

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Istanbul [Dir.: Prof. Dr. S. Oberndorfer].)

Beiträge zur Kenntnis des Shopeischen Cottontail-Kaninchen-Papilloms und seines filtrierbaren „Erregers“.

I. Das Verhalten des filtrierbaren „Erregers“ gegen Röntgenstrahlen.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von
Peter Ladewig, Assistent.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 8. Oktober 1936.)

Im Verlaufe unserer Arbeiten über das *Shopeische Cottontail-Kaninchen-Papillom*, über die *Oberndorfer* vor kurzem berichtete, ergab sich die Frage nach dem Verhalten des Tumors gegenüber Röntgenstrahlen. Es erschien uns aber zweckmäßig, zuvor die Strahlenresistenz des filtrierbaren Erregers *in vitro* zu prüfen. Die bisher erzielten Ergebnisse, deren weitere Verfolgung aus äußeren Gründen noch geraume Zeit in Anspruch nehmen wird, halten wir für wesentlich genug, um sie in gedrängter Form hier mitzuteilen.

Die Untersuchungen wurden uns erst durch die liebenswürdige und bereitwillige Hilfe von Herrn Prof. Dr. F. *Dessauer* (Direktor des Instituts für Biophysik und Strahlenkunde an der Universität Istanbul) ermöglicht, der uns auf diesem Arbeitsgebiet aus seiner großen Erfahrung heraus entscheidend unterstützte und uns die Apparaturen seines Instituts zur Verfügung stellte.

Einer systematischen Durchprüfung der denkbaren Strahlendosen von 0 aufwärts standen äußere Schwierigkeiten im Wege. Als Arbeitshypothese legten wir daher die Annahme zugrunde, daß der Erreger des *Shopeischen Papilloms* zu den extrem kleinen Vertretern der Gruppe der belebten Keime gehören könne. Damit bezweckten wir nichts anderes, als einen Anhaltspunkt für die Größenordnung der Strahlendosen zu gewinnen, die möglicherweise wirksam seien. Unter Zugrundelegung der Arbeiten auf diesem Gebiet wählten wir für unsere im folgenden beschriebenen Versuche daher Strahlenenergien im Bereich von 10 000 r.

Das „virus fluid“ wurde nach der Originalvorschrift von *Rous* und *Beard* etwa 5%ig hergestellt und sodann in einzelnen Abteilungen nach Messung der Strahlungsenergie und unter peinlicher Vermeidung anderer

Fremdeinwirkungen wie Erwärmung, Austrocknung, Verunreinigung usw. Strahlenmengen von 1000 r, 3000 r, 8000 r, 10 000 r, 12 000 r und 20 000 r ausgesetzt.

Die so behandelten Virusextrakte wurden in 2 Serien zu je 3 Tieren mit jedesmaliger Kontrolle eines unbestrahlten Extraktes in Einzelfelder der Bauchhaut inkuliert. Wir bemühten uns dabei, Bedingungen einzuhalten, die eine quantitative Auswertung der Befunde gestatteten und sekundäre Übertragungen des aktiven Materials von einem Feld auf das andere vermieden. Die Einzelheiten der Technik werden wir späterhin mitteilen.

Es wurden nun die einzelnen Inkulationsfelder täglich sorgsam durchmustert und die Befunde in Tabellen eingetragen. Dabei bewerteten wir:

1. Die Dauer der Inkubationszeit bis zum Erscheinen der ersten sicheren Tumorzeichen (durch frühere Arbeiten hatten wir hierin hinreichend große Sicherheit erworben).
2. Die Anzahl der im Einzelfeld sichtbaren Eruptionen.
3. Ihre Größe.
4. Die Dichte ihrer Verteilung über den inkulierten Bezirk.

Früher schon konnten wir feststellen, daß diese Erscheinungen in einer bestimmten Abhängigkeit zur Virulenz des inkulierten Materials standen. Damit und durch Veränderung der Felderverteilung von Tier zu Tier, die nur aus einem Schlüsselschema zu ersehen war, schalteten wir nach Möglichkeit alle subjektiven Faktoren aus.

Die so gewonnenen Ergebnisse stimmten bei allen 6 Tieren, die verschiedenen Rassen angehörten, genau überein. Zwar wechselte die „Tumorbereitschaft“ bei den einzelnen Individuen, aber das Verhältnis der den einzelnen Strahlendosen entsprechenden Tumordaten innerhalb eines Tieres blieb in allen 6 Versuchen konstant.

Es ergab sich folgendes Bild: Innerhalb der gewählten 6 Dosenwerte erlitt die Virulenz des wirksamen Agens die stärkste Einbuße bei 3000 r und 20 000 r, während sowohl die Verabreichung von 1000 r einerseits als die von 8000 r, 10 000 r und 12 000 r andererseits bedeutend geringere Virulenzverluste erzeugte.

Bezeichnet man nun einen Wert, der aus den Daten der Inkubationszeit, Eruptionszahl, -größe und -dichte errechnet wird als „Virulenzprodukt“, so liegt dieser Wert für die bestrahlten Extrakte am niedrigsten bei 3000 und 20 000 r, am höchsten aber bei 12 000 r, während er bei 8000 r und 10 000 r nur jeweils in geringem Abstand unter dem letzteren gefunden wird. Das Virulenzprodukt für 1000 r hält sich etwa in der Mitte zwischen dem für 3000 r und 8000 r.

Die endgültige Berechnung und Auswertung des „Virulenzproduktes“ kann zur Zeit noch nicht absolut feststehen. Der Begriff ist hier nur im

Hinblick auf spätere Angaben eingesetzt und um die folgende kurvenmäßige Darstellung so unkompliziert wie möglich zu gestalten.

Es liegt auf der Hand, daß allein aus diesen Tatsachen noch kein abschließendes Urteil über die Ergebnisse abgegeben werden kann, zumal nicht, solange der Reaktionsraum von 0—1000 r aus obenerwähnten Gründen unberücksichtigt bleiben mußte. Es sei aber gestattet, schon

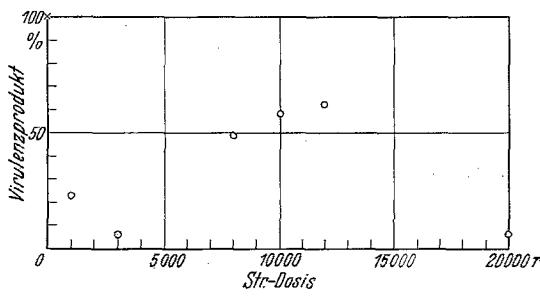


Abb. 1.

hier die Gedankengänge zu streifen, die sich zwangsläufig aus den Befunden ergeben.

1. Es ist mit der Mehrgipfligkeit der Kurve unvereinbar, das wirksame Prinzip im „virus fluid“ als einheitlich anzunehmen. Vielmehr müssen im bestrahlten Extrakt — einfachste Verhältnisse angenommen — mindestens zwei antagonistische Faktoren zur Geltung kommen, die entweder beide präformiert im unbestrahlten Extrakt vorhanden sind und nur ihr gegenseitiges Verhältnis unter der Strahleneinwirkung ändern oder aber von denen eines erst unter der Bestrahlung entsteht, eine Möglichkeit, die nach dem heutigen Stand der Forschung ebenfalls große Wahrscheinlichkeit in sich birgt („Nekrohormone“ *Caspari*, Eiweißdenaturierungsprodukte *Dessauer* und *Schüler*).

2. Das offenbar sehr frühzeitige Einsetzen eines nachweisbaren Virulenzverlustes (unter 1000 r) deckt sich nicht mit den bisher erkannten Tatsachen an bestrahlten Kleinebewesen (Arbeiten an Pilzkulturen: 20—40 000 r, an Bakterienkulturen: um 10 000 r, an Protozoen: um 8000 r usw.). Es rückt vielmehr, wenigstens für eine der beiden wirksamen Komponenten, die Versuche *Dessauers* und *Rajewskis* an bestrahlten Eiweißlösungen in den Sichtkreis, bei denen bereits nach geringsten Strahlendosen sichtbare Veränderungen im Sol entstanden.

3. Schließlich scheint in diesem Zusammenhang eine Tatsache bemerkenswert, die *Shope* in seiner Arbeit über die Grundeigenschaften des Papillomvirus vermerkt: Wenn er den aktiven Extrakt steigenden Temperaturen aussetzt und die einzelnen Fraktionen in gewohnter Weise inkuliert, so kommt es im Ergebnis in einem gewissen Temperaturbereich zu einer Verkürzung der Inkubationszeit, während darauffolgende

stärker erhitzte Fraktionen vor dem endgültigen Unwirksamwerden des Extraktes wieder zu den gewohnten Inkubationszeiten zurückkehren.

Wird nun die Annahme gemacht, die durch die Untersuchungen von *Dessauer* gestützt ist, daß die Schädigung von Eiweißen durch Wärme prinzipiell der Schädigung durch Röntgenstrahlen („Punktwärme“) ähnlich ist, so haben wir es hier vielleicht mit einem analogen Verhalten zu tun. Auch hierüber sollen spätere Untersuchungen Aufschluß geben.

Wenn auch weiteren Arbeiten in keiner Weise vorgegriffen werden soll, so eröffnet sich hier vielleicht ein neuer Weg der Frage nach der Natur der filtrierbaren Krankheitserreger näher zu kommen. Sowie es uns die äußeren Umstände ermöglichen, werden wir versuchen, diesen Problemen auch bei anderen Virusarten nachzugehen.

Schrifttum.

Caspari: Ber. Frankf. wiss. Woche, Abt. Carcinom **1934**. — *Dessauer*: Zehn Jahre Forschung auf dem physikalisch-medizinischen Grenzgebiet, herausgeg. von Prof. Dr. *Dessauer*. Leipzig: Georg Thieme 1931. — *Oberndorfer*: Vortr. 2. internat. Kongr. Krebsforsch. Brüssel 1936. — *Rajewski*: 1. Zehn Jahre Forschung auf dem physikalisch-medizinischen Grenzgebiet. 2. Ber. 2. Frankf. wiss. Woche, Abt. Carcinom. — *Rous, P. u. Beard*: J. of exper. Med. **60**, 6, 701—766. — *Shope, R.*: J. of exper. Med. **58**, 5, 607—624.

Die Angaben über die wirksamen Strahlendosen bei Kleinlebewesen verdanke ich mündlichen Mitteilungen von Herrn Prof. Dr. *F. Dessauer*.
