

(Aus dem Hygiene-Institut der Universität Greifswald. — Direktor: Professor Dr. med. et phil. *E. G. Dresel.*)

Chemotherapeutische Versuche gegen das übertragbare Mäusecarcinom¹.

Von

Dr. med. Otto Stickl.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Juli 1928.)

Das Streben, die Krebsgeschwulst oder die Krebskrankheit zu heilen, hat in der Medizin aller Zeiten und aller Völker eine große Rolle gespielt. Der Kampf gegen diese Krankheit spiegelt in seinem ständigen Wechsel und in der Mannigfaltigkeit seiner Bemühungen, in seinen Erkenntnissen und Irrtümern, seiner Zuversicht und Ratlosigkeit die Geschichte der medizinischen Entwicklung und damit einen wesentlichen Teil der menschlichen Kulturgeschichte wider. Schon in den ältesten uns überlieferten Schriften findet man Angaben über den Krebs. Zahlreich sind die Theorien über die Entstehung des Krebses. Angefangen von der Theorie der Atra bilis löste eine Hypothese die andere ab, ohne daß es bis jetzt gelungen wäre, das Rätsel der Krebsentstehung vollständig zu lösen. Jede neue Theorie brachte eine Reihe von Mitteln, die zur Heilung des Carcinoms empfohlen wurden, mit sich. Die Zahl dieser Heilmittel, die teils eine allgemeine Umstimmung des Körpers herbeiführen sollten, teils als spezifisch wirksame Mittel angepriesen wurden, ist nahezu unübersehbar (vgl. schon *G. G. de Plouquet* [1806] u. *Baumes*).

Im großen und ganzen waren die Heilmittel und Behandlungsverfahren bestimmt von der jeweils vorherrschenden Theorie über die Krebsentstehung. In Zeiten kulturellen Verfalls oder je nach dem Vorherrschenden philosophischen Spekulationen und Systeme oder dem Überwiegen des kirchlichen Einflusses traten freilich Magik, Alchymie, Astrologie, Glaubenskuren und Beschwörungen in den Vordergrund, wie es in den europäischen Ländern im 13.—15. Jahrhundert zur Zeit der sogenannten Mönchsmedizin der Fall war. Neben den Ärzten beschäftigten sich mit der Behandlung bösartiger Geschwülste auch viel-

¹ Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Notgemeinschaft Deutscher Wissenschaft ausgeführt.

fach Scharlatane und Kurpfuscher, die ja leider bis auf den heutigen Tag — gerade in Deutschland — ihr unheilvolles Gewerbe ausüben können.

Unter der Vorherrschaft der Blasemtheorie und der Cellularpathologie rückte man von der medikamentösen Behandlung der bösartigen Geschwülste ab und suchte mehr durch operative Maßnahmen eine Heilung des Krebses zu erzielen. Dagegen haben die modernen biologischen, parasitären und Fermenttheorien wieder eine große Menge von Heilmitteln und Behandlungsmethoden im Sinne der Organotherapie, der Immuntherapie und der Chemotherapie gebracht.

Sämtliche Heilmittel, die früher und jetzt entweder als spezifisch wirksame Mittel gegen den Krebs oder zur allgemeinen Behandlung der Krebskrankheit empfohlen wurden, haben die in sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt. So folgte eine Enttäuschung der anderen und oftmals drohte die hoffnungsfreudige Forscherarbeit durch einen unfruchtbaren Skeptizismus und Pessimismus gelähmt zu werden. Die Geschichte der Krebskrankheit ist reich an solchen Episoden. (*G. L. Bayl [1833], Eugen Karl Friedrich Deininger [1862], August Gottlieb Richter [1770], Wilhelm Leurs [1789], Johannes Müller [1833]*.)

Wenn diese pessimistische Einstellung zum Teil auch heute noch unter Ärzten und besonders unter Laien verbreitet ist, so haben die Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte auf dem Gebiete der Stoffwechseluntersuchung, der pathologischen Anatomie und Physiologie, der Bakteriologie und Serologie, der Chemie, Physik und Kolloidchemie den therapeutischen Versuchen neue Antriebe gegeben, die zu vielversprechenden Teilerfolgen führten.

Zunächst wandte man sich dem Stoffwechsel bei Krebskranken zu und versuchte zuerst festzustellen, ob die Körperflüssigkeiten, insbesondere das Blut sich von der Norm unterschieden. Die zahlreichen mikroskopischen, chemischen, physikalischen und kolloidchemischen Untersuchungen zeigten eine Fülle von Beobachtungen über die morphologische Beschaffenheit und prozentuale Verteilung der körperlichen Blutbestandteile, über die chemischen Veränderungen des Blutes, besonders bezüglich seiner Mineralbestandteile und seines Zuckerspiegels, über den Gasgehalt, die Gerinnbarkeit, die chemisch-physikalische Beschaffenheit des Blutes, wie seine Viscosität, elektrische Leitfähigkeit und Ionenkonzentration.

Eingehendere Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels waren erst möglich, als die Ernährungsphysiologie das Gesetz von der Erhaltung der Energie auch für den lebenden Organismus bestätigen konnte und durch die calorimetrische Bestimmung der Nahrungszufuhr und der Ausscheidungsprodukte zur Aufstellung einer Stoffwechselbilanz führte. Diese Untersuchungen führten nicht nur zur Aufdeckung der Stick-

stoffverluste, sondern brachten auch neue Erkenntnisse über die Art der Veränderungen des Eiweiß-Stoffwechsels. (*F. v. Müller, Töpfer, Gottlieb, Bondzinsky, Saxl, Salomon.*)

Einen weiteren Einblick in den Vorgang der Krebskrankheit brachten die zahlreichen serologischen Untersuchungen, die wichtige Beziehungen zwischen der Krebszelle und dem Serum aufdeckten (*Freund u. Kammerer*).

Eine ausführliche Darlegung der einzelnen mit den eben kurz skizzierten Methoden gewonnenen Untersuchungsergebnisse würde den Rahmen dieser Abhandlung weit überschreiten und würde eine geschichtliche Darstellung der Entwicklung der Medizin und ihrer Hilfswissenschaften in den letzten 50 Jahren verlangen. Es erscheint mir dagegen in Anbetracht der nahezu erdrückenden Fülle der Untersuchungsergebnisse bei Krebskranken viel mehr angebracht zu sein, einmal rückschauend die Frage zu erörtern, inwieweit diese gewonnenen Erkenntnisse die therapeutischen, insbesondere die chemotherapeutischen Maßnahmen beeinflussen, inwieweit sie ferner geeignet sind uns über das Wesen des Carcinoms näheren Aufschluß zu geben und somit für die künftige chemotherapeutische Forschung richtungsgebend zu sein.

Die Entdeckung der morphologischen, chemischen, physikalischen und fermentativen Veränderungen des Blutes und des Serums führte zum Teil zu einer gewissen Abkehr von der reinen Cellularpathologie des Carcinoms und zu einer Rückkehr zur humoral-pathologischen Auffassung der Krebsursache, indem man den Mangel oder das Fehlen bestimmter Stoffe oder das Übermaß an gewissen Stoffen in Beziehung setzte zur Carcinomentstzehung.

Mit dieser neuen Einstellung hat die neuzeitliche Krebsforschung wieder angeknüpft an alte Gedanken vergangener Jahrhunderte. Es sei nur erinnert an die Lehren des *Theophrastus Paracelsus*, der die Ursache des Krebses in einem Mineral-salz, dem „*Sal colcotharinum*“ sah und sich äußerte „aus dem plut kommen alle offen schäden,“ es sei ferner kurz hingewiesen auf die verschiedenen Lymphtheorien der *Cartesianischen* Schule zu Ende des 16. Jahrhunderts, die damit verwandten Lehren von *Hermann Boerhaave* (1668—1738), („*qualis sanguis, talis lympha, qualis lympha, talis caro*“), an die Lymphtheorie von *John Hunter* (1786) und die Krasenlehre von *Engel* und *Rokitansky* der Wiener Schule des vorigen Jahrhunderts, die Blastomtheorie *Velpeaus* (1854) und die Ansichten *Langenbecks* über die Entstehung des Krebsstoffes aus dem Blute und die Theorien von *Carswell* über den Venenkrebs.

Wie schon früher erwähnt, haben gerade die Lymphtheorien früher der Arzneibehandlung der Krebskrankheit reichlich Anregungen gegeben; in gleicher Weise hat auch die neuzeitliche humoral-pathologische Richtung die Chemotherapie des Carcinoms neu belebt, indem man nicht nur durch diätetische Maßnahmen und durch Arzneien eine Umstimmung des Organismus zu erreichen suchte, sondern auch das ganze Rüstzeug der chemischen Industrie aufbot zur Entdeckung

und Herstellung elektiv wirkender Substanzen. Einen großen Einfluß auf diese therapeutischen Bestrebungen hatte die von *Paul Ehrlich* auf Grund seiner Farbstoffstudien begründete Chemotherapie der Infektionskrankheiten.

Das wichtigste Ergebnis, das wir aus der Gesamtheit der Untersuchungsbefunde bei Krebskranken ableiten können, scheint mir die Erkenntnis zu sein, daß wir es bei den Krebskranken nicht nur mit der umschriebenen Geschwulst, sondern auch mit allgemeinen Krankheitsfaktoren zu tun haben. Das Geschwulstproblem ist ein Wachstumsproblem sehr verwickelter Art. Außer dem Wachstum der carcinomatös veränderten Zellen selbst ist vor allem auch eine Umstimmung des Organismus zu berücksichtigen, auf Grund deren die Körpergewebe dem infiltrierenden Wachstum der Krebszellen keinen Einhalt gebieten können. Wie fast alle Lebensvorgänge läßt sich auch das Problem des Geschwulstwachstums nicht so einfach durch Ursache und Wirkung erklären. Wie die Bakteriologie bezüglich des Entstehens und des Verlaufes einer Infektion heute weniger zu einer ursächlichen als energetischen Betrachtungsweise gelangt ist, so müssen wir auch bezüglich des Geschwulstwachstums auf Grund der bisherigen Untersuchungsergebnisse am Krebskranken innige und veränderliche Wechselbeziehungen zwischen der Geschwulst und dem Organismus des Geschwulsträgers annehmen. Wir wissen heute noch nicht, welche von den bei Krebskranken gefundenen Veränderungen als ursprüngliche und welche als Folgen anzusehen sind. Der weitere Ausbau der von *Freund* und *Kaminer* erfolgreich in Angriff genommenen Erforschung der biochemischen Grundlagen für die Krebsveranlagung versprechen weitere Aufklärung.

Während man früher darauf angewiesen war, nur am Krebskranken Untersuchungen und Beobachtungen anzustellen, hat in neuester Zeit die Krebsforschung eine wichtige Förderung erfahren durch die Möglichkeit dreier neuer Untersuchungsmethoden, durch die man sich nicht nur in beliebiger Weise in den Besitz von Geschwulstmaterial bringen kann, sondern durch die man auch die Möglichkeit hat, die Physiologie der isolierten Krebszelle und des Krebsgewebes näher zu erforschen. Diese wichtigen Errungenschaften bestehen

1. in der künstlichen Geschwulsterzeugung und Geschwulstübertragung auf das Tier,
2. in der Methode der künstlichen Organdurchblutung,
3. in der Möglichkeit der künstlichen Gewebszüchtung.

Diese neuen Forschungswege und die Beherrschung des Tierversuchs haben im Laufe der letzten Jahre zu bedeutungsvollen Ergebnissen geführt, deren wichtigste später bei der Schilderung meiner Untersuchungen noch dargelegt werden sollen.

Gerade diese Untersuchungen müssen bei unseren medikamentösen Heilbestrebungen, wenn sie vernunftgemäß betrieben werden sollen, berücksichtigt werden. Die Chemotherapie des Carcinoms braucht und darf sich heute nicht mehr wie früher, ähnlich dem Suchen nach dem Stein der Weisen, nur auf das Probieren und einen glücklichen Zufall verlassen, da unsere heutigen Kenntnisse über die Anomalien der Krebszelle wie des Stoffwechsels des Carcinomatösen Angriffspunkte aufgedeckt haben. Daneben wird freilich auch die Chemotherapie des Krebses wie die Arzneibehandlungsverfahren der vergangenen Jahrhunderte nach elektiv wirkenden Stoffen fahnden müssen; sie wird sich dabei vielleicht mit Vorteil der Angaben des alten und ältesten medizinischen Schrifttums bedienen können; denn die Geschichte der Heilkunde ist reich an Beispielen dafür, daß sich in den alten Volksheilmethoden, die Jahrhunderte lang in Gebrauch standen, wenn man sie erst kritisch ihres mystischen und abergläubischen Rankenwerkes entledigt, doch oft eine tiefere Wahrheit verbirgt.

Von diesen Überlegungen und geschichtlichen Erinnerungen ausgehend, habe ich

in einem orientierenden Vorversuch (= Reihe I) versucht, einmal festzustellen, inwieweit die im Schöllkraut (*Chelidonium maius*) enthaltenen Alkalioide (*Chelerythrin*, *Sanguinarin*, *Chelidonin*, *Celodoxanthin*) bzw. deren Salze allein oder bei gleichzeitigen Beeinflussungsversuchen des allgemeinen Stoffwechsels geeignet sind, das Impfcarcinom bei weißen Mäusen zu hemmen oder zu heilen.

Der Saft und das Extrakt des Schöllkrautes, auch Schwalbenkraut, Maikraut, Feigwarzenkrautwurzel genannt, wurde in früheren Jahrhunderten bei den verschiedensten Völkern vielfach zur Beseitigung von Warzen, zur Behandlung von Leberleiden und von bösartigen Geschwülsten verwendet und wurde auch von der damaligen wissenschaftlichen Medizin für ein spezifisches Krebsheilmittel gehalten. (*Paracelsus*, *F. Hoffmann* [1740], *J. Ph. Berchelmann* [1746], *A. Bertrandi* [1788]).

Die Anwendung des Schöllkrautes scheint in der Heilkunde der früheren Jahrhunderte sehr verbreitet gewesen zu sein. Da wir aber in den alten medizinischen Schriften und Kräuterbüchern vielfach nur die volkstümlichen und symbolischen Benennungen der Pflanzen vorfinden, ist es sehr schwer hieraus zuverlässige Anhaltspunkte zu gewinnen.

Mit der Entwicklung der Cellularpathologie kam man immer mehr von der Behandlung des Krebsleidens mit *Chelidonium* ab und die Pflanze verschwand fast vollständig aus unserem Arzneischatze. Gelegentlich wurde das Extractum *Chelidoniae* von Ärzten als Schmerzlinderungsmittel und Abführmittel verordnet, aber nicht mehr als spezifisches Heilmittel angewandt. Dagegen hat sich der Ruf des

Chelidonium maius als Krebsheilmittel im Volksglauben erhalten, wie bei Indianerstämmen Nordamerikas und in Rußland. In Deutschland spielte das Schöllkraut als Volksheilmittel durch das ganze Mittelalter eine große Rolle und wird in Österreich, den Alpenländern und in Südbayern bis heute von „weisen Frauen“ den Krebskranken empfohlen.

Erst in neuerer Zeit wurde dem *Chelidonium* auch von seiten der wissenschaftlichen Medizin in der Krebsbehandlung wieder Aufmerksamkeit geschenkt (*M. N. Denisenko, Robinson, Pekostawski*).

Die Berichte über die günstige Beeinflussung des Carcinoms durch *Chelidonium maius* blieben aber bald nicht unwidersprochen. So sahen *Dührsen, B. Tiling, Kelber, Kosobudzki, G. Winter, W. Schmidt, Kalabin* u. a. bei der Nachprüfung dieses Mittels gelegentlich zwar eine gute örtliche Wirkung auf die Jauchung und Blutung, verneinten aber dessen spezifische Heilkraft und hielten die parenchymatösen Einspritzungen für nicht ungefährlich.

Die wenigen und geringfügigen Erfolge in der Behandlung des Carcinoms mit *Chelidonium* brachten eine neue Enttäuschung in der Krebsbehandlung und das *Chelidonium* verfiel seither wieder der Vergessenheit, obwohl *Curt Freudenberg* 1897 noch darauf aufmerksam machte, daß es infolge seiner günstigen Beeinflussung der Jauchung und Blutung und durch seine schmerzstillenden Eigenschaften ein brauchbares Mittel zur örtlichen Krebsbehandlung darstelle.

Ich selbst hatte vor einigen Jahren während meiner klinischen Tätigkeit Gelegenheit, eine im Anschluß an die innerliche Verabreichung von Extr. *chelidonii majoris* eingetretene sehr auffallende Besserung eines histologisch einwandfrei festgestellten Mastdarmkrebses zu beobachten.

In der ersten Untersuchungsreihe,

Reihe I,

suchte ich die Wirksamkeit des *Extr. chelidonii majoris* und der im Schöllkraut enthaltenen Alkaloide bzw. deren Salze (*Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid, Chelidoxanthin, Chelidonein-Golddoppelsalz, Chelerythrin-Sanguinarin-Chloraurat*) auf das Wachstum des Mäuseimpfkrebses und auf den Verlauf des Krankheitsvorganges zu prüfen, wobei absichtlich von jeglicher Kombinationsbehandlung und Beeinflussung des allgemeinen Stoffwechsels Abstand genommen wurde.

Über den chemischen Charakter dieser 5 Stoffe, besonders über die nahe chemische Verwandtschaft des Chelerythrins mit dem Sanguinarin, wie auch über die pharmakologische und bactericide Wirkung der Schöllkrautalkaloide habe ich früher schon an anderer Stelle berichtet.

Gold wurde in den letzten Jahrzehnten vielfach zur Chemotherapie des Carcinoms verwandt in Form von kolloidem Gold, organischen und anorganischen

Goldverbindungen. Doch sind Goldsalze auch schon früher zur Krebsbehandlung benutzt worden, wie z. B. zum Ätzen der Krebsgeschwüre von *Récamier* (1835) als chlorsaures Gold, von *Canquin* (1838) als *Aurum oxydulo-muriaticum*. Auch innerlich wurden Goldsalze gegeben. *Chrestien* will durch innerliche Verabreichung seines „*Oxid d'or précipité par la potasse*“ gute Heilerfolge erzielt haben, während mehrere andere Untersucher keine günstige Einwirkung der Goldsalze auf das Carcinom gesehen haben.

Die *Versuchsanordnung* und die *Versuchstechnik* der Untersuchungsreihe I wie auch der übrigen Reihen von Tierversuchen gestaltete sich, soweit nicht später noch auf einige Besonderheiten und Abweichungen hingewiesen wird, folgendermaßen:

Als *Versuchstiere* dienten weiße Mäuse, die jeweils in größeren Mengen von einer Tierzüchterei gekauft wurden. Bei einer Lieferung von gleichzeitig mehreren hundert Tieren läßt es sich nicht vermeiden, daß hinsichtlich des Alters, der Größe und des Gewichts der Tiere Unterschiede bestehen. Ebenso kann man bei einem gewissen Massenverbrauch von Versuchstieren auch niemals mit Tieren gleicher Abstammung rechnen. Erfahrungsgemäß werden die Mäuse von den Großhändlern nicht nur der eigenen Farm entnommen, sondern auch von Kleinhändlern aufgekauft, so daß man meistens auch ein hinsichtlich der gesundheitlichen Verfassung und des Ernährungszustandes ungleichartiges Tiermaterial erhält. Die Mäuse wurden vor Beginn des Versuches 3 Wochen lang auf ihren Gesundheitszustand beobachtet; während dieser Zeit wurden die Tiere an die neue Kostordnung gewöhnt und kranke, schwächliche und trächtige Individuen ausgeschaltet.

Die Versuchstiere wurden in einem eigenen, gut heizbaren Stall untergebracht, und zwar wurde jede Maus einzeln in ein genügend breites, hohes, oben mit Drahtgaze verschlossenes „*Einmachglas*“ gesetzt. Als Spreu und zum Wärmeschutz diente Sägemehl. Auf die Reinhaltung der Tierbehälter, insbesondere die rechtzeitige Beseitigung der Nahrungsreste und der Ausscheidungsprodukte wurde sorgfältig geachtet. Diese hygienischen Maßnahmen sind zur Vermeidung von unliebsam störenden Zwischenfällen, wie Infektions- und Verdauungskrankheiten, außerordentlich wichtig.

Das *Futter* bestand — von einem Tag zum anderen abwechselnd — in Hafer und in Wasser eingeweichtem, weißen Brot. Die Verfütterung von Milch an Stelle des Wassers hat sich nicht bewährt.

Das zur Überpflanzung verwendete *Krebsmaterial* wurde mir von Herrn Professor Dr. *Caspari*, Direktor der Abteilung für Krebsforschung im staatlichen Institute für experimentelle Medizin in Frankfurt a. M., in liebenswürdiger Weise überlassen, wofür ich Herrn Prof. Dr. *Caspari* meinen verbindlichen Dank ausspreche. Es handelt sich um den Stamm „*Ehrlich* Nr. 5“, der schon von vielen Untersuchern zu Tierversuchen verwendet wurde. Dieser Krebsstamm zeichnet sich wie verschiedene

andere *Ehrlichsche* Krebsstämme dadurch aus, daß er durch fortgesetzte Überimpfungen eine höchste Wachstums- und Virulenzsteigerung erfahren hat. Die große potentielle Wachstumsenergie dieses Krebsstammes drückt sich in der sehr hohen, bis 100%, Impfausbeute und in der Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit aus.

Die hohe *Virulenz* des Impfmaterials ist für therapeutische Versuche von großer Bedeutung. Carcinomstämme, die nur in 10—20—40% angehen, sind hierfür ungeeignet und erlauben keine weittragenden Schlüsse auf die therapeutische Wirkung der verwendeten Heilmittel. Aus diesem Grunde kann mehreren, in neuerer Zeit veröffentlichten Untersuchungen keine Beweiskraft zugesprochen werden.

Die *Entnahme* des zur Überpflanzung bestimmten Krebses und die *Impftechnik* wurde unter Berücksichtigung der Vorschriften von *O. Teutschländer* folgendermaßen durchgeführt:

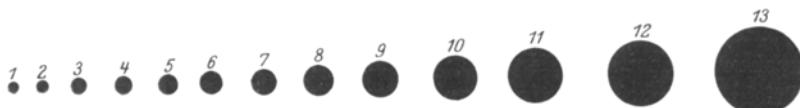
Das Geschwulstgewebe wurde sofort nach dem durch Äthernarkose herbeigeführten Tode der Maus unter allen aseptischen Vorsichtsmaßregeln entnommen. Als Methode der Übertragung wurde die Stückchenimpfung gewählt. Zu diesem Zwecke wurde das Impfmateriel in keimfreien Schalen mit abgekochten Messern in kleine, gleichmäßig große Stückchen von Pfefferkorngroße geschnitten und sofort auf die Versuchstiere überpflanzt. Die Mäuse wurden 5 Tage vor der Impfung am Schwanzteil des Rückens geschoren; von einer vollständigen Enthaarung mit Bariumsulfidbrei wurde mit Ausnahme des Tierversuches der Reihe I Abstand genommen, da sich viele Tiere gegen diesen Eingriff sehr empfindlich erwiesen. Unmittelbar vor der Übertragung wurde die Operationsstelle mit Alkohol gereinigt. Nach Aufhebung einer Hautfalte wurde am caudalen Drittel des Rückens mit einer scharfen, keimfreien Schere ein kleiner Hautschnitt gemacht und mit einer stumpfen Pinzette eine Hauttasche schwanzwärts angelegt. In diesen Kanal wurde je ein Krebsstückchen gebracht und soweit als möglich schwanzwärts vorgeschoben. Dabei wurde besonders darauf geachtet, daß die Stückchen bei dem Herausnehmen der Pinzette aus der Wunde nicht wieder entfernt wurden. Die Hautwunde wurde mit Kollodium verklebt. Dieses Verfahren hat sich sehr bewährt; unter annähernd 2500 Tieren sind nur ganz wenige kurz nach der Überpflanzung zugrunde gegangen; die Hautwunden heilten per primam intentionem.

Die *Behandlung der Mäuse* mit den verschiedenen Präparaten erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten. Sämtliche Präparate wurden unter die Haut gespritzt. Dabei wurden die Einspritzungen grundsätzlich und ohne Ausnahme in möglichster Entfernung von dem Transplantat vorgenommen. Eine Einspritzung in die Geschwulst oder in deren nächste Umgebung wurde vermieden. Die Dosierung der Präparate und die Häufigkeit der Einspritzungen waren bei den verschiedenen Versuchsreihen je nach der Zusammensetzung und Konzentration der verwendeten Mittel verschieden und werden bei der Besprechung der Versuchsergebnisse näher dargelegt werden. Bei den Einspritzungen wurde auf ein steriles Vorgehen besonders geachtet. Die Einspritzungsstelle wurde jedesmal mit 60% Alkohol gereinigt; überschüssiger Alkohol wurde zur Vermeidung von Erkältungskrankheiten der Tiere mit Watte abgetupft.

Da das Angehen und die weitere Entwicklung eines Impfkrebses nicht nur von der Virulenz des Impfmaterials bestimmt wird, sondern auch von den Reaktionseigentümlichkeiten des Tieres selbst und von verschiedenen Zufälligkeiten abhängig ist, wurde für je ein Präparat stets eine größere Menge von Mäusen, mindestens 30—80, verwendet. Chemotherapeutische Versuche, die bezüglich der Tierzahl zu klein angelegt sind, sind auch in ihrer Beweiskraft sehr eingeschränkt. Einen besonderen Wert habe ich ferner auf die Anlegung von gleich großen oder annähernd gleich großen Reihen von Vergleichstieren gelegt, denn es erscheint mir durchaus unzulässig, die aus großen chemotherapeutischen Versuchsreihen gewonnenen Ergebnisse mit denen kleiner Vergleichsreihen zu vergleichen.

Um über den jeweiligen Stand der Untersuchungsergebnisse ständig unterrichtet zu sein und einen Überblick über den Ablauf des Krankheitsvorgangs und des Geschwulstwachstums zu erhalten, wurden bei jeder Maus täglich oder in Abständen von 2—3 Tagen auf entsprechenden Vordrucken die Geschwulstgrößen schematisch aufgezeichnet und Bemerkungen über die erfolgten Einspritzungen und das Befinden der Tiere angebracht. *L. Karczag* und *M. Csaba* haben zur Größenmessung der experimentellen Mäusegeschwülste ihre früher bei Studien über die experimentelle Tuberkulose am Meerschweinchen zur Messung der Lymphome ausgearbeitete Betastungsmethode angewandt. Dieses Verfahren hat sicher große Vorteile und führt zu genauen Ergebnissen, doch konnte ich es bei meinen umfangreichen Tierversuchen nicht durchführen. Die von mir ausgeführten schematischen Zeichnungen der Geschwülste, die mit entsprechenden Vermerken über die Höhe der Geschwulst und eventuellen Nekrosen usw. versehen wurden, schienen mir einen genügend klaren Aufschluß über das jeweilige Zustandsbild der Geschwülste zu geben. Nach je 14 Tagen, ferner nach je 4—6 Wochen und nach dem Abschluß einer Versuchsreihe wurden die Untersuchungsergebnisse in den später noch zu besprechenden Übersichtstabellen zusammengestellt. Dabei wurden die Geschwülste nach ihrer Größe in 13 Klassen eingeteilt. Die Tabelle 1 veranschaulicht die größten horizontalen Durchschnittsflächen der Geschwülste. Da bei einigen die horizontale und vertikale Ausdehnung der Geschwulst verschieden war, erfolgte die Zuteilung einer Geschwulst in eine dieser 13 Kategorien unter sinngemäßer Berücksichtigung der Höhe bei eng umrissenen Geschwülsten bzw. der verhältnismäßig großen Geschwulstgrundfläche bei flachen Krebsen.

Tabelle 1. *Größenklassen der Geschwülste. (1/3 nat. Größe.)*



Um für den Behandlungserfolg einen zahlenmäßigen Anhaltspunkt zu bekommen, wurde die chemotherapeutische Wirkung (= E) folgendermaßen berechnet.

Als günstige Beeinflussung der Geschwulst wurden angenommen, vorausgesetzt, daß bei den Vergleichstieren mit der gleichen Menge des gleichen Impfmaterials eine vollständige oder annähernd vollständige Impfausbeute erzielt wurde und die Carcinome der Vergleichstiere eine hohe Wachstumskraft zeigten:

1. alle Fälle, bei denen das überpflanzte Stückchen nicht angegangen ist, sondern nach mehr oder weniger langer Zeit resorb. wurde = neg.
2. alle Fälle, bei denen das Carcinom nach anfänglichem Wachstum wieder verschwunden ist = neg. A.
3. alle Fälle, bei denen das überpflanzte Stückchen zwar nicht resorbiert wurde, aber nicht weiter an Größe zugenommen hat . . . = pos. gleich.
4. alle Fälle, bei denen das Carcinom nach anfänglichem Wachstum wieder wesentlich kleiner geworden, aber nicht ganz verschwunden ist = pos. A.

Mit dieser Berechnung, die zwar das Mengenausmaß des Behandlungserfolges annähernd ausdrückt, ist die tatsächliche chemotherapeutische Wirkung noch nicht erschöpfend erfaßt. Zu seiner vollständigen Bewertung muß auch die qualitative Seite des Behandlungserfolges berücksichtigt werden, die von verschiedenen Umständen, wie Größenentwicklung der Geschwülste und Sterblichkeit der Tiere, bestimmt wird. Auf diese Verhältnisse werde ich bei der Besprechung der einzelnen Tierversuche noch näher eingehen.

Zur kritischen Beurteilung des chemotherapeutischen Erfolges seien noch einige grundsätzliche Erwägungen angeführt.

Die chemotherapeutische Wirkung ist der Ausdruck oder das Ergebnis der unter dem Einfluß von Heilmitteln veränderten Dynamik in den Wechselbeziehungen zwischen dem Organismus des Geschwulsträgers und den Geschwulzellen. Er ist die Funktion von mindestens vier Variablen, die 1. durch die Reaktionseigentümlichkeit des mit Krebs geimpften Organismus, 2. die Summe der Eigenschaften der Krebszelle, 3. die Summe der äußeren Verhältnisse, unter denen der Krebskranke lebt und schließlich 4. durch die pharmakologische Wirksamkeit des verwendeten Arzneimittels bestimmt werden. Von den Größenverhältnissen und der Kräfteverschiebung dieser vier Variablen hängt das Schicksal des krebsigen Organismus ab. Hieraus ergibt sich, daß die chemotherapeutische Wirkung nicht nur als eine einheitliche und als die einzige und unmittelbare Folge des auf das Krebsgewebe einwirken- den Arzneimittels angesehen werden darf.

Außerdem ist für die Bewertung des chemotherapeutischen Erfolges noch folgendes zu berücksichtigen. Die bisherigen chemotherapeutischen Erfahrungen bei Infektionskrankheiten zeigen, daß die Mikroorganismen

dem Angriff eines wirksamen Mittels nicht völlig wehrlos preisgegeben sind. Hierfür sprechen unter anderem die zuerst von *Paul Ehrlich* beobachteten Erscheinungen der Arzneifestigkeit bei manchen Mikroorganismen und die von *Morgenroth* und *Rosenthal* als Chemoflexion bezeichnete Reaktionseigentümlichkeit der Trypanosomen. — Ähnliche biologische Verhältnisse muß man wohl auch beim Carcinom annehmen. Ihre Erforschung ist Aufgabe der chemotherapeutischen Untersuchungen. Wenn auch die Ergebnisse und Erfahrungen der Chemotherapie der Infektionskrankheiten nicht ohne weiteres auf die Krebskrankheit übertragen werden dürfen, so scheint es mir doch wesentlich zu sein, daß wir auch bei unseren medikamentösen Heilbestrebungen des Carcinoms versuchen müssen, entsprechend der chemotherapeutischen Methode bei den Infektionskrankheiten, durch *planvolle Änderung* in der Zusammensetzung der Präparate und durch deren *chemische Variation* systematisch dem Rätsel der Krebsheilung näherzukommen. Ein anfänglich geringer therapeutischer Erfolg bei Anwendung eines bestimmten Stoffes ist an und für sich noch kein Beweis für deren Unbrauchbarkeit und rechtfertigt noch nicht deren Außerachtlassung. Erst ihre chemische Variation und ihre unter Berücksichtigung der pathologischen Physiologie der Krebszelle und des Krebsträgers erfolgte Kombination mit anderen Stoffen kann uns vielleicht Aufschlüsse über ihre Wirksamkeit geben und uns einen neuen Einblick in den Krankheitsvorgang gewähren.

Diese Überlegungen waren für die Versuchsanordnung und den Aufbau der nachstehenden Untersuchungen mitbestimmend.

In der ersten Versuchsreihe gelangten zu Anwendung:

1. Das neutrale Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid, in physiolog. NaCl-Lösung,
2. das Chelerythrin-Sanguinarin-Chlor-Aurat, in gesättigter Lösung (ca. 1 : 4000 phys. NaCl-Lösung),
3. das Chelidonin-Chlor-Aurat (ca. 1 : 4000 phys. NaCl-Lösung),
4. das Chelidoxanthin (Berberinum sulfuricum cryst. solubile Merk) in phys. NaCl-Lösung 1 : 1000,
5. das frühere offizinelle Extr. Chelidonii maioris, mit phys. NaCl-Lösung 1 : 1000 verdünnt.

Das kostbare Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid wurde mir von Herrn Geheimrat Dr. *J. Gadamer*, Direktor des Chem.-Pharmaz. Institutes der Universität Marburg a. d. Lahn, in liebenswürdigster Weise überlassen, wofür ich Herrn Geheimrat *Gadamer* auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte. Die Golddoppels ze habe ich nach einem an anderer Stelle beschriebenen Verfahren selbst hergestellt.

Die erste Tierversuchsreihe umfaßt 372 Mäuse; es wurden behandelt mit

Präp. I	62 Tiere
„ II	63 „
„ III	62 „
„ IV	62 „
„ V	61 „

62 Mäuse dienten zum Vergleich.

Die Behandlung begann am 4. Tage nach der Überpflanzung. Jedem Tiere wurden in den ersten 4 Wochen täglich 0,1 ccm des betreffenden Präparates unter die Haut in möglichster Entfernung von der Überpflanzungsstelle eingespritzt; später erfolgten die Einspritzungen jeden 2. bis 3. Tag.

Das Ergebnis des Versuches 14 Tage nach der Überimpfung ist in Tabelle Nr. 2 niedergelegt.

Tabelle 2.
Ergebnis des Versuches 14 Tage

Präpa- rat	Zahl der Tiere	gestorben			lebend			gest. u. lebend. Tiere zusammen				
		posi- tiv	pos. A.	neg. A.	posi- tiv	pos. A.	neg- ativ	neg. A.	posi- tiv	darunter positiv A.	neg- ativ	darunter negativ A.
Vergleichs- tiere	62	6	0	0	56	0	0	0	62	0	0	0
I	62	3	2	0	0	32	14	11	51	16	11	0
II	63	2	0	0	0	48	7	6	57	7	6	0
III	62	1	0	0	0	60	1	0	62	1	0	0
IV	62	5	0	0	0	57	0	0	62	0	0	0
V	61	2	0	0	0	58	1	0	61	1	0	0

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß bei den Vergleichstieren die Krebse in 100% angegangen sind. Bei sämtlichen Vergleichstieren waren die Stücke größer geworden. Bezüglich der Wirksamkeit der Präparate I—V läßt sich auf Grund dieses vorläufigen Teilergebnisses sagen, daß das Präp. I (= Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid) am meisten zu weiteren Hoffnungen berechtigte. Von den 62 mit Präp. I behandelten Mäusen waren bei 16 die Krebsgeschwülste nach anfänglichem Wachstum wieder wesentlich kleiner geworden (= pos. A), bei 11 Tieren ging das überpflanzte Geschwulstgewebe nicht an (= neg.), bei 17 Mäusen ist das Transplantat zwar nicht verschwunden, hat aber nicht an Ausdehnung zugenommen (= pos. gleich).

Nach dem früher dargelegten Grundsatz der Berechnung des chemotherapeutischen Erfolges würde sich demnach ein *Behandlungserfolg* (= E)

für das Präp. I in 70,97 % der Fälle ergeben, während

für das Präp. II nur in 46,03 % der Fälle,

für das Präp. III nur in 20,97 % der Fälle,

für das Präp. IV nur in 27,42 % der Fälle,

für das Präp. V nur in 32,79 % der Fälle eine günstige Beeinflussung anzunehmen wäre.

Hinsichtlich der Größe der Geschwülste bestand zwischen den Vergleichstieren und den mit Präp. I behandelten Tieren ein beträchtlicher Unterschied. Die 2 Wochen nach der Überpflanzung beobachteten größten Geschwülste fielen in die Größenordnung IV, V (s. Tabelle Nr. 1). Auf diese beiden größten Klassen zusammen kamen von den Vergleichstieren 65,6 %,

von den mit Präp. I behandelten Tieren nur 6,2 % der positiven Tiere. Diese qualitativen Unterschiede in dem Carcinomwachstum müssen bei der Bewertung des zahlenmäßig errechneten chemotherapeutischen Erfolges, $E = 70,97\%$, noch berücksichtigt werden.

Reihe I.

nach der Transplantation.

positiv %	In Prozenten				Größe der Tumoren der positiven Tiere			In Prozenten			E
	darunter positiv A. %	negativ %	darunter negat. A. %		größer	gleich	kleiner	größer %	gleich %	kleiner %	
100	0	0	0	62	0	0	100	0	0	0	—
82,26	25,81	17,74	0	18	17	16	28,88	27,42	25,80	44	70,79
90,48	11,11	9,52	0	34	16	7	53,97	25,40	11,11	29	46,03
100	1,62	0	0	49	12	1	79,03	19,35	1,62	13	20,97
100	0	0	0	45	17	0	72,58	27,42	0	17	27,42
100	1,64	0	0	41	19	1	67,21	31,15	1,64	20	32,79

Bei den mit den übrigen Präparaten behandelten Tieren entsprach die Geschwulstgröße annähernd derjenigen bei den Vergleichstieren. Aus diesem Grunde soll von einer ausführlichen tabellarischen Wiedergabe der Geschwulstgrößen Abstand genommen werden.

Die Sterblichkeit war bei den behandelten und unbehandelten Tieren gleich und bewegte sich in niederen Grenzen.

Wenn auch diese Versuchsergebnisse nach 14tägiger Behandlung noch keine weittragenden Schlüsse auf das schließliche Endergebnis erlaubten und wenn auch damit gerechnet werden mußte, daß sich vielleicht im Laufe der weiteren Wochen noch ungünstige Abweichungen von dem bisherigen Befund ergeben würden, so waren die eben geschilderten Ergebnisse für meine Untersuchung und deren Fortgang doch insofern sehr bedeutungsvoll, als sie zeigten, daß die verwendeten Präparate sich in verschiedener Weise auswirkten und daß sie überhaupt geeignet sind das Krebswachstum oder den allgemeinen Krankheitsprozeß zu beeinflussen.

Die nach 6wöchiger Behandlungszeit erzielten Versuchsergebnisse sind in Tabelle Nr. 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3.
Ergebnis des Versuches 6 Wochen

Präparat	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Kontrollen	62	12	0	0	0	0	49	0	0	0	1
I	62	17	2	7	7	1	13	2	0	11	2
II	63	30	0	4	2	1	16	0	0	7	3
III	62	36	1	1	0	0	15	0	0	5	4
IV	62	43	0	9	2	0	6	0	0	1	1
V	61	17	0	6	0	1	18	0	0	13	6

Aus ihr ersehen wir, daß bei einem von den 62 Vergleichstieren der Krebs verschwunden ist. Es handelt sich um einen Fall von Selbstheilung. Bei den übrigen 61 Vergleichstieren sind die Geschwülste umfangreicher geworden, und zwar fallen in die Größengruppen

$$\begin{array}{ll} \text{II—V} & 27,87\% \\ \text{VI—IX} & 26,22\% \\ \text{X—XIII} & 45,91\%. \end{array}$$

Bei Betrachtung der für die chemotherapeutische Wirkung berechneten Prozentzahlen (= E) fällt zunächst auf, daß ein Vergleich mit den entsprechenden Zahlen der Tabelle 2 bei den Präparaten I—IV die Werte wesentlich niedriger sind. Doch gestattet dieser zahlenmäßige Ausdruck und summarische Überblick noch kein gültiges Werturteil über die einzelnen Präparate. Um die Wirksamkeit der einzelnen Präparate richtig gegeneinander abzuwägen, ist es noch notwendig, die Sterblichkeit und die Größenentwicklung der Carcinome zu betrachten.

Das Versuchsergebnis der mit Präparat V behandelten Tiergruppe unterscheidet sich von den übrigen eben besprochenen dadurch, daß sich bei den mit Präp. V behandelten Tieren nach 6 wöchiger Behandlungszeit ein höherer therapeutischer Erfolg ergibt als nach der Zusammensetzung der Tabelle 2. Doch glaube ich diesem Umstände nicht ohne weiteres eine günstige Bedeutung bezüglich der Wirksamkeit des Präparates beilegen zu dürfen. Denn bei einer größeren Anzahl von Tieren kam es an der Überpflanzungsstelle oder in der nächsten Umgebung der Impfgeschwülste zu Eiterungen, die zum Teil nach außen durchbrachen. Der hohe Prozentsatz von negativen Befunden (vgl. Tabelle 3) dürfte zum Teil wohl darauf zurückzuführen sein, daß die überpflanzten Gewebsstückchen und die schon größer gewordenen Knoten infolge des Durchbruchs der Eiterung oder der geschwürigen Einschmelzung entweder entfernt oder zerstört wurden. Über die Ursache dieser Eiterungen kann ich nichts Bestimmtes aussagen. Eine bakteriologische Untersuchung des Präparates wie der Geschwüre ergab keine beweisende Anhalts-

Reihe I.

nach der Transplantation.

gestorb. u. lebende Tiere zusammen					in Prozenten					E	
positiv	darunter positiv A.	darunter gleich positiv	negativ	darunter negativ A.	positiv	darunter positiv A.	darunter gleich positiv	negativ	darunter negativ A.		%
61	0	0	1	1	98,39	0	0	1,61	1,61	—	—
41	4	7	21	3	66,13	6,45	11,29	33,87	4,84	32	51,61
50	0	4	13	4	79,37	0	6,35	20,63	6,35	17	26,98
53	1	1	9	4	85,48	1,61	1,61	14,52	6,45	11	17,74
58	0	9	4	1	93,55	0	14,52	6,45	1,61	13	20,97
41	0	6	20	7	67,21	0	9,84	32,79	11,47	26	42,63

punkte für die Ursache der eitrigen Entzündungen. Die mit Präparat V behandelten Mäuse mußten von einer anderen Zuchtanstalt bezogen werden als die übrigen Tiere. Es war auffallend, daß mehrere Tiere dieser Gruppe auch empfindlicher gegen die Enthaarung mit Barium-sulfidbrei waren, mit Hautentzündungen darauf reagierten und mehrere Tage lang nach der Enthaarung einen angegriffenen Eindruck machten.

Bezüglich der *Geschwulstausdehnung* bestehen zwischen den Vergleichstieren und den behandelten Tieren, insbesondere den mit Präp. I behandelten Mäusen, wie auch zwischen den einzelnen Behandlungsserien unter sich beträchtliche Unterschiede.

Von den Neubildungen der lebenden und bereits gestorbenen positiven Tiere fallen in die Größenklassen

	1—3	4—6	7—10	11—18
bei den Vergleichstieren	8,20 %	27,86 %	31,14 %	32,80 %
mit Präp. I	36,59 %	17,07 %	46,33 %	0,00 %
" II	12,00 %	12,00 %	40,00 %	36,00 %
" III	9,43 %	3,77 %	26,42 %	60,38 %
" IV	27,58 %	1,72 %	27,57 %	43,10 %
" V behandelten Tieren . .	17,03 %	19,52 %	21,96 %	41,48 %

Aus der obigen summarischen Zusammenstellung geht hervor, daß die Vergleichstiere unter der Gesamtzahl der Tiere den niedrigsten Prozentsatz an Geschwülsten der Größenordnung I—III aufweisen, und daß bei den Vergleichstieren über die Hälfte = 63,94 % der Geschwülste in die Kategorie der großen fallen. Unter den behandelten Tieren nimmt die mit Präp. I behandelte Tiergruppe die günstigste Stelle ein, denn im Gegensatz zu den Vergleichstieren fallen bei den mit Präp. I behandelten Mäusen die meisten Carcinome (36,59 %) in die Kategorie der Größe I—III, während sie die Ausmaße der Größen XI—XIII überhaupt nicht erreichten. Was die Tiergruppen der Präp. II—V betrifft, so ist es sehr auffallend, daß die Gewächse der mit diesen Präparaten behandelten Tiere in einem höheren Prozentsatz der Größenordnung XI—XIII angehören, als es bei den Vergleichstieren der Fall ist, obwohl auch bei

diesen Tiergruppen, wie früher dargelegt wurde, nach der Rückbildung und der Wachstumshemmung einer Anzahl von Geschwülsten ein gewisser Behandlungserfolg angenommen werden mußte. Diese merkwürdige Erscheinung dürfte vielleicht dahin zu deuten sein, daß die Präparate II bis V nur in einem beschränkten Teil der Fälle zur Erzielung einer chemotherapeutischen Wirkung ausreichten und im übrigen eine Reizwirkung ausübten.

Zur Vervollkommnung der Übersicht über den bisherigen Behandlungserfolg soll noch eine kurze Betrachtung der *Sterblichkeitsverhältnisse* angestellt werden. Über die Gesamtsterblichkeit gibt die Kurve der Tabelle 5 näheren Aufschluß. Aus ihr geht zunächst hervor, daß bei den mit Präp. IV behandelten Tieren von Anfang an die Sterblichkeit am größten war. Die Gesamt mortalität betrug bei

der Tiergruppe des Präp. I	54,83 %
" " " " II	58,73 %
" " " " III	60,32 %
" " " " IV	87,09 %
" " " " V	39,34 %
den Vergleichstieren	19,35 %.

Die Sterblichkeit der mit Präp. V behandelten Tiere dürfte durch die früher erwähnten eitrigen Entzündungen beeinflußt und somit nicht nur von der Behandlung bestimmt worden sein.

Eine besondere Betrachtung neben der Gesamtsterblichkeit verdient noch die *der positiven Tiere*. Von den 61 positiven Vergleichstieren sind nur $12 = 19,7\%$ gestorben, während von den 41 positiven mit Präp. I behandelten Mäusen $26 = 63,4\%$ gestorben sind. Es ist klar, daß die Sterblichkeit der positiven Tiere, bei der Bewertung der Geschwulstgrößen berücksichtigt werden muß. Denn je früher die positiven Tiere hinwegsterben, desto kleiner werden die Geschwülste sein, vorausgesetzt, daß sie eine annähernd gleiche Wachstumsenergie besitzen. Es erhebt sich somit die Frage, ob die aus obiger Tabelle abgeleitete wachstums-hemmende Wirkung des Präp. I zu Recht besteht oder ob sie nur durch die große Sterblichkeit der positiven Tiere vorgetäuscht wurde. Zur Klärung dieser Frage soll zunächst die Sterblichkeit der positiven Tiere bei den anderen Behandlungsserien kurz erörtert werden.

Von den positiven, mit Präp. II behand. Mäusen sind 68,0%	
" " " III " "	71,7 %
" " " IV " "	89,6 %
" " " V " "	56,1 %

gestorben. Die Sterblichkeit der positiven Tiere ist demnach bei den mit Präp. II—IV behandelten Tieren größer als bei den mit Präp. I behandelten. Trotzdem haben die mit Präp. II—IV behandelten Mäuse, wie vorhin gezeigt, einen viel niedrigeren Prozentsatz an Geschwülsten

der Größenordnung I—III, einen größeren an solchen der Größenordnung XI—XIII.

Zusammenfassend lassen nach 6wöchiger Behandlungszeit die Versuchsergebnisse den Schluß zu, daß mit sämtlichen Präparaten, besonders aber mit dem Präp. I, ein chemotherapeutischer Erfolg erzielt wurde. Im Vergleich mit den Versuchsergebnissen vor 4 Wochen tritt besonders bei Präp. I der Behandlungserfolg hinsichtlich des Wesens deutlich hervor, wenn auch das zahlenmäßige Ausmaß des chemotherapeutischen Erfolges sich verringt hat.

Dieser bisherige Gesamteindruck bestätigt sich, wenn wir die *Endergebnisse der Versuche* betrachten.

Was zunächst die *Vergleichstiere* betrifft, so ist in dieser Tiergruppe am beachtenswertesten, daß sich von den 49 noch lebenden Tieren bei 12 Mäusen die Carcinome vollständig zurückgebildet haben und nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Diese von selbst geheilten Geschwülste zeigten von Anfang an eine verminderte Wachstumsenergie. Dies geht daraus hervor, daß sie 6 Wochen nach der Überpflanzung erst ein Ausmaß erreicht hatten, daß den Größenordnungen III—VI (s. Tabelle 1) entsprach. Es fielen zu diesem Zeitpunkt von den jetzt von selbst geheilten 12 Geschwülsten:

in die Größenklassen III	1
„ „ „ IV	3
„ „ „ V.	6
„ „ „ VI	2

Demgegenüber waren die Geschwülste der anderen damals noch lebenden Vergleichsmäuse wesentlich größer. Bei Abschluß des Versuches waren sämtliche positiven Vergleichstiere gestorben, von den 13 negativ gewordenen Mäusen blieben 11 am Leben und dauernd gesund. (Tabelle 4 neg. A lebend.) Die Zahl der von selbst geheilten Tiere beläuft sich auf 20,97% der Gesamtzahl der Vergleichstiere. Diese Selbstheilungen müssen bei der Beurteilung des Behandlungserfolges berücksichtigt werden. Es ist jedoch nicht angängig von dem in Tabelle 4 unter Rubrik E stehenden Prozentsatz des chemotherapeutischen Erfolges gleichmäßig 20,97% in Abzug zu bringen. Diese Verminderung müßte zu einer falschen Einschätzung des Behandlungserfolges führen. Die chemotherapeutische Wirkung (= E) bezieht sich nicht — wie die Selbstheilungen der Vergleichstiere — nur auf jene Fälle, bei denen die Carcinome nach anfänglichem Wachstum sich zurückgebildet haben (= Rubrik neg. A), sondern berechnet sich aus verschiedenartigen Einflüssen (vgl. S. 810) und wird des weiteren in seiner Geltung nach von dem Sterblichkeitsverhältnis und den Geschwulstgrößen bestimmt. Besonders sei auch darauf hingewiesen, daß bei sämtlichen behandelten Tiergruppen ein Behandlungserfolg schon zu einem Zeitpunkt zu verzeichnen war,

als von einer Selbstheilung bei den Vergleichstieren noch gar keine Rede sein konnte. Würde man den Prozentsatz des chemotherapeutischen Erfolges gleichmäßig um 20,97% vermindern, so würde sich z. B. bei den mit Präp. III und IV behandelten Mäusen rein rechnerisch überhaupt kein Behandlungserfolg ergeben, was nach dem früher Dargelegten und nach den in Tabelle 4 niedergelegten Untersuchungsbefunden nicht den Tatsachen entspricht.

Tabelle 4. Reihe I.

Präparat	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	nega- tiv	negati- v A.	größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	nega- tiv	negati- v A.
Vergleichstiere	62	49	0	0	0	2	0	0	0	0	11
I	62	32	2	7	7	1	0	0	0	11	2
II	63	43	1	4	2	1	0	0	0	0	5
III	62	52	1	1	0	0	0	0	0	4	4
IV	62	50	0	9	3	0	0	0	0	0	0
V	61	34	0	6	3	3	0	0	0	10	5

Inwieweit die Selbstheilungen bei den Vergleichstieren die Gültigkeit des Behandlungserfolges beeinträchtigen, läßt sich ziffernmäßig nicht ausdrücken. Wenn demnach die für die chemotherapeutische Wirkung berechneten Zahlenwerte (vgl. Tabelle 4, E) bei Berücksichtigung der Selbstheilungen auch keine unbedingte Gültigkeit beanspruchen können, so erlauben sie doch vor allem die Wirksamkeit der einzelnen Präparate gegeneinander abzuwägen.

Hierüber ist zusammenfassend folgendes zu berichten:

Ein Überblick über die in Prozentzahlen ausdrückbaren Behandlungserfolge (vgl. Tabelle 4, E) zeigt, daß dem Präp. I die größte Wirksamkeit zukommt. Der therapeutische Erfolg bei den mit diesem Präparat behandelten Tieren beläuft sich auf 48,39%; er hat sich im Vergleich zu dem Ergebnis der Tabelle 3 (= 6 Wochen nach der Überpflanzung) nur um 3,22% verringert. Bei der mit Präp. II behandelten Tiergruppe ist die therapeutische Wirkung zwar von 26,98% auf 31,75% gestiegen, erreicht jedoch nicht die Höhe wie bei den mit Präp. I behandelten Mäusen und ist auch bezüglich seiner Art ungünstiger zu bewerten, wie es sich unter anderem bei einer späteren Betrachtung der Sterblichkeit und der Größenentwicklung der Geschwülste zeigen wird. Dieses günstige Endergebnis bei der mit Präp. V behandelten Tiergruppe darf, wie schon früher darauf hingewiesen wurde, wegen der dazwischen gekommenen Eiterungen nicht als ein ausschließlicher Behandlungserfolg angesehen werden.

Bei sämtlichen Tiergruppen haben sich die Zahlenwerte für den Behandlungserfolg gegenüber den in Tabelle 3 erwähnten Prozentzahlen verändert. Im folgenden sei kurz dargelegt, auf welche Verschiebungen

innerhalb der einzelnen Tiergruppen diese Erhöhung oder Verringerung des chemotherapeutischen Erfolges zurückzuführen ist.

1. Die mit Präparat I behandelten Tiere:

Bei den 2 Mäusen, bei denen sich nach 6wöchiger Behandlung die Geschwülste verkleinert hatten (vgl. Tabelle 3 Rubrik lebend pos. A), haben sich die Carcinome wieder vergrößert.

Endergebnis.

posi- tiv	lebende und gestorb. Tiere zusammen				in Prozenten				E		
	darunter		negati- v	darunter negativ A.	positiv	darunter		negativ	darunter negativ A.		%
	positiv A.	gleich positiv				positiv A.	gleich positiv				
49	0	0	13	13	79,03	0	0	20,97	20,97	—	—
41	2	7	21	3	66,13	3,23	11,29	33,87	4,84	30	48,39
48	1	4	15	6	76,19	1,59	6,35	23,81	9,52	20	31,75
54	1	1	8	4	87,09	1,61	1,61	12,90	6,45	10	16,12
59	0	9	3	0	95,16	0	14,51	4,84	0	12	19,35
40	0	6	21	8	65,57	0	9,84	34,43	13,11	27	44,27

2. Die mit Präparat II behandelten Tiere:

Von den 16 positiven Tieren (vgl. Tabelle 3, Rubrik lebend positiv größer) haben sich bei 2 Tieren die Geschwülste von der Größenordnung VI vollständig zurückgebildet und waren nicht mehr nachweisbar (= neg. A). Bei einem weiteren positiven Tier hat die Geschwulst bedeutend an Größe abgenommen (= pos. A).

3. Die mit Präparat III behandelten Tiere:

Von den 5 noch lebenden negativen Tieren (s. Tabelle 3, Rubrik lebend negativ) hat sich bei einer Maus nachträglich wieder eine Carcinomgeschwulst gebildet, jedoch nicht an der früheren Überpflanzungsstelle, sondern an der Operationsnarbe.

4. Die mit Präparat IV behandelten Tiere:

Wie in der vorangehenden Tiergruppe hat auch hier eine Maus, bei der sich innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen die Geschwulst zurückgebildet hatte (vgl. Tabelle 3, Rubrik lebend neg. A), an der Operationsstelle nachträglich wieder eine Krebsgeschwulst bekommen (= pos.).

5. Die mit Präparat V behandelten Tiere:

Von den noch lebenden 18 positiven Mäusen (vgl. Tabelle 3, Rubrik lebend pos. größer) ist bei einem Tier der Krebs von der Größenordnung II verschwunden (= neg. A).

Ein Überblick über die Größenentwicklung der Carcinome zeigt, daß sich bei den einzelnen Tiergruppen die Geschwülste sehr ungleichartig auf

die 13 Größenklassen (s. Tabelle 1) verteilen. Faßt man die Größenklassen I—VII und die Größenklassen VIII—XIII zusammen, so entfallen

			in die Größenklassen 1—7 8—18
von den Geschwülsten der mit Präp. I behandelten Mäuse .		48,79 %	51,21 %
" " " " II "		9,25 %	90,75 %
" " " " III "		24,98 %	75,02 %
" " " " IV "		30,49 %	69,51 %
" " " " V "		27,50 %	72,50 %
" " " Vergleichstiere		22,44 %	77,56 %

Hieraus ergibt sich, daß wiederum die Gruppe des Präp. I die günstigste Stellung einnimmt. Der Unterschied in den Gewächsgrößen zwischen den mit Präp. I behandelten Mäusen und den Vergleichstieren tritt noch deutlicher hervor, wenn wir die Kategorie der Größenklassen I—III und die der Größenklasse XIII gesondert betrachten.

Es entfallen von den Geschwülsten auf die

Größenklassen	bei den Vergleichstieren	bei der Gruppe des Präp. I
I—III	8,16 %	29,27 %
XIII	53,06 %	7,32 %

Es wurde früher (vgl. S. 816) schon darauf hingewiesen, daß die Verschiedenheit in der Größenentwicklung der Geschwulst nicht nur von der Sterblichkeit der positiven Tiere bestimmt sein kann.

Bei Abschluß des Versuches waren sämtliche positiven Tiere gestorben (s. Tabelle Nr. 4).

Von den negativ gewordenen Mäusen leben

in der Gruppe des Präp. I noch 13	(Gesamtzahl der neg. Befunde . . . 21)
" " " " II "	12 (. 15)
" " " " III "	8 (. 8)
" " " " IV "	0 (. 3)
" " " " V "	15 (. 21)

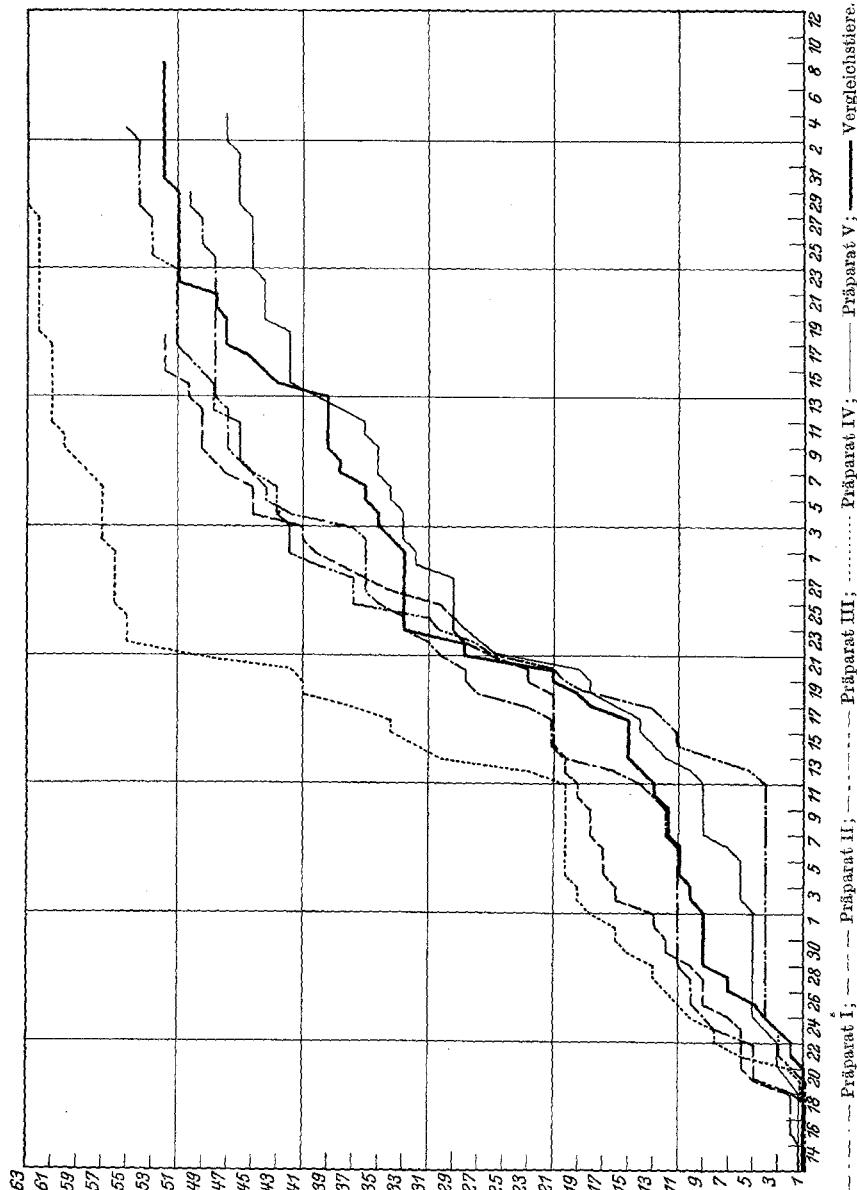
Die Gesamtsterblichkeit beträgt bei

der Tiergruppe des Präp. I . . .	79,03 %
" " " " II . . .	80,96 %
" " " " III . . .	87,09 %
" " " " IV . . .	100,00 %
" " " " V . . .	75,40 %
den Vergleichstieren	82,25 %

Bei Außerachtlassung der Tiergruppe V (s. S. 814) ergibt sich, daß die Gesamtsterblichkeit der mit Präp. I behandelten Mäuse am niedrigsten ist und auch geringer ist als bei den Vergleichstieren, was auch aus der Überschneidung der Sterblichkeitskurven (s. Tabelle 5) hervorgeht.

Überblickt man rückschauend die gesamten Untersuchungsergebnisse der Reihe I in ihren verschiedenen Entwicklungsphasen, so gelangt man zu folgendem

Tabelle 5. Reihe I. Sterblichkeitskurve.

*Endergebnis:*

Mit den *sämtlichen* 5 verwendeten Präparaten konnte eine Beeinflussung der Krebsgeschwülste und des allgemeinen Krankheitsprozesses erreicht werden. Der Behandlungserfolg war bei den einzelnen Prä-

paraten verschieden, sowohl dem Grade wie auch der Art nach. Die günstigste Wirkung kommt dem Präp. I (Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid 1 : 1000) zu.

Bei der mit *Präparat I* behandelten Tiergruppe ist der therapeutische Erfolg nicht nur rein *zahlenmäßig am meisten hervorgetreten*, sondern ist bei Berücksichtigung der Größenverhältnisse der Carcinome und der Sterblichkeit der Tiere auch *artmäßig am besten* zu bewerten.

Dieses hauptsächlichste Ergebnis der Versuchsreihe I sollte die Grundlage zu meinen weiteren Untersuchungen sein.

Während es mir bei den geschilderten Tierversuchen der Reihe I lediglich darauf ankam,

1. einmal festzustellen, ob die verwendeten Schöllkrautalkaloide bzw. deren Salze überhaupt in den Vorgang des Geschwulstwachstums einzugreifen vermögen und

2. vorsichtig tastend die Wirkungen der einzelnen Präparate gegeneinander abzuwägen,

liegt die *Aufgabe und das Ziel meiner weiteren Untersuchungen* darin durch chemische Variation und durch Kombination des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides mit anderen Stoffen, sowie durch Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels

1. einen neuen Einblick in die pathologische Physiologie des Krebses und des allgemeinen Krankheitsgeschehens zu gewinnen,

2. die Angriffsfähigkeit und therapeutische Wirksamkeit des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides zu erhöhen.

Bevor ich auf die Versuchsanordnung und die Zusammensetzung der neuen Präparate näher eingehe, soll zunächst die Frage erörtert werden, welche Stoffwechseleigentümlichkeiten der Krebsgeschwulst und des Krebsträgers und welche chemischen und physikalisch-chemischen Abweichungen der Krebszelle von der normalen Körperzelle geeignet sind, uns Anhaltspunkte und Richtlinien für die chemotherapeutischen Versuche zu geben.

Die ersten bekannten grundlegenden Untersuchungen von *Otto Warburg* über den Stoffwechsel der Geschwulstzelle führten zu der wichtigen Feststellung, daß sich das Krebsgewebe in seinem

Kohlenhydratstoffwechsel

wesentlich von den übrigen normalen Körnergeweben unterscheidet.

Die erhöhte glykolytische Fähigkeit der Krebszelle ist dadurch besonders gekennzeichnet, daß sie nicht nur bei Sauerstoffmangel in Erscheinung tritt, sondern auch gerade in der Sauerstoffatmosphäre erhalten bleibt und selbst bei direkter Zufuhr von Sauerstoff zu einer erheblichen Milchsäurebildung führt. Freilich ist auch diese aerobe Glykolyse nicht etwas grundsätzlich Neuartiges und für die Carcinomzelle

streng Spezifisches (*Warburg, Loeser, Fahrig*). Die Methoden der quantitativen Glykolysebestimmung haben zu einer Reihe von Kenntnissen über den Stoffwechsel, namentlich den Kohlenhydrathaushalt der Geschwulstzellen, geführt.

Der gründliche Unterschied zwischen dem Kohlenhydratstoffwechsel der Krebszelle und der Muskelzelle liegt darin, daß die Atmung des Carcinoms zu klein ist, um die Glykolyse zum Verschwinden zu bringen, worin *Warburg* den „Unterschied in dem Stoffwechsel des geordneten und ungeordneten Wachstums“ erblickt.

Diese Zusammenhänge zwischen der energetischen Verwertung der Kohlenhydrate und dem Problem des Krebswachstums erfuhren noch eine neue Beleuchtung durch die Untersuchung des Kohlenhydrathaushaltes von *embryonalen Zellen und gutartigen Geschwülsten*.

Warburg konnte nachweisen, daß Hühner-, Ratten- und Mäuseembryonen in Stickstoff in gleichem Ausmaß wie die Krebszellen zu glykolysern vermögen. Die anaerobe Glykolyse scheint demnach eine allgemeine Eigenschaft des wachsenden Gewebes zu sein. Der Kohlenhydratstoffwechsel des normal wachsenden Embryonalgewebes unterscheidet sich aber von dem des Krebses dadurch, daß die anaerobe Glykolyse des Embryonalgewebes in Sauerstoffatmosphäre verschwindet, während die Glykolyse der Krebszelle infolge ihrer geringen Atmung unter aeroben Verhältnissen nur wenig abnimmt. Dies erhellt daraus, daß der Krebs in Stickstoff pro Stunde 12%, in Sauerstoff immer noch 10% seines Gewichtes an Milchsäure bildet.

Weitere quantitative, vergleichende Bestimmung der aeroben Glykolyse bei gutartigen und bösartigen Geschwülsten führten zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß die Zellen von bösartigen Geschwülsten in einem viel höheren Grade unter Stickstoff die Kohlenhydrate spalten und etwa 3—4 mal mehr Milchsäure bilden als die Zellen der gutartigen.

Außer diesen eben besprochenen Untersuchungsergebnissen hat die Erforschung des Kohlenhydrathaushaltes des Krebsgewebes und des krebsigen Organismus noch zu einigen anderen Feststellungen geführt, die für die Chemotherapie von Bedeutung sein können.

Cori fand, daß der Blutzucker auf dem Wege von der Arterie zur Vene in der Geschwulst fast vollständig verlorengeht. Damit übereinstimmend ist auch die Beobachtung, daß der Milchsäurespiegel des aus dem Krebs abströmenden Blutes wesentlich höher ist als in dem Blute der zuführenden Arterie. *Cori* folgerte aus seinen Versuchen, daß das Carcinomgewebe eine besondere Avidität zu den Kohlenhydraten besitzt und daß der normale Blutzuckergehalt das Bedürfnis der Krebszellen nur in einem ungenügenden Maße befriedige. *Warburg* hat auf Grund seiner oben dargelegten Untersuchungen daraus den Schluß gezogen, daß die Schaffung ungünstiger Oxydationsverhältnisse im Verein mit dieser ungenügenden Zuckerversorgung die Krebszellen in einem erheblichen Grade schädigen müßte.

Im Zusammenhang hiermit verdienien einige klinische Beobachtungen über die Beziehungen zwischen *Diabetes und Carcinom* noch einer Erwähnung.

Eine Reihe von klinischen Beobachtungen spricht dafür, daß sich Carcinom und Diabetes in ihrem Krankheitsverlaufe gegenseitig beeinflussen. So wiesen

u. a. *Boas*, *K. Oesterreicher*, *Gilbert* und *Weil* darauf hin, daß sich die Carcinome bei floridem Diabetes durch eine besondere Bösartigkeit auszeichnen und ein schnelleres Wachstum zeigen, daß andererseits mit der Entwicklung des Carcinoms häufig die Glykosurie verschwinde und eine hohe Zuckertoleranz der Diabetiker auftrete. *E. Saalfeld* glaubt sogar erbliche Beziehungen zwischen Diabetes und Krebs beobachtet zu haben.

Die Wechselbeziehungen zwischen Carcinom und Zuckerkrankheit und die früher dargelegten Eigentümlichkeiten im Kohlenhydrathaushalte der Krebszelle legten es nahe, auch den Einfluß des Insulins auf das Krebswachstum zu untersuchen. Diese Untersuchungen führten jedoch bis jetzt zu keinem einheitlichen Ergebnis. Ich werde auf die Frage der chemotherapeutischen Verwendbarkeit des Insulins bei der Besprechung meiner Tierversuche noch zurückkommen.

Die bisherigen Darlegungen über den Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels haben schon manche Berührungspunkte mit der chemotherapeutischen Krebsforschung aufgedeckt. Es erübrigt sich noch auf einige andere Untersuchungen einzugehen, die sich mit der Frage beschäftigen, welche Umstände die Glykolyse — wenigstens *in vitro* — beeinflussen und dadurch ebenfalls für eine chemotherapeutische Verwertung in Frage kommen können.

An erster Stelle sei auf den glykolysevermindernden Einfluß verschiedener Farbstoffe hingewiesen (Methylenblau, Trypanblau, Malachitgrün).

Diese Farbstoffe gewinnen durch ihre glykolysehemmende Wirkung wieder an Bedeutung für die chemotherapeutische Krebsforschung.

An und für sich ist die Farbstofftherapie des Carcinoms nichts Neues; denn sie wurde seit langem, wenn auch unter anderen Gesichtspunkten und unter anderen Voraussetzungen angewandt wie z. B. schon von den alten Persern in Form der Tätowierung der Geschwülste, in neuerer Zeit auf Grund der Untersuchungen von *Paul Ehrlich* und *Leppmann* über die Affinität bestimmter Farbstoffe zu bestimmten Organteilen in Form der Tinktionsbehandlung und hieran anschließend im Sinne des Transporturbegriffes.

Einen weiteren Einblick in die Glykolyse der Zellen bösartiger Geschwülste boten die manometrischen Bestimmungen der Glykolyse von *N. Watermann*. Er wies nach, daß bei dem Rattensarkom, dem Mäusecarcinom und dem menschlichen Hautcarcinom die Glykolyse direkt abhängig ist von dem Calcium-Ionengehalt der Ringerflüssigkeit und daß somit ein unmittelbarer Zusammenhang mit der Durchlässigkeit der Zelle besteht.

Damit komme ich auf die

chemisch-physikalischen Unterschiede

zwischen der Krebszelle und der normalen Körperzelle zu sprechen, wobei ich mich hauptsächlich auf die Angaben *Watermanns* stütze.

In unmittelbarem Zusammenhang mit dem eben erwähnten Untersuchungsergebnis, daß die Glykolyse bei erhöhtem Calcium-Ionengehalte

der Ringerlösung abnimmt, stehen die Befunde von *Beebe*, daß zwischen der Bösartigkeit der Krebszelle und der Vergrößerung ihres $\frac{\text{Kalium}}{\text{Calcium}}$ -Koeffizienten parallele Beziehungen bestehen (*Watermann, Clowes und Frisbie*).

Eine weitere wichtige Eigentümlichkeit in der chemisch-physikalischen Beschaffenheit der Krebszelle besteht darin, daß in ihr das Verhältnis zwischen Sterinen und Phosphatiden zugunsten der Phosphatide gestört ist.

Diese beiden Anomalien, die veränderte Ionenzusammensetzung und das ungewöhnliche Verhältnis zwischen Sterinen und Phosphatiden, bedingen eine chemisch-physikalische Zustandsänderung der Krebszelle. Die weitere Untersuchung des Krebsgewebes mittels chemisch-physikalischer Methoden ergab auch einen abnormen Wassergehalt der Geschwulstzellen und damit zusammenhängend eine stark herabgesetzte Oberflächenspannung, erhöhte Leitfähigkeit für den elektrischen Strom und eine verminderte Polaritätsspannung.

Menten, Chambers und *Watermann* nehmen ferner auf Grund ihrer Untersuchungen eine Alkalose des Plasmas der Krebskranken an, während *Peyre* und *Corran* keinen Unterschied in der Ionenkonzentration des normalen Plasmas und demjenigen Carcinomatöser nachweisen konnten.

So weit die wichtigsten chemischen, physikalischen und physiologischen Unterschiede zwischen der Krebszelle und der normalen Körperzelle. Es erhebt sich nun die Frage, welche *chemotherapeutischen Möglichkeiten sich aus diesen Anomalien ableiten lassen*.

Die experimentell aufgedeckten chemisch-physikalischen Zustandsänderungen und die Stoffwechseleigentümlichkeiten der Krebszelle sind ein Ausdruck ihres anders gearteten Lebens. Wir wissen aber heute noch nicht, welcher von diesen Einflüssen eine primäre Rolle spielt und welche pathologisch-physiologischen Vorgänge als Folgeerscheinungen aufzufassen sind. Wie schon früher hervorgehoben wurde, ist das Geschwulstproblem ein Wachstumsproblem, das wie jede normale und krankhafte Lebensäußerung von mannigfachen Wechselbeziehungen bestimmt wird. So konnte z. B. erwiesen werden, daß die Glykolyse der Krebszelle weitgehend abhängig ist von der Ionenkonzentration der Umwelt; andererseits wird aber auch die bei der Zuckerspaltung frei gewordene Milchsäure ihrerseits wiederum zu einer p_{H} -Veränderung führen müssen, die dem Fortschreiten des bösartigen Wachstumsexzesses möglicherweise günstige Bedingungen schafft und auf diese Weise mittelbar erst recht zu einer erhöhten Glykolyse führt. So ist ein Circulus vitiosus geschlossen und wir wissen vorläufig nicht, von welchem Punkte er ausging und von welcher Kraft dieser Kreislauf pathologischen Geschehens unterhalten wird.

So lange wir über die Entstehungsweise des Carcinoms nichts Bestimmtes wissen, werden unsere chemotherapeutischen Bestrebungen zweckmäßig von der Annahme ausgehen müssen, daß die oben beschriebenen Abweichungen der Krebszelle nicht nur einander gleichgeordnet sind, sondern sich auch gegenseitig in ihrem Bestande, ihrem Ausmaße und in ihrer Auswirkung beeinflussen. Unter diesem Gesichtspunkte habe ich bei meinen weiteren Versuchen das Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid mit solchen Stoffen zusammengebracht, die eine möglichst allseitige Einwirkung auf die chemisch-physikalischen und funktionellen Besonderheiten des Krebses versprachen. Dabei sollte die Beeinflussung des Gewebes auf den beiden, schon von *Watermann* erwähnten, theoretisch denkbaren Wegen erfolgen,

1. im Sinne einer Wiederherstellung normaler Verhältnisse,
2. im Sinne einer weiteren Abweichung in Richtung der pathologisch-physiologischen Anomalien der Krebszelle.

Zur *Ausführung dieses chemotherapeutischen Programms* wurden in den Präparaten der folgenden Versuchsreihe II

1. jene Stoffe zusammengefaßt, an denen die Krebszelle verhältnismäßig arm ist und die den in der Krebszelle bestehenden physikalischen Verhältnissen entgegenwirken in Richtung zur Norm,
2. solche Stoffe, an denen die Krebszelle verhältnismäßig reich ist und die die physikalischen Anomalien der Geschwulstzellen im Sinne einer weiteren Abweichung von der Norm beeinflussen.

Dabei war freilich von vornherein klar, daß diese einfache Arbeitshypothese den Vorgängen des Krebswachstums nicht vollauf gerecht werden konnte. Denn im Vergleich zu den Versuchen *in vitro* an isoliertem Krebsgewebe sind die Verhältnisse im krebskranken Organismus unendlich verwickelter. Daneben ist zu erwägen, daß die durch die Methoden der physikalischen Chemie und der Glykolysebestimmungen bekanntgewordenen Abweichungen der Krebszelle von dem normalen Körpergewebe sicher nicht die einzigen ungewöhnlichen Lebensäußerungen der Geschwulstzelle darstellen. Es sei nur erinnert an die Summe jener funktioneller Eigentümlichkeiten, die wir unter dem Begriffe des exzessiven und autonomen Wachstums der bösartigen Geschwülste zusammenfassen.

Im einzelnen war die Zusammensetzung der Präparate der Reihe II folgende.

Präparat I.

1. Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid,
2. Cholesterin,
3. Calciumchlorid,
4. Quecksilberoleat.

Der Zusammensetzung dieses Präparates lag das chemotherapeutische Prinzip der Wiederherstellung normaler Verhältnisse zu Grunde. Durch Einverleibung von Cholesterin sollte versucht werden, daß in der Krebszelle bestehende *Mißverhältnis zwischen Phosphatiden und Sterinen* zu beeinflussen (vgl. S. 825). Für die Verwendung des Calciums waren mehrere Gesichtspunkte maßgebend. Zunächst sollte durch Calciumzufuhr eine allgemeine Änderung in den *chemisch-physikalischen Verhältnissen*, insbesondere der elektrischen hervorgerufen werden im Sinne einer Verbesserung des anormalen *Verhältnisses zwischen Polarisation und Ohmschen Widerstand* (vgl. S. 825). Auf Grund der Versuchsergebnisse von *Watermann* bezüglich des quantitativen Zusammenhangs zwischen Glykolyse und dem Bikarbonatgehalt der Umwelt ist zu erwarten, daß durch Calciumzufuhr die *fermentativen Vorgänge* in der Krebszelle eingeschränkt werden können (vgl. S. 824). Da die parenterale Einverleibung von Calcium einer mittelbaren Säuerung gleichkommt, so sollte ferner durch die Medikation von Calcium auch die *Geschwulstalkalose* betroffen werden (vgl. S. 825). Schließlich seien noch die Versuchsergebnisse von *Cramer* über das Angehen übertragbarer Geschwülste erwähnt, die zeigten, daß Calcium die *Wachstumsenergie* des Carcinomgewebes herabsetze, während Kalium das Krebswachstum beschleunige. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch *Troissier* und *Wolf*.

Die Verwendung des Quecksilberoleates stützt sich auf die Erfahrungen und die Ergebnisse der Metallbehandlung des Carcinoms, insbesondere auf die Untersuchungsergebnisse von *Blair Bell* mit Blei. Dieser kam auf Grund seiner Forschungen zu der Auffassung, daß ein Metall nur dann eine therapeutische Wirkung ausüben könne, wenn es nicht rein kolloid, sondern wenigstens teilweise ionisiert verabreicht wird. Diese Bedingungen schienen sich mir mit Quecksilberoleat erfüllen zu lassen in Form von ionisiertem Quecksilber und kolloidem Quecksilberoleat. Die Ölsäure ist eine schwache und wenig dissoziierbare Säure. Ferner steht die Metallbehandlung und damit die Verwendung des Quecksilberoleates in Beziehung zu dem Problem der *zelligen Oxydationsvorgänge*. Über den Ablauf der normalen zelligen Oxydation wissen wir noch nichts Bestimmtes. Während *Wieland* die zellige Oxydation als eine Dehydrogenation durch Wasserstoffacceptoren auffaßt, erblickt *Warburg* ihr Wesen in einer durch Metalle katalysierten Oxydation ungesättigter Fettsäuren. *Watermann* weist mit Bezug auf die Oxydationsvorgänge in der Krebszelle darauf hin, daß wir „für beide modernen Auffassungen ... in unserem Problem Anknüpfungspunkte“ finden. Quecksilber wird bekanntlich in der Chemie vielfach als Katalysator für Oxydationsvorgänge verwendet. Ich muß jedoch die Frage offen lassen, ob das Quecksilber, wenn es nicht in giftigen Mengen gegeben wird, auch im Organismus eine katalytische Wirkung ausüben kann. Ich habe im

Schrifttum darüber nichts gefunden. Theoretisch scheint mir diese Möglichkeit durchaus zu bestehen.

Das Quecksilber wurde im übrigen früher in allen möglichen Verbindungen und scheinbar mit Erfolg in der Krebsbehandlung angewendet. Zum Teil freilich dürften die im älteren Schrifttum beschriebenen Heilerfolge darauf zurückzuführen sein, daß es sich in den betreffenden Fällen nicht um krebsige, sondern um syphilitische Erkrankungen („cancer venerosus“) gehandelt hat.

Präparat II.

1. Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid.
2. Lecithin (statt Cholesterin),
3. Kalium (statt Calcium),
4. Insulin,
5. Cyankalium.

Die Zusammensetzung des Präparates II entspricht dem entgegengesetzten chemotherapeutischen Prinzip, einer Beeinflussung des Tumors im Sinne der weiteren Abdrängung von normalen Verhältnissen.

Die Kombination mit Insulin sollte durch eine gesteigerte Zuckertapfelung und Zuckerverbrennung in der Leber eine *schlechtere Versorgung des Krebsgewebes mit Zucker* bedingen.

Nach *Thannhauser* ist das Insulin „diejenige Substanz, welche die Leber zur Glykogenbildung befähigt“. Dagegen scheint das Insulin die Zuckerverbrennung im Muskel nur wenig zu berühren. Über die Wirkungsart des Insulins im Carcinomgewebe ist nichts Bestimmtes bekannt. Es sei auch erwähnt, daß *E. Freund* in der Krebszelle ein „pathologisches“ Glykogen nachgewiesen hat. Dieser Befund erinnert an die Unterschiede im Kohlenhydrathaushalte zwischen der Leber und dem Muskel. *Thannhauser* nimmt nämlich an, daß auch das „Muskelglykogen und Leberglykogen sowohl chemisch wie auch funktionell verschieden sind.“

Durch die Kombination mit Cyankalium sollte gleichzeitig die *zellige Oxydation* noch weiter herabgesetzt werden.

Präparat III.

Die Zusammensetzung des Präparates III erfolgte nach dem gleichen chemotherapeutischen Grundsatz wie die des Präparates I. Statt des Quecksilberoleates wurde Methylenblau verwendet und damit der *Wielandschen Theorie* von dem Wesen der zelligen Oxydation Rechnung getragen.

Bekanntlich wird das Methylenblau im Körper in seine Leukobase, das Tetramethyldiaminothiophenylamin, übergeführt und kann somit als ein „Wasserstoff-acceptor“ betrachtet werden. Auch das Methylenblau wurde schon mehrfach zur Behandlung des Carcinoms verwendet, sowohl zur äußeren Behandlung namentlich bei Hautkrebsen (wie z. B. von *Darier* u. a.) als auch per os verabreicht (wie von *M. Einhorn*, *Abraham Jakobi*, *Henry S. Slack* u. a.), ferner auch unter die Haut und in die Umgebung der Geschwulst eingespritzt (wie von *d'Ambrosio* und von *Mosettig-Moorhof* u. a.). Die meisten Forscher haben angeblich günstige Erfolge bei der Verwendung des Methylenblaus gesehen.

Die technische Herstellung der Präparate brachte manche Schwierigkeiten mit sich, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Die Präparate wurden schließlich in Form einer Emulsio oleosa gegeben von folgender Zusammensetzung:

Präparat I.

Rp: Cholesterin (Kahlbaum)	0,1 g
5 proz. Ol. hydrargyrum	0,1 ccm
CaCl ₂	0,5 g
Chelerythr.-Sang.-Chlorid	0,1 g
Oleum olivarum	10,0 ccm
Gummi arabicum	5,0 g
Aqua dest.	90,0 ccm

Präparat II.

Rp: Lecithinum (ex ovo pur.)	0,1 g
Insulin	1,0 E.
KCl	0,5 g
Chelerythr.-Sang.-Chlorid	0,1 g
KCN	0,0005 g
Oleum olivarum	10,0 ccm
Gummi arabicum	5,0 g
Aqua dest.	90,0 ccm

Präparat III.

Rp: Cholesterin (Kahlbaum)	0,1 g
Methylenblau	1,0 g
CaCl ₂	0,5 g
Chelerythr.-Sang.-Chlorid	0,1 g
Oleum olivarum	10,0 ccm
Gummi arabicum	5,0 g
Aqua dest.	90,0 ccm

Die Versuchsanordnung, die Behandlung und die Berechnung wurde in der gleichen Weise wie bei der Reihe I durchgeführt. Mit der Behandlung wurde am 4. Tag nach der Überpflanzung begonnen. Es sei auch hier nochmals darauf hingewiesen, daß die Einspritzungen in möglichster Entfernung von der Geschwulst vorgenommen wurden.

Es wurden behandelt mit Präp. I 50 Tiere

"	"	"	"	"	II	50	"
"	"	"	"	"	III	50	"
						40	" dienten zum Vergleich.

Das Versuchsergebnis 14 Tage nach der Überpflanzung ist in Tabelle 6 zusammengestellt.

Bei sämtlichen Vergleichstieren (= 100%) sind die überpflanzten Krebsstückchen angegangen und größer geworden. Was die übrigen behandelten Tiergruppen betrifft, so ist der bei ihnen erzielte geringe Behandlungserfolg im Vergleich mit den Ergebnissen der Reihe I nach 14tägiger Behandlung wenig versprechend. Unter den mit Präparat I behandelten Tieren ist nur 1 Maus negativ geworden, bei einer weiteren

Tabelle 6.
Ergebnis des Versuches 14 Tage

Präparate	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Kontrollen	40	1	0	0	0	0	39	0	0	0	0
I	50	0	0	1	0	0	43	0	5	1	0
II	50	1	0	0	0	0	36	0	2	11	0
III	30	5	0	4	0	0	21	0	0	0	0

ist das überpflanzte Gewebsstückchen gleich groß geblieben. Hieraus ergibt sich nach dem früher (vgl. S. 810) dargelegten Berechnungsgrund- satz ein chemotherapeutischer Erfolg in nur 4 % der Fälle.

Günstiger liegen die Verhältnisse bei den mit Präparat II behandelten Mäusen ($E = 26,0\%$) und bei den mit Präparat III behandelten Tieren ($E = 13,33\%$).

In sämtlichen behandelten Tiergruppen ist in keinem Falle die Geschwulst nach anfänglichem Wachstum wieder kleiner geworden (s. Tab. 6 Rubr. pos. A und neg. A).

Auffallend ist in der Tiergruppe des Präparates III die verhältnismäßig hohe Sterblichkeit der positiven Mäuse im Vergleich zu den anderen Tiergruppen.

Bezüglich der Größenverhältnisse der Geschwülste bestehen beträchtliche Unterschiede sowohl zwischen den Vergleichstieren und den behandelten Mäusen wie auch zwischen den mit den Präparaten I, II und III behandelten Tieren untereinander.

Es fallen von den Geschwülsten in die Kategorie

		der Größenklassen	
		1-7	8-13
von den Vergleichstieren		35,00 %	65,00 %
„ „ mit Präp. I behandelten Mäusen		67,33 %	32,67 %
„ „ „ II „ „ „		61,54 %	38,46 %
„ „ „ III „ „ „		76,67 %	23,33 %

Betrachten wir den Stand des Versuches nach 6wöchiger Behandlungszeit, so ergibt sich, daß das Ergebnis nicht bemerkenswert besser ist als vor 4 Wochen. Nur bei der mit Präparat I behandelten Tiergruppe ist bei 1 von den damals noch lebenden 43 positiven Tieren (s. Tab. 6) der Krebs kleiner geworden und schließlich ganz verschwunden. Hieraus berechnet sich für E ein Wert von 6 %, gegenüber 4 % vor 4 Wochen.

Bei der Tiergruppe des Präparates II haben bedeutendere Verschiebungen stattgefunden. Bei beiden Tieren, bei denen 14 Tage nach der Impfung das Transplantat zwar nicht verschwunden, aber gleich groß geblieben war (s. Tab. 6 Rubr. pos. gleich leb.), haben sich größere Geschwülste gebildet, desgleichen haben sich bei 5 von den 11 lebenden

Reihe II.

nach der Überflanzung.

positiv	gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten				E	
	darunter		negativ	darunter positiv	größer positiv	darunter		negativ	darunter negativ	
	positiv	gleich positiv				A.	positiv			
40	0	0	0	0	100	0	0	0	0	—
49	0	1	1	0	98,00	0	2,00	2,00	0	2 4,00
39	0	2	11	0	78,00	0	4,00	22,00	0	13 26,00
30	0	4	0	0	100,00	0	13,33	0	0	4 13,33

negativen Mäusen (s. Tab. 6 Rubr. leb. neg.) nachträglich wieder Carcinome entwickelt, und zwar bei 3 an der Überflanzungsstelle, bei 2 an der Operationsnarbe. Nur bei 1 positiven Tier ist der Krebs von der Größenklasse 5 vollständig verschwunden. Hieraus ergibt sich in der Tiergruppe des Präparates II für E ein Wert von 14%.

In der mit Präparat III behandelten Tiergruppe haben sich, abgesehen von der Sterblichkeit und der Größenentwicklung der Geschwülste, keine Veränderungen eingestellt.

Bei den Vergleichstieren haben sämtliche Geschwülste weiter an Größe zugenommen; eine Selbstheilung trat nicht auf.

In der *Gesamtsterblichkeit* der einzelnen Tiergruppen (s. Kurve der Tab. 7) bestehen auffallende Unterschiede. Sie ist am größten bei den mit Präparat III behandelten Tieren (= 100%), am kleinsten bei den Vergleichstieren (= 52,5%); sie beläuft sich bei den mit Präparat I behandelten Mäusen auf 80% und bei den mit Präparat II behandelten Tieren auf 74,0%.

Die *Sterblichkeit unter den positiven Tieren* berechnet sich

bei den Vergleichstieren auf 52,5%

„ der Tiergruppe des Präparates I auf 83,3%

“ “ “ “ II “ 86,0%

“ “ “ “ III “ 100,0%.

Wir sehen also, daß sowohl die Gesamtsterblichkeit wie auch die Sterblichkeit der positiven Tiere bei allen behandelten Mäusen größer ist als bei den Vergleichstieren und daß sie bei der mit Präparat III behandelten Tiergruppe am ungünstigsten ist.

Um einen näheren Einblick in die Wirkungsart der verschiedenen angewandten Mittel zu erhalten, ist es noch notwendig die *Größenverhältnisse* der Geschwülste zu der Sterblichkeit der positiven Tiere in Beziehung zu setzen.

	Es fallen von den Geschwülsten der	in die Größenklassen	
		1-7	8-13
Vergleichstiere	22,50%	77,50%
der mit Präparat I behandelten Mäuse	. .	8,50%	91,50%
“ “ “ II “ “ . .	11,86%	88,14%	
“ “ “ III “ “ . .	50,01%	49,99%	

Hieraus geht hervor, daß unter den behandelten Tiergruppen die des Präparates III den kleinsten Prozentsatz an großen Geschwülsten und den größten Prozentsatz an kleinen Geschwülsten aufweist, was jedoch zum Teil darauf zurückzuführen ist, daß eben in der Gruppe des Präparates III die Tiere am schnellsten hinweggestorben sind (s. Kurve der Tab. 7).

Die zwischen den mit den Präparaten I und II behandelten Mäusen bestehenden Unterschiede hinsichtlich der Sterblichkeit und der Wachstumsenergie der Geschwülste sind zu geringfügig, als daß aus ihnen weitere Schlüsse gezogen werden könnten.

Die Versuchsreihe II wurde 14 Wochen nach der Überpflanzung abgeschlossen.

Das Endergebnis

ist aus Tabelle 8 ersichtlich. Hiernach sind sämtliche positive Tiere gestorben.

Unter den Vergleichstieren sind bei 3 die Geschwülste von der Größenklasse 3, 4 und 7 von selbst geheilt (= in 7,5% der Fälle).

Bei der mit Präparat I behandelten Tiergruppe hat sich bei 1 Maus die Geschwulst von der Größenklasse 8 vollständig zurückgebildet.

In der Tiergruppe des Präparates II haben sich hinsichtlich der chemotherapeutischen Wirkung keine Änderungen gegenüber dem Ergebnis nach 6 wöchiger Behandlung ergeben.

Sämtliche negativ gewordenen und von selbst geheilten Mäuse sind noch am Leben und gesund. Hieraus ergibt sich eine *Gesamtsterblichkeit* bei

den Vergleichstieren von	92,5%
„ mit Präparat I beh. Mäusen von	94,0%
“ “ “ II “ “ „ 86,0%	
“ “ “ III “ “ „ 100,0%.	

Sämtliche positiven Tiere sind gestorben, und zwar fielen

	in die Größenklassen	
	1—8	9—13
bei den Vergleichstieren	2,70%	97,30%
mit Präparat I beh. Mäusen . . .	8,51%	91,49%
“ “ II „ „ . . . 0,00%	100,0%	

Endergebnis.

positiv	gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten				E		
	positiv A.	darunter gleich positiv	negati- v	darunter negativ A.	positiv	positiv A.	darunter gleich positiv	negativ	darunter negativ A.		%
37	0	0	3	3	92,50	0	0	7,50	7,50	—	—
47	0	1	3	2	94,00	0	2,00	6,00	4,00	4	8,00
43	0	0	7	1	86,00	0	0	14,00	2,00	7	14,00
30	0	4	0	0	100,00	0	13,33	0	0	4	13,33

Überblickt man die Gesamtergebnisse der Versuchsreihe II, so wird man zu der Einsicht gelangen müssen, daß die Ergebnisse den Erwartungen nicht entsprochen haben und unbefriedigend sind. Besonders was die Heilerfolge betrifft, so blieben diese gegenüber den mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid allein erzielten weit zurück (s. Tab. 2, 3 und 4). Angesichts dieses Mißerfolges erhebt sich nun die Frage, welche Umstände den ungünstigen Ausfall der Versuchsreihe II bedingt haben können.

Die Präparate der Reihe II wurden in Form einer Ölemulsion verwendet. Im Laufe der Behandlung fiel es auf, daß die Präparate schlecht aufgesaugt wurden. Die durch die Einspritzung gesetzte Quaddel blieb oft 2—3 Tage lang bestehen. Diese schlechte und langsame Resorption der Präparate dürfte wohl von Nachteil gewesen sein.

Außerdem besteht noch die Möglichkeit, daß die verhältnismäßig große Ölmenge der Emulsion die in ihr suspendierten oder gelösten Stoffe in ihrer Wirksamkeit gehemmt hat.

Trotzdem schienen mir diese Nachteile der Ölemulsion und die schlechte Resorbierbarkeit der Präparate noch keine befriedigende Erklärung für den ungünstigen Ausfall der Versuchsreihe II zu geben. Ich glaubte den hauptsächlichsten Grund hierfür vielmehr darin zu erblicken, daß die der Tierversuchsreihe II zu grunde liegende Arbeitshypothese den verwickelten Verhältnissen des Krebswachstums nicht entsprochen hat. Aus diesem Grunde muß sie einer Revision unterzogen werden.

Die theoretische Grundlage für die Auswahl der Präparate der Reihe II und für die Kombination ihrer Bestandteile bildeten die bisherigen Forschungsergebnisse über den Stoffwechsel des Krebsgewebes und die chemisch-physikalischen Veränderungen in der Krebszelle. Dabei sollte zunächst von möglichst einfachen Voraussetzungen ausgegangen werden und die uns in ihrem Wesen noch unbekannte biologische Eigentümlichkeit des autonomen Wachstums der Carcinomgeschwülste unberücksichtigt bleiben. Diese Arbeitshypothese hat sich — wie die Versuchsreihe II zeigt — als nicht bahnbrechend wertvoll erwiesen. Deshalb soll bei den folgenden Tierversuchen die Zusammensetzung der Präparate von anderen Überlegungen bestimmt werden, bei denen die *Autonomie der Krebsgeschwulst und das schrankenlose und rücksichtslose Wachstum des Carcinoms in den Mittelpunkt der Erwägungen gestellt wird.*

Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet ergeben sich für die Zusammensetzung der Präparate folgende Veränderungen:

I.

In dem Präparat II der Reihe II wurde Insulin verwendet, da es nach den früher erwähnten Untersuchungsergebnissen von Cori und

Warburg wahrscheinlich erschien, daß das Carcinom bei schlechter Zuckerversorgung erheblich geschädigt würde. Betrachtet man aber dieses chemotherapeutische Problem weniger vom Standpunkte der bedingten Abhängigkeit des Krebsstoffwechsels vom allgemeinen Körperstoffwechsel als von der bedingten Eigengesetzlichkeit des Geschwulstgewebes, so ergeben sich hieraus andere chemotherapeutische Überlegungen. Zu ihrer Darlegung muß ich noch kurz auf die klinischen Beobachtungen über die Zusammenhänge zwischen Diabetes und Krebs zurückkommen.

Die überraschende Zuckertoleranz und die Abnahme des Blutzucker gehaltes bei krebsigen Diabetikern, die gesteigerte Wachstumsenergie und Bösartigkeit des Krebses bei hohem Blutzuckergehalt sprechen dafür, daß das Carcinom ein gesteigertes Bedürfnis nach Zucker hat und den ihr angebotenen Blutzucker an sich reißt. In dem gleichen Sinne sind auch die Befunde von *Händel*, *Marcel* und *Kenji Tadenuma* zu deuten, daß kohlenhydratreiche Nahrung das Wachstum der Geschwulst steigere. Über die von anderen Forschern zum Teil sich widersprechenden Beobachtungen über den Einfluß von Insulin habe ich früher (vgl. S. 823) schon berichtet. Bei vorwiegender Berücksichtigung des bedingt eigengesetzlichen Wachstums der Geschwulst läßt sich aus diesen klinischen Beobachtungen der Schluß ziehen, daß das Carcinom ohne Rücksicht auf den herabgesetzten Blutzuckerspiegel seinen Bedarf an Zucker deckt und dadurch den Gesamtorganismus noch mehr schädigt. Durch Insulinverabreichung würde also unter Umständen mehr der Gesamtorganismus als der Krebs geschädigt. Es sei erinnert, daß *Händel*, *Marcel* und *Kenji Tadenuma* eine Beschleunigung des Geschwulstwachstums nach Insulingaben gesehen haben. Auf Grund dieser Erwägungen soll in den folgenden Tierversuchen von der Verwendung des Insulins Abstand genommen werden.

II.

Auch die Verwendung des KCN soll bei den neuen Versuchen nach anderen Gesichtspunkten erfolgen. Bei Reihe II wurde das Cyankalium in Präparat II verwendet mit der Absicht, durch Herabsetzung der Gewebeatmung die Carcinomzelle bis zu ihrer Lebensunfähigkeit im Sinne ihres pathologischen Stoffwechsels zu beeinflussen. Denn nach den Untersuchungen *Warburgs* ist zu erwarten, daß durch ungünstige Oxydationsverhältnisse im Gesamtorganismus auch die Krebszelle geschädigt würde.

Die hauptsächlichste pharmakologische Wirkung der Blausäure besteht tatsächlich darin, die Sauerstoffbindung der Gewebe zu hemmen bzw. aufzuheben. Inwieweit die Krebszelle dadurch betroffen wird, läßt sich bei ihrer eigengesetzlichen Stellung freilich nicht abschätzen. Es ist jedoch möglich, daß die Krebszelle, bei der an und für sich schon

alle oxydativen Vorgänge gegenüber den fermentativen vermindert sind, durch den oxydationshemmenden Einfluß der Blausäure weniger betroffen wird als die normale Körperzelle.

Eine zweite pharmakologische Wirkung des Cyankaliums beruht darin, die Fermente in ihrer Tätigkeit zu hindern. Es ist denkbar, daß die die Fermente lähmende Wirkung des Cyankaliums für den Geschwulststoffwechsel, bei dem die Gärungen über die Oxydationen überwiegen, bedeutungsvoller ist, so daß dem Cyankalium durch Fermentbehinderung ein Einfluß zukommt, der dem Krebsstoffwechsel entgegengesetzt ist, nicht aber — wie bei Präparat II der Reihe II angenommen wurde — den Stoffwechsel der Krebszelle in Richtung des Pathologischen abdrängt. In diesem Sinne sind wohl auch die Ergebnisse der Untersuchungen von *Karczag* und *Csaba* zu deuten.

III.

Auch die Anwendung des Cholesterins und des Lecithins erfährt bei hauptsächlicher Berücksichtigung des eigengesetzlichen Wachstums der Carcinomzelle eine wesentliche Abänderung.

In Reihe II wurde das Cholesterin mit jener Gruppe von Stoffen kombiniert, welche geeignet erschienen die pathologischen chemisch-physikalischen Besonderheiten der Krebszelle im Sinne einer Korrektur zu normalen Verhältnissen zu beeinflussen. Andererseits wurde das Lecithin mit solchen Stoffen kombiniert, deren Wirksamkeit in Richtung einer weiteren Abweichung des Tumorstoffwechsels von der Norm liegt. Daß dem KCN möglicherweise eine andere Wirkung zukommt, wurde eben schon dargelegt.

Welche Rolle das Cholesterin im intermediären Stoffwechsel des Menschen spielt, ist noch nicht ganz klar. *Thannhauser* ist der Meinung, daß dem Cholesterin im Stoffwechsel der höheren Tiere bei Berücksichtigung seiner chemischen Struktur weder eine in seinem Molekül begründete stoffliche, noch eine pharmako-dynamische Funktion zukomme. *Thannhauser* sieht die Bedeutung des Cholesterins in physikalischen Vorgängen an den Grenzflächen der Zelle, bedingt durch das Gleichgewicht oder das Verhältnis des Cholesterins zu den Cholesterinestern (*Leupold, R. Brinkmann, E. v. Dam, Vollhard*).

Nach übereinstimmenden Untersuchungen von *Bullock* und *Cramer*, *Roffo*, *Blair-Bell* und *Bonnet* überwiegen in der Geschwulstzelle die Phosphatide über die Sterine. *Loeper*, *Debray* und *I. Tonnet* untersuchten nun auch das Verhältnis zwischen Cholesterin und Lecithin und anderen Lipoiden im Serum von Krebskranken und fanden dabei, daß das Verhältnis Cholesterin: Lecithin durchweg geringer (0,50) ist als bei normalen Individuen (0,60). Aus den Untersuchungen dieser Forscher geht auch hervor, daß die absoluten Zahlen für den Cholesteringehalt

des Serums durchschnittlich vermindert, für den Lecithingehalt aber gesteigert sind (vgl. auch *Tschachotin, Bossart*).

Wir haben also die auffallende Erscheinung, daß man sowohl im Serum des Krebskranken als auch in der Krebszelle wenig Cholesterin findet.

Wohin kommt das Cholesterin?

Eine gewisse Aufklärung hierüber können uns vielleicht weitere Untersuchungsergebnisse von *Loeper, Debray und Tonnet* geben. Diese Untersucher fanden nämlich die niedrigsten Verhältniszahlen Cholesterin : Lecithin im Serum von Kranken mit besonders großen und rasch wachsenden Geschwülsten. Andererseits haben verschiedene andere Untersucher in der *Geschwulst selbst* die höchsten Werte von Cholesterin bei rasch wachsenden Geschwülsten gefunden.

Ich glaube, daß sich dies nur so erklären läßt, daß die Carcinomgeschwulst das Cholesterin an sich reißt und verbraucht. Daher der niedrige Cholesterinspiegel im Blute und der niedrige Cholesteringehalt der Krebszelle. Daß der Cholesteringehalt in der Zelle einer besonders rasch wachsenden Geschwulst größer ist, spricht dafür, daß die sehr rasch wachsenden Geschwülste mit ihren schnell und überstürzt wachsenden Zellen einen besonders großen Bedarf an Cholesterin haben und die ebenso schnell zerfallenden Zellen für den Cholesterinabbau und die Cholesterinausscheidung zum Teil unfähig geworden sind. Die rasch wachsende und große Geschwulst wird auch in gesteigertem Maße das Lecithin an sich reißen. *Es scheint, daß das Cholesterin vom Krebs verbraucht, das Lecithin von ihm abgegeben wird.*

Das Cholesterin ist demnach ein für die Krebszelle und ihren Stoffwechsel wichtiger und wesentlicher Stoff.

Es sei auch hingewiesen auf die Untersuchungen von *Eber, Klinge und Wacker* über den Einfluß der Ernährung auf die Erzeugung des experimentellen Mäusecarcinoms, die zu dem Ergebnis führten, daß cholesterinreiche Nahrung die Bildung und Metastasierung des Mäusekrebses beschleunige.

Zu denken geben auch die Mitteilungen von *I. H. Webb*, nach denen ein großer Prozentsatz (87%) der Krebskranken an Gallensteinen leide. Auf Grund seiner Befunde kam *Webb* zu der Vermutung, daß das Carcinom durch eine Cholesterinreizung entstehe. Mit dieser Theorie griff er auf alte Ansichten zurück; denn in früheren Jahrhunderten, in der Epoche der *Atra bilis*, spielte gerade die Galle eine große Rolle in der Vorstellung über die Krebsentstehung.

Betrachtet man das Problem des Cholesterin- und des Lecithinstoffwechsels des Carcinoms vom Standpunkte des eigengesetzlichen Wachstums der Neubildung, so läßt sich zusammenfassend folgendes sagen:

Die Krebszelle entzieht offenbar dem Gesamtorganismus Cholesterin und verarbeitet es in ihrem Stoffwechsel. Führt man dem Körper noch

Cholesterin zu, so liegt demnach diese Maßnahme im Sinne des Carcinomstoffwechsels und nicht — wie bei der theoretischen Grundlage des Reihenversuches II angenommen wurde — im entgegengesetzten Sinne. Möglicherweise setzt man bei Cholesterinbehandlung noch einen besonderen Funktionsreiz.

Das Lecithin scheint im Krebs gespeichert und zum Teil wieder an das Blut abgegeben zu werden. Denn auch im Blute findet sich meistens ein etwas erhöhter Lecithingehalt; doch ist die Lecithinzunahme in der Krebszelle wesentlich größer als die Zunahme in dem Serum des Krebskranken. Es ist also anzunehmen, daß bei einem relativen Lecithinentzug des Körpers die eigengesetzlich wachsende Geschwulst ihre Ansprüche auf Lecithin nicht entsprechend herabsetzen, sondern den Lecithinspiegel des Blutes noch weiter senken und den Gesamtorganismus an Lecithin verarmen wird.

Betrachtet man die Ergebnisse der Reihe II, so fällt auf, daß die mit Cholesterin behandelten Tiere des Präparates I eine höhere Sterblichkeit zeigten und daß bei dieser Tiergruppe auch die Heilerfolge geringer waren als bei den mit Lecithin behandelten Mäusen, obwohl das Cholesterin mit Stoffen verbunden war, die dem Stoffwechsel der Geschwulst entgegengesetzt waren und andererseits das Lecithin mit jenen Stoffen gegeben waren, welche dem Krebsstoffwechsel angepaßt waren.

Es ist zu vermuten, daß bei einer umgekehrten Kombination die Sterblichkeit der Tiere und die Bösartigkeit der Carcinome bei den Cholesterintieren noch steigen und daß bei den Lecithintieren eine wesentliche Besserung eintreten würde.

Der chemotherapeutische Grundsatz eine Beeinflussung der Geschwulst durch die beiden entgegengesetzten Maßnahmen, durch die Kombination des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides mit einerseits fördernden, andererseits hemmenden Stoffen zu erzielen, wurde auch in der folgenden Tierversuchsreihe III beibehalten.

An Stelle der Ölemulsion wurden die wasserunlöslichen Stoffe, Lecithin, Cholesterin und Oleum hydrargyrum unter Zuhilfenahme einer $\frac{1}{2}$ proz. Gelatinelösung in kolloider Dispersion gegeben. Die Herstellung dieser Präparate machte erhebliche Schwierigkeiten und erforderte zahlreiche chemische Vorversuche, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Die in

Reihe III

zur Verwendung gelangten Präparate setzten sich folgendermaßen zusammen:

A) Präparate im Sinne der Wiederherstellung normaler Verhältnisse.

Präparat I.

$\frac{1}{2}$ proz. Gelatinelösung	95,0 ccm
5 proz. Oleum hydrargyrum . .	0,1 ccm

CaCl ₂	5,0 g
Chelerythrin-Sang.-Chlorid	0,05 g
Alkohol, absolut.	5,0 g
Aqua dest.	7,5 cem

Präparat II.

1/2 proz. Gelatinelösung	85,0 cem
Methylenblau	0,05 g
CaCl ₂	0,5 g
Chelerythrin-Sang.-Chlorid	0,05 g
Alkohol, absolut.	5,0 g
Aqua dest.	12,0 cem

Präparat III.

1/2 proz. Gelatinelösung	90,0 cem
5 proz. Oleum hydrargyrum	0,1 cem
CaCl ₂	0,5 g
Chelerythrin-Sang.-Chlorid	0,05 g
Lecithin	0,05 g
Alkohol, absolut.	5,0 g
Aqua dest.	7,0 cem

B) *Präparate im Sinne einer weiteren Abweichung in Richtung der physiologischen Anomalien der Geschwulst.*

Präparat IV.

1/2 proz. Gelatinelösung	90,0 cem
KCl	0,5 g
Chelerythrin-Sanguinarin-Chlor.	0,05 g
Alkohol, absolut.	5,0 g
Aqua dest.	5,0 cem

Präparat V.

1/2 proz. Gelatinelösung	90,0 cem
KCl	0,5 g
Chelerythrin-Sanguinarin-Chlor.	0,05 g
Cholesterin	0,05 g
Alkohol, absolut.	5,0 g
Aqua dest.	5,0 cem

Das Cholesterin und das Lecithin und das Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid wurden in den obigen Präparaten der Reihe III nur in *halb so starker* Konzentration (1 : 2000) als in den entsprechenden Präparaten der Reihe II (s. S. 829) verwendet. Desgleichen wurde mit Rücksicht auf die hohe Sterblichkeit der mit Präparat II behandelten Mäuse der Reihe II das Methylenblau in einer 20mal schwächeren Lösung (1 : 2000) benutzt.

Dafür wurden den Tieren bei jeder Einspritzung größere Mengen, nämlich 0,2—0,3 ccm eingespritzt, statt 0,1 cem wie in Reihe II.

Die Versuchsanordnung der Reihe III unterscheidet sich ferner von der der bisher besprochenen Tierversuche wesentlich dadurch, daß mit der Behandlung der Mäuse erst am 11. Tage nach der Überpflanzung begonnen wurde. Die überimpften Geschwulststückchen hatten während

dieser Zeitspanne zum Teil bedeutend an Größe zugenommen, sind aber bis zu Beginn der Behandlung bei den einzelnen Tiergruppen nicht gleich schnell gewachsen. Es entfielen von den Geschwülsten:

		in die Größenklassen		
		1—4	5—8	9—10
bei den Vergleichstieren		17,14 %	74,28 %	8,57 %
„ der Mäuse-Serie des Präparates I . . .		17,14 %	68,57 %	14,29 %
“ “ “ ” II . . .		30,56 %	58,33 %	11,00 %
“ “ “ ” III . . .		59,24 %	40,75 %	0,00 %
“ “ “ ” IV . . .		66,67 %	33,33 %	0,00 %
“ “ “ ” V . . .		68,62 %	31,37 %	0,00 %

Diese Schwankungen in der Wachstumsenergie werden später bei der Beurteilung des Behandlungserfolges gebührend berücksichtigt werden müssen.

Es ist von vornherein klar, daß infolge dieser veränderten Versuchsbedingungen die schließlichen Ergebnisse der Versuchsreihe III nicht ohne weiteres mit denen der vorhergehenden Tierversuche verglichen werden können. Es kam mir vielmehr darauf an festzustellen, ob das Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid in den oben beschriebenen Kombinationen und in schwächerer Konzentration auch das Wachstum größerer Geschwülste zu beeinflussen vermag. Es wurden also Versuchsbedingungen gewählt, die bezüglich der Erzielung eines chemotherapeutischen Erfolges besonders ungünstig lagen.

Die Einspritzungen erfolgten wieder unter der Haut in möglichster Entfernung vom Krebs.

Nach 14tägiger Behandlungszeit konnten die in Tabelle 9 zusammengefaßten Befunde erhoben werden.

Aus Tabelle 9 ergibt sich, daß bei sämtlichen *Vergleichstieren* die überpflanzten Gewebsstückchen angegangen sind (Impfausbeute = 100 %).

Bei den 35 mit *Präparat I* behandelten Mäusen sind bei 2 Tieren die Geschwülste von der Größenklasse 3 vollständig verschwunden (s. Tab. 9 leb. neg. A).

Tabelle 9.
Ergebnis des Versuches 14 Tage

Präparat	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	35	1	0	0	0	0	34	0	0	0	0
I	35	6	0	0	0	0	27	0	0	0	2
II	36	11	0	1	0	0	23	0	0	0	1
III	54	7	0	0	1	0	42	0	0	3	1
IV	36	4	0	2	0	0	30	0	0	0	0
V	51	3	0	1	0	0	42	1	1	2	1

In der Tiergruppe des *Präparates II* ist bei 1 Maus der Knoten von der Größenklasse 2 gleich groß geblieben (s. Tab. 9 Rubr. pos. gleich), bei einer anderen ist die Geschwulst von der Größenordnung 5 vollständig verschwunden (s. Tab. 9 Rubr. leb. neg. A).

Bei den mit *Präparat III* behandelten Tieren wurden bei 4 Mäusen die Transplantate, die sich bis zu Beginn der Behandlung noch nicht vergrößert hatten, aufgesaugt (s. Tab. 9 Rubr. neg.); desgleichen ist bei 1 Tier die Geschwulst von der Größenordnung 3 wieder gänzlich verschwunden (s. Tab. 9 Rubr. neg. A).

In der Gruppe des *Präparates IV* sind 2 Tiere gestorben, bei denen die überpflanzten Gewebsstückchen nicht an Umfang zugenommen hatten (s. Tab. 9 Rubr. pos. gleich).

Unter den mit *Präparat V* behandelten Mäusen haben sich ebenfalls bei 4 die Transplantate nicht vergrößert; bei 2 davon sind sie gleich groß geblieben (s. Tab. 9 Rubr. pos. gleich), bei den beiden anderen wurden sie resorbiert (s. Tab. 9 Rubr. neg.). Bei 1 Tier hat sich die Geschwulst von der Größenklasse 8 verkleinert zu einem Gewächs von der Größenordnung 6 (s. Tab. 9 Rubr. pos. A), bei 1 Maus schließlich hat sich die Krebsgeschwulst von der Größenklasse 4 vollständig zurückgebildet (s. Tab. 9 Rubr. leb. neg. A).

Die *Gesamtsterblichkeit* (s. Tab. 9 und Kurve der Tab. 11) belief sich bei den Vergleichstieren auf 2,86%
 den Mäusen der Serie des Präparates I auf 17,14%
 " " " " " II " 33,33%
 " " " " " III " 14,81%
 " " " " " IV " 16,66%
 " " " " " V " 7,84%

Die Gesamtsterblichkeit war also bei allen behandelten Tieren größer als bei den Vergleichstieren; unter den behandelten Mäusen war sie am niedrigsten bei den Gruppen der Präparate V und III, am größten bei der Tiergruppe des Präparates II.

Die *Sterblichkeit der positiven Tiere* ging parallel der Gesamtsterblichkeit.

Reihe III. nach der Überpflanzung.

positiv	gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten					E	
	darunter		negativ	darunter negativ A.	positiv	darunter		negativ	darunter negativ A.		%
	positiv A.	gleich positiv				positiv A.	gleich positiv				
35	0	0	0	0	100,00	0	0	0	0	—	—
33	0	0	2	2	94,29	0	0	5,71	5,71	2	5,71
35	0	1	1	1	97,22	0	2,78	2,78	2,78	2	5,56
49	0	0	5	1	90,75	0	0	9,25	1,85	5	9,25
36	0	2	0	0	100,00	0	5,56	0	0	2	5,56
48	1	2	3	1	94,12	1,96	3,92	5,88	1,96	6	11,76

Was die *Ausmaße der Geschwülste* nach 14-tägiger Behandlungszeit betrifft, so ergibt sich, daß die mit dem Methylenblau enthaltenden Präparat II behandelten Mäuse, obwohl den Transplantaten eine sehr große Wachstumsenergie von Anfang an innewohnte, den größten Prozentsatz an kleinen Geschwülsten (der Größenklassen 1—7) aufweisen, was zum Teil durch die hohe Sterblichkeit der Tiere bedingt sein dürfte. Die Mäuse dieser Gruppe sind mit kleinen Geschwülsten rasch hinweggestorben.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß unter allen behandelten Tiergruppen jene des Präparates II in Anbetracht des geringen Behandlungserfolges ($E = 5,56\%$) und der hohen Sterblichkeit (33,33%) die ungünstigste Stelle einnimmt, während die Untersuchungsergebnisse bei den mit Präparat III ($E = 9,25\%$) und mit Präparat V ($E = 11,76\%$) behandelten Tieren am besten zu beurteilen sind. Dabei ist zu berücksichtigen, daß in der Tiergruppe des Präparates V die Krebsgeschwülste schon vor Beginn der Behandlung ein langsameres Wachstum hatten als die der mit Präparat III behandelten Mäuse (s. S. 840).

Nach 4wöchiger Behandlungszeit haben sich gegenüber den oben dargelegten Befunden nur geringe Veränderungen ergeben.

Unter den mit Präparat II behandelten Mäusen ist bei 1 das Carcinom von der Größenordnung 6 verschwunden.

Ebenso hat sich in der Gruppe des Präparates III bei 1 Maus die Geschwulst von der Größenklasse 4 wieder verloren. Dagegen bekam 1 von den 3 lebenden negativen Tieren (s. Tab. 9) an der Operationsstelle wieder eine Krebsgeschwulst.

Unter den mit Präparat 5 behandelten Tieren ist 1 Maus, bei der das Transplantat seine ursprüngliche Größe beibehalten hatte, negativ geworden, bei 1 anderen Maus hat sich die Geschwulst langsam verkleinert und war schließlich nicht mehr nachzuweisen.

Die Gesamtsterblichkeit war bei den mit Präparat 5 behandelten Mäusen niedriger als bei den Vergleichstieren und bei den anderen behandelten Tieren (s. Tab. 11); wie früher (S. 840) dargelegt, scheinen

Tabelle 10. Reihe III.

Präparat	Zahl der Tiere	gestorben						lebend					
		größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	positiv größer	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.		
Vergleichstiere	35	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
I	35	33	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
II	36	33	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	2
III	54	50	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
IV	36	34	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
V	51	44	0	1	0	0	0	0	0	0	3	3	3

allerdings die Transplantate der mit Präparat 5 behandelten Mäuse von Anfang an eine geringere Virulenz besessen zu haben.

Die Versuchsreihe III wurde nach 16 Wochen abgeschlossen.

Das *Endergebnis* ist in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Sämtliche Vergleichstiere sind tot; Selbstheilungen der Geschwülste wurden nicht beobachtet.

Bei den mit Präparat 3 behandelten Mäusen hat sich nachträglich bei 1 negativen Tier ein Rezidiv eingestellt.

In der Gruppe des Präparates 5 hat sich bei 1 Maus die Geschwulst von der Größenklasse 9 vollständig zurückgebildet und war nicht mehr nachweisbar.

Somit ergeben sich nach dem eingangs dargelegten Berechnungsprinzip für den chemotherapeutischen Erfolg (= E)

bei den mit Präparat I behandelten Mäusen	5,71 %
" " " II	8,34 %
" " " III	7,41 %
" " " IV	5,56 %
" " " V	13,72 %

Die *Gesamtsterblichkeit* betrug

bei den Vergleichstieren	100,00 %
" " mit Präparat I behandelten Tieren	94,00 %
" " II	100,00 %
" " III	94,44 %
" " IV	100,00 %
" " V	88,00 %

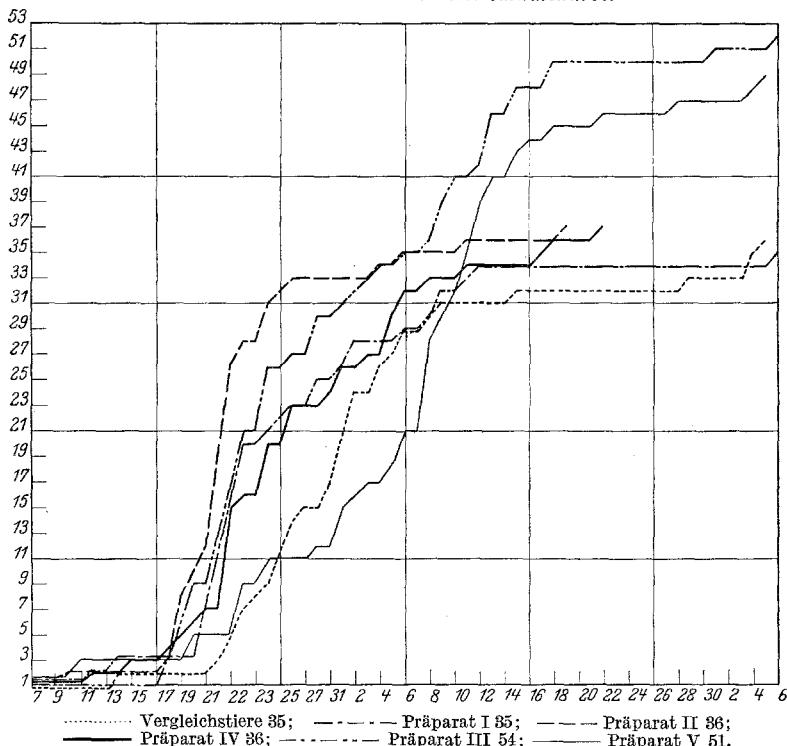
Es sei noch darauf hingewiesen, daß die oftmaligen Einspritzungen an und für sich schon in einem gewissen Grade eine nachteilige Wirkung auf das Befinden der Krebsmäuse hatten und vielleicht dadurch auch die Sterblichkeit der behandelten Mäuse etwas beeinflußt haben. Die Vergleichstiere wurden nicht mit einem etwaigen indifferenten Mittel gespritzt. Die Sterblichkeitsverhältnisse liegen verhältnismäßig am günstigsten bei den Gruppen der Präparate I und III, obwohl die Transplantate dieser Mäuse eine hohe Wachstumsenergie zeigten im

Endergebnis.

positiv	gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten				E	
	darunter		negativ	darunter negativ A.	darunter		gleich positiv A.	negativ	darunter negativ A.	%
	positiv A.	gleich positiv			positiv	positiv A.				
35	0	0	0	0	100,00	0	0	0	0	—
33	0	0	2	0	94,29	0	0	5,71	0	2 5,71
34	0	1	2	2	94,44	0	2,78	5,56	5,56	5 8,43
50	0	0	4	2	92,59	0	0	7,41	3,70	4 7,41
36	0	2	0	0	100,00	0	5,56	0	0	2 5,56
45	0	1	6	3	88,24	0	1,96	11,76	5,88	7 13,72

Gegensatz zu den bei der Tiergruppe des Präparates V verwendeten Krebsstückchen. Die niedrigere Sterblichkeit in der Tiergruppe des Präparates V dürfte zum Teil durch die geringere Virulenz der hierbei benutzten Transplantate mit bedingt sein.

Tabelle 11. Reihe III. Mortalitätskurve.



Bezüglich der Größenentwicklung der Neubildungen fällt auf, daß bei den mit den Präparaten II und III behandelten Mäusen die Geschwülste in keinem Falle die Ausmaße der Größenklasse 13 erreichten.

Zusammenfassend

läßt sich sagen, daß der Behandlungserfolg bei den einzelnen Tiergruppen sehr gering war. Dabei ist freilich zu berücksichtigen, daß ein großer Teil der Tiere bei Beginn der Behandlung — auf das Körpergewicht der Maus berechnet — sehr große Geschwülste hatte, wie sie bei menschlichen Verhältnissen kaum vorkommen. Den mit Präparat II erzielten günstigen Beeinflussungen der Geschwülste steht die hohe Sterblichkeit der Tiere gegenüber. Immerhin geht aus den oben dargelegten Befunden hervor, daß den verwendeten Präparaten auch bei den ungünstigen Versuchsbedingungen ein — wenn auch geringer — Einfluß auf das Krebs-

wachstum zugesprochen werden kann, der bei gegenseitiger Abwägung des errechneten chemotherapeutischen Erfolges (= E), der Sterblichkeitsverhältnisse und der Größenentwicklung der Geschwülste bei den *Präparaten III und V am besten* zu bewerten ist. Die relative Überlegenheit einerseits des Präparates III über das Präparat I und andererseits die bessere Wirksamkeit des Präparates V gegenüber dem Präparat IV scheinen die Richtigkeit der theoretischen Überlegungen bezüglich der Zusammenstellung der Präparate darzutun. Weitere Versuche mit nach gleichem Grundsatz zusammengesetzten Präparaten sollen im folgenden beschrieben werden.

Das *Programm für die weiteren Versuche* war folgendes:

1. Soll das Präparat II der Reihe III wegen der hohen Sterblichkeit der damit behandelten Tiergruppe bei gleicher grundsätzlicher Zusammensetzung in seinem Konzentrationsverhältnissen geändert werden, indem die Menge des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides von 0,05 g auf 0,1 g erhöht, das Methylenblau aber in einer stärkeren Verdünnung 1:250 000 (statt 1:2000) verwendet wird Präd. I Reihe IV;

2. soll untersucht werden, welchen Einfluß die kombinierte Behandlung mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid auf die Impfkrebse ausübt, wenn das Lecithin nicht unter die Haut gespritzt, sondern *per os* verabreicht wird Präd. II Reihe IV;

3. soll ausgehend von dem Präparat III der Reihe III die Wirksamkeit des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides in verschiedenen Kombinationen mit den einzelnen Bestandteilen dieses Präparates untersucht und dabei auch das Cyankalium im Sinne der obigen theoretischen Überlegungen (s. S. 835) berücksichtigt werden. Demnach wurden die einzelnen folgenden Tiergruppen behandelt mit

- | | | |
|----|--|-----------------|
| a) | Chelerythrin-Sang.-Chlorid + Calcium | Serie I Reihe V |
| b) | " " " + KCN | II " V |
| c) | " " " + " + " | III " V |
| d) | " " " + " + " + Lecithin | I " VI |
| e) | " " " + " + " | II " VI |

Die nähere chemische Zusammensetzung der Präparate und Besonderheiten der Versuchsanordnung werden bei der Besprechung der einzelnen Tierreihen dargelegt werden.

In Reihe IV gelangten zur Anwendung:

Präparat I.

$\frac{1}{2}$ proz. Gelatinelösung	90,0 ccm
CaCl ₂	0,5 g
Methylenblau	0,0004 g
Chelerythrin-Sang.-Chlorid . . .	0,1 g
Alkohol, absolut.	5,0 g
Aqua dest.	5,0 ccm

Präparat II.

Chelerythrin-Sang.-Chlorid . . .	0,1 g
Alkohol, absolut.	5,0 g
Aqua dest.	95,0 ccm

Gleichzeitig wurde an die mit Präparat II behandelten Mäuse Le-
cithin verfüttert in der Weise, daß das jeden 2. Tag an die Tiere ver-
abfolgte Brot in einer 1 proz. Lecithin-Ölemulsion eingeweicht wurde.
Wie bei jedem Fütterungsversuch an Mäusen ließ sich auch hierbei die
von den Tieren aufgenommene Nahrungs- bzw. Lecithinmenge nicht
genau feststellen. Im allgemeinen wurde das mit der Lecithinemulsion
durchtränkte Brot von den Mäusen gerne gefressen und auch gut ver-
tragen.

Es wurden behandelt mit dem Präparat I . 40 Mäuse

Zum Unterschied mit den vorhergehenden Tiergruppen wurden in der Versuchsreihe IV und in den folgenden Tierversuchen auch die Vergleichstiere gespritzt, und zwar täglich mit je 0,1 ccm keimfreier physiologischer Kochsalzlösung. Im übrigen war die Versuchsanordnung und die Art der Behandlung genau die gleiche, wie sie früher bei Reihe I beschrieben wurde. Die Behandlung setzte am 4. Tage nach der Überpflanzung ein.

Nach 14tägiger Behandlung ließen sich folgende Befunde erheben (s. Tab. 12):

1. Bei sämtlichen *Vergleichstieren* sind die Geschwülste angegangen und größer geworden (Impfausbeute = 100%);

2. unter den mit *Präparat I* behandelten Tieren ist bei 1 Maus das überpflanzte Gewebsstückchen gleich groß geblieben (s. Tab. 12 Rubr.

Tabelle 12.
Ergebnis des Versuches

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	25	3	0	0	0	0	22	0	0	0	0
I	40	6	0	1	2	0	28	0	0	3	0
II	55	2	0	3	0	0	34	1	12	3	0

Tabelle 13.
Ergebnis des Versuches

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	25	15	0	0	0	0	10	0	0	0	0
I	40	24	2	1	2	1	7	0	0	3	0
II	55	23	0	5	0	0	16	1	0	8	2

gest. pos. gleich), bei 5 Tieren wurden die Transplantate aufgesaugt und konnten nicht mehr nachgewiesen werden (= neg.). Hieraus ergibt sich für den chemotherapeutischen Erfolg ein Wert von 12,5%;

3. in der Gruppe der mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid und Lecithinfütterung behandelten Tiergruppe (= Präp. II) haben bei 15 Mäusen die überpflanzten Geschwulstteilchen nicht an Umfang zunommen (s. Tab. 12 Rubr. pos. gleich), bei 1 Tier ist nach anfänglichem Wachstum der Krebs wesentlich kleiner geworden (s. Tab. 12 Rubr. leb. pos. A), in 3 Fällen wurden die Transplantate resorbiert und waren nicht mehr nachweisbar (s. Tab. 12 Rubr. neg.). Es wurde demnach ein chemotherapeutischer Erfolg in 34,54% der Fälle erzielt;

4. die *Gesamtsterblichkeit* war bei den mit Präp. I behandelten Mäusen am höchsten (22,5%) und höher als bei den Vergleichstieren (12,0%), am niedrigsten bei den mit Präp. II und Lecithinfütterung behandelten Mäusen (9,09%).

Die Untersuchungsergebnisse nach 4 wöchiger Behandlung in der mit Präp. I behandelten Tiergruppe und bei den mit Chel.-Sang.-Chlorid + Lecithinfütterung behandelten Mäusen sind in Tabelle 13 zusammengefaßt.

Bezüglich der *Größenentwicklung* der Geschwülste bestehen zwischen Vergleichstieren und den mit Präp. I behandelten Mäusen große Unterschiede, die auf eine günstige Wirkung dieses Präparates hindeuten.

Reihe IV.

nach 14 tägiger Behandlung.

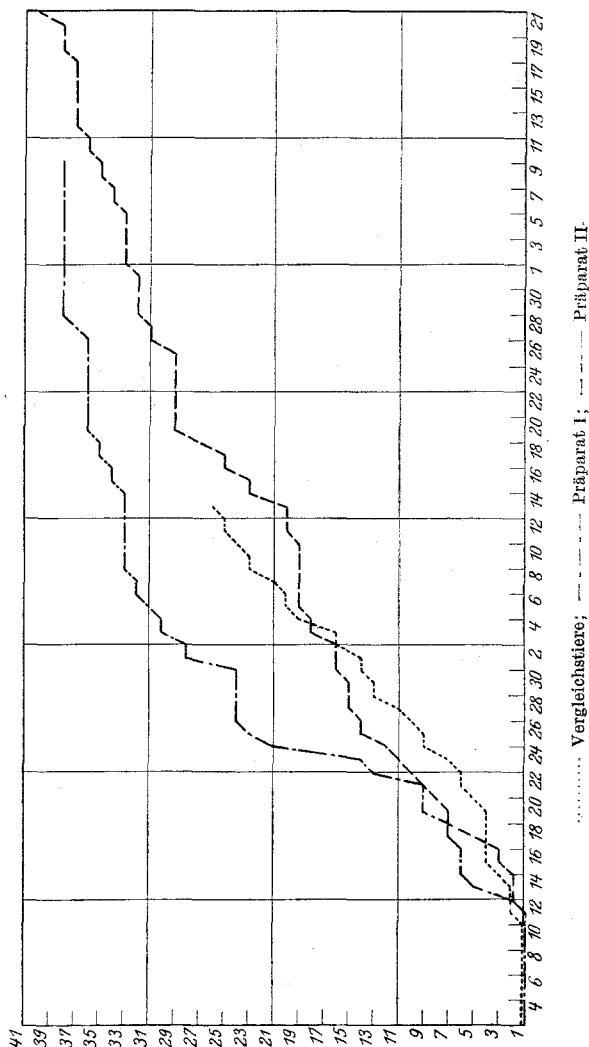
gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten					E		
positiv	darunter			positiv	darunter			positiv	darunter		
	positiv	gleich	negativ		A.	positiv		gleich	negativ	A.	%
25	0	0	0	0	100,00	0	0	0	0	—	—
35	0	1	5	0	87,50	0	0	12,5	2,5	6	12,5
52	1	15	3	0	94,55	1,82	27,27	5,45	0	19	34,54

Reihe IV.

nach 4 wöchiger Behandlung.

gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten					E		
positiv	darunter			positiv	darunter			positiv	darunter		
	positiv	gleich	negativ		A.	positiv		gleich	negativ	A.	%
25	0	0	0	0	100,00	0	0	0	0	—	—
34	2	1	6	1	85,00	5,00	2,50	15,00	2,50	9	22,5
45	1	5	10	2	81,82	1,82	9,09	18,18	2,64	16	29,09

Tabelle 14. Reihe IV. Sterblichkeitskurve.



..... Vergleichstiere; - - - Präparat I; - - - - Präparat II.

Tabelle 15. Reihe IV.

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negativ	negativ A.	größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negativ	negativ A.
Vergleichstiere	25	24	0	0	0	1	0	0	0	0	0
I	40	30	3	1	2	1	0	0	0	3	0
II	55	36	0	5	0	0	0	0	0	8	6

Es fielen von den Geschwülsten in die Größenklassen

	bei der Gruppe 1—7	8—11	12—13
der Vergleichstiere . . .	12,00%	64,00%	24,00%
des Präparates I . . .	41,16%	58,81%	0,00%

Diesem an und für sich günstigen Zeichen steht aber die hohe *Sterblichkeit* der Tiere gegenüber; insbesondere fällt auf, daß von den 9 Mäusen, bei denen die Geschwulst verschwunden ist oder in ihrem Wachstum gehemmt wurde, 6 Tiere gestorben sind.

Die Gesamtsterblichkeit beläuft sich auf 75%, gegenüber 60% bei den Vergleichstieren (s. Tab. 13 und Kurve der Tab. 14).

In der mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid + Lecithinfütterung behandelten Tiergruppe fielen von den Geschwülsten

	in die Größenklassen		
	1—7	8—11	12—13
bei den Vergleichstieren	12,00%	64,00%	24,00%
bei der Gruppe der mit Präparat II und Lecithinfütte- rung behandelten Tiere	77,41%	22,56%	0,00%

Dabei ist zu berücksichtigen, daß die *Gesamtsterblichkeit* der mit Präp. II und Lecithinfütterung behandelten Tiere geringer war (= 50,9%) als bei den Vergleichstieren (= 60,0%) (S. Tab. 13 und Kurve der Tab. 14.)

Die Versuchsreihe IV wurde nach 17 Wochen abgeschlossen.

Das *Endergebnis* läßt sich folgendermaßen zusammenfassen (siehe Tab. 15):

I.

Sämtliche *Vergleichstiere* sind gestorben; bei 1 Vergleichsmäuse (= in 4% der Fälle) ist die Geschwulst von der Größenordnung 6 von selbst geheilt. Bei den übrigen Vergleichstieren haben die Carcinome beträchtlich an Größe zugenommen.

II.

Von den mit *Präparat I* behandelten Tieren hat sich bei 1 Maus die Krebsgeschwulst von der Größenklasse 9 wesentlich verkleinert (s. Tab. 15 Rubr. pos. A). Für den chemotherapeutischen Erfolg berechnet sich demnach ein Prozentsatz von 25%.

Ferner zeigten die Geschwülste eine geringere Größenentwicklung als wie bei den Vergleichstieren.

Endergebnis.

gestorb. und lebende Tiere zusammen					in Prozenten					E	
posi- tiv	darunter		nega- tiv	darunter negativ A.	positiv	darunter		nega- tiv	darunter negativ A.		%
	positiv A.	gleich positiv				positiv A.	gleich positiv				
24	0	0	1	1	96,00	0	0	4,0	4,0	—	—
34	3	1	6	1	85,00	7,5	2,5	15,0	2,50	10	25,00
41	0	5	14	6	74,55	0	9,09	25,45	10,91	19	34,54

Es fielen von den Geschwülsten in die Größenklassen

	1—7	8—11	12—18
bei den Vergleichstieren . . .	12,5 %	45,84 %	41,66 %
bei der Gruppe des Präp. I .	41,16 %	47,06 %	11,76 %

Alle positiven Tiere sind gestorben; von den 6 negativ gewordenen sind noch 3 am Leben und gesund. Die Gesamtsterblichkeit beträgt 92,5%.

Wir sehen also, daß dem Präparat I eine gewisse chemotherapeutische Wirksamkeit zugesprochen werden muß, daß aber der Behandlungserfolg durch die immer noch hohe Sterblichkeit der Tiere sehr eingeschränkt wird. Immerhin wurde mit dem Präparat I der Reihe IV ein günstigerer Behandlungserfolg erzielt, sowohl nach der Höhe der chemotherapeutischen Wirkung als auch nach den Sterblichkeitsverhältnissen der Tiere, als mit den früher besprochenen Methylenblaupräparaten der Reihe II und III.

III.

Von den mit *Präparat II und Lecithinfütterung* behandelten Tieren haben sich bei 4 Mäusen die Impfgewächse von der Größenordnung 2,4 und 6 vollkommen zurückgebildet und waren nicht mehr nachweisbar (s. Tab. 15 neg. A). Dadurch ist der für E berechnete Wert auf 34,54% gestiegen.

Die Geschwülste haben auch nur kleinere Ausmaßen, als wie bei den Vergleichstieren erreicht. Sämtliche positive Tiere sind gestorben; von den insgesamt negativ gewordenen 14 Tieren sind noch alle am Leben und gesund. Die Gesamtsterblichkeit beträgt 74,54%, ist also geringer als bei den Vergleichstieren (= 100%).

Diese Untersuchungsbefunde lassen sich dahin deuten, daß das unter die Haut gespritzte Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid bei gleichzeitiger Lecithinfütterung einen beachtenswerten Behandlungserfolg gezeigt hat (E-34,54%, verminderte Wachstumsenergie der Geschwülste, verhältnismäßig niedrige Sterblichkeit). Dabei ist zu berücksichtigen, daß den Impfgeschwülsten an und für sich eine große Wachstumsenergie und Virulenz innewohnte (Impfausbeute bei den Vergleichstieren = 100%, nur 1 Fall von Selbstheilung).

Die Frage, ob die Lecithinverabreichung die Wirksamkeit des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides unterstützt hat, läßt sich bei einem Vergleich mit dem durch das Alkaloidsalz allein erzielten Behandlungserfolg (s. Reihe I, Präp. I) aus diesem Versuch noch nicht mit Sicherheit beantworten, da das Impfmateriale in den beiden Tierversuchen bezüglich seiner Wachstumsneigung und der Neigung der Geschwülste zu Selbstheilung verschieden war.

Durch weitere

in Reihe V

zusammengefaßte Tierversuche soll zunächst die Wirksamkeit der Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides in Kombination mit

- | | |
|--|----------|
| 1. Calciumchlorid | Gruppe I |
| 2. Cyankalium | " II |
| 3. Calciumchlorid + Cyankalium | " III |

festgestellt werden.

Die kombinierte Behandlung mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid und Cyankalium erfolgte derart, daß die beiden Stoffe getrennt gespritzt wurden. Das Behandlungsschema bestand darin, daß den Tieren je am 1. Tage Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid, je am 2. und 3. Tage eine 1 prom. Cyankaliumlösung unter die Haut gespritzt wurde. Um die Mäuse allmählich an das Cyankalium zu gewöhnen, wurde mit einer Menge von 0,02 ccm begonnen. Nach je 4 KCN-Einspritzungen wurde die Menge um je 0,02 ccm erhöht bis zur höchsten verwendeten Menge von 0,12 ccm.

Im übrigen war die Versuchsanordnung die gleiche wie bei den früheren Tierversuchen. Die Vergleichstiere wurden wieder mit je 0,1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung gespritzt.

Die Behandlung begann am 4. Tag nach der Überpflanzung.

Die Tiergruppe I umfaßte . . .	36 Mäuse
" " II " . . .	37 "
" " III " . . .	39 "
außerdem dienten	37 " zum Vergleich.

Das in *Gruppe I* benutzte Präparat setzte sich folgendermaßen zusammen:

1/2 proz. Gelatinelösung . . .	87,5 ccm
Chelerythrin-Sang.-Chlorid . . .	0,1 g
CaCl ₂	0,5 g
Alkohol, absolut.	5,0 g
Aqua dest.	7,5 ccm

In *Gruppe II* wurden verwendet:

A. 1/2 proz. Gelatinelösung . . .	95,0 ccm
Chelerythrin-Sang.-Chlorid . . .	0,1 g
Alkohol, absolut.	5,0 g
B. KCN	0,1 g
Aqua dest.	100,0 ccm

Die *Gruppe III* wurde behandelt mit:

- A. dem Präparat der Serie I (siehe oben)
- B. der 1 prom. Cyankaliumlösung der Serie II.

In den Chelerythrinpräparaten ist zum Unterschied von dem sonst analogen Präparat I der Reihe III (s. S. 838) das Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid in einer größeren Menge enthalten (1 : 1000 statt 0,5 : 1000); außerdem ist das Oleum hydrargyrum weggefallen.

Die Einspritzungen erfolgten wieder in möglichster Entfernung von der Überpflanzungsstelle oder der Geschwulst, und zwar wurden von den Chelerythrinpräparaten in den ersten 2 Behandlungswochen jeden 2. Tag je 0,3 ccm des betreffenden Präparates, in der Folgezeit jeden 2. Tag je 0,2 ccm unter die Haut gespritzt. Die Dosierung des KCN wurde oben schon dargelegt.

Nach 14tägiger Behandlung wurden bei den einzelnen Tiergruppen folgende Befunde erhoben:

Gruppe I.

Bei 4 Mäusen sind die überpflanzten Carcinomstückchen an Größe gleichgeblieben; 3 von diesen Tieren sind gestorben (s. Tab. 16 Rubr. gest. pos. gleich); 1 ist am Leben und gesund (s. Tab. 16 Rubr. leb. pos. gleich); bei 14 Mäusen wurden die Transplantate aufgesaugt (s. Tab. 16 Rubr. leb. u. gest. neg.); von diesen 14 negativen Tieren sind 6 gestorben.

Tabelle 16.
Ergebnis des Versuches

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	37	3	0	0	0	0	33	0	1	0	0
I	36	5	0	3	6	0	13	0	1	8	0
II	39	6	0	0	2	0	22	0	4	5	0
III	39	2	0	3	8	0	16	0	2	8	0

Hieraus berechnet sich für den chemotherapeutischen Erfolg ein Wert von 50,0%.

Gruppe II.

In dieser Tiergruppe haben sich im Laufe der beiden ersten Behandlungswochen geringere Veränderungen ergeben.

Bei 4 Mäusen haben die Transplantate nicht an Umfang zugenommen (s. Tab. 16 Rubr. leb. pos. gleich). Bei insgesamt 7 Tieren wurde das eingebrachte Geschwulstgewebe aufgesaugt und war nicht mehr nachweisbar; 2 von diesen Mäusen sind gestorben (s. Tab. 16 Rubr. leb. u. gest. neg.).

Demnach ist eine chemotherapeutische Wirkung in 28,20% der Fälle aufgetreten.

Gruppe III.

Bei 5 Mäusen haben die überpflanzten Carcinomstückchen ihre ursprüngliche Größe beibehalten, 3 von diesen Tieren sind gestorben

(s. Tab. 16 Rubr. leb. u. gest. pos. gleich). In 16 Fällen sind die Transplantate, ohne vorher an Größe zugenommen zu haben, verschwunden (s. Tab. 16 Rubr. neg.). Die Hälfte dieser Tiere ist gestorben. Hieraus ergibt sich für E ein Wert von 53,85%.

Gruppe der Vergleichsmäuse.

Bei 1 Maus hat sich das Transplantat nicht über seine ursprüngliche Größe hinaus entwickelt; bei allen übrigen haben sich größere Geschwülste entwickelt.

Um über die qualitative Seite des Behandlungserfolges näheren Aufschluß zu gewinnen, ist es noch notwendig die *Ausmaße der Geschwülste* und die *Sterblichkeit der Tiere* zu betrachten. Es fielen von den Neubildungen

			in die Größenklassen		
			1—4	5—9	10—18
von den Mäusen der Gruppe I			45,45%	54,54%	0,00%
" " " " II			53,12%	46,85%	0,00%
" " " " III			39,12%	52,17%	8,69%
" " " Vergleichsgruppe			32,43%	62,16%	5,40%

Reihe V.

nach 14tägiger Behandlung.

post- tiv	gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten				E	
	positiv A.	darunter		negati- v A.	darunter negativ A.	positiv A.	darunter			%
		positiv	gleich				gleich	positiv		
37	0	1	0	0	100,00	0	2,70	0	0	—
22	0	4	14	0	61,11	0	11,11	38,89	0	18 50,00
32	0	4	7	0	82,05	0	10,26	17,94	0	11 28,20
23	0	5	16	0	58,97	0	12,82	41,03	0	21 53,85

Die Gesamtsterblichkeit betrug

bei den Vergleichsmäusen 8,11%

" " Mäusen der Gruppe I 38,89%

" " " " II 20,51%

" " " " III 33,33%

In annähernd dem gleichen Verhältnis stand die Sterblichkeit der positiven Tiere.

Setzt man diese nach 14tägiger Behandlung gewonnenen Befunde zueinander in vergleichende Beziehung, so ergibt sich, daß in der Gruppe des Präparates II (Chelerythrin-Sang.-Chlorid + Cyankalium) zwar die geringste Sterblichkeit, dafür aber auch der geringste therapeutische Erfolg zu verzeichnen ist. Dagegen sind die Geschwülste dieser Tierserie am meisten in ihrer Wachstumsenergie geschwächt, da der größte Prozentsatz von Geschwülsten trotz der niedrigen Sterblichkeit der positiven Tiere in die Größenklassen 1—4 fällt. Bei der mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid + KCN + Calcium behandelten Gruppe III tritt der Behandlungserfolg am deutlichsten hervor, indem bei dieser Gruppe sowohl der

Tabelle 17.
Ergebnis des Versuches

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	37	11	0	0	0	0	26	0	0	0	0
I	36	17	0	3	12	0	2	0	0	2	0
II	39	21	1	1	6	0	8	0	0	1	1
III	39	17	0	3	12	0	4	0	0	3	0

Tabelle 18. Reihe V.

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	positiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	37	35	0	0	0	0	0	0	0	0	2
I	36	19	0	3	14	0	0	0	0	0	0
II	39	28	1	1	7	1	0	0	0	0	1
III	39	22	0	3	14	0	0	0	0	0	0

Behandlungserfolg (= 53,85 %) zahlenmäßig am größten wie auch die Sterblichkeit geringer ist als bei der Gruppe I. Bezüglich der Größenentwicklung verhalten sich die Geschwülste dieser Tiergruppe annähernd gleich denen der Vergleichstiere.

Die Versuchsergebnisse nach 4wöchiger Behandlungszeit sind in Tabelle 17 zusammengefaßt.

Hier nach haben sich die für den *chemotherapeutischen Erfolg* berechneten Zahlenwerte verringert, und zwar

$$\begin{aligned} &\text{bei der Gruppe I auf } 47,22\% \\ &“ “ II “ 27,63\% \\ &“ “ III “ 46,42\% \end{aligned}$$

Die Gesamtsterblichkeit unter den behandelten Mäusen ist wesentlich höher als bei den Vergleichstieren (= 29,73 %) (s. Tab. 19); sie beträgt

$$\begin{aligned} &\text{bei der Tiergruppe I = } 88,89\% \\ &“ “ II = 74,36\% \\ &“ “ III = 82,05\% \end{aligned}$$

Hinsichtlich der Größe fallen von den Geschwülsten

		in die Größenklassen		
		1—4	5—9	10—13
von den Vergleichstieren		5,41 %	13,51 %	81,08 %
„ „ Mäusen der Gruppe I		31,82 %	45,45 %	22,72 %
“ “ “ “ II		38,70 %	54,83 %	6,44 %
“ “ “ “ III		25,00 %	54,17 %	20,83 %

Reihe V.

nach 4 wöchiger Behandlung.

positiv	gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten				E	
	darunter		negativ	darunter negativ A.	darunter		gleich positiv	negativ	darunter negativ A.	%
	positiv	gleich positiv			positiv	A.				
37	0	0	0	0	100,00		0	0	0	—
22	0	3	14	0	61,11	0	8,33	38,89	0	17 47,22
31	1	1	8	1	79,49	2,56	2,56	20,51	2,56	10 27,63
24	0	3	15	0	61,54	0	7,96	38,46	0	18 46,42

Endergebnis.

positiv	gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten				E	
	darunter		negativ	darunter negativ A.	darunter		gleich positiv	negativ	darunter negativ A.	%
	positiv	gleich positiv			positiv	A.				
35	0	0	2	2	94,59		0	0	5,41	—
22	0	3	14	0	61,11	0	8,33	38,89	0	17 47,22
30	1	1	9	2	76,92	2,56	2,56	23,08	5,13	11 28,20
25	0	3	14	0	64,10	0	7,69	35,90	0	17 43,59

Vergleicht man dieses vorläufige Versuchsergebnis nach 4 wöchiger Behandlung mit den vor 14 Tagen erhobenen Befunden, so zeigt sich, daß in der mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid + Cyankalium behandelten Gruppe II zwar die Geschwülste in ihrem Wachstum am deutlichsten gehemmt sind und die Sterblichkeit am geringsten ist, daß aber andererseits auch der Behandlungserfolg quantitativ ($E = 27,63\%$) am geringsten ist. In der mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid + KCN + Calcium behandelten Gruppe III wurde bei etwas niedrigerer Sterblichkeit ein annähernd gleicher Behandlungserfolg ($= 46,42\%$) erzielt wie in der Gruppe I (behandelt mit Chelerythrin-Sang.-Chlorid + Calcium; $E = 47,22\%$).

Die Versuchsreihe V wurde nach 18 Wochen abgeschlossen.

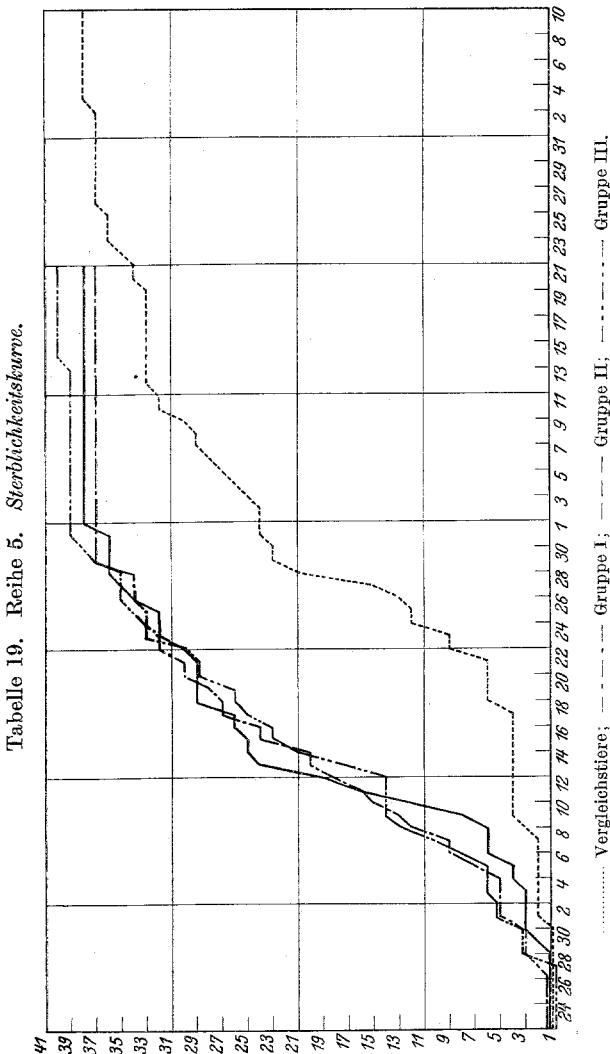
Endergebnis.

1. Gruppe der Vergleichstiere: Bei 2 Vergleichstieren sind die Geschwülste, welche nach 4 wöchiger Behandlung der Größenklasse 5 entsprachen, von selbst geheilt (s. Tab. 18 Rubr. leb. neg. A). Diese beiden Tiere blieben am Leben und gesund; alle übrigen, bei denen sich die Geschwülste fast ausnahmslos zu bedeutender Größe entwickelt haben, sind gestorben. Die Gesamtsterblichkeit beträgt 94,59%.

2. Gruppe I. Der für den chemotherapeutischen Erfolg nach 4 wöchiger Behandlung errechnete Prozentsatz von 47,22% hat sich nicht mehr

verändert. Sämtliche Tiere sind gestorben. Von den Geschwülsten fielen zur Zeit des Todes der Tiere

31,82 %	in die Größenklassen	1—4
45,45 %	" "	" 5—9
22,72 %	" "	" 10—13.



3. Gruppe II. Bei den Tieren der Serie II haben sich seit der letzten Zusammenstellung (s. Tab. 17) nur geringe Veränderungen ergeben. Bei 1 Maus hat sich die Carcinomgeschwulst von der Größenklasse 4 vollständig zurückgebildet; das Tier blieb am Leben (s. Tab. 18 Rubr. leb. neg. A).

Alle übrigen Mäuse sind gestorben (Sterblichkeit = 97,44%). Die Geschwülste waren im Vergleich mit denen der beiden anderen Gruppen (I und III) und der Vergleichstiere kleiner. Es fielen zum Zeitpunkt des Todes

36,67%	in die Größenklassen	1—4	(gegenüber	5,71%	bei den Vergleichstieren)
50,00%	"	5—9	("	8,58%	"
13,00%	"	10—13	("	85,71%	"

Dagegen war der für E berechnete Wert von 28,20% kleiner als bei den Gruppen I und III.

4. *Gruppe III.* In der Tierserie III hat sich bei 1 negativ gewordenen Maus wieder eine Carcinomgeschwulst gebildet. Hierdurch verringerte sich der Behandlungserfolg auf 43,59% der Fälle. Sämtliche Tiere sind gestorben.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Untersuchungsbefunden, daß

1. in der mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid + Calcium behandelten Tiergruppe I in 47,22% der Fälle ein Behandlungserfolg (= E) zu verzeichnen ist, dem aber eine sehr hohe Sterblichkeit gegenübersteht;

2. in der mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid + KCN behandelten Gruppe II die Sterblichkeit geringer ist und die Geschwülste in ihrer Wachstumsenergie gehemmt sind, daß aber auch der zahlenmäßige Behandlungserfolg wesentlich niedriger ist als in der Gruppe I;

3. in der mit Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid + KCN + Calcium behandelten Gruppe III bei annähernd gleichem Behandlungserfolg, wie in Gruppe I, die Sterblichkeit in den ersten 5 Behandlungswochen geringer ist. Die Kombination des Chelerythrin-Sang.-Chlorides mit Calcium und KCN hat demnach die besten Behandlungserfolge gezeitigt.

In der nächsten Tierversuchsreihe, der

Reihe VI

soll untersucht werden, ob und inwieweit die Zugabe von Lecithin zu den oben beschriebenen Präparaten einen Einfluß auf das Geschwulstwachstum und den allgemeinen Krankheitsprozeß auszuüben vermag. Die früher dargelegten Beobachtungen bei Medikation von Lecithin (s. Reihe III Präd. III und Reihe IV Präd. II) legten die Vermutung nahe, daß durch die Kombination des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides mit Lecithin und den anderen, in Reihe V angewandten Stoffe ein besserer Behandlungserfolg erzielt werden könnte. In der Versuchsreihe VI sollte deshalb die Wirksamkeit des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides in Kombination

1. mit Calcium + Lecithin + KCN (= Serie I)
2. " " + " — (= " II)

festgestellt werden.

Das Cyankalium wurde wie bei den entsprechenden Tieren der Reihe V wieder getrennt in den gleichen Mengen und in den gleichen Zeitzwischenräumen gespritzt.

Das Lecithin wurde wie in dem entsprechenden Präparat der Reihe III in kolloider Dispersion verwendet.

Die nähere Zusammensetzung des Präparates war folgende:

Rp: $\frac{1}{2}$ proz. Gelatinelösung . . .	89,0 ccm
Lecithinum (ex ovo; Merk) . . .	0,05 g
CaCl ₂	0,50 g
Chelerythrin-Sang.-Chlorid . . .	0,1 g
Alkohol, absolut.	5,00 g
Aqua dest.	6,0 ccm

Von diesem Präparate wurden entsprechend der vorhergehenden Tiergruppe V in den ersten 2 Behandlungswochen jeden 2. Tag je 0,3 ccm, später jeden 2. Tag je 0,2 ccm unter die Haut in möglichster Entfernung von der Überpflanzungsstelle oder der Carcinomgeschwulst gespritzt.

Die Behandlung begann wieder am 4. Tage nach der Überpflanzung.

Zum Vergleich dienten die 35 Mäuse der Reihe V, die am gleichen Tage, zur gleichen Stunde und mit dem gleichen Geschwulstmaterial geimpft wurden wie die Tiere der Gruppen I und II der Reihe 6. Die Tiergruppe I und II umfaßt je 40 Mäuse.

Befunde nach 14tägiger Behandlung.

Gruppe I. Von den 40 mit Carcinom geimpften Mäusen sind bei 9 die Transplantate nicht größer geworden (s. Tab. 20 Rubr. pos. gleich), bei 17 wurden sie vollständig resorbiert und waren nicht mehr nachweisbar (s. Tab. 20 Rubr. neg.). Hiernach ergibt sich nach dem früher dargelegten Berechnungsgrundsatz (s. S. 810) für den Behandlungserfolg (= E) ein Wert von 65%.

Die Gesamtsterblichkeit beträgt 25%, gegenüber einer Mortalität von 8,11% bei den Kontrolltieren.

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	37	3	0	0	0	0	33	0	1	0	0
I	40	0	0	6	4	0	14	0	3	13	0
II	40	3	0	6	13	0	2	0	2	13	1

Tabelle 20.
Ergebnis des Versuches

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	37	3	0	0	0	0	33	0	1	0	0
I	40	0	0	6	4	0	14	0	3	13	0
II	40	3	0	6	13	0	2	0	2	13	1

Die Sterblichkeit unter den positiven Tieren beläuft sich auf 26,09%, gegenüber 8,11% bei den Vergleichstieren.

Gruppe II. Unter der gleichen Anzahl von Tieren (40) haben bei 8 die überpflanzten Krebsstückchen ihre ursprüngliche Größe beibehalten (s. Tab. 20 Rubr. pos. gleich), bei 26 sind sie verschwunden (s. Tab. 20 Rubr. neg.), bei 1 Tier hat sich die Geschwulst von der Größenordnung 5 zurückgebildet (s. Tab. 20 Rubr. neg. A). Infolgedessen beträgt der für *E* berechnete Wert 87.50%.

Die *Gesamtsterblichkeit* beläuft sich auf 55%. Die Geschwülste verteilen sich hinsichtlich ihrer Ausmaße folgendermaßen auf die 13 Größenklassen:

Es fallen von den Tumoren 84,61 % in die Größenklassen 1-4.

15,38% „ „ „ 5—9,
0,00% „ „ „ 10—13

Von den insgesamt 13 positiven Tieren (s. Tab. 20 Rubr. pos. größer) sind 9 gestorben; dagegen fällt die hohe Sterblichkeit der negativ gewordenen Mäuse auf.

Wir sehen also, daß in den beiden Tiergruppen nach 14tägiger Behandlung ein verhältnismäßig großer zahlenmäßiger Behandlungserfolg (in Gruppe I = in 65% der Fälle; in Gruppe II = in 87,5% der Fälle) erzielt wurde, daß aber in den beiden Tiergruppen die Sterblichkeit der Mäuse größer ist als bei den Vergleichstieren. Dabei fällt noch folgendes auf: In der mit KCN kombiniert behandelten Tiergruppe I ist die Gesamtsterblichkeit (= 25%) wesentlich niedriger als in der ohne Cyankalium behandelten Tiergruppe II (= 55%). Desgleichen ist aber auch in Gruppe I der Behandlungserfolg kleiner als in der Gruppe II. Wir haben also hier die gleiche Erscheinung wie bei den mit KCN behandelten Tiergruppen der Reihe V.

Vergleicht man den zahlenmäßigen Behandlungserfolg (= E) in der Versuchsreihe VI mit dem der Versuchsreihe V, so zeigt sich ein bedeutender Fortschritt durch die mit Lecithin kombinierte Behandlung der Mäuse der Versuchsreihe VI.

Reihe VI.

nach 14tägiger Behandlung.

gestorb. und lebende Tiere zusammen					in Prozenten					E	
positiv	darunter		negativ	darunter negativ A.	positiv	darunter		negativ	darunter negativ A.		%
	positiv A.	gleich positiv				positiv A.	gleich positiv				
37	0	1	0	0	100,00	0	2,70	0	0	—	—
23	0	9	17	0	57,50	0	22,50	42,50	0	26	65,00
13	0	8	27	1	32,50	0	20,00	67,50	2,5	35	87,50

Befunde nach 4 wöchiger Behandlung.

Gruppe I. Von den nach 2 wöchiger Behandlung noch lebenden 14 positiven Tieren (s. Tab. 20 Rubr. leb. pos. größer) wurde bei 1 die Geschwulst von der Größenklasse 7 wesentlich kleiner (= pos. A); von den 3 Mäusen, bei denen innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen die Transplantate ihre ursprüngliche Größe beibehalten hatten (s. Tab. 20 Rubr. leb. pos. gleich) sind 2 negativ geworden, bei 1 hat sich das Transplantat zu einer größeren Geschwulst entwickelt (= pos. größer); ferner hat 1 negativ gewordene Maus nachträglich wieder einen Krebs bekommen (= pos. größer). Infolge dieser Veränderungen ist der für E errechnete Wert von 65,0% auf 62,5% gesunken.

Gruppe II. Im Gegensatz zu I hat sich in der Tiergruppe II der Behandlungserfolg zahlenmäßig von 87,5% auf 90% gebessert. Dies ist darauf zurückzuführen, daß sich bei den beiden Mäusen, bei denen die überimpften Gewebsstückchen innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen sich nicht zu einem größeren Knoten entwickelt haben (s. Tab. 20 Rubr. pos. gleich), die Transplantate ganz zurückgebildet haben und nicht mehr nachgewiesen werden konnten (= neg.). Desgleichen ist bei 1 Tier die Geschwulst von der Größenordnung IV vollkommen verschwunden (= neg. A).

Sämtliche positive Tiere sind gestorben (s. Tab. 21), und zwar erreichten die Geschwülste nur eine geringe Größe. Es fielen von den Gewächsen in die

Tabelle 21.
Ergebnis des Versuches

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	37	11	0	0	0	0	26	0	0	0	0
I	40	12	0	6	11	0	3	1	0	7	0
II	40	4	0	6	16	0	0	0	0	12	2

Tabelle 22. Reihe VI.

Gruppe	Zahl der Tiere	gestorben					lebend				
		größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.	größer positiv	posi- tiv A.	gleich positiv	negati- v	negati- v A.
Vergleichs- tiere	37	35	0	0	0	0	0	0	0	0	2
I	40	15	0	6	12	0	0	0	0	6	1
II	40	4	0	6	17	1	0	0	0	11	1

Größenklassen	1—4	5—9	10—13
in der Gruppe I	40,89 %	45,46 %	13,62 %
" " II	80,00 %	10,00 %	10,00 %
" " Vergleichsreihe . . .	5,41 %	13,51 %	81,08 %

Auch hinsichtlich der Sterblichkeitsverhältnisse besteht ein bemerkenswerter Unterschied zwischen dem jetzigen Stande des Versuches und in den vor 14 Tagen erhobenen Befunden. Wie aus Tab. 21 hervorgeht, ist die Gesamtsterblichkeit in der Tiergruppe II (= 65 %) kleiner als die der Gruppe I (= 72,5 %), während nach 2wöchiger Behandlungszeit (s. Tab. 20) das Verhältnis umgekehrt war. Freilich ist, wie aus der Kurve der Tabelle 23 hervorgeht, die Gesamtsterblichkeit in der Tiergruppe II immer noch höher als bei den Vergleichstieren (29,73 %). Immerhin zeigen die nach 4wöchiger Behandlung erhobenen Befunde im Vergleich mit den Untersuchungsergebnissen vor 14 Tagen, daß neben einem zahlenmäßig größeren Behandlungserfolg auch ein qualitativ besserer eingetreten ist. Diese günstige Entwicklung findet einen noch deutlicheren Ausdruck in dem

Endergebnis der Reihe VI (s. Tab. 22).

Die Versuchsreihe VI wurde nach 20 Wochen abgeschlossen.

In der *Tiergruppe I* ist bei 1 Maus, bei der sich die Geschwulst verkleinert hatte (s. Tab. 21 pos. A) das Carcinom völlig ausgeheilt und konnte nicht mehr nachgewiesen werden. Das Tier blieb am Leben und gesund ($E = 62,5\%$).

Reihe VI.

nach 4wöchiger Behandlung.

gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten				E					
positiv	darunter		negativ	darunter negativ A.	positiv	darunter		negativ	darunter negativ A.				
	positiv A.	gleich positiv				positiv A.	gleich positiv						
37	0	0	0	0	100,00	0	0	0	0	—	—		
22	1	6	18	0	55,00	2,50	15,00	45,00	0	25	62,50		
10	0	6	30	2	25,00	0	15,00	75,00	5,00	36	90,00		

Endergebnis.

gestorb. und lebende Tiere zusammen				in Prozenten				E					
positiv	darunter		negativ	darunter negativ A.	positiv	darunter		negativ	darunter negativ A.				
	positiv A.	gleich positiv				positiv A.	gleich positiv						
35	0	0	2	2	94,59	0	0	5,41	5,41	—	—		
21	0	6	19	1	52,50	0	15,0	47,5	2,5	25	62,5		
10	0	6	30	2	25,00	0	15,0	75,0	5,0	36	90,0		

In der *Tiergruppe II* haben sich hinsichtlich des Ausmaßes des Behandlungserfolges ($E = 90\%$) keine Veränderungen ergeben.

In beiden Tiergruppen sind sämtliche positiven Tiere gestorben.
Von den insgesamt

19 negativ gewordenen Tieren der Gruppe I leben noch 7,
von den 30 " " " " II " " 12.

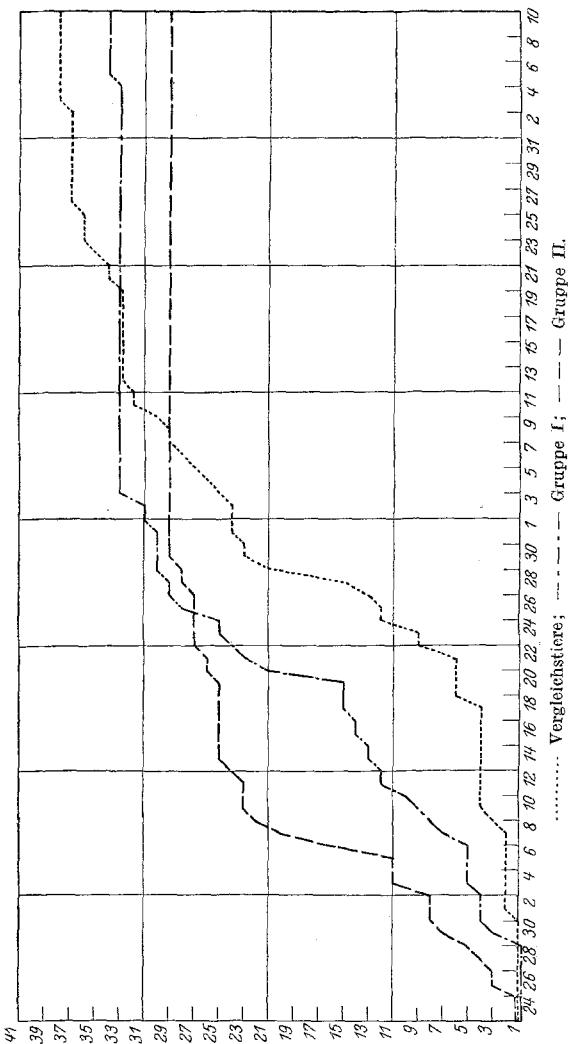
Demnach beläuft sich die *Gesamtsterblichkeit*

bei den Mäusen der Gruppe I auf 82,50%,

" " " " II " 70,00%,

" " Vergleichsmäusen auf 94,59%.

Tabelle 23. Reihe 6. Sterblichkeitskurve.



Die Gesamtsterblichkeit ist demnach in den beiden Tiergruppen I und II im Laufe der Behandlung geringer geworden (s. Überschneidung der Sterblichkeitskurven in Tab. 23) und gestaltete sich am günstigsten in der Gruppe II. Somit ist dem in Gruppe II verwendeten Präparat, bestehend aus Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid + Calcium + Lecithin, ein größerer therapeutischer Wert beizumessen als dem mit KCN kombinierten gleichen Präparat der Gruppe I. Vergleicht man die Versuchsergebnisse der Reihe VI mit denen der Reihe V, so scheint der Kombination der Präparate mit Lecithin, entsprechend meinen früher dargelegten Überlegungen, ein günstiger unmittel- oder mittelbarer Einfluß auf den Krankheitsvorgang des Krebswachstums zuzukommen.

Damit haben meine chemotherapeutischen Versuche ihren vorläufigen Abschluß gefunden.

Überblicken wir die ganze Kette der dargelegten Untersuchungen, so kommen wir

zusammenfassend

zu folgenden Feststellungen:

I.

Die im Schöllkraut, Chelidonium maius, enthaltenen Alkaloide, bzw. deren Salze: das Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid, das Chelerythrin-Sanguinarin-Chloraurat, das Chelidonin-Chloraurat, das Chelodoxanthinum (Berberinum) sulfuricum, das Extractum Chelidon'i maioris vermögen in mehr oder weniger hohem Maße das Wachstum des übertragbaren Mäusecarcinoms (Stamm Ehrlich Nr. 5) und den allgemeinen Krankheitsvorgang günstig zu beeinflussen. Die beste Wirksamkeit kommt dem Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorid zu.

II.

Auf Grund theoretischer Überlegungen, ausgehend von den chemischen und funktionellen Besonderheiten der Krebszelle und den Stoffwechselfähigkeiten des Krebsgewebes und des carcinomatösen Organismus, ist es gelungen, die therapeutische Wirksamkeit des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides durch systematische Kombination mit anderen Stoffen (Calcium, Oleum hydrargyrum, Methylenblau, Kalium, Cyankalium, Lecithin und Cholesterin) allmählich zu erhöhen.

III.

Am wirksamsten erwies sich die Kombination des Chelerythrin-Sanguinarin-Chlorides mit Calcium und Lecithin (Präp. II der Reihe VI).

IV.

Mit diesem Präparat wurde sowohl in 90% der Fälle ein zahlenmäßig faßbarer teilweiser oder vollständiger Behandlungserfolg erzielt, als auch durch eine günstige Beeinflussung der Sterblichkeit der Tiere und

durch eine deutliche Wachstumshemmung der Geschwülste ein qualitativ guter Behandlungserfolg erreicht.

Zum Schlusse sei noch kurz erörtert, ob und inwieweit chemotherapeutische Versuche und Erfolge bei dem übertragbaren Mäusecarcinom für die Behandlung des menschlichen Carcinoms von Bedeutung sein können.

Dieses für die Behandlung der menschlichen Krebsgeschwülste sehr wichtige Problem wurde von zahlreichen Forschern durch die Beantwortung der Frage zu lösen versucht, ob die Spontan- oder die Impfkrebse der Maus dem menschlichen Carcinom gleich sind. Es würde hier zu weit führen, die sich vielfach widersprechenden Meinungen eingehend darzulegen. Im übrigen scheinen mir diese Kontroversen das Problem von einer nicht richtigen Fragestellung aus anzugehen.

Grundsätzlich weisen die Carcinome der Maus alle Zeichen der Bösartigkeit auf wie der menschliche Krebs, so daß zwischen dem Mäuse- und dem menschlichen Krebs keine grundsätzlichen wesentlichen Unterschiede bestehen. Dagegen ist die Bösartigkeit, die Wachstumsenergie und die Wachstumsgeschwindigkeit der Mäuse-Impfgeschwülste dem Grade nach sehr verschieden. Die Frage nach der Virulenz eines Impfkrebses kann nicht allgemein beantwortet werden, sondern muß von Fall zu Fall bei jedem Carcinomstamm und in jedem Tierversuch entschieden werden. Dies verdient besondere Berücksichtigung; denn eine möglichst große Virulenz des Impfmaterials ist die Voraussetzung für die Beweiskraft eines jeden chemotherapeutischen Versuches. Aber auch bei hoher Virulenz eines Mäusecarcinomstammes kann von einer Gleichheit mit dem menschlichen Carcinom keine Rede sein. Denn wie früher dargelegt, haben wir es bei der Krebskrankheit nicht nur mit der örtlichen Geschwulst zu tun, sondern auch mit allgemeinen Krankheitsfaktoren. Daß diese Verhältnisse bei der Maus wegen der ganz anders gearteten Natur dieses Tieres, seines verschiedenen Stoffwechsels und seiner kürzeren Lebenszeit nicht den menschlichen gleich sind, bedarf keiner weiteren Begründung.

Die durch viele Geschlechterfolgen fortgezüchteten Impfgeschwülste zeichnen sich — wie der von mir benutzte Stamm — durch eine sehr hohe Virulenz aus. Der hauptsächlichste Unterschied zwischen den Impfgeschwülsten der Maus und dem spontanen Carcinom des Menschen besteht darin, daß die Impfgeschwülste künstlich auf ein bis dahin gesundes Tier übertragen werden, während sich das menschliche Carcinom auf Grund uns noch nicht näher bekannter Umstände im Laufe der Zeit, meistens erst im höheren Alter, allmählich entwickelt. Bei fortgeschrittener Erkrankung freilich treten die gleichen Krankheitsscheinungen (infiltrierendes Wachstum, makroskopische und insbesondere mikroskopische Metastasen, Kachexie usw.) ein wie beim menschlichen Carcinom. *Opitz*, ein so guter Kenner dieser Verhältnisse, vertritt sogar die Ansicht, daß

der so weit entwickelte Impfkrebs womöglich noch bösartiger und widerstandsfähiger ist als der Menschenkrebs.

Von zahlreichen Untersuchern wurde — und zwar mit Recht — immer wieder darauf hingewiesen, daß sich der übertragbare Mäusekrebs von dem menschlichen Krebs durch seine größere Neigung zu Selbstheilungen und Selbstaufsaugung unterscheide. Wie aus meinen Darlegungen hervorgeht, habe auch ich bei meinen Untersuchungen mehrere Fälle von Selbstheilungen beobachtet. Aber auch das ist grundsätzlich nichts Neuartiges und nur für den Mäusekrebs Spezifisches. Diese teils durch Sklerosierung des Bindegewebes, teils durch Leukocytenansammlung, teils durch Hyperämie und intratumorale Blutungen eingeleiteten und bedingten Selbstheilungen des Mäusecarcinoms sind letzten Endes nichts anderes als der Ausdruck und die Folge eines erfolgreichen Abwehrkampfes des Organismus gegen die Geschwulstzellen.

Angesichts der auch heute noch vielfach herrschenden Ablehnung der Heilbarkeit des Krebses verdient hervorgehoben zu werden, daß wir auch bei der Krebskrankheit des Menschen Kräfte am Werke finden, die sich, wenn auch leider in der Mehrzahl der Fälle ohne Enderfolg, gegen die Krebsgeschwulst zur Wehr setzen. Es sei erinnert an die von mehreren namhaften Forschern beschriebenen Selbstheilungen menschlicher Carcinome, es sei kurz hingewiesen auf die schon öfters gemachten Beobachtungen einer partiellen Ausheilung des Krebses nach unvollständigen chirurgischen Eingriffen, an die Rückbildung von Metastasen, die Erfolge bei der Bestrahlung operierter Carcinome, an die Beeinflußbarkeit des Carcinoms durch andere dazwischen kommende Krankheiten, wie z. B. durch Erysipel und durch das Fieber. Selbst wenn die Abwehrkräfte des Krebskranken an sich nicht bedeutend sein werden, „so erscheint es keineswegs aussichtslos in der Natur vorhandene Kräfte so zu unterstützen und anzufeuern, daß sie ihre Aufgabe zu erfüllen vermögen“ (*Opitz*). Hierin liegt eine wesentliche Aufgabe der Chemotherapie.

Wenn auch zwischen dem übertragbaren Mäusekrebs und dem menschlichen Carcinom viele Unterschiede bestehen, so stellt der virulente Impfkrebs der Maus doch für unsere Untersuchungen über die chemotherapeutische Beeinflußbarkeit, das Wesen und die vielfache Bedingtheit des bösartigen Geschwulstwachstums ein geeignetes und leicht zu beschaffendes Untersuchungsobjekt dar.

Beherrschten wir erst einmal sicher die Heilung des Mäusekrebses, dann zweifelich nicht, daß wir dadurch auch in der Behandlung des menschlichen Krebses einen beträchtlichen Schritt vorwärts gekommen sind.

Diesem Zwecke zu dienen, war die Aufgabe vorstehender Untersuchungen.

Literaturverzeichnis.

- d'Ambrosio*, Riforma med. **1893**. — *Baumes*, Annales cliniques de Montpellier **24** u. **25**. — *Bayle, G. L.*, Traité des maladies cancéreuses. Paris 1833—1839. — *Beebe*, Amer. J. Physiol. **12**, 767 (1904). — *Bennet*, Biochem. J. **17**, 13 (1914). — *Berchelmann, I. P.*, Sammlung merkwürdiger Abhandlungen vom Krebs usw. Frankfurt a. M. 1764, 149. — *Bertrandi, Ambrosius*, Abhandlung von den Geschwülsten; übersetzt von *C. H. Spohr*. Leipzig 1788. — *Blair-Bell*, Lancet **1924**, 267; **1925**, 1003; **1926**, 657. — *Boas*, Berl. klin. Wschr. **1903**, Nr 11. — *Boerhaave*, Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis ab Hermanno Boerhaave. Edit. Leydensis quinta auctior. Lugdun Batavorum 1737, Art. 484; 507; 510. Deutsche Übersetzung bei Haude & Spener, Berlin 1763. — *Bondzynsky*, zit. nach *Freund* und *Kaminer*, Die biochemischen Grundlagen der Disposition zu Carcinom. Wien: Julius Springer 1925. — *Bossart*, Handbuch der Biochemie von Oppenheimer **3**, 353. — *Brinkmann, R.*, und *E. van Dam*, Biochem. Z. **108**, H. 1/3, 61—73 (1920). — *Bullock* und *Cramer*, Proc. roy. Soc. Lond. **87**, 239 (1923). — *Canquin*, Die Behandlung des Krebses. 2. Aufl., Paris 1838; übersetzt von *S. Frankenberg*. Braunschweig 1839. — *Carswell*, Trans. of Med. Chir. Soc. Edinburgh **1**, 264. — *Chambers, J. of biol. Chem.* **12**, 210 (1913). — *Chrestien, I. A.*, Observation sur un nouveau reméde dans la traitement des maladies vénériennes. Paris 1811. — *Clowes, J. of biol. Chem.* **20**, 407 (1916). — *Clowes and Frisbie*, Amer. J. Physiol. **14**, 175 (1905). — *Cori*, zit. nach *Waterman*. — *Corran*, Biochem. J. **18**, 1358 (1924). — *Cramer, W.*, Biochem. J. **12**, 210 (1913). — *Deininger, Karl Fr. Eugen*, De injectione hypodermatica. Inaug.-Diss. Berlin 1862. — *Denisenko*, Wratsch **1896**, Nr 30 u. 34. — *Darier*, Bull. de Thérapie **1893**. — *Dührsen*, Dtsch. med. Wschr. **1896**, Nr 49. — *Eber, W.*, *Fr. Klinge* und *L. Wacker*, Z. Krebsforschg **22**, 359 (1925). — *Ehrlich, P.*, Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. Berl. klin. Wschr. **1903**, Nr 23. — *Ehrlich* und *A. Loppmann*, Dtsch. med. Wschr. **1890**, Nr 23. — *Einhorn, M.*, Dtsch. med. Wschr. **1891**, Nr 18. — *Engel*, Österr. med. Wschr. **1841**, 1011 — Roser-Wunderlichs Archiv **1842**, 536. — *Fahrig, C.*, Z. Krebsforschg **25**, 146 (1927). — *Freudentberg, Curt*, Zbl. Gynäk. **1897**, Nr 30. — *Freund, E.*, und *G. Caminer*, Biochemische Grundlagen der Disposition für Carcinom. Wien: Julius Springer 1925. — *Gilbert* und *Weil*, Pariser Ges. f. Biologie, 3. XII. 1898. — *Gottlieb*, zit. nach *Freund* und *Caminer*, Biochemische Grundlagen der Disposition für Carcinom. Wien: Julius Springer 1925. — *Händel, Marcel* und *Tadenuma Kenji*, Z. Krebsforschg **21**, 228 (1924). — *Hoffmannii, Friedericici*, Opera omnia. Genevae apud fratres de Tournes 1740. — *Hunter, John*, Versuche über das Blut, die Entzündungen und die Schußwunden, nebst einer Nachricht von dem Leben des Verfassers. Deutsch von *C. B. G. Hebenstreit*. Leipzig 1797. — *Jakobi, Abraham*, J. amer. med. Assoc. **47**, 1545 (1906). — *Kalabin, I. Johannes*, Zbl. Gynäk. **1897**, Nr 11. — *Karczag*, Beitr. Klin. Tbk. **41**, H. 1/2. — *Karczag, L.*, und *M. Csaba*, Med. Klin. **1927**, Nr 37, 1413. — *Karczag, L.*, und *L. Namath*, Klin. Wschr. **1927**, Nr 23. — *Kelber*, Wratsch **1896**, Nr 46. — *Kossobudzki*, Medycyna **1898**, Nr 4. — *Kulikow*, zit. nach *Fischer* und *Wasel*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 2. — *Langenbeck*, Schmidts Jb. **25**, 99 (1840). — *Leuper, Debray et J. Tonnet*, C. r. Soc. Biol. **85**. — *Leupold*, Ver. dtsch. path. Ges. Würzburg 1925. — *Leurs, Wilhelm*, Von dem Krebs, seinen Kennzeichen und Heilung. Amsterdam 1790. Übersetzt: Sammlung auserlesener Abhandlungen zum Gebrauch für praktische Ärzte **12**, **18** u. **19**. — *Loeser*, Klin. Wschr. **1927**, 587. — *Menten, M.*, J. Canc. Res. **2**, 179 (1917). — *Morgenroth* und *Rosenthal*, Z. Hyg. **68**, 418 u. 507 (1911). — *v. Mosetig-Meerhof*, Zbl. Ther. **1896**, Nr 1. — *Müller, Friedericich*, Z. klin. Med. **16**, 496 (1889). — *Müller, Johannes*, Über den feineren Bau der krankhaften Organe, Berlin 1838. — *Nakahara, Waro*, J. of exper.

Med. 35, 493 (1922). — *Österreicher, K.*, Prag. med. Wschr. 1903, Nr 4. — *Okamoto*, vgl. *Fischer-Wasels*, Klin. Wschr. 1928, Nr 2. — *Opitz*, Münch. med. Wschr. 1926, 1567. — *Paracelsus, Theophrastus*, a) Lib. de morte rerum naturalium S. 892; b) Wahrhaftiger Beschreibung der Wundartzney des hochgelehrten u. wohlerfahrenen Medici Theophrasti Paracelsi 2 (Basel 1585). — *Pekostawski*, Medycyna 1897, Nr 32. — *Peyre*, Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 14, 350 (1925). — *Plouquet, G. G. de*, Literatura medica digesta seu repetitorium medicinae practicae chirurgiae et rei obstetriciae Tubingae I, 233 (1806—1814). — *Récamier*, Bull. de Thérapie 8 (1835). — *Richter, August Gottlieb*, Observationum chirurgicarum Fasc. I, II, III, 39. — *Roffo*, Bull. de l'assoc. franc. pour l'étude du cancer 14, Nr 5 (1925). — *Rokitansky*, Handbuch der pathologischen Anatomie 1, 342, 424, 552. — *Saalfeld, E.*, Dtsch. med. Wschr. 1900, Nr 30. — *Salomon*, zit. nach *Freund* und *Caminer*. — *Saxl*, zit. nach *Freund* und *Caminer*. — *Slack*, New Orleans med. J. 1908. — *Stickl, O.*, Z. Hyg. 108, H. 3. — *Sugiura* und *Benedikt*, J. of Canc. 9, 204 (1925). — *Teutschländer O.*, und *R. Werner*, Handbuch der mikrobiologischen Technik; herausgegeb. von R. Kraus und P. Uhlenhut, S. 2439. — *Thannhauser*, Verh. dtsch. path. Ges. Würzburg 1925 — Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. In „Stoffwechselkrankheiten“. Berlin: Verlag S. Karger. — *Töpfer*, Wien. klin. Wschr. 1892, Nr 3. — *Troisier* und *Wolff*, C. r. Soc. Biol. 86, 651 (1922). — *Tschachotin*, Münch. med. Wschr. 1912, Nr 44. — *Velpeau*, Traité de maladie du Sein. Paris 1854, 421—687. — *Vollhard*, Verh. dtsch. path. Ges. Würzburg 1925. — *Warburg*, Klin. Wschr. 1925, Nr 12, 534 — Erg. Physiol. 14, 253 (1914) — Biochem. Z. 172, 432 (1926) — Klin. Wschr. 1926, 2119. — *Warburg* und *Minami*, Klin. Wschr. 1923, 776. — *Watermann*, Der heutige Stand der chemotherapeutischen Carcinomforschung. Berlin: Julius Springer 1926 (dort weitere Literatur). — *Webb, J. H.*, Lancet 1901. — *Wieland*, Erg. Physiol. 20, 477 (1922).