

BEITRÄGE ZU DER HEMMENDEN WIRKUNG DES 1-2-5-6-DIBENZANTHRAZENS AUF DAS KREBSWACHSTUM

László Haranghy, Ferenc Gyergyay und András Antalffy

(Eingegangen am 30. Juli 1952)

Hinsichtlich der Wirkungsweise der kanzerogenen Stoffe besteht bis zu dem heutigen Tage noch keine einheitliche Anschauung. Einzelne Forscher betrachten manche krebserregenden Stoffe, z. B. die Stickstoff enthaltenden kanzerogenen Verbindungen für wachstumsfördernd, andere führen die geschwulst-erregende Wirkung auf die durch den kanzerogenen Stoff verursachte chronische Vergiftung bzw. Veränderung des Stoffwechsels zurück. Der Unterschied zwischen den beiden Anschauungen ist auch vom allgemeinen geschwulst-pathologischen Gesichtspunkt ausserordentlich bedeutend. Nach der ersten Ansicht stellt die unmittelbar auf die Zelle ausgeübte Wirkung des kanzerogenen Stoffes den wichtigsten Moment dar, die andere Auffassung betrachtet die Wirkung der krebserregenden Stoffe als einen Krankheitsprozess des gesamten Organismus. Im Wesentlichen handelt es sich also um einen Kampf zwischen der zellulären und der die Einheit des Organismus verkündenden *Paulowschen* Anschauung. Im Laufe unserer Forschungen, die wir in Bezug auf die Wirkung der verschiedenen krebserregenden Stoffe seit Jahren in dem pathologisch-anatomischen Laboratorium des Instituts für medizinische Wissenschaften in Marosvásárhely führten, haben wir mit Entschiedenheit nachweisen können, dass auch das für typisch wachstumsfördernd erklärte p-Dimethylamino-Azobenzol lediglich über eine durch die chronische Vergiftung entstandene Zellschädigung wirkt. Des weiteren untersuchten wir die durch die kumulative toxische Wirkung der krebserregenden Stoffe entstandene erhöhte Krebsbereitschaft und letztthin prüften wir die hemmende Wirkung einiger kanzerogenen Stoffe auf das Geschwulstwachstum.

Die ersten Untersuchungen bezüglich der hemmenden Wirkung des Geschwulstwachstums der krebserregenden Stoffe stammen von *Haddow*. Der genannte Forscher hatte nachgewiesen, dass die Behandlung von mit *Jensen*-schem Sarkom geimpften Ratten mit 1-2-5-6-Dibenzanthrazen auf das Wachstum der implantierten Geschwulst stark hemmend wirkt. Eine ähnliche Wirkung erzielte er durch 1-2-Benzpyren. Die Menge der eingespritzten polyzyklischen Kohlenhydrogene schwankte zwischen 15 und 40 mg. *Haddow* hatte später seine Untersuchungen in Zusammenarbeit mit *Robinson* erweitert und fand, dass

von 34 untersuchten verschiedenen kanzerogenen Stoffen 86,5% wachstumshemmend wirkten, dagegen bei 79,8% einer gleichen Zahl nicht kanzerogener Stoffe diese Wirkung nicht zu beobachten war. Nach der Feststellung von *A.* und *J. White* steht die das Krebswachstum hemmende Wirkung nicht unmittelbar mit der kanzerogenen Wirkung in Zusammenhang, sondern ist eine Teilerscheinung der durch die polyzyklischen Kohlenhydrogene zustandegebrachten chronischen Vergiftung. Die wachstumshemmende Wirkung lässt sich durch mit der Nahrung eingeführtes Glutathion oder Methionin verhindern. Die Befunde von *Haddow* wurden von mehreren Forschern bestärkt. *Bauer* versuchte sogar die Behandlung von krebserkrankten Patienten mit Benzpyren und erzielte von 22 Fällen in 7 gute Resultate. Demgegenüber konnten *Appel*, *Strauss*, *Kolischer* und *Necheles*, ferner *Rarei* und *Gummel* eine solche Wirkung nicht beobachten, bzw. kamen sie zu entgegengesetztem Ergebnis. Immerhin hält es *Euler* für möglich, dass die entgegengesetzten Resultate sich mit der Überdosierung des Dibenzanthrazens, bzw. Benzpyrens erklären liessen. Die späteren Untersuchungen führten zum Teil zu positiven, zum Teil zu negativen Resultaten, ohne in die Frage eine neue wesentliche Feststellung zu bringen. (Hinsichtlich der ausführlichen Literatur sei auf die die krebserregenden Stoffe behandelnden Handbücher hingewiesen.)

Angesichts der überaus grossen Wichtigkeit haben wir uns die nähere Untersuchung der Frage zum Ziel gesetzt und den gebotenen Möglichkeiten gemäss folgende Untersuchungen durchgeführt.

Bevor wir über unsere Versuchsergebnisse berichten, wollen wir in Bezug auf den gebrauchten Geschwulststamm und die Ablesungsmethode folgendes bemerken. Bei den Versuchstieren hat man mit einer spontanen Rückbildung der Geschwülste, besonders im Frühjahr und im Sommer, stets zu rechnen. Eben deswegen kann die Wachstumsbereitschaft der Geschwülste nur mit der Methode von Serienablesungen beurteilt werden. Die Wachstumsverhältnisse lassen sich aus dem an einem bestimmten Tage gemessenen Gewicht des Tumors nicht beurteilen, sondern man muss den ganzen Entwicklungsgang der Geschwulst mit Aufmerksamkeit verfolgen. Die Wirkung der wachstumshemmenden Stoffe pflegt man zum Teil in Gewebekulturen zu prüfen, zum Teil wird sie aus dem Gewicht oder der Fläche der Geschwulst bestimmt. Die Untersuchung in Gewebekulturen kann in keiner Weise die Verhältnisse der Gesamtheit des Organismus darstellen und daher können wir uns, wollten wir die geschwulsthemmende Wirkung auf den lebenden Organismus beziehen, auf keinen Fall mit in vitro durchgeführten Versuchen begnügen. Eben aus diesem Grunde haben wir unsere Versuche an lebenden Tieren durchgeführt und die Experimente in erster Linie auf Serienfeststellungen bezüglich des Bereiches der sich entwickelnden Geschwülste gerichtet. Wir sind uns völlig im Klaren darüber, dass diese Untersuchungen keine absoluten Werte liefern und verhältnismässig grosse Fehlerquellen aufweisen, doch vermögen die in Serien

vorgenommenen Flächenmessungen den Gang der Entwicklung oder Rückbildung der Geschwulst uns noch immer klarer vor Augen führen, als die Angabe einer einzigen Gewichtsmessung, die an einem willkürlich gewähltem Tage vorgenommen wird. Ansonsten stellen die Flächenbestimmungen relative Werte dar und sind lediglich Verhältniszahlen. Die Fehlerquellen sind für die Kontrolltiere und die Versuchstiere die gleichen und die Werte können daher mit einander verglichen werden. Die Transplantation geschah übrigens unter die Rückenhaut, wo an der straffen Haut die bindegewebigen Geschwülste vorwiegend flächenmässig wachsen und die Bestimmung der Flächengrösse mit verhältnismässig wenigen Fehlerquellen verbunden ist. Von unseren Versuchsangaben teilen wir folgende mit.

Versuch Nr. 1

Von der 12. Passage eines in dem pathologisch-anatomischen Laboratorium in Marosvásárhely durch kumulative Wirkung kanzerogener Stoffe (Melanin + Benzpyren) herbeigeführten Rundzellensarkoms wurden am 18. März 1952 pfefferkorngrösse Stückchen 25 jungen weissen Ratten männlichen Geschlechts und von einem durchschnittlichen Gewicht von 200 gr unter die Rückenhaut implantiert. Gleichzeitig erhielten 10 in gleicher Weise behandelte weisse Ratten von ähnlichem Durchschnittsgewicht in die Schenkelbeuge je 1,5 mg in 0,5 ccm Oleum helianthi gelöstes 1-2-5-6-Dibenzanthrazen (D. B. A.) subkutan eingespritzt. Sämtliche Tiere wurden in dem gleichen Raum, bei gleicher Kost und zwischen gleichen Verhältnissen gehalten.

Von den implantierten Tumoren sind bis zum 26. März, also in 8 Tagen, 6, bis zum 28. weitere 11, bis zum 30., also in 12 Tagen, wieder 7 angegangen, zu gleicher Zeit jedoch hatten sich zwei, bis zur Linsengrösse gewachsene Gebilde bereits völlig zurückgebildet. In dieser Hinsicht ist es hervorzuheben, dass die angehende Geschwulst in dem zu den Versuchen verwendeten Tierstamm, vom Monat März angefangen, bei unveränderter Ernährung verhältnismässig oft Rückbildung aufwies. Eben aus diesem Grunde konnte, solange die Geschwulst eine gewisse Grösse nicht erreichte, nicht entschieden werden, ob die Schwellung an der Implantationsstelle einem Tumor oder einer Entzündung entsprach. Dies in Betracht genommen, stellen die vorhin erwähnten Zahlen keine sicheren Werte dar. Etwasige Ablesungsfehler wollten wir einesteils dadurch ausschalten, dass wir die erste Ablesung erst 13 Tage nach der Transplantation vorgenommen haben, andernteils haben wir den Mittelwert einer jeden Berechnung auf 25, also auf sämtliche Versuchstiere bezogen und nicht nur auf die 21 Tiere, bei welchen bei der ersten Ablesung eine Geschwulst schon oder noch vorhanden war. Das Wachstum der Geschwülste wurde aus ihrer Flächengrösse beurteilt. Aus diesem Zwecke wurden die Konturen der Geschwulst auf durchsichtiges Papier kopiert und die Flächengrösse in Quadratmillimetern

ausgedrückt. Das weitere Wachstum der Geschwülste der normalen Tiere haben wir tabellarisch nicht zusammengefasst, weil wir diese Tiere zu weiteren Versuchen verwendet haben. Die Tumoren der mit D. B. A. behandelten Tiere sind in 38 Tagen sämtlich verschwunden. Die Flächengrößen der Geschwülste sind in Quadratmillimetern berechnet in den Tafeln I und II dargestellt. Der Höchstwert bei jedem Versuchstier ist durch kursiven Satz bezeichnet. Von den Angaben der Tafeln sind folgende hervorzuheben.

Tafel I.

Geschwulstgrösse in Quadratmillimetern

Versuch Nr. 1.

Normale Tier

Versuchstier Nr.	Zeitpunkt der Ablesung			
	31. III.	3. IV.	7. IV.	11. IV.
1.	28,3	—	—	—
2.	153,9	183,7	314,0	451,5
3.	63,7	12,6	—	—
4.	159,3	193,9	223,7	534,4
5.	183,7	252,8	462,4	549,5
6.	379,9	415,3	132,7	—
7.	50,2	12,6	—	—
8.	153,9	208,8	541,7	307,1
9.	153,9	219,8	415,3	423,9
10.	176,9	314,0	507,1	621,7
11.	153,9	247,3	483,6	376,8
12.	358,0	402,7	560,5	314,0
13.	—	—	—	—
14.	153,9	132,7	95,0	12,6
15.	153,9	230,8	490,6	535,4
16.	131,9	150,7	263,8	186,8
17.	176,9	254,3	412,1	153,2
18.	—	—	—	—
19.	200,1	283,4	—	—
20.	254,3	346,2	653,1	490,8
21.	—	—	—	—
22.	288,9	314,0	150,7	38,6
23.	227,0	301,4	402,7	235,5
24.	—	—	—	—
25.	77,9	113,0	78,5	19,8
Auf ein Tier entfallen	147,2	183,6	247,5	210,1

Am 31. März (Tafel I) fanden wir eine Geschwulst bei 21 normalen Tieren (84%). Der Mittelwert der auf ein Tier entfallenden Geschwulstgrösse betrug 147,2 mm². Am 3. April war eine Geschwulst bei 20 Tieren vorhanden (80%). Von diesen zeigten Wachstum 17 (85%), Rückbildung 3 (15%). Der Mittelwert der Geschwulstgrösse nahm auf 183,6 mm² zu. Am 7. April fanden wir eine Geschwulst bei 17 Tieren (68%). Von diesen waren im Wachstum begriffen 13 (76,5%), Rückbildung wiesen 4 (23,5%) auf. Der Mittelwert der Geschwulstgrösse erreichte den Höchstwert von 247,5 mm². Am 11. April konnte ein Tumor bei 16 Tieren festgestellt werden (64%), davon im Wachstum 6 (37,5%), in Rückbildung 10 (62,5%). Die durchschnittliche Flächengrösse fiel auf 210,1 mm² zurück. Demnach nahm die Zahl der Tumortieren bis zum 7. April zwar ab, die weiter bestehenden Geschwülste aber zeigten zu dieser Zeit das grösste Wachstum und der Durchschnittswert der Geschwulstgrösse stieg auf etwa 250 mm² (247,5 mm²).

Tafel II
Geschwulstgrösse in Quadratmillimetern

Versuch Nr. 1 Mit Dibenzanthrazen geimpfte Tiere

Versuchstier Nr.	Zeitpunkt der Ablesung			
	31. III.	3. IV.	7. IV.	11. IV.
1.	113,9	176,6	113,0	38,3
2.	28,3	78,5	132,7	12,6
3.	—	50,2	—	—
4.	132,9	153,9	314,0	294,3
5.	79,0	113,0	132,7	50,2
6.	50,2	95,0	78,5	19,6
7.	38,3	95,0	201,9	56,5
8.	—	—	—	—
9.	—	—	—	—
10.	153,9	201,0	247,3	75,4
Auf ein Tier entfallen	59,6	96,3	122,0	54,7

Am 31. März (Tafel II) wurden Geschwülste bei 7 (70%) mit D. B. A. behandelten Tieren gefunden. Die auf ein Tier entfallende Flächengrösse betrug 59,6 mm². Am 3. April wurden bei 8 Tieren (80%) Geschwülste festgestellt. Diese befanden sich sämtlich im Wachstum (100%). Die durchschnittliche Geschwulstgrösse nahm auf 96,3 mm² zu. Am 7. April beobachteten wir bei 7 Tieren (70%) Geschwülste. Davon im Wachstum 5 (71,4%), in Rückbildung 2 (28,6%). Der Mittelwert der Geschwulstgrösse erreichte 122 mm². Am 11. April waren auch weiterhin 7 Geschwülste vorhanden (70%), die sich aber

zurückzubilden begannen und der Durchschnittswert der Geschwulstgrösse fiel auf 54,7 mm² zurück. Am 18. April fanden wir nur mehr zwei Geschwülste (20%), die sich bis zum 23. April alle zurückgebildet haben.

Die Vergleichung der Werte der Normaltiere und der mit D. B. A. behandelten Tiere ist in der V. Tafel enthalten. Aus der Tabelle geht hervor, dass der Mittelwert des Geschwulstwachstums der normalen Tiere vom 31. III. bis zum 11. IV. etwa 200 mm² ausmachte (197,1 mm²) und derjenige der mit D. B. A. behandelten Tiere während der gleichen Zeit um die Hälfte weniger, d. h. 80 mm² (80,7 mm²) betrug. Die Geschwulstgrösse der Normaltiere verhält sich demnach zu derjenigen der mit D. B. A. behandelten Tiere wie 1 : 0,41. *Mit anderen Worten, die Geschwülste der mit D. B. A. geimpften Tiere waren um mehr als die Hälfte kleiner als die der normalen Tiere.* Dabei kann festgestellt werden, dass das Geschwulstwachstum zwar auch bei den D. B. A.-behandelten Tieren den Höchstpunkt nach 24 Tagen erreichte, doch war hier im Gegensatz zu den normalen Tieren bei sämtlichen Tumoren bereits nach 4 Tagen eine Rückbildung zu beobachten, wogegen zu der gleichen Zeit bei den normalen Tieren mehr als ein Drittel (37,5%) der Geschwülste sich im Wachstum befand.

Versuch Nr. 2

Die oben beschriebenen Untersuchungen haben wir mit einem anderen experimentellen Geschwulststamm wiederholt. Diese Geschwulst stammte ursprünglich ebenfalls aus der in dem pathologisch-anatomischen Laboratorium

Tafel III
Geschwulstgrösse in Quadratmillimetern

Versuchstier Nr.	Zeitpunkt der Ablesung			
	14. V.	17. V.	20. V.	23. V.
1.	—	28,3	69,1	38,5
2.	77,7	78,5	95,0	113,0
3.	47,1	12,5	—	—
4.	56,2	28,3	38,5	19,6
5.	77,7	60,5	93,4	113,0
6.	60,1	50,2	eingegangen	
7.	124,5	63,6	50,2	28,3
8.	55,0	—	—	—
9.	47,1	62,8	33,0	44,0
10.	76,9	56,5	219,8	204,1
Auf ein Tier entfallen	62,2	44,1	66,6	62,3

erzeugten experimentellen Geschwulst und wurde in dem Bakteriologischen Institut weitergeimpft. Am 7. Mai wurde die Geschwulst in der oben beschriebenen Weise in 10 männliche weisse Ratten und in 10, gleichzeitig mit 0,5 ccm 1,5 mg D. B. A. enthaltendem Sonnenblumenöl geimpfte weisse Ratten gleichen Alters implantiert. Die Ergebnisse wurden am 14., 17., 20. und 23. Mai abgelesen.

Tafel IV
Geschwulstgrösse in Quadratmillimetern

Versuchstier Nr.	Zeitpunkt der Ablesung			
	14. V.	17. V.	20. V.	23. V.
1.	44,0	56,5	77,7	50,2
2.	—	—	—	—
3.	19,6	28,3	—	—
4.	12,6	19,6	—	—
5.	12,6	19,6	7,1	4,9
6.	19,6	15,7	19,6	38,5
7.	7,1	12,5	19,6	12,5
8.	19,6	42,4	56,5	38,5
9.	12,6	19,6	19,6	27,5
10.	12,6	23,6	63,6	78,5
Auf ein Tier entfallen	16,0	23,8	26,4	25,1

Die diesbezüglichen Angaben sind in den Tafeln III und IV zusammengefasst und zum Teil in der Tafel V dargestellt. Die Resultate lassen sich aus den Tafeln ablesen und sind im Wesentlichen denjenigen des 1. Versuches gleich. Wir nehmen daher von einer ausführlichen Erörterung Abstand und heben lediglich folgendes hervor. Der für den Versuch gebrauchte Geschwulststamm zeigte im Vergleich mit dem Stamme des 1. Versuches ein schnelleres Wachstum, da sowohl bei den normalen als bei den mit D. B. A. behandelten Tieren bereits nach 7 Tagen 9 Tiere an Tumor erkrankten (90%). Die Durchschnittsgrösse der Geschwülste erreichte in weiteren 6 Tagen, d. h. nach insgesamt 13 Tagen, ihren maximalen Wert und nach 3 Tagen war bereits, mit Ausnahme von zwei normalen bzw. drei D. B. A.-behandelten Tieren bei sämtlichen Geschwülsten Rückbildung zu beobachten. Die auf ein Tier entfallenden Grössenwerte der einzelnen Ablesungstage wichen nur wenig von einander ab, was sich damit erklären lässt, dass der Wachstumswert einzelner Tumore durch die Rückbildung anderer Tumore ausgeglichen wurde. Die durchschnittliche Grösse der Geschwulst dagegen (58,8 mm²) blieb im Vergleich mit der im anderen Ver-

Tafel V
Vergleichung der Angaben des 1. und 2. Versuches

Beginn d. Versuchs	Bezeichnung d. Versuchstieres	Zeitpunkt d. Ablesung	Auf ein Tier entfallende Geschwulstgrösse in mm ²	Mittelwert d. Geschwulstgrösse einer Versuchsreihe	Verhältnis d. Geschwulstgrösse d. normalen u. d. mit D. B. A. geimpften Tiere
18. III.	Normal	31. III.	147,2	197,1	
»	»	3. IV.	183,6		
»	»	7. IV.	247,5		
»	»	11. IV.	210,1		
18. III.	Mit D.B.A. geimpft	31. III.	59,6	80,7	1 : 0,41
»	»	3. IV.	96,3		
»	»	7. IV.	122,0		
»	»	11. IV.	54,7		
7. V.	Normal	14. V.	62,2	58,8	
»	»	17. V.	44,1		
»	»	20. V.	66,6		
»	»	23. V.	62,3		
7. V.	Mit D.B.A. geimpft	14. V.	16,0	22,8	1 : 0,39
»	»	17. V.	23,8		
»	»	20. V.	26,4		
»	»	23. V.	25,1		

suche beobachteten Beschleunigung der Wachstumsfähigkeit beträchtlich zurück. In diesem Versuch war die Geschwulstgrösse sowohl bei den normalen als bei den D. B. A.-behandelten Tieren etwa dreieinhalb Mal kleiner als in der anderen Versuchsreihe. Es lässt sich aber auch aus den Resultaten der zweiten Versuchsreihe klar erblicken, dass das Geschwulstwachstum in den normalen Tieren beschleunigter war, als in den mit D. B. A. behandelten Tieren. Der Mittelwert der Geschwulstgrösse war bei den normalen Tieren nahe 60 mm² (58,8 mm²), wogegen bei den D. B. A.-behandelten Tieren nicht einmal 25 mm² (22,8 mm²) erreicht wurde. Demnach verhielt sich die Geschwulstgrösse der normalen Tiere und der mit D. B. A.-behandelten Tiere zu einander wie 1 : 0,39. Sowohl die erste wie die zweite Versuchsreihe zeigt also mit auffallender Übereinstimmung, dass die mit der Geschwulstüberpflanzung gleichzeitig verabreichte Dibenanthrazenmenge von anderthalb Milligramm die Ausbreitung des Geschwulstwachstums um mehr als die Hälfte herabsetzte. Ausserdem ist hervorzuheben, dass von den Kontrolltieren am 42., 48. und 51. Tage weitere 3 geschwulstige

Tiere eingingen, während bei den D. B. A.-behandelten Tieren sich sämtlich Tumoren zurückgebildet haben und die Tiere am Leben blieben.

Versuch Nr. 3

Die beschriebenen Befunde führten zu der natürlichen Frage, wie sich wohl die hemmende Wirkung des Dibenzanthrazens auf das Geschwulstwachstum gestalten dürfte, wenn das Mittel schon lange vor der Implantation verabreicht werden würde. Zu diesem Zwecke haben wir am 18. III. zehn jungen, männlichen weissen Ratten, die von ähnlichem Gewicht waren und zwischen gleichen Verhältnissen gehalten wurden, wie die in dem vorigen Versuche gebrauchten Tiere, unter

Tafel VI.

Versuch Nr. 3. Mit Geschwulst nachträglich geimpfte, mit D. B. A. behandelte Tiere

Versuchstie Nr.	Zeitpunkt der Ablesung				
	22. IV.	27. IV	30. IV.	6. V.	8. V.
1.	12,6	36,0	42,4	63,6	38,5
2.	19,6	42,4	77,2	38,5	19,6
3.	19,6	7,1	12,6	3,1	—
4.	7,1	58,3	63,6	77,7	63,6
5.	28,3	41,3	50,4	69,1	42,4
6.	50,2	34,0	28,6	19,6	7,1
7.	28,3	35,4	50,2	77,7	38,5
8.	63,6	77,7	52,8	38,5	12,6
9.	19,6	36,5	30,2	28,3	12,6
10.	28,3	38,5	—	—	—
Auf ein Tier entfallen	27,7	40,7	40,8	41,6	23,5

Mittelwert der Geschwulstgrösse: 36,7.

Im Vergleich mit den normalen Tieren wie 1 : 0,19.

die Rückenhaut in 0,5 ccm Öl gelöstes 1,5 mg D. B. A. injiziert. Zu dem Versuch wurde der in der ersten Versuchsreihe gebrauchte Geschwulststamm verwendet, dessen durchschnittliche Wachstumsgrösse, wie bereits erwähnt, nahe 200 mm² war. Die Geschwulstimplantationen wurden am 14. April, also 27 Tage nach der Verabreichung des Benzpyrens durchgeführt. Das Geschwulstwachstum haben wir achtmal genau kontrolliert. Um die Werte mit dem Versuch Nr. 1 vergleichen zu können, haben wir in der die Versuche zusammenfassenden Tafel Nr. VI, dem 1. Versuche entsprechend, vor allem die Werte von dem 13. Tage nach der Implantation bis zum 24. Tage (27. April—8. Mai) angeführt.

Um zu illustrieren, dass die Geschwulstbildung nach der weit vorangehenden Verabfolgung des D. B. A. bei sämtlichen Tieren bereits nach 8 Tagen begonnen hatte, haben wir ausserdem in der ersten Rubrik auch die Werte der 8 Tage nach der Implantation (22. April) stattgefundenen Ablesung eingetragen. Der Vergleich zwischen den Angaben der ersten Versuche und der in der Tafel VI angeführten Versuchsangaben führte zu folgenden Feststellungen.

Wie wir bereits erwähnt haben, war in dem 3. Versuch — abweichend von dem 1. Versuch, wo die Geschwulstbildung von 25 Tieren nur bei sechs erfolgte — in 8 Tagen bei sämtlichen Tieren eine solche zu beobachten. Am 8. Mai jedoch, also nach 24 Tagen, wiesen sämtliche Tumoren Rückbildung auf, wogegen in dem 1. Versuch zu dem gleichen Zeitpunkt noch 6 Geschwülste sich in starkem Wachstum befanden. Die Hälfte der Geschwülste erreichte ihren grössten Umfang in 22 Tagen, doch der Mittelwert der auf einen Tumor entfallenden Geschwulstgrösse befand sich zwischen dem 13. und 22. Tag stets um 40 mm^2 . In Anbetracht der durchschnittlichen Geschwulstgrösse von nahe 200 mm^2 ($197,1 \text{ mm}^2$) in dem 1. Versuch, gegenüber der nicht einmal 40 mm^2 ($36,7 \text{ mm}^2$) ausmachenden durchschnittlichen Grösse des in Diskussion stehenden Versuches, kann festgestellt werden, dass die beiden Grössenwerte zu einander in einem Verhältnis stehen wie $1 : 1/5$ ($1 : 0,19$). Es zeigt sich also ganz entschieden, dass das Geschwulstwachstum durch die vor der Implantation stattgefundenen D. B. A.-Verabreichung in hohem Masse gehemmt wurde. Die Entwicklung der Geschwülste setzte zwar rascher ein als in dem Grundversuch, doch haben die Tumoren nicht die gleiche Grösse erreicht, wie in den mit D. B. A nicht behandelten Tieren. Ausserdem setzte auch die Rückbildung in kürzerer Zeit ein und 32 Tage nach der Implantation waren die Geschwülste bei sämtlichen Tieren verschwunden.

Vergleicht man nun die Resultate der mit der Implantation gleichzeitigen D. B. A.-Verabfolgung und jene, der vor der Implantation stattgefundenen Verabreichung, so stellt es sich heraus, dass durch die *vorangehende Verabfolgung des D. B. A. die Ausbreitung der Geschwulst stärker gehemmt wurde*. Es genügt nur zu erwähnen, dass die durchschnittliche Geschwulstgrösse bei der gleichzeitigen Verabreichung um 80 mm^2 stand, wogegen sie bei der vorangehenden Anwendung des Mittels nicht einmahl 40 mm^2 erreichte, also weniger als die Hälfte betrug. Während nun die durchschnittlichen Flächengrössen in dem ersten Versuch im Verhältnis von $1 : 0,4$ ($0,41$) standen, verhielten sie sich im dritten Versuche wie $1 : 0,2$ ($0,19$).

Versuch Nr. 4

In den bisher mitgeteilten Versuchen ging die Verabfolgung des D. B. A. der Geschwulstimplantation stets voran. Es fragt sich nun, ob die Verabreichung

des Mittels auf bereits entwickelte Geschwülste eine Wirkung ausübe. Um dies zu entscheiden, haben wir folgenden Versuch durchgeführt.

Von den geschwulstigen Tieren des 1. Versuches haben wir jene ausgewählt, deren Tumoren am 18. April sich noch im Wachstum befanden (siehe Tafel I). Diese in der ersten Rubrik der Tafel VII. angeführten Tiere erhielten unter die Rückenhaut 1,5 mg in 0,5 ccm 02. helianthi gelöstes D. B. A. Die Versuchsergebnisse sind in Tafel VII. dargestellt. Aus den Angaben ist folgendes zu ersehen :

Tafel VII

Versuch Nr. 4.

Mit Dibenzanthrazen geimpfte geschwulstige Tiere

Versuchstier Nr.	Zeitpunkt der Ablesung					
	11. IV.	18. IV.	19. IV.	22. IV.	23. IV.	26. IV.
2.	451,5	169,6	70,7	78,5	55,0	∅
5.	549,5	260,7	276,3	63,6	28,3	∅
9.	423,9	62,8	28,3	12,6	7,2	∅
10.	621,7	208,8	77,7	42,4	38,5	∅
15.	535,4	50,2	28,3	19,6	12,6	∅
Auf ein Tier entfallen	516,4	150,04	96,3	43,3	28,3	∅

Die Geschwulst sämtlicher Tiere nahm innerhalb 7 Tagen an Umfang stark ab und am 18. April fiel die durchschnittliche Grösse der Geschwülste auf weniger als ein Drittel zurück. Innerhalb 15 Tagen sind sämtliche Geschwülste völlig verschwunden. Die Zahl der in der 1. Versuchsreihe verwendeten Tiere ist ohne Zweifel sehr gering. Auch ist es klar, dass die Geschwülste der Tiere in unseren Versuchen eine verhältnismässig sehr starke Neigung zu spontaner Rückbildung zeigten, sah man doch von den am 31. März erzeugten Geschwülsten nach 11 Tagen nur noch sechs in Wachstum begriffen. Die Versuche müssen daher wiederholt werden. Immerhin lassen sich aber auf Grund der bestehenden Angaben gewisse vorläufige Feststellungen machen. Den Ausgangspunkt der Versuche bildeten solche Geschwülste, die auch zu dem Zeitpunkt noch kräftiges Wachstum aufwiesen, während die übrigen Tumoren sich schon zum Teil oder gänzlich zurückgebildet hatten. Unsere an dem durch 12 Passagen geführten, mit etwa 300 Tieren in Kontakt gewesenem Geschwulststamm gemachten Beobachtungen zeigten, dass solche, durchschnittlich 500 mm² grosse Tumoren sich gewöhnlich nicht mehr zurückbilden, zumindest nicht in der in dem 4. Versuch vorkommenden kurzen Zeit von 15 Tagen. Dabei ging die Rückbildung der Geschwülste

in dem 4. Versuch dermassen rasch vor sich, dass in Kenntnis der wachstumshemmenden Wirkung des D. B. A. die rasche Abnahme des Geschwulstumfanges höchstwahrscheinlich auch hier der D. B. A.-Verabfolgung zugeschrieben werden kann. Letzten Endes können wir also zu dem Schluss gelangen, dass die in unseren Experimenten angewandte D. B. A.-Dosis nicht nur das Wachstum der sich in Entwicklung befindenden Geschwülste, sondern auch das Wachstum der bereits entwickelten Tumoren hemmt.

Die Ergebnisse sämtlicher Versuche überblickend, kann mit vollem Recht festgestellt werden, dass *die in unseren Experimenten angewandte D. B. A.-Dosis das Geschwulstwachstum ausdrücklich hemmt*. Diese wachstumshemmende Wirkung der kanzerogenen Stoffe scheint paradox zu sein. In Wirklichkeit ist es nicht so. Die Krebsentstehung ist nicht ein lokaler Prozess, sondern eine allgemeine Erkrankung des Organismus. Der Stoff, der im Rahmen einer chronischen Vergiftung die grundlegenden Prozesse der krebsigen Erkrankung im Organismus zustandebringt, vermag selbst das Zellwachstum ausdrücklich zu hemmen. Die das Geschwulstwachstum hemmende Wirkung der krebseregenden Stoffe ist gerade ein Beweis dafür, dass der Krebs kein lokaler zellulärer Prozess ist, sondern eine allgemeine Erkrankung und die krebsige Gewebswucherung lediglich ihre lokale Manifestation. Der krebsige Wachstum weicht qualitativ von dem normalen ab. In dieser qualitativen Veränderung spielen zahlreiche qualitative Faktoren, das Nervensystem, Stoffwechsel- und sonstige Prozesse mit, deren Entfaltungsmöglichkeiten von der durch den kanzerogenen Stoff verursachten Vergiftung geschaffen werden. Ob der den chronischen Vergiftungszustand herbeiführende Stoff die Zellwucherung hemmt oder fördert, ist von diesem Gesichtspunkt aus belanglos. Es ist daher offensichtlich, dass es zahlreiche Stoffe geben kann, die dabei, dass sie die Proliferation der Zellen verhindern, eine die Grundlage der krebsigen Krankheit bildende Schädigung des Organismus wohl verursachen können. Wie unsere Experimente zeigen, ist das Dibenzanthrazen ein solcher Stoff. Natürlich, wenn die Menge der angewendeten Substanz sehr gross ist, kommt die zellschädigende Wirkung im Rahmen des sich stürmisch entwickelnden allgemeinen krebsigen Stoffwechsels bereits nicht mehr zur Geltung. Eine ausdrückliche geschwulsthemmende Wirkung ist also nur von einer geringen Menge des kanzerogenen Stoffes zu erwarten. Deshalb haben auch wir das Dibenzanthrazen in einmaliger geringer Dosis angewendet. Wird der kanzerogene Stoff noch vor der Implantation verabfolgt, ohne dass die ganze Inkubationszeit abgewartet wird, so kommt die wachstumshemmende Wirkung noch kräftiger zum Ausdruck. Zu dieser Zeit kommt nämlich die Wirkung des langsam sich resorbierenden Dibenzanthrazens schon überall im Organismus zur Geltung und die frisch implantierten Tumoren gelangen mit ihr sofort in Berührung. Die dabei beobachtete anfänglich raschere Entwicklung der implantierten Geschwulst (siehe Versuch Nr. 3) ist bereits das erste Zeichen des durch das Dibenzanthrazen beeinflussten Stoffwechsels,

wogegen in der raschen Rückbildung der Tumoren die schon völlig zur Entfaltung gelangte zellschädigende Wirkung zum Ausdruck kommt.

Die obigen Befunde geben keine Erklärung über den Mechanismus und den biologischen Grundlagen der zellschädigenden Wirkung des Dibenzanthrazens. Die Klärung dieser Frage ist umso mehr eine bedeutende Aufgabe, da auf Grund des Vorgetragenen die Möglichkeit der therapeutischen Anwendung der kanzerogenen Stoffe unbedingt eingehend zu untersuchen ist.

Zusammenfassung

Es wurde die das Geschwulstwachstum hemmende Wirkung des 1-2-5-6-Dibenzanthrazens untersucht und folgende Feststellungen gemacht:

1. Injizierung von 1,5 mg Dibenzanthrazen wirkte auf das Wachstum des gleichzeitig in junge, männliche weiße Ratten implantierten experimentellen Rundzellensarkoms ausdrücklich hemmend.
2. Die wachstumshemmende Wirkung machte sich am 27. Tage nach der Einspritzung der gleichen Menge Dibenzanthrazens an implantierten experimentellen Sarkom noch ausdrücklicher geltend.
3. Auf bereits entwickelte Geschwülste wirkte das Dibenzanthrazen ebenfalls wachstumshemmend.

LITERATUR

1. Appel, Strauss, Kolischer u. Necheles : (1939) Amer. Journ. Cancer., Vol. 33, p. 239.
2. Bauer, K. H. : (1937) Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 189, S. 123.
3. Euler, H., Skarzynski, B. : (1942) Biochemie der Tumoren, Verl. Enke, Stuttgart.
4. Haddow, A. : (1935) Nature, Vol. 136, p. 86.
5. Haddow, A. u. Robinson, A. M. : (1939) Proc. Roy. Soc. Med., Vol. 127, p. 277.
6. Haranghy, L. : (1951) Conceptia actuală a genezei cancerului. Edit. d. Stat. Bucuresti.
7. White, A. u. White, J. : (1938) Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., Vol. 39, p. 52.

ДАнные К ВОПРОСУ ЗАДЕРЖИВАЮЩЕГО РОСТ РАКОВОЙ ОПУХОЛИ ВЛИЯНИЯ 1-2-5-6 ДИБЕНЗАНТРАЦЕНА

Л. Гаранги, Ф. Дьердяи, А. Анталффи

Резюме

1. 1,5 мг дибензантрацена заметно задерживает рост одновременно пересаженной в молодые белые крысы круглоклеточной саркомы. Опыты проводились следующим образом: Мы трансплантировали величиной с горох кусок опухоли — взятый из 12-ой пересадки экспериментально вызванной круглоклеточной саркомы — в 25 белые крысы — самцы весом в 200 г. Одновременно мы вприсынули 10-им таким-же крысам 1,5 мг дибензантрацена, растворенного в подсолнечном масле и одновременно трансплантировали животным такую-же опухоль. Затем мы следили за ростом опухолей. Мы систематично измеряли размеры опухолей и определили область их распространения. Из результатов видно, что размеры опухолей контрольных крыс и крыс, получивших дибензантрацена, относились как 1 : 0,41. В это время у животных, получивших дибензантрацен, все без исключения опухоли проявили обратное развитие или уже исчезли. Мы повторили опыты и с другим штаммом опухоли и нашли отношение размеров опухолей ровно 1 : 0,39.

2. В другом ряде опытов животные получили сначала 1,5 мг дибензантрацена, а опухоль пересаждалась только 27 дней спустя. Из этих опытов явствовало, что предварительная подача в еще большей степени задерживает рост опухоли и отношение размеров контрольных животных, и животных, получивших дибензантрацен снизилось до, 1 : 0,19.

3. У 5 крыс растущая, захватившая большую область тела саркома под влиянием подкожного впрыскивания 1,5 мг дибензантрацена подверглась полному обратному развитию.

Задерживающее рост опухолей влияние канцерогенных веществ ясно доказывает, что возникновение опухолей является общим заболеванием организма как целого, стоящим в связи с хроническим состоянием отравления, вызванным канцерогенными веществами. Задерживающее рост опухолей влияние этих-же веществ с другой стороны является местным процессом повреждения клеток, который может задерживать рост развитой уже опухоли.