlung in Kynurensäure und Anthranilsäure in Leberhomogenaten sowohl normaler als auch mit *S. mansoni* infizierter Mäuse studiert. Ziel dieser Untersuchungen war es, Einblick in die Mechanismen zu gewinnen, durch die eine *S. mansoni*-Infektion und auch Brechweinstein den über Kynurenin führenden Tryptophanstoffwechsel beeinflussen⁴⁴⁻⁴⁷.

Aus diesen Studien ging klar hervor, daß in der Leber der mit *S. mansoni* infizierten Maus ein funktioneller Pyridoxinmangel herrscht⁴⁴. Dieser Mangel wirkte sich in einer Hemmung des Kynurenin—Transaminase-Systems und dementsprechend in einer verminderten Kynurensäuresynthese aus. Auch Kynureninase benötigt Pyridoxalphosphat als Coenzym. Von einer Hemmung dieses Enzyms war jedoch nichts zu merken; die gefundene Menge Anthranilsäure war fast normal. Ungleiche Wirkungen eines Pyridoxalphosphatmangels auf diese zwei Enzyme sind schon früher von *Price* u. a.^{24, 43, 48} sowie von *Yess* u. a.⁴⁹ bei der Anwendung von Pyridoxin-Antimetaboliten nachgewiesen worden. Wie verschieden pyridoxinabhängige Enzyme auf Pyridoxin-Antimetaboliten und Pyridoxalphosphat-Mangel ansprechen können, ist schon seit längerem bekannt²⁵.

Die in der Leber der mit *S. mansoni* infizierten Maus vermutete funktionelle Pyridoxin-Defizienz könnte darauf beruhen, daß die Parasiten oder deren Eier in der Leber einen oder mehrere Antimetaboliten abgeben oder auch dem Gewebe das Vitamin entziehen⁴⁴. Eine zumindest qualitative Ähnlichkeit zwischen der Auswirkung einer Wurminfektion und einer Einnahme von Desoxypyridoxin ist beobachtet worden⁴⁴. In beiden Fällen war die Verabreichung von Pyridoxal und *ATP*, die ansonsten die Synthese von Pyridoxalphosphat nach sich zieht, nicht imstande, die Hemmung der Kynurenin-Transaminase aufzuheben⁴⁴. Ein Angriffspunkt der Hemmung scheint daher die Phosphorylierung des Pyridoxals zu sein. Es wurde in der Tat nachgewiesen, daß der Pyridoxin-Antimetabolit Desoxypyridoxin jene Phosphokinase

⁴⁴ *M. S. Amer, M. H. Abdel-Daim und G. A. Abdel-Tawab, Biochem. J. 104, 656 (1967).*

⁴⁵ *M. S. Amer, M. H. Abdel-Daim und G. A. Abdel-Tawab, Biochem. Pharmacol. 16, 1227 (1967).*

⁴⁶ *M. S. Amer, M. H. Abdel-Daim und G. A. Abdel-Tawab, Biochem. J. 109, 613 (1968).*

⁴⁷ *M. S. Amer, M. H. Abdel-Daim und G. A. Abdel-Tawab, Biochem. Pharmacol. 18, 821 (1969).*

⁴⁸ *J. M. Price, R. R. Brown und F. C. Larson, J. clin. Invest. 36, 1600 (1957).*

⁴⁹ *N. Yess, J. M. Price, R. R. Brown, P. B. Swan und H. Linkswiler, J. Nutr. 84, 229 (1964).*

hemmt, welche Pyridoxin und Pyridoxal phosphoryliert⁵⁰⁻⁵². Es hat also den Anschein, daß in der Leber der mit *S. mansoni* infizierten Maus ein Pyridoxin-Antimetabolit oder ein anderes Agens, das hauptsächlich durch Hemmung der Pyridoxalphosphorylierung wirkt, vorhanden ist; die dadurch hervorgerufene Abnahme der Pyridoxalphosphat-Konzentration sollte dann die Inhibition der Kynurenin-Transaminase zur Folge haben.

Direkte Bestimmungen der Konzentration des aktiven Pyridoxals in der normalen und in der infizierten Leber stützen die Hypothese, daß die Parasiten Pyridoxalphosphat anreichern⁴⁴. Es ist durchaus möglich, daß die Sekretion eines die Phosphorylierung des Pyridoxals hemmenden Antimetaboliten und der Entzug von Pyridoxalphosphat durch die infizierenden Parasiten gleichzeitig erfolgen.

Es ist bemerkenswert, daß bei dieser Untersuchung Desoxyypyridoxin die Kynurenin-Transaminase stärker als die Kynureninase hemmte, während der gleiche Antimetabolit in anderen Tierarten die Kynureninase mehr als die Kynurenin-Transaminase inhibierte²⁵. Ein solcher Unterschied ist jedoch nicht außergewöhnlich; Unterschiede im Verhalten verschiedener Organismenarten gegenüber Antimetaboliten sind weit verbreitet⁵³. Wie jedenfalls besonders hervorzuheben ist, hatte bei der Maus die Infektion mit *S. mansoni*, in vollkommener Übereinstimmung mit der Verabreichung von Desoxyypyridoxin, eine stärkere Hemmung der Kynurenin-Transaminase als der Kynureninase zur Folge.

Aus einer neueren Arbeit geht auch hervor, daß Brechweinstein in der Leber der Maus ebenfalls einen funktionellen Pyridoxinmangel hervorruft⁴⁵. Die Defizienz wirkte sich bei niedriger Konzentration des Medikaments vor allem auf das Kynurenin-Transaminase-System aus, wie aus einer geringen Kynurensäurebildung bei fehlender Beeinträchtigung des Enzyms Kynureninase, das die Anthranilsäuresynthese katalysiert, ersichtlich war. Höhere Brechweinstein-Konzentrationen verursachten hingegen eine starke Inhibition der Kynurenin-Transaminase und gleichzeitig, wie aus einer verminderten Anhäufung von Anthranilsäure hervorging, auch eine Hemmung des Kynureninase-Enzymsystems. Die empfindlichere Reaktion der Kynurenin-Transaminase — verglichen mit Kynureninase — auf Pyridoxalphosphat-entzug, wie sie hier bei Behandlung mit Brechweinstein beobachtet worden ist, wurde früher auch schon mit Hilfe des Pyridoxalphosphat-Antimetaboliten Desoxyypyridoxinphosphat festgestellt⁴⁴.

⁵⁰ *E. E. Snell*, *Vitamins and Hormones* **16**, 77 (1958).

⁵¹ *J. Hurwitz*, *Biochem. Biophys. Acta* **9**, 496 (1952).

⁵² *J. Hurwitz*, *J. biol. Chem.* **217**, 513 (1955).

⁵³ *L. J. Daniel*, *Nutr. Abstr. Rev.* **31**, 1 (1961).

Durch Verabreichung steigender Mengen von Pyridoxalphosphat werden die Wirkungen des Brechweinsteins mehr und mehr aufgehoben. Selbst in Gegenwart hoher Konzentrationen sowohl von Brechweinstein als auch von Desoxypyridoxinphosphat war Pyridoxalphosphat noch imstande, deren vereinte Hemmwirkung zu überwinden. Daraus geht hervor, daß Pyridoxalphosphat mit großer Wahrscheinlichkeit der Angriffspunkt beider Inhibitoren ist⁴⁵. Zudem sind Pyridoxal und *ATP*, auch wenn sie in den für die Bildung von Pyridoxalphosphat erforderlichen Mengen vorliegen, nicht fähig, die Wirkungen des Brechweinsteins zu unterbinden⁵⁴; dies deutet ebenfalls darauf hin, daß die Phosphorylierung des Pyridoxals durch *ATP* in Gegenwart von Brechweinstein beeinträchtigt ist. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß Brechweinstein auch die Phosphorylierung des Fructose-6-phosphats inhibiert^{55, 56}.

Anläßlich der Untersuchungen über die Wirkungsweise des Brechweinsteins ist der Gedanke geäußert worden, daß das Antimon ein inaktives Chelat mit dem Pyridoxalphosphat bilden könnte; möglicherweise verdrängt es ein mehrwertiges Kation, das für die vom endogenen Pyridoxalphosphat katalysierten Reaktionen erforderlich ist^{25, 57, 58}. Nur der mit Antimon nicht komplexierte und mit dem richtigen polyvalenten Kation zu einem aktiven Chelat vereinigte Anteil des Pyridoxalphosphats wäre demnach für die bei niedrigen Brechweinstein-Konzentrationen beobachteten, unterschiedlichen Aktivitäten der beiden Enzyme verantwortlich⁴⁵. Spektrophotometrische Bestimmungen zeigten, daß Brechweinstein sowohl mit Pyridoxalphosphat als auch mit Desoxypyridoxinphosphat Komplexe bildet. Es wird daher vorgeschlagen, daß die Ausbildung eines unwirksamen Chelats mit Pyridoxalphosphat und die Hemmung der Phosphorylierung des Pyridoxals zwei wichtige Mechanismen sind, mittels deren Brechweinstein die beobachteten Wirkungen auf die Enzyme Kynurenin-Transaminase und Kynureninase ausübt⁴⁵.

Bei Untersuchungen über die Wirksamkeit von vier antischistosomalen Arzneimitteln auf den Kynureninstoffwechsel *in vitro* erwies es sich, daß die antimonhaltigen Medikamente sowohl Kynureninase als auch Kynurenin-Transaminase hemmten. Die Inhibition stand in direkter Beziehung zum Antimon Gehalt der Mittel. 5-(Nitrothiazolyl)-2-oxotetrahydroimidazol, das kein Antimon enthält, war auf beide Enzyme

⁵⁴ I. C. Gunsalus und W. E. Razzel, *Methods Enzymol.* **2**, 646 (1955).

⁵⁵ E. Bueding und J. M. Mansour, *Brit. J. Pharmacol.* **12**, 159 (1957).

⁵⁶ E. Bueding und J. Fisher, *Biochem. Pharmacol.* **15**, 1197 (1966).

⁵⁷ D. E. Metzler, M. Ikawa und E. E. Snell, *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 648 (1954).

⁵⁸ J. B. Longenecker und E. E. Snell, *J. biol. Chem.* **213**, 229 (1955).

ohne Hemmeffekt. Dadurch wurde der vermutete Inhibitionsmechanismus, die Ausbildung eines aus Antimon und Pyridoxalphosphat bestehenden unwirksamen Chelats, bestätigt⁴⁷.

Die Auswirkungen der *S. mansoni*-Infektion und von Antimonverbindungen auf den Kynureninstoffwechsel wurden auch in der Niere untersucht, um zu erkunden, ob dieses Organ für die veränderte Ausscheidungsrate der Tryptophanmetaboliten im Harn mitverantwortlich ist. Die Umwandlung des Kynurenins in Kynurensäure und Anthranilsäure wurde sowohl in normalen Nieren als auch in Nieren von mit *S. mansoni* infizierten Mäusen *in vitro* verfolgt⁴⁶. Die Nieren der infizierten Mäuse schienen einen geringeren Vorrat an funktionellem Pyridoxalphosphat als die der gesunden Tiere zu enthalten, da in den ersteren Kynureninase und Kynurenin-Transaminase durch Desoxypyridoxalphosphat und Brechweinstein leichter zu hemmen waren. Die Möglichkeit, daß die Nieren, wie aus diesen Befunden hervorgeht, bei der Erzeugung eines abnormalen Musters von Tryptophanmetaboliten und der Auslösung von Blasen Tumoren in Bilharziose-Patienten mitwirken, ist von mehr als rein akademischem Interesse.

5. Die mögliche Beziehung zwischen einer Störung des Tryptophanstoffwechsels und dem mit *S. haematobium*-Infektion verknüpften Blasenkrebs

Die nach einem Verständnis der Beziehung zwischen Bilharziose und Blasenkrebs suchenden Teilnehmer am Internationalen Symposium über die geographische Pathologie von Neoplasmen der Harnblase¹ trafen folgende Feststellungen:

1. Verglichen mit allen übrigen Arten maligner Erkrankungen kommt der Blasenkrebs in der Vereinigten Arabischen Republik und in bestimmten anderen Regionen Afrikas mit größerer Häufigkeit als in europäischen Ländern oder in Nordamerika vor.

2. Von dieser relativen Zunahme ist eine jüngere Altersgruppe betroffen.

3. Verglichen mit den in Europa oder Nordamerika angetroffenen Blasenkarzinomen ist ein ungewöhnlich großer Anteil dieser Tumoren vom squamösen Typ.

4. In der Vereinigten Arabischen Republik und in anderen Teilen Afrikas, von denen über gehäuftes Blasenkrebs-Vorkommen berichtet wird, ist die Ansteckung mit *Bilharzia* endemisch.

5. Die durch *Bilharzia* verursachte Cystitis tritt in frühem Alter auf; sie geht mit einer intensiven entzündlichen Reaktion der Blasenwand und mit ausgeprägter epithelialer Hyperplasie und Metaplasie einher.

Eine Verbindung zwischen Bilharziose und Blasenkrebs wurde also von den Konferenzteilnehmern angenommen, jedoch mit der Einschränkung, daß weitere Forschungen dringend notwendig seien, um einen kausalen Zusammenhang sicher nachzuweisen.

Es gibt zahlreiche auf klinisch-pathologischen Beobachtungen beruhende Hypothesen, welche die Bedeutung der Bilharziose für die Entstehung des

Harnblasencarcinoms zu erklären suchen. Hierher gehören die Hypothese der mechanischen Reizung⁵⁹⁻⁶¹, der chronischen Entzündung^{62, 63} und der Wirkung schistosomaler Toxine⁶⁴. Sie sind durchwegs spekulativer Natur.

Soweit man dem vorhandenen Schrifttum¹ entnehmen kann, werden folgende Argumente gegen eine wichtige Rolle der Bilharziose bei der Entstehung von Blasenkrebs vorgebracht:

1. Von den Parasiten und/oder ihren Eiern werden außer der Harnblase auch andere innere Organe, z. B. die Lunge, schwer geschädigt, ohne daß diese mit größerer Häufigkeit von Krebs befallen würden.

2. In manchen Gegenden Afrikas, in denen die Bilharziose endemisch ist, tritt Blasenkrebs nichtsdestoweniger nur selten auf.

3. Obgleich das Bestehen einer Beziehung zwischen Bilharziose und Blasenkrebs allgemein anerkannt wird¹, ist ein Kausalkonnex mit statistischen Methoden nicht sicher zu erweisen. Statistische Analysen, die den Zusammenhang zwischen Blasenkrebs und Bilharziose zum Gegenstand hatten, offenbarten, daß es der Beziehung an Spezifität mangelt; es ist nicht möglich, mit angemessener Genauigkeit aus der Häufigkeit des einen die des anderen vorherzusagen.

Experimentelle Untersuchungen über die Erzeugung von Krebs haben gezeigt, daß sich der Vorgang in drei Stadien einteilen läßt, 1. die Initiation, 2. die Promotion und 3. die Umwandlung gutartiger Tumoren in bösartiges Gewebe⁶⁵. Nach *Salaman*⁶⁶ besteht hinsichtlich des dritten Stadiums keine einheitliche Auffassung; man weiß nicht mit zureichender Sicherheit, in welchem zeitlichen Verhältnis es zu den anderen Stadien steht.

Das erste Stadium, die Initiation, besteht im Übergang normaler Gewebszellen in „latente Tumorzellen“ oder „sensitivierte Zellen“, die unter der Wirkung eines „fördernden Agens“ in Tumorzellen umgewandelt werden können. Nach *Gelboin* u. a.⁶⁷ soll sich die Initiation, der unumkehrbare Übergang einer normalen Zelle in eine latente Krebszelle, nur dann vollziehen, wenn die Zelle in ihrem Teilungszyklus in einen besonderen Stoffwechsellzustand eingetreten ist; die entscheidenden metabolischen Veränderungen, die mit der Initiation verbunden sind, sollen zu ihrem Vollzug wenigstens die Dauer eines Tages benötigen. Bei der Krebsinduktion durch chemische Verbindungen wird vermutlich ein für die Beschaffenheit der Zellen bestimmender Gewebsbestandteil zerstört oder modifiziert. Der betroffene Gewebsbestandteil muß jedoch, selbst wenn das induzierende Agens das gleiche ist, nicht unbedingt in allen Fällen der gleiche sein². Die biochemischen Theorien

⁵⁹ *A. R. Ferguson*, J. Path. Bact. **16**, 76 (1911).

⁶⁰ *A. Le. Diamantis*, J. Egypt. Med. Assoc. **17**, 563 (1934).

⁶¹ *A. Onsey*, „Rare Tumour Formation Associated with Bilharzial Infections“, La Semaine de l'Egypt pour la Lutte contre le Cancer, Le Caire, Schindler, p. 17 (1941).

⁶² *R. V. Dolbey* und *A. W. Mooro*, Lancet **1**, 587 (1924).

⁶³ *M. Abdel-Shafi*, J. Egypt. Med. Assoc. **37**, 1060 (1954).

⁶⁴ *N. Makar*, J. Roy. Egypt. Med. Assoc. **25**, 61 (1942).

⁶⁵ *E. Boyland*, Progr. exper. Tumour Res., Vol. 1, Karger, Basel, 1960, p. 162.

⁶⁶ *M. H. Salaman*, Brit. med. Bull. **14**, 116 (1958).

⁶⁷ *H. V. Gelboin*, *M. Klein* und *R. R. Bates*, Proc. nat. Acad. Sci. U.S. **53**, 1353 (1965).

der Carcinogenese fallen zumeist in eine von drei Gruppen, je nachdem ob als der beherrschende Zellbestandteil, der verändert oder zerstört wird, ein Protein, eine Desoxyribonucleinsäure (*DNA*) oder eine Ribonucleinsäure (*RNA*) angesehen wird.

Modifizierende Faktoren können entweder eine hemmende oder eine fördernde Wirkung entfalten; man spricht in dem einen Falle von „Anticarcinogenese“, im anderen von „Co-carcinogenese“. Eine Hemmung kann sich in einer Verminderung der Tumorzahl oder in einer Verlängerung der Latenzperiode oder in beidem, eine Förderung in einer Zunahme der Tumorausbeute, einer Verkürzung der Latenzperiode oder in beidem äußern.

Co-carcinogene können auf viele verschiedene Arten wirken⁶⁸; als Beispiele seien genannt: 1. die additive Wirkung, wobei das modifizierende Agens auch allein eine ausgesprochene carcinogene Aktivität besitzt; 2. der Synergismus (im pharmakologischen Sinne verstanden), der dann vorliegt, wenn die gemeinsam erzielten Wirkungen größer als die Summe der Einzelwirkungen sind; 3. die „unvollständige“ carcinogene Wirkung, wobei sich diese auf nur eine Phase der Carcinogenese, sei es die Initiation allein oder die Promotion allein, erstreckt; 4. die vorbereitende Wirkung, die darin besteht, daß das Zielorgan für die carcinogene Wirkung empfänglicher gemacht wird; 5. ein permissiver Einfluß auf das Ausmaß der Wirkung des Carcinogens, z. B. dadurch, daß dessen Löslichkeit oder die Geschwindigkeit seiner Aufnahme in die Zelle oder der Stoffwechsel des Carcinogens vor dessen Wirkung oder die Geschwindigkeit seiner Ausscheidung verändert wird; 6. ein Einfluß auf die Beteiligung von Viren am carcinogenen Prozeß (selbst dann, wenn der eigentliche carcinogene Stimulus von einem nichtviralen Agens ausgeht); dabei wäre etwa an die Freisetzung eines versteckten Virus, an die Aktivierung eines inkompletten Virus, an die Erhöhung der Empfindlichkeit des Zielorgans gegenüber dem Virus, an die Unterdrückung der antiviralen Immunantwort des Organismus oder auch an eine Wirkungsverminderung des Interferons zu denken; 7. ein bedingter Einfluß auf den Tumor, z. B. durch eine Wirkung auf Hormone oder andere Faktoren, von denen das ununterbrochene Wachstum mancher Tumoren oder die immunologische Resistenz des Wirtsorganismus abhängig ist.

Unter einer carcinogenen Wirkung versteht man alle Formen der Tumorinduktion; in der Regel werden das Carcinogen und der zusätzliche Co-faktor gemeinsam verabreicht, in manchen Fällen kommt jedoch der letztere vor oder nach dem Carcinogen zum Einsatz. Unter „Promotion“ versteht man speziell jene Art der Tumorinduktion, bei welcher der Zusatzfaktor *nach* Ende der initiiierenden Wirkung, und nicht in umgekehrter Reihenfolge, verabreicht wird.

Promotion scheint mit Gewebszerstörung oder mit Wachstumsstimulierung nach der Schädigung zusammenzuhängen⁶⁵. Wenn latente Krebszellen vorhanden sind, kann das Wachstum von fast allen Hyperplasie auslösenden Agentien, wie Terpentin, Sekreten mit Reizwirkung, Chloroform oder ein Trauma, in Gang gesetzt werden^{69, 70}. Im übrigen sind die meisten Stoffe, die bei der Carcinogenese die Initiation vornehmen, auch zu einer vollständigen carcinogenen Wirkung imstande⁶⁵.

⁶⁵ I. Berenblum, Progr. exper. Tumour Res., Vol. 11, p. 12, Karger, Basel-New York, 1969.

⁶⁹ W. F. Friedewald, J. Exper. Med. **80**, 101 (1944).

⁷⁰ W. F. Friedewald und P. Rous, J. Exper. Med. **91**, 459 (1950).

Der Zweistufenmechanismus mit Initiation und Promotion ist beim Hautkrebs nachweisbar; es ist jedoch kaum anzunehmen, daß er unbedingt auch bei allen anderen Formen der Carcinogenese am Werke ist. Mit einiger Mühe lassen sich Hinweise für das Vorliegen eines zweistufigen Mechanismus auch bei der Krebsentstehung in der Schilddrüse⁷¹, der Leber⁷², dem Thymus⁷³ und sogar im Skelettmuskel⁷⁴ und in der Brustdrüse⁷⁵⁻⁷⁷ finden. Es ist jedoch keineswegs sicher, daß der Zwei- oder Mehrstufenmechanismus, der bei diesen Krebsentstehungsarten im Spiel ist, sich mit dem in der Haut vollziehenden Initiations- und Promotionsprozeß vergleichen läßt. In zwei Fällen jedenfalls, bei der Mammacarcinogenese und der Leukämogenese, spricht die Beteiligung von Viren und anderen Faktoren dafür, daß die in Frage kommenden mehrstufigen Vorgänge verwickelter als im Falle des Hautkrebses sind. Sogar für die Haut ist ein Drei- anstelle eines Zweistufenmechanismus postuliert worden⁷⁸.

In letzter Zeit wurde die Vermutung geäußert, daß einige physiologische Tryptophanmetaboliten, die in beträchtlicher Menge die Harnblase passieren, auf diese carcinogen wirken könnten⁵⁻⁷. Dafür spricht, daß sich in der Harnblase der Maus mit beträchtlicher Häufigkeit Carcinome dadurch erzeugen ließen, daß den Versuchstieren der 8-Methyläther der Xanthurensäure oder 3-Hydroxy-L-kynurenin oder 3-Hydroxyanthranilsäure, im Harn des Menschen vorkommende Tryptophanmetaboliten, durch Implantation zugeführt wurden. Wie die chemische Analyse von Cholesterinpreßlingen, die diese Metaboliten eingebettet enthielten und verschieden lange *in vivo* implantiert worden waren, zeigte, bedurfte jede dieser Verbindungen nur kurzer Zeit, um sich mit 50% ihrer Menge aus den Preßlingen zu entfernen; für den 8-Methyläther der Xanthurensäure betrug die Halbwertszeit 0.7 Tage, für 3-Hydroxykynurenin 5.2 und für 3-Hydroxyanthranilsäure 5.3 Tage. Die Messung der Halbwertszeit für die *in vivo*-Freisetzung des Xanthurensäure-8-methyläthers aus Hexamethylbenzol ergab 0.9 Tage, aus Arachinsäure ebenfalls 0.9 Tage, aus Stearinsäure 7.9 und aus Stearamid 20.1 Tage; die Carcinomhäufigkeit nach Verabreichung des Xanthurensäure-8-methyläthers in diesen Trägermaterialien war jedoch jener nach Einbettung in Cholesterin ähnlich (33%). Die Verwendung ¹⁴C-markierter Verbindungen erlaubte

⁷¹ W. H. Hall, Brit. J. Cancer **2**, 273 (1948).

⁷² A. D. Glinos, N. L. R. Bucher und J. C. Aub, J. Exper. Med. **93**, 313 (1951).

⁷³ I. Berenblum und N. Trainin, Ciba Symposium, Acad. Press, London-New York, p. 41 (1963).

⁷⁴ N. Haran-Ghera, N. Trainin, L. Fiore-Donati und I. Berenblum, Brit. J. Cancer **16**, 653 (1962).

⁷⁵ T. L. Dao und H. Sunderland, J. Nat. Cancer Inst. **23**, 567 (1949).

⁷⁶ N. Haran-Ghera, Cancer Res. **21**, 790 (1961).

⁷⁷ J. W. Jull, J. Path. Bact. **68**, 547 (1954).

⁷⁸ R. K. Boutwell, Progr. exp. Tumour Res., Vol. 4, Karger, Basel-New York, 1964.

den Nachweis, daß 70—90% des *in vivo* aus dem Cholesterin eluierten Xanthurensäure-8-methyläthers, des 3-Hydroxy-L-kynurenins oder der 3-Hydroxyanthranilsäure die Harnblase der Maus passierten; auf die Blase entfielen, bezogen auf 1 mg Gewebe, bedeutend mehr Radioaktivität als auf die Niere, die Leber, das Herz, die Lunge sowie das Skelett.

Bryan u. a.⁷ zeigten, daß eine Schädigung oder eine Entzündung des die Blase auskleidenden Übergangsepithels für die Promotion des Blasenkarzinoms ebenfalls von Bedeutung ist. Wie sie fanden, hatte die *in vivo*-Implantation eines Xanthurensäure-8-methyläther-Preßlings, der kein Trägermaterial enthielt, zur Folge, daß sich dieser in 1 bis 3 Tagen auflöste und Carcinome mit einer Häufigkeit von 1.6% auftraten. Wurde der 8-Methyläther der Xanthurensäure subkutan injiziert und gleichzeitig ein Cholesterin-Preßling in die Harnblase eingeführt, betrug die Häufigkeit 30%, ohne Einführung eines Fremdkörpers in die Blase hingegen 0%. Der 8-Methyläther der Xanthurensäure wurde in beiden Fällen im Harn in unveränderter Form wiedergefunden. Eine anhaltende entzündliche Reaktion kann demnach eine Neoplasie begünstigen und beschleunigen, wenn ein exogenes Carcinogen von der Art des Xanthurensäure-8-methyläthers und/oder endogene Tryptophanmetaboliten zugegen sind. Dem Bericht zufolge ist eine Entzündung für sich allein unwirksam; sie kommt nur auf co-carcinogene Weise zur Geltung⁷⁹.

Es lassen sich demnach folgende Beobachtungen heranziehen, um den verstärkten Krebsbefall der Harnblase von Bilharziose-Patienten zu deuten:

1. Im Harn von Patienten kommen carcinogene Tryptophanmetaboliten in vermehrter Menge vor. Die Zunahme der Ausscheidung dieser Stoffwechselprodukte muß nicht auf eine Infektion mit *S. haematobium* zurückgehen. Wenn die auf dem Kynurenin-Abbauweg gebildeten carcinogenen Tryptophanmetaboliten für die Initiation des Blasenkrebses bei vesikaler Bilharziose verantwortlich sind, kann sich dieser Prozeß entweder im Zuge einer frühen *S. mansoni*-Infektion oder auch bei Ansteckung der Patienten mit irgendwelchen intestinalen Helminthen abspielen. Denn in beiden Fällen stieß man auf eine Vermehrung der carcinogenen Tryptophanmetaboliten. Zudem bringt auch Brechweinstein, der seit langem zur Behandlung von Bilharziose-Patienten verwendet worden ist, ähnliche Wirkungen auf den Tryptophanstoffwechsel wie eine *S. mansoni*-Infektion hervor. Darin könnte eine wenigstens partielle Erklärung für die hohe Blasenkrebshäufigkeit, die bei wiederholt mit diesem Arzneimittel behandelten Bilharziose-Patienten mehrmals beobachtet worden ist, liegen.

⁷⁹ *V. Menkin*, Progr. exp. Tumour Res., Vol. 1, Karger, Basel, 1960.

2. Bilharziose geht mit einer heftigen entzündlichen Reaktion der Harnblasenwand und mit ausgeprägter Hyperplasie und Metaplasie des Epithels einher¹.

3. Das Ausmaß der Hyperplasie ist immer mit der krebsfördernden Wirkung direkt korreliert⁸⁰.

4. Im Harn der Patienten kommen heterogene β -Glucuronidasen vor, die dadurch ebenfalls einen Einfluß ausüben könnten, daß sie Blasen-carcinogene aus ihren zur Ausscheidung kommenden Glucuronid-konjugaten in Freiheit setzen⁸¹.

5. Der Bilharzia-Blasenkrebs tritt in niedrigerem Lebensalter auf als der Blasenkrebs in bilharziafreien Ländern¹. Ein hochwirksames, endogen gebildetes Carcinogen könnte in einem frühen Lebensabschnitt eine Mutation hervorrufen und dadurch die Induktionsperiode verkürzen⁶⁸.

Es ist auffallend, daß Blasenkrebs bei ägyptischen Frauen mit geringerer Häufigkeit auftritt, obgleich viele von ihnen mit Bilharzia infiziert sind¹. Darüber hinaus gibt es Befunde, die dafür sprechen, daß ein Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Blasenkrebs nur bei Männern besteht⁸². Aus einer neuen Arbeit, in der die Funktionskapazität des Tryptophan—Niacin-Stoffwechsels bei Frauen verschiedenen Alters untersucht und mit jener bei männlichen Nichtrauchern verglichen wurde, geht klar hervor, daß der Tryptophan-metabolismus unter dem Einfluß physiologischer, mit dem Menstruationscyclus zusammenhängender Veränderungen steht⁸³. Die im Monatscyclus schwankende Ausscheidung endogener Blasen-carcinogene im Harn nichtschwangerer junger Frauen ist also möglicherweise für die Seltenheit des Blasenkrebses bei Frauen mitverantwortlich. Auch die carcinogene Wirkung des Zigarettenrauchens auf die Harnblase könnte, wie kürzlich vorgeschlagen worden ist, über eine Veränderung des Tryptophanstoffwechsels erfolgen^{84, 85}.

⁸⁰ K. Setala, Progr. exp. Tumour Res., Vol. 1, Karger, Basel, 1960.

⁸¹ G. A. Abdel-Tawab, S. M. El-Zoghby, Y. M. Abdel-Samie, A. Zaki und A. A. Saad, Internat. J. Cancer **1**, 383 (1966).

⁸² „Smoking and Health“, Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service, Public Health Service Publication No. 1103 (1964).

⁸³ G. E. Moursi, M. H. Abdel-Daim, N. L. Kelada, G. A. Abdel-Tawab und L. H. Girgis, WHO Bull. **43**, 654 (1970).

⁸⁴ W. K. Kerr, M. Barkin, P. E. Levers, S. K.-C. Woo und Z. Menczyk, Canad. Med. Ass. J. **93**, 1 (1965).

⁸⁵ S. M. El-Zoghby, A. K. El-Shafei, G. A. Abdel-Tawab und F. S. Kelada, Biochem. Pharmacol. **19**, 1661 (1970).