

(Aus der Hautklinik der königl. ungar. Pázmány-Péter-Universität in Budapest.  
Direktor: Prof. Dr. L. A. Nékám.)

## Über die Bleitherapie des Krebses und den Einfluß einiger kolloider Metalle auf das Wachstum experimenteller Rattenimpftumoren\*.

Von

**Stefan v. Pastinszky und Berta Ottenstein.**

(Eingegangen am 27. Mai 1935.)

Die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit von Bleipräparaten bei Tumoren ist, wie aus der nachfolgenden kurzen Literaturübersicht hervorgeht, sehr verschiedenartig.

So hat *Collier* mit dem von *Rottmann* hergestellten Präparat „R 232“, dem bleidithiopyridincarbon-sauren Kalium, bei seinen Versuchen an Kaninchen, die mit dem *Brown-Pearceschen* Krebsstamm geimpft waren, scheinbar einen günstigen Erfolg mit kleinen Dosen erzielt; die Geschwulst war nicht verschwunden, aber die Wachstumstendenz vermindert und es traten keine Metastasen auf. Nach der Ansicht des Verfassers ist die günstige Wirkung nicht nur dem ionisierten Blei zuzuschreiben, sondern den physikalisch-chemischen Eigenschaften seines ganzen Molekularkomplexes. Er empfiehlt die Anwendung dieses Bleipräparates bei menschlichen Carcinomfällen, besonders dann, wenn Neigung zu Metastasenbildung besteht. Die Wirkung der Bleipräparate kann auch durch gleichzeitige Röntgenbestrahlung verstärkt werden, wie *Duroux*, *Mottram* und andere gezeigt haben. Italienische Autoren führen die günstige Wirkung darauf zurück, daß die vorangegangene Bestrahlung die Bleianreicherung im Tumorgewebe vermehrt. *R. Newmann* hält das *Blair Bellsche* Bleipräparat\*\* (Gelatine, Calciumchlorid und kolloides Blei nach *Bredig*) unter den bisher publizierten etwa 100 Präparaten für das wirkungsvollste. Nach ihrer Ansicht beweisen die im Tumor selbst auftretenden Schmerzen die Wirkungsfähigkeit der angewandten Präparate. Allen diesen Beobachtungen stehen die Erfahrungen von *Duhail*, *Vecchi*, *Lavedan*, *Ullmann* und vielen anderen gegenüber, die nach Anwendung von verschiedenen Bleipräparaten (Kaliumtrichloroplumboacetat, kolloidem Blei und ferner dem sog. „Dezan“) in manchen Fällen sogar ein rascheres Wachstum der Geschwülste beobachteten und auch auf Leber- und Nierenschädigungen, sowie Anämie nach längerer Verabfolgung von kleinen Bleidosen aufmerksam machen. *Buck* beobachtete sogar bei einer Ratte, die 2 Monate mit Bleinitrat behandelt worden war, neben den charakteristischen Erscheinungen einer Bleivergiftung, das Auftreten von 2 spontanen Tumoren.

\* Vortrag, gehalten auf der Jahresversammlung der ungarischen Dermatogen-Gesellschaft, am 2. VI. 1934.

\*\* Die von *W. Blair Bell* im Jahre 1920 empfohlene Bleitherapie ist nicht ganz neu. Schon 1779 wird von *Thomas Goulard* der Einfluß der Bleisalze auf bösartige Tumoren beschrieben. *Goulard* hat sein vegetominerales Wasser (Liqu. plumb. acet.) auch bei offenen und geschlossenen Krebsen angewendet; nach seiner Ansicht mit schmerzstillender und heilender Wirkung.

Zur Frage der Bleiwirkung bei Tumoren haben wir selbst kolloide Bleipräparate bei dem sog. *Ehrlich-Putnokyschen* Rattengeschwulststamm angewandt, den uns Herr Prof. *v. Balogh* vom Pathologischen Institut der Universität Budapest in liebenswürdiger Weise überlassen hat. Diese Geschwülste sind außerordentlich schnell wachsende, nicht infiltrierende, weiche graurote Tumoren, die keine Neigung zu Metastasenbildung zeigen. Die Überimpfung wurde immer in Abständen von 10 Tagen durch Eintragung eines haselnußgroßen Tumorstückchens in eine etwa 1 cm lange Schnittwunde am Rücken des Tieres durchgeführt. Die Tumoren sind schon 10 Tage nach der Überimpfung kleinapfelgroß, nach 15—20 Tagen gehen die Tiere an Kachexie zugrunde und die Schnittflächen der Geschwülste zeigen große Nekrosen. *Histologisch* besteht das Parenchym dieser carcinomatösen Geschwülste aus verschieden geformten und verschieden großen Zellen, zwischen denen nur vereinzelt faserige Grund- oder Intercellularsubstanz eingelagert ist. Neugebildete Gefäße, Blutungen, Nekrosen sind zu erkennen und vielgestaltige Bilder aller Formen von direkten und indirekten Kernteilungsfiguren und Kerndegenerationen.

Um den Einfluß des kolloiden Bleies auf das Wachstum dieser Tumoren zu prüfen, haben wir eine kolloide Blei-Titansäure-Verbindung verwendet, die wir auf folgende Weise bereitet haben: frisch hergestelltes, alkalifreies Bleioxyd wurde in 1proz. Aufschwemmung mit einer 1,5proz. Lösung von Titantrichlorid, die zuvor bis zur Neutralisation mit 4proz. KOH aufgeköcht war, zum Sieden erhitzt. Es bildete sich dann, ähnlich wie bei den früher dargestellten kolloiden Antimon- und Wismut-Titan-Verbindungen (*Gutbier* und *Ottenstein*) eine schwarzbraun gefärbte kolloide Bleilösung, die durch Dialyse unter Paraffinum liquidum von den krystalloiden Bestandteilen befreit werden konnte. Die so gewonnenen Präparate oxydieren sich leicht und sind auch unter Luftabschluß nur für kurze Zeit haltbar, werden jedoch, wie wir an Vorversuchen bei Ratten nachweisen konnten, in kleinen Dosen ohne Auftreten von Nebenerscheinungen gut vertragen.

Zur Behandlung der Tumoren wurden die Ratten mit verschiedenen starken Bleilösungen gespritzt. Bei einigen Gruppen begannen wir sogar *vor* der Überimpfung der Tumoren mit Bleiinjektionen: sie erhielten 2—3 Wochen lang in toto etwa 10 cg kolloides Blei, um den Organismus mit Blei zu sättigen und so die Bleiwirkung zu erhöhen. Bei der Mehrzahl der Tiere begannen wir, ähnlich wie bei den therapeutischen Versuchen mit Diastase und anderen Fermenten (s. Lit.), am 3. bis 4. Tag nach der Überimpfung mit der Bleibehandlung, indem wir  $\frac{1}{2}$ —1 cem der kolloiden Lösung zunächst subcutan, später intramuskulär und intratumoral, etwa 14 Tage lang verabfolgten. Die therapeutische Wirkung beurteilten wir aus der Entwicklungsgeschwin-

digkeit, resp. Hemmung, aus der Größe und Lebensdauer des Tumors und aus den im Parenchym nachweisbaren nekrobiotischen Veränderungen im Vergleich zu den Tumoren der nichtbehandelten Kontrolltiere. Im ganzen wurden auf diese Weise 8 Gruppen, bestehend aus je 8 Tieren, beobachtet. Das Tumorstadium blieb in keinem Fall hinter dem der unbehandelten Tiere zurück, selbst nicht bei den mit Blei übersättigten Ratten; im Gegenteil, man hatte den Eindruck, daß durch die Anwendung des Bleies das Wachstum der Tumoren noch gefördert war. Bei den mit Blei vorbehandelten Tieren wurde nur eine mäßige Anämie gefunden (die Erythrocytenzahl sank von 8 Millionen auf 7,5—6 Millionen) neben geringfügiger basophiler Punktation der Erythrocyten, während die mit mäßigen Bleimengen behandelten Tiere keine Zeichen der Bleivergiftung aufwiesen. Die Lebensdauer der behandelten und unbehandelten Tiere war im allgemeinen die gleiche.

Nachdem von einigen Autoren (*Roffo* und *Calcagno*) die therapeutische Wirkung der Bleipräparate (*Zymosaturmol*, *Bleicollosaol*, *Ganazzinische* Präparate) auf die *spezifische Affinität* des Bleies zu den Tumorzellen zurückgeführt wird, haben wir selbst zur Prüfung dieser Frage die Tumoren der mit Blei behandelten Tiere *histochemisch* auf ihren Bleigehalt untersucht, indem wir die in Paraffin eingebetteten Schnitte entweder mit Schwefelwasserstoff oder mit Kaliumchromat versetzten, um auf diese Weise das ionisierte Blei entweder als schwarzes Bleisulfid oder gelbes Bleichromat sichtbar zu machen. Ebenso haben wir zur Untersuchung des gesamten Bleies in den veraschten (Mikroincineration) Geschwulstsnitten verfahren und seine Lokalisation festgestellt. In den Tumoren der intramuskulär behandelten Ratten war das Blei nicht oder nur spurenweise nachzuweisen, so daß man also keine spezifische Tumoraaffinität des Bleies annehmen kann. Das intratumoral einverleibte Blei konnte dagegen an der Injektionsstelle und in deren Umgebung histochemisch sichtbar gemacht werden. Histologisch zeigten die betreffenden Stellen Nekrosen und Nekrobiosen, die mit der lokalen deletären Bleiwirkung zu erklären sind. Diese zerfallenden nekrotischen Geschwulstzellen sind für den Organismus keineswegs indifferent, denn ebenso wie die zerfallenden roten Blutkörperchen die stärkste Reizwirkung auf das hämopoetische System ausüben, ebenso reizen die autolytischen Stoffe der zerfallenden Tumorzellen (Nekrohormone) zur weiteren Proliferation der Geschwulstzellen an.

Zur Untersuchung, ob auch bei den mit Blei gesättigten Tieren Geschwülste auftreten können (*Buck*), haben wir 5 Kaninchen verschieden starke Bleimengen injiziert, und zwar nach *Romaniello* mit 5 ccm kolloidem Blei 6—8mal in 6tägigen Intervallen. Nach dieser Vorbehandlung wurden die Kaninchen an der Innenseite des rechten Ohres 2—3mal wöchentlich nach Einreibung mit Petroläther mit

gewöhnlichem Steinkohlenteer eingepinselt. Die so entstandenen präcancerösen Irritationen (Hyperplasien, Hyperkeratosen, mit Hornsubstanzen erfüllte Epidermysten, Papillombildung und in einem Falle wahre Krebsentwicklung) traten bei den behandelten Tieren in gleicher Weise auf wie bei den unbehandelten Kontrolltieren. Die Bleibehandlung konnte auch nicht die Zeit der Entwicklung dieser Erscheinungen beeinflussen. Im allgemeinen traten diese Veränderungen 4—5 Monate nach Beginn der Teerbehandlung auf.

Nachdem die von uns verwendeten Präparate neben Blei auch kolloide Titansäure enthielten, lag die Frage nahe, ob Titansäure allein ohne Zusatz anderer Metalle von irgendwelcher Wirkung auf das Tumorstadium sei. Wir stellten deshalb eine 1proz. kolloide Titansäurelösung her, und zwar durch 10fache Verdünnung der käuflichen 15proz. Titantrichloridlösung (*Schering-Kahlbaum*) mit Wasser und Neutralisation mit 4proz. KOH, bis der sich bildende Niederschlag von Titanhydroxyd gerade wieder in Lösung geht, Erhitzen zum Sieden und darauffolgender 24stündiger Dialyse in einer Kollodiumhülle. Es entsteht dann neben einem geringen Niederschlag eine milchig getrübe, opalescente, weiße, kolloide Lösung. Hiervon injizierten wir täglich (während etwa 15—20 Tagen)  $\frac{1}{2}$ —1 ccm, zunächst subcutan, später intramusculär und intratumoral. Im ganzen wurden hiermit 8 Ratten behandelt. Wir beobachteten bei allen mit Titansäure behandelten Tieren nur eine relativ verminderte und verlangsamte Geschwulstentwicklung, jedoch kein völliges Verschwinden der Tumoren. Die behandelten Tiere gingen nach 22—25 Tagen zugrunde, die unbehandelten dagegen nach 14—20 Tagen. Dem Titan ist demnach eine geringe antiblastische Wirkung zuzuschreiben und wir glaubten eine Steigerung dieses Effektes durch Zusatz eines Metalles erzielen zu können, dessen katalytische Fähigkeit bekannt ist, nämlich des *Kupfers*. Mit verschiedenen verdünnten Kupfersulfatlösungen konnte z. B. *Sümegei* die Krebsanämie ganz gut beeinflussen.

Wir stellten die Kupferpräparate nach der von *Gutbier* und *Ottenstein* angegebenen Methode durch Reduktion von frisch bereiteten Kupferoxydaufschwemmungen mit Titantrichlorid dar und erhielten auf diese Weise rubinrot gefärbte, kolloide Kupfertitanverbindungen in 1proz. Lösungen, die sich jedoch sehr leicht aufoxydieren und deshalb häufig erneuert werden müssen. Da das Kupfer in dieser Form sehr fein verteilt ist, war von vornherein eine starke Oberflächenwirkung anzunehmen, so daß wir zunächst nur in sehr verdünnten Lösungen injizierten. Der therapeutische Effekt war deutlich; die Tumoren nahmen vom 7. bis 10. Tage an nach Beginn der Behandlung nur in geringem Maße oder gar nicht an Größe zu, sie waren etwa nuß- bis zwetschengroß, die der nichtbehandelten Kontrolltiere zu gleicher

Zeit etwa kleinapfelgroß. Auch war die Lebensdauer der Tiere relativ verlängert. *Histologisch* war der Durchschnitt der Tumoren durch Nekrosen und Nekrobiosen charakterisiert; in den veraschten Schnitten (Mikroincineration) konnten wir Kupfer besonders in den nekrotischen Tumorpartien nachweisen.

Zuletzt haben wir noch die Wirkung kolloider *Tellur*präparate auf Rattentumoren erprobt. Bekanntlich hat *A. v. Wassermann* bei Mäusecarcinomen mit Selen-Eosin ein Verschwinden der Tumoren beobachtet. Auch in kolloider Form wurde späterhin Selen bei menschlichen Carcinomen mit Erfolg angewandt und man vermutete eine spezifische Tumoraффinität des Selens, nachdem Selen in Uteruscarcinomen nach der Behandlung chemisch nachgewiesen werden konnte (*Hölder*). Mit Tellur, ein dem Selen verwandtes Metall, sind bis jetzt unseres Wissens noch wenige Versuche gemacht. Wir stellten kolloides Tellur nach einer früher angegebenen Methode durch Reduktion von Tellursäure mit Traubenzucker in ammoniakalischer Lösung her. Diese Sole sind von schwarzbrauner Farbe, sehr gut durch Dialyse zu reinigen und sehr beständig. Sie werden von den Ratten in einer Dosis von 0,5—1 ccm vertragen. Zur therapeutischen Auswertung sind wir in der gleichen Weise wie bei den anderen Metallen vorgegangen, indem wir am 3. bis 4. Tag nach der Überimpfung beginnend,  $\frac{1}{2}$ —1 ccm dieser Lösung zunächst subcutan, später intramuskulär und intratumoral injizierten, während 2 Wochen etwa 5 cg. Bei dieser Versuchsreihe war die große Tendenz zur Nekrosenbildung auffallend; aber die Lebensdauer der behandelten Tiere war im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht verlängert.

Die mit einzelnen kolloiden Metallen erzielte geringe antiblastische Wirkung kann vielleicht im Sinne von *Kolle* so erklärt werden, daß die heilende Wirkung chemischer Stoffe keineswegs nur als eine zwischen den Medikamenten und den Krankheitsserregern (in unserem Falle das hypothetische blastogene Virus) sich abspielende Reaktion anzusehen ist, sondern daß der ganze Organismus an diesen Prozessen teilnimmt. Eine besonders wichtige Rolle spielt hierbei das mesenchymale Zellsystem, das R.E.S., so daß man sich die verschiedene Wirkung der Metalle auf den Organismus aus ihrer chemischen und physikochemischen Einwirkung auf das R.E.S. erklären könnte. Es wäre deshalb interessant, weitere therapeutische Versuche in dieser Richtung nach Blockierung des R.E.S. bei carcinomatösen Tieren vorzunehmen.

#### *Zusammenfassung.*

1. An den *Ehrlich-Putnoky*schen Rattenimpftumoren wurden Versuche mit kolloiden Blei-Titanverbindungen angestellt. Bei Verwendung von größeren Dosen ist neben einer mäßigen Anämie eine Förderung des Tumorwachstums beobachtet worden, während bei kleineren

Dosen keine Veränderung auftrat. Histologisch konnte das intratumoral injizierte Blei deutlich, das subcutan applizierte dagegen nur spurenweise nachgewiesen werden. An den betreffenden Stellen sah man Nekrosen und Nekrobiosen. Eine spezifische Tumoraaffinität des Bleies war auch im veraschten Schnitt nicht zu beobachten. Die durch Teerpinselungen an Kaninchen erzeugbaren präcancerösen Zustände wurden selbst durch prophylaktische Bleigaben nicht gehemmt.

2. Mit *kolloider Titansäure* wurde eine geringe antiblastische Wirkung auf das Wachstum der Tumoren erzielt, die durch Zusatz von *kolloidem Kupfer* noch gesteigert werden konnte.

3. Kolloides *Tellur* wurde in größeren Mengen vertragen; es zeigte sich — bei einer Neigung zu Nekrosenbildung — jedoch keine Tendenz zum Verschwinden der Tumoren.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> Bell, W. Blair, Brit. med. J. **1929**, Nr 3557, 431. — <sup>2</sup> Bell, W. Blair, Some Aspects of the Cancer Problem. London 1930. — <sup>3</sup> Buck, J. S., u. M. Donald, J. Labor. a. clin. Med. **15**, 24 (1929). — <sup>4</sup> Collier, W. A., Z. Hyg. **110**, H. 1, 169 (1929). — <sup>5</sup> Collier, W. A., Klin. Wschr. **1932**, 235. — <sup>6</sup> Collier, W. A., u. A. Cohn, Z. Krebsforsch. **38**, 291 (1933). — <sup>7</sup> Dentici, S. A., Moratti u. P. Pattarin, Tumori **3**, 663 (1929). — <sup>8</sup> Duroux, E., Bull. méd. **1931 II**, 797. — <sup>9</sup> Duhaill, P., Progrès méd. **1931 I**, 583. — <sup>10</sup> Gutbier, A., u. B. Ottenstein, Z. anorg. Chem. **164**, 274 (1927); **149**, 223 (1925). — <sup>11</sup> Kawata, N., Beitr. path. Anat. **82**, 259 (1929). — <sup>12</sup> Lavedan, J. Paris méd. **1929 I**, 272. — <sup>13</sup> Mottram, J. C., Brit. med. J. **1**, 132 (1928). — <sup>14</sup> Newmann, Rollo K., J. Canc. Res. Comm. Univ. Sydney **1**, 106 (1929). — <sup>15</sup> Ottenstein, B., u. St. Pastinszky, Z. Krebsforsch. **42**, H. 1 (1935). — <sup>16</sup> Putnokoy, J., Z. Krebsforsch. **32**, 520 (1930). — <sup>17</sup> Roffo, A. H., u. O. Calcagno, Prensa méd. argent. **15**, 941 (1929). — <sup>18</sup> Ullmann, H. J., Radiology **8**, Nr 6 (1927). — <sup>19</sup> Vecchi, G., Cancro **1**, 61 (1930).