

Die neueren Arbeiten über parasitäre Krebsentstehung.

Von Prof. Dr. med. F. BLUMENTHAL,

Direktor des Universitätsinstituts für Krebsforschung in Berlin.

(Eingeg. 1. Dez. 1925.)

Die Frage, ob der Krebs eine parasitäre Erkrankung sei, d. h. durch einen bestimmten für alle Krebsfälle als Ursache geltenden Erreger hervorgerufen werde, wie sie früher gestellt wurde, ist keineswegs identisch mit der Frage, ob auch Parasiten bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen, wie sie jetzt von den meisten Forschern formuliert ist, denn auch der strengste Pathologe wird nicht leugnen, daß es gelungen ist, mit Hilfe von „tierischen“ Parasiten experimentell Krebs zu erzeugen. Da aber gerade diese beim Menschenkrebs keine oder eine nur untergeordnete Rolle spielen, so gilt auch die Möglichkeit der Krebsentstehung auf dem Boden anderer infektiöser Prozesse, wie sie im Anschluß an syphilitische und tuberkulöse Entzündungen beobachtet wurde, nur als eine seltene und besondere. Die gewöhnlichen Ursachen der uns täglich zu Gesicht kommenden Krebsfälle sollen dagegen nichts mit einer parasitären Ätiologie zu tun haben. Dazu kommt, daß beim Teerkrebs die Entstehung des Krebses nur mit chemischen Reizen, beim Röntgenkrebs nur mit physikalischen Reizen so gesichert zu sein scheint, daß wir bei ihnen der Parasiten nicht bedürfen. Die Ergebnisse des Teerkrebses sind nach Lubarsch¹⁾ auch darin von grundsätzlicher Bedeutung, daß sie uns mit einem Schlage unter anderem auch von der parasitären Theorie befreien in dem Sinne, daß es spezifische Krebsparasiten gäbe, und daß Spiroptera, Bandwürmer und andere tierische Parasiten stets noch Träger ein und desselben spezifischen Virus sein können. Das Krebsproblem sei überhaupt kein Spezifitäts-, sondern ein Quantitätsproblem. Es komme nicht auf die Spezifität der Reize, sondern auf ihre Stärke und Dauer an. Danach kann jeder Reiz unter Umständen Krebs erzeugen, natürlich auch einmal ein parasitärer. Streng genommen besteht also zwischen der Virchow'schen Reiztheorie und dieser Infektionstheorie der Unterschied nur in der Bewertung der Parasiten für die Krebsbildung, indem in den einzelnen Lagern die einen die Parasiten unter den Krebsursachen an die Spitze, die andern an das Ende stellen. Da nach Lubarsch²⁾ als Ursache anzusehen ist, was wesentlich für die Entstehung ist, so kommen wir zu der Frage: gibt es überhaupt bestimmte Krebserkrankungen, bei denen ein und derselbe Parasit für die Entstehung der Krebserkrankung wesentlich ist?

In den Tropen kommt ein Blasenkrebs des Menschen vor, dessen Ursache die Infektion mit einem Parasiten, *Distomum haematobium* ist. Das Weibchen deponiert seine Eier in der Blutbahn, in den Geweben, besonders aber in den Wandschichten der Harnblase. Dort macht es vorzugsweise Entzündungen, die in Krebs übergehen können. Diese Form der Blasenkrebsse findet sich nur dort, wo das *Distomum* endemisch ist. — Im Magenkrebs von Ratten in Kopenhagen entdeckte Fibiger zu einer Zeit regelmäßig denselben Fadenwurm *Spiroptera*; dieser kam im Darm dieser Tiere in Form von Schaben vor. Durch Verfütterung der Schaben konnte er den gleichen Magenkrebs (ein Platten-

epithelkarzinom) erzeugen. Die Krebsratten hatten sich alle in bestimmten Zuckerraffinerien mit dieser Schabe infiziert. In einigen Fällen trat auch eine Glossitis, und manchmal im Anschluß an diese ein Zungenkarzinom auf. Der Krebs trat also hier epidemisch auf.

In Amerika erzeugten Curtis und Bullock durch Verfüttern von Suspensionen von Exkrementen, die Eier eines Katzenbandwurms enthielten, bei Ratten Sarkome in der Leber. Diese entstanden frühestens 8 Monate später. Nur die Eier dieses Bandwurms sind, wenn die Embryonen in der Leber zur Finne ausgewachsen sind, die Ursache immer des gleichen Sarkoms: dieses entsteht immer am Rande der Finne, von der Bindegewebskapsel aus, welche den *Cysticercus* umgibt. Es handelt sich um spindelzellige oder polymorphzellige Sarkome.

In allen diesen Beispielen ist der Parasit nicht nur ein gelegentlicher Reiz in einem einzelnen Falle, sondern er ist der spezielle Erreger einer bestimmten Gruppe von Krebserkrankungen. Seine Spezifität ist zwar auf diese Krankheitsgruppe beschränkt, aber für diese unzweifelhaft.

Bei dieser Art parasitärer Krebsentstehung wird angenommen, daß sie auf einer lokalen Reizwirkung beruht, die normalen Zellen die Eigenschaften von Krebszellen erteilt. Der Krebsentstehung geht ein längeres entzündliches Stadium voraus, die präcanceröse Entzündung. Dieses Stadium ruft der Parasit hervor bis zur Krebsbildung. Ist die Geschwulst entstanden, so ist zur weiteren Entwicklung dieser, wie für die Metastasenbildung der Parasit anscheinend nicht mehr nötig. In den Metastasen fehlt er ebenso wie seine Produkte (Eier usw.); ihr Wachstum scheint sich autonom zu vollziehen.

An diesem Fundament des autonomen Wachstums der Krebsgeschwülste scheiterten von vornherein alle älteren und jüngeren universalen Krebserreger aus der Gruppe der Sproß- und Spaltpilze. Sie scheiterten ferner an der Identität der Metastasen mit der Primärgeschwulst, abgesehen davon, daß man mit ihnen keine Krebsgeschwülste erzeugen könnte. Es mußte also entweder für jede besondere histologische Krebsform einen besonderen Krebserreger geben, was immerhin möglich war, oder aber es mußte die Biologie der krebserzeugenden Schizomyzeten eine von denen der anderen Infektionserreger abweichende sein. Bei den Metastasierungen der Infektionsgeschwülste (Tuberkulose, Syphilis) metastasiert der Erreger, d. h. die Ursache, beim Krebs die Krebszelle; diese ist aber nicht die Ursache, sondern das Produkt der Krebsursache.

Ferner erscheint es schwer zu erklären, daß zwar ein und derselbe Parasit imstande sein soll, verschiedene Gewebszellen zu Krebszellen zu machen; aber in jedem krebserkrankten Organismus immer nur eine bestimmte Art, d. h. in einem Falle von Sarkom nur die entsprechenden Bindegewebszellen, in einem Falle von Karzinom die entsprechenden Epithelzellen. So kam es, daß ein universalere Krebserreger, ja selbst eine Gruppe von spezifischen Krebsparasiten von den Pathologen abgelehnt wurde.

So zitiert neuerdings der Herausgeber des *Lancet*^{2a)} einen hervorragenden amerikanischen Pathologen, der sagte, „daß wir zwar viele Dinge vom Krebs nicht wüßten,

¹⁾ Klin. Woch. 1922, S. 1082.

²⁾ Medizinische Klinik 1912, S. 1651.

^{2a)} *Lancet*, 18. Juli 1925.

aber das Eine sicher, daß er nicht parasitären Ursprungs sei“. Dieser letztere Standpunkt darf wohl als der unter den Pathologen herrschende bezeichnet werden, und so war es kein Wunder, daß die in den letzten beiden Jahren erschienenen Arbeiten von meinen Mitarbeitern und mir, die vorläufige Mitteilung von C. R äth aus dem Binz'schen Institut und die Veröffentlichungen von G y e und B a r n a r d in den Fachkreisen mit der größten Zurückhaltung, ja mit unverkennbarem Mißtrauen angesehen wurden. Ich bin daher der Aufforderung gern nachgekommen, über diese Arbeiten zu berichten.

H. Auler, P. Meyer und ich³⁾ teilten vor 1 1/2 Jahren mit, daß wir zum erstenmal Parasiten aus menschlichen Krebsgeschwülsten in Reinkultur züchten konnten, mit denen wir wiederholt bei Ratten und Mäusen unter Innehaltung bestimmter Bedingungen Krebsgeschwülste erzeugen konnten.

1. Die Bazillen waren nicht mit den gewöhnlichen Methoden in der Geschwulst nachweisbar, sondern wir fanden sie am Rand der Geschwülste, wenn wir sie durch Sonnenstrahlen mit Hilfe eines Brennsiegels verflüssigt hatten. Beim krebskranken Menschen waren sie unter 30 Fällen in 12 gefunden worden. Seitdem haben wir sie in einem Drittel weiterer Fälle im letzten Jahre nachgewiesen.

2. Es wurden bisher drei verschiedene Geschwulsterregende Bakterienstämme gefunden. Einer (P. M.) steht durch seine Fähigkeit bei Pflanzen die charakteristische „Crowngall“ zu erzeugen, dem von E. Smith als Erreger des „Plant Cancer“ (Pflanzenkrebs) entdeckten Bakterium tumefaciens sehr nahe, ist vielleicht mit diesem identisch. Der zweite Stamm (Hübner) ist sehr giftig für Tiere (Ratten und Mäuse). Seine Fähigkeit, bei Pflanzen Geschwülste zu erzeugen, war im Gegensatz zu Stamm P. M. gering. Der dritte Stamm (L.) ist zuerst aus der Ödemflüssigkeit eines geschwollenen Armes bei einer Frau mit Brustkrebs gezüchtet worden. Sein Serum agglutiniert den Stamm P. M. nur wenig, verhält sich aber sonst wie dieser. Auch dieser Stamm gibt bei Pflanzen weit schlechtere Resultate als P. M. Alle Stämme sind durch einen auffallenden Polymorphismus ausgezeichnet, wodurch das Arbeiten mit ihnen sehr erschwert wird.

3. Mit Stamm P. M. und L. konnten bei Ratten zwei Stämme von Geschwülsten heute bis zur 21. Generation gezüchtet werden, die durch die Metastasenbildung und Neigung zum geschwürigen Zerfall biologisch den Krebsgeschwülsten gleichen. Bei Mäusen konnte bisher mit Stamm P. M. eine zweifellose Karzinomgeschwulst hervorgerufen werden. Im Laufe dieses Jahres gelang es, mit Stamm Braun eine neue Geschwulst bei Ratten zu erzeugen, die bis jetzt bis zur siebenten Generation weiter gezüchtet wurde. Reichert⁴⁾ in Dresden hat ebenfalls mit Bazillenstamm P. M. einen neuen Rattentumor gezüchtet, der übertragbar war und von Schmorl für eine echte bösartige Geschwulst erklärt wurde.

4. Bei der Erzeugung übertragbarer Rattengeschwülste erwies sich der Zusatz von Kieselgur und Lymphe aus dem krebskranken Menschen (die oben erwähnte Ödemflüssigkeit) zu den Bakterien als notwendig bzw. sehr nützlich. Bei Mäusen konnten auch einige Male ohne Zusatz durch Bakterienstamm P. M.

allein Geschwülste von dem Bau der bekannten Mäusetumoren erzielt werden.

Aus unseren Ergebnissen zogen wir vor 1 1/2 Jahren folgende Schlüsse: „Diese Mikroorganismen können selbst als Krebserreger in Betracht kommen; vielleicht aber wird mit ihnen ein unsichtbares Virus übertragen und fortgezüchtet. Im letzten Falle könnten noch andere Mikroben als Träger in Frage kommen, die sich innerhalb der Krebsgeschwülste mit dem Virus beladen. Wie dem auch sei, es ist zum erstenmal in den menschlichen Krebsgeschwülsten ein lebendes, krebs-erzeugendes Agens gefunden worden. Daß man dieses Agens vom sozialhygienischen Standpunkt in Zukunft wird beachten müssen, erscheint uns zweifellos.“

„Es steht aber schon heute die Bedeutung eines weiteren Faktors für die Geschwulstentstehung fest. Mehr als sonst bei der Entstehung von Infektionserkrankungen bedürfen diese Krebserzeuger der Disposition. Sie spielt anscheinend bei der Krebserzeugung eine noch wesentlichere Rolle als die Bakterien, wie sich aus unseren Experimenten ergibt.“

„Wir brauchen den Kieselgur, wir brauchen einen Nährstoff, die Lymphe, um in den Tieren die geeignete Disposition zu schaffen.“ Wir haben also, wie wir es kurz auszudrücken pflegen, eine Trias zur Erzeugung von krebsartigen Geschwülsten nötig. Parasit und Kieselgur und Lymphe aus Krebskranken.

Unsere Bazillen sind nach unserer Meinung nicht der einheitliche Krebserreger für alle Krebsbildungen, die wir bisher als solche bezeichnen. Erstens können verschiedene Parasiten die krebs-erregenden Eigenschaften besitzen, zweitens ist Krebs experimentell auch auf anorganischem Wege erzeugt worden. Der Teerkrebs, der Paraffinkrebs, der Krebs durch Verbrennung usw. scheint eine so gesicherte Tatsache zu sein, daß man jede andere Erklärung, als daß der Teer usw. hier die alleinige Ursache für die Krebsbildung ist, als gezwungen ansehen muß.

Wir hielten also in unserer vor etwa 1 1/2 Jahren erschienenen Publikation auch an einer nichtparasitären Krebsentstehung fest, wobei wir die Frage, inwieweit beim Menschenkrebs die eine oder andere oder beide Entstehungen für die Mehrzahl der Krebsfälle eine Rolle spielen, offen ließen.

Im Juli dieses Jahres erschienen nun die Mitteilungen von C. R äth und die von G y e und B a r n a r d⁵⁾.

Auf Veranlassung von A. Binz hat C. R äth in Verfolg einer größeren von Binz geleiteten chemotherapeutischen Untersuchung im chemischen Institut der hiesigen Landwirtschaftlichen Hochschule das Krebsproblem in Angriff genommen. Er unterwarf exstirpierte Karzinome von Menschen und Tieren einer bestimmten im genannten Institut ausgearbeiteten Methode. Er fand nach Anwendung dieses Verfahrens kurze Stäbchen, die schon bei Züchtung auf Agar bzw. Bouillon morphologischen Umwandlungen unterworfen waren. Bei Überimpfung des Bazillus auf Tiere (Mäuse, Meerschweinchen usw.) entstanden Geschwulstbildungen von karzinomatösem Charakter. Binz und R äth waren so freundlich, mir in den letzten Wochen Einblick in ihre Versuche zu gestatten, und ich bin in der Lage, mit ihrer Genehmigung folgendes über das Gesehene und Besprochene mitzuteilen. Sie glauben wie wir, daß es sich nicht um einen bestimmten Bazillus handelt, sondern um verschiedene Stämme, die einer bestimmten Gruppe — sagen wir einer neoplastischen Gruppe — angehören.

⁵⁾ Z. ang. Ch., 38, 641 [1925].

³⁾ Klin. Woch. 17./6. 1924; Ztschr. f. Krebsf. 21, 387 u. 22, 297. Verh. der IV. Tagung für Verdauungs- u. Stoffwechselerkrankh. Berlin 22.—26./10. 1924. S. Karger, Berlin.

⁴⁾ Reichert, Deutsche med. Woch. 1925, Nr. 32 und Ztschr. f. Krebsf. 22, 446.

Gewisse Übereinstimmungen in der Morphologie machen es wahrscheinlich, daß wenigstens einzelne der von R ä t h und uns gezüchteten Stämme miteinander identisch sind. Ferner ist in folgenden wichtigen Punkten eine weitgehende Übereinstimmung vorhanden:

Die Bazillen sind niemals in den soliden unverarbeiteten Tumoren gefunden worden, sondern erst nach Verflüssigung bzw. Auflösung der Tumoren. Die Bazillen konnten nicht aus den mit ihnen erzeugten Tumoren direkt wieder herausgezüchtet werden. Für die Bazillen ist, damit sie wirksam sind, der Zusatz eines Stoffes, der aus Karzinom stammt, nötig. Die R ä t h'schen Bazillen verloren vielfach nach zahlreichen Passagen auf Nährböden ihren anfänglichen tumorregenden Charakter, gewannen ihn aber nach Zusatz von Karzinomserum wieder. Die von R ä t h erzeugten Tumoren zeigten teilweise epithelialen Charakter, infiltratives Wachstum; sie waren einige Male transplantabel, ließen sich aber dann bisher nicht mehr fortzüchten. Bin z und R ä t h sind ebenso wie wir der Ansicht, daß die Bazillen die Träger eines Virus sind, das als das eigentliche Krebsvirus anzusehen ist. Sie halten das Virus für etwas labiles, während sein Träger, d. h. der Bazillus das stabile, allerdings sehr wandlungsfähige Element darstellt.

Die Frage nach dem Vorhandensein eines solchen Krebsvirus ist durch die Arbeiten von G y e und B a r n a r d in erheblichem Maße gefördert worden. Die englischen Forscher gehen von der zuerst von Rous beschriebenen Geschwulst beim Hühnersarkom aus, als dessen Erreger ein mikroskopisch nicht sichtbares Virus angenommen wird. Diese Annahme gründete sich bisher darauf, daß Filtrate, die durch Ton- oder Kieselgurfilter erhalten wurden, in die Muskulatur der Hühner eingespritzt, daselbst die gleichen Geschwülste erzeugten. Solche Filtrate aus den bekannten Mäuse- und Rattengeschwülsten hergestellt, wurden fast stets wirkungslos befunden, nur H a a l a n d⁶⁾, K e y s s e r⁷⁾, H e n k e⁸⁾ und M o r r i s geben an, in vereinzelten Fällen positive Resultate erhalten zu haben. Nach Untersuchungen von A s c h o f f, T e u t s c h l ä n d e r⁹⁾ und J u n g¹⁰⁾ sind aber diese Filtrate nicht sicher zellfrei, sondern sie enthalten mindestens noch Kerne von Zellen. Ferner habe ich unter Zustimmung von O r t h den Einwand gemacht, daß es sich um von den Krebszellen abgesonderte Fermente handeln könne, die als krebsregendes Agens wirken. K e y s s e r dagegen vertrat nachdrücklichst den Standpunkt, daß die Wirksamkeit der sogenannten zellfreien Filtrate das Vorhandensein eines invisiblen Virus beweise. K e y s s e r nimmt auch dieses als Ursache für seine gelungenen Übertragungen von Menschenkrebs auf Tiere in Anspruch, wobei er ebenso wie vorher schon C. L e w i n¹¹⁾ nicht den gleichen Tumor, sondern einen neuartigen erzeugte. Diese Übertragungen von L e w i n und K e y s s e r wurden seinerzeit von den Pathologen aber so gedeutet, daß die Zellen des Menschenkrebses als solche einen Reiz auf das Gewebe des Wirtstieres ausüben, wodurch dieses in bösartige Wucherung gerate.

Das bis dahin im Filtrat nur vermutete Virus wurde

aber von G y e kultiviert und in einer enormen Verdünnung noch wirksam befunden.

Er brachte Stückchen der Geschwulst in Bouillon, der er Chlorkalium, ferner Kaninchenserum und häufig Zucker zugesetzt hatte. Einer solchen Kaninchen-Chlorkalium-Bouillon wurde dann ein Fragment von einem 12–16-tägigen Hühnerembryo hinzugefügt. In diese Mischung wird ein Tropfen der ersten Kultur geimpft. Das ganze wird unter Abschluß von Luft bei 35 und 36° gehalten. So werden bis fünf Subkulturen hergestellt, die schließlich eine billionenfache Verdünnung der ersten Kultur darstellen.

Um aber einen Tumor mit dem Virus zu erzielen, mußte er folgendes beobachten: Man muß den Kulturen, damit sie wirksam werden, einen Extrakt aus derjenigen Krebsgeschwulst zusetzen, die man bei dem betreffenden Tier erzeugen will, also Extrakt aus Rousgeschwulst bei Hühnern, Extrakt aus Mäusekrebs bei Mäusen usw. Dieser Extrakt wird, damit er keine lebenden Parasiten oder Zellbestandteile enthält, mit Chloroform versetzt. Also Kultur allein des fraglichen Virus macht keine Geschwulst; mit Chloroform versetzter Extrakt allein ebenfalls nicht, selbst wenn das Chloroform wieder ausgetrieben wird. Dagegen bildet Viruskultur plus Tumorextrakt aus Hühnersarkom plus Spur Kieselgur bei Hühnern ein dem Extrakt gleichartiges Sarkom. Der mit Chloroform versetzte Extrakt wird spezifischer Faktor genannt, da er spezifisch sein soll für die Tierart und die Art des Tumors. Dagegen ist das Virus nicht spezifisch, denn Virus von Mäusekrebs erzeugte mit Rousfaktor bei Hühnern die typischen Roustumoren. Die Versuche waren nun wiederholt positiv bei Hühnern, d. h. Virus gezüchtet aus Hühnersarkom oder aus Mäusesarkom, Mäusekarzinom und auch einmal aus Mammakrebs des Menschen gaben plus spezifischen Faktor von Roustumor plus Kieselgur bei Hühnern Sarkome. Dagegen gelang es G y e nicht, mit Virus plus Faktor aus Mäuse- oder Rattengeschwulst bei diesen Tieren Tumoren zu erzeugen.

Welche Einwendungen sind gegen die Behauptung von G y e und B a r n a r d möglich, daß der universale Krebserreger in der Form eines Virus entdeckt sei? Ist überhaupt bewiesen, daß ein Virus in den Krebsgeschwülsten gefunden ist? Am schwächsten halte ich für diese Beweisführung die Abbildungen B a r n a r d's. Was in diesen beschrieben ist, können Lebewesen sein, sie können aber auch etwas anderes sein. Durch Abbildungen wird man vorläufig nicht entscheiden können, ob ein krebsregendes Virus vorhanden ist. Dagegen kann die Tatsache, daß das tumor erzeugende Agens in der Nährbouillon sich billionenfach vermehrt hat, kaum anders als durch Vermehrung eines Lebewesens erklärt werden. Der von O r t h¹²⁾ und mir¹³⁾ gegen ein belebtes Virus in den Roustumoren gemachte, oben erwähnte Einwand wird neuerdings in anderer recht merkwürdiger Form erhoben. Man weist jetzt ebenso wie zur Erklärung des d'H é r e l l e'schen Phänomens¹⁴⁾ darauf hin, daß es sich nicht um einen durch Lebewesen hervorgerufenen Vorgang, sondern um Substanzen handelt, die beim Roustumor von den Tumorzellen bzw. dem Tumorgewebe selbst stammen¹⁵⁾.

C a r r e l¹⁶⁾, der die isolierten Zellen des Roustumors in Vitro züchtete, nennt diese Substanz p r i n c i p l e, die

¹²⁾ Ztschr. f. Krebsf. 16, 374.

¹³⁾ Ztschr. f. Krebsf. 16, 47 [1917] u. a. O.

¹⁴⁾ B o r d e t nimmt an, es sei ein bakteriolytisches Ferment.

¹⁵⁾ Siehe darüber bei T e u t s c h l ä n d e r, l. c.

¹⁶⁾ Journ. of the Amer. med. assoc., Juni 1925.

⁶⁾ H a a l a n d, Annal. de l'inst. Pasteur Bd. 19 [1905] u. Med. Klinik 1905, S. 532.

⁷⁾ K e y s s e r, Wien. klin. Woch. Nr. 41, S. 1664 [1913].

⁸⁾ H e n k e u. S c h w a r z, D. med. Woch. 1914, Nr. 6. Diese Autoren haben die Emulsion mit Hilfe der Zentrifuge geklärt, dann durch ein einfaches Filter geschickt.

⁹⁾ T e u t s c h l ä n d e r, Ztschr. f. Krebsf. 20, 43 u. 79.

¹⁰⁾ J u n g, Ztschr. f. Krebsf. 20, 20.

¹¹⁾ C. L e w i n, Ztschr. f. Krebsf. 4, 55 [1906].

im Verlauf der Erkrankung der Zellen sich selbst unendlich erneuert. Dieses Principle, das im Filtrat des Roustumors vorhanden sei, infiziere die großen mononukleären Zellen, denen es zugesetzt wird, und verwandele sie in Tumorzellen. Diese Ansicht setzt voraus, daß eine chemische Substanz sich unendlich erneuern kann. Schon vor Carrel hatte Rhoda Erdmann im Berliner Krebsinstitut¹⁷⁾ im Explantat die Zellen des Flexner-Joblingschen Rattentumorkarzinoms isoliert gezüchtet. Sie hatte festgestellt, daß diese isoliert gezüchteten Epithelzellen des Tumors nicht imstande waren, wieder Tumoren zu erzeugen, sondern erst, nachdem ihnen etwas aus dem Stroma hinzugefügt war. Diese Versuche sind für das menschliche Krebsproblem insofern besonders wichtig, als es sich um ein Rattenkarzinom handelt, während die Rousschen Hühnersarkome und auch die anderen Hühnersarkome eine Sonderstellung unter den Tumoren einnehmen. Die aus dem Stroma stammende Substanz bezeichnet Rhoda Erdmann als krebserregendes Agens, ohne sich auf seine Natur festzulegen. Mag also schließlich das, was Gye in der Kultur zur Vermehrung gebracht hat, ein chemisches Agens oder ein Virus sein, auf jeden Fall ist es etwas, das die Eigenschaften eines infektiösen Agens zeigt.

Wenn wir uns nicht in das Gebiet der Spitzfindigkeiten begeben, so ist, und damit stimme ich C. Lewin¹⁸⁾ bei, die Annahme, daß es sich um ein Virus handelt, die wahrscheinlichere.

Das von Gye aus Säugetierkrebs und einer menschlichen Krebsgeschwulst gezüchtete „Virus“ ist biologisch dem Virus aus Roustumoren gleich, denn es macht mit filtriertem Rousextrakt, dem Chloroform zugesetzt war (spez. Faktor) die Rousschen Hühnersarkome. Nach den bisherigen Veröffentlichungen ist es Gye noch nicht gelungen, bei Säugetieren, d. h. bei Mäusen und Ratten mit seinem „Virus und spezifischen Faktor“ von Mäuse- bzw. Rattenkrebs Tumoren bei Ratten und Mäusen zu erzeugen. Ein solches Ergebnis muß aber erst abgewartet werden, ehe man dieses oder überhaupt ein „Virus“ als Erreger der entsprechenden Mäuse- und Rattenkrebse ansehen kann¹⁹⁾. Gye bezieht seine bisherigen negativen Resultate bei Mäuse- und Rattenkrebs auf die große Labilität des Faktors.

Ich komme nun zu der Frage: Wie verhalten sich unsere Befunde zu denen von Gye und Barnard? Experimentell sind wir weiter gekommen als sie, indem uns die Erzeugung von echten Geschwülsten bei Säugetieren gelungen ist. Gye hat also bisher noch nicht bewiesen, daß der Säugetierkrebs durch sein Virus hervorgebracht ist, oder gar daß jede menschliche Krebsentstehung durch ein solches Virus hervorgebracht wird. Nun haben wir allerdings nicht einen einzigen bestimmten Tumorerreger, sondern drei verschiedene Stämme gezüchtet, die wir zu einer neoplastischen Bakteriengruppe zusammenfassen. Es wäre ja möglich, daß ebenso, wie wir sehr verschiedenartige Eitererreger haben, mehreren Mikroben die neoplastischen Fähigkeiten zukommen. Man kann aber auch, wie anfangs auseinandergesetzt, ein tumorregendes Agens annehmen, das sich den Bazillen anheftet. Für uns, auch für Reichert, Binz und Räth kann es gleich sein, ob dieses Agens eine chemische Substanz, ein principle

oder ein Virus ist. Wir müssen aber vermuten, daß unsere Krebserreger in der Geschwulst intrazellulär vorhanden sind, denn ihre Züchtung gelingt nicht durch einfache Überimpfung in der gewöhnlichen Weise auf einen Nährboden, sondern erst nach Aufschließung der Gewebe.

Eine große Rolle scheint ferner für die Entwicklung des „Virus“ der Sauerstoffabschluß zu spielen. Gye konnte das Virus nur in anaeroben Kulturen weiterzüchten. Auf die Bedeutung des Sauerstoffabschlusses bei der Krebsentstehung ist zuerst von Warburg auf Grund seiner Feststellungen bei der Glykolyse der Krebsgewebe hingewiesen worden. Dann hat Auler in meinem Institut bei Pflanzen gezeigt, daß es bei Sauerstoffabschluß zu einem spontanen, plastischen Wachstum kommen kann, und daß das Tumorstadium der Pflanzen in erheblicher Weise in sauerstoffarmer Atmosphäre zunimmt.

Unsere Arbeiten haben ferner mit denen von Gye gemeinsam, daß zur Erzeugung von Geschwülsten ein zweiter Faktor nötig war, d. h. ein Extrakt, der aus der Krebsgeschwulst stammte. Allerdings lehnen wir die Spezifität ab, wir glauben nicht, daß dieser Faktor aus derselben Geschwulst stammen muß, die man erzeugen will, da ja unsere Ödemflüssigkeit, die wir wohl als Krebslymphe bezeichnen können, von Menschen stammte, und da ja auch in einigen Fällen von uns ohne Zusatz, durch Bazillen allein, Tumoren erzeugt wurden.

Auch Gye selbst spricht in seiner Arbeit davon, daß Teer und andere chemische Substanzen den spezifischen Faktor vertreten können. Das ist doch ein Aufgeben einer strengen Spezifität und damit kommen wir zu der Krebsentstehung durch Teer, die bisher geradezu als Gegenbeweis gegen eine parasitäre Krebsbildung angesehen wurde. Nach Gye wäre der Teerkrebs letzten Endes auch ein parasitärer, denn der Teer schaffe nur im Organismus die Disposition, die dem Virus das Eindringen in die Zellen gestattet. Da nun bei den Teerversuchen in fast 100 % Krebs erzeugt wurde, und da das Experiment in allen Laboratorien, in denen es angestellt wurde, gelang, so müßte man annehmen, daß das Virus ubiquitär sei. Wenn diese Annahme schließlich auch nicht unmöglich ist, so ist sie doch bisher nicht bewiesen.

Ich habe oben erwähnt, daß Carrel bei einem mit Teer erzeugten Hühnersarkom nachweisen konnte, daß der filtrierte Extrakt die großen mononukleären Zellen in gleicher Weise befähigte, wieder Tumoren bei Hühnern zu bilden, wie die Extrakte anderer Hühnersarkome, insbesondere der Rousextrakt. Carrel schließt daraus folgendes: Das Teersarkom ist durch eine chemische Substanz erzeugt, von Parasiten ist hier keine Rede. Also kann die krebserregende Substanz (principle) nicht von Parasiten herrühren und selbst nicht parasitär, also auch kein Virus sein. Wenn das Principle des Teersarkoms kein Virus ist, so ist es auch nicht das Principle des Roussarkoms. So Carrel. Man kann aber auch umgekehrt deduzieren. Man kann sagen, daß der Versuch die Auffassung von Gye stütze, wonach Teer die Disposition schaffe und sich sekundär das ubiquitäre Virus ansiedle, welches dann das Sarkom in dem durch Teer vorbereiteten Boden bilde.

Unseren und den Vorstellungen von Gye ist gemeinsam, daß der krebserregende Parasit bzw. das Virus noch wesentlicher innerer Störungen bedarf, um wirksam zu werden. O. Warburg und später wir haben auf den lokalen Sauerstoffmangel hingewiesen. Auler²⁰⁾ hat ferner Anfang dieses Jahres Versuche gemacht,

¹⁷⁾ Strahlentherapie 15, 822 [1923]; Ztschr. f. Krebsf. 20 [1923] u. 22, 83. Wien. klin. Woch. 1925, Nr. 15; Mediz. Klinik 1925, Nr. 16; Zentr. f. Bakt. 93, 194.

¹⁸⁾ Ztschr. f. Krebsf. 22, 455.

¹⁹⁾ Siehe meine Bemerkungen zu den Arbeiten von Gye u. Barnard, Deutsche med. Woch. 1925, Nr. 32.

²⁰⁾ Ztschr. f. Krebsf. 22, 210.

wonach Exstirpation von Lymphdrüsen einen Rückgang der Krebsgeschwülste hervorrief. Die Entfernung des mit dem reticulo-endothelialen System in Verbindung stehenden Sympathikus hemmte bei Teerpinselung am Ohr des Kaninchens das Angehen von Geschwülsten usw. R. Erdmann²¹⁾ konnte mit Tusche eine Mobilisierung des endothelialen Apparates hervorrufen, so daß nunmehr filtrierter Extrakt von Flexner-Jobling-Karzinom bei Ratten Tumoren erzeugte, was er allein nicht vermochte.

Damit ist die Bedeutung des reticulo-endothelialen Systems auch bei der parasitären Krebsentstehung heute schon durch Experimente belegt. Das Krebsproblem ist also in jedem Falle auch ein Stoffwechselproblem, auch dort wo Parasiten als Erreger nachgewiesen sind.

Halten wir uns nur an das, was bisher bewiesen ist, so bedürfen wir für den Röntgen- und für den Teerkrebs einer parasitären Mithilfe bisher nicht. Diesen Boden wollen wir nicht eher verlassen, ehe nicht bei diesen die Parasiten nachgewiesen sind. Welche Bedeutung aber auch schließlich den von uns und von Binz und R äth aus menschlichen Tumoren gezüchteten Bakterienstämmen für das Krebsproblem zugewiesen wird, auf jeden Fall werden diejenigen, die in ihnen nichts weiter sehen wollen, als irgendeinen der vielen Krebsreize, diesmal aus der Gruppe der Bakterien, zugeben müssen, daß dieser Reiz im Gegensatz zu allen anderen aus der menschlichen Krebsgeschwulst selbst stammt, daß er infektiös und für die Krebsentstehung von wesentlicher Bedeutung sein kann. Man darf doch nicht vergessen, daß für mehr als 90 % der von uns zu behandelnden Krebse all das unbelebte, womit bisher bei Tieren Krebs erzeugt wurde, nicht in Betracht kommt.

Die Forschungen von uns, Reichert, Binz und R äth einerseits und die von Gye andererseits ergänzen einander. Gye erwähnt meine und meiner Mitarbeiter über ein Jahr vor den seinig erschienenen Arbeiten nicht. Der Brüsseler Pathologe Dustin drückt darüber sein Erstaunen aus, und hebt hervor, daß unsere Befunde die Frage des menschlichen Krebses weit mehr angehen als die von Gye. [A. 250.]

Über das Gips-Schwefelsäure-Verfahren der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.

Vorgetragen auf der allgemeinen Sitzung der Hauptversammlung zu Nürnberg am 5. 9. 1925

von WOLF J. MÜLLER.

(Eingeg. 24. Okt. 1925.)

Die Schlüsselsubstanz für jede chemische Fabrikation ist die Schwefelsäure. Wie Tabelle 1 zeigt, ist auch heute

Tabelle 1.

Deutsche Schwefelsäure-Produktionsstatistik.

Jahr	Betriebe	Verbrauch an Rohstoffen (1000 t)				Erzeugung (1000 t)		
		Schwefelkies	Zinkblende	Andere Erze u. Steine	Sonst. Erze u. Stoffe	Schwefelsäure	Kiesabbr. einschl. Erze u. St.	Abgeröstete Zinkblende
1913	107	1048,8	573,5	109,6	60,4	1 727,4	822,2	479,3
1913	100	974,5	573,5	109,6	60,4	1 636,1	774,6	479,3
1917	83	812,4	431,9	155,6	59,3	1 104,3	754,0	357,1
1917	81	804,0	431,9	155,6	59,3	1 095,8	748,0	357,1
1918	81	764,8	421,4	150,5	35,9	1 009,2	715,7	345,5
1918	80	761,0	421,4	150,3	35,9	1 006,2	713,0	345,5
1919	71	812,0	276,9	82,2	13,8	441,5	310,3	226,6
1920	75	562,6	305,5	91,5	17,7	791,5	487,6	251,5

Wert der Jahresproduktion 1913 59 468 000 M. 59 949 000 M.

²¹⁾ Vortrag auf dem Mikrobiologentag Frankfurt a. Main, Sept. 1925.

noch die Hauptschwefelquelle in Deutschland der Pyrit, der hauptsächlich aus Spanien importiert wird. In weitem Abstand folgen einheimische und fremde Zinkblenden, noch geringer ist die Menge von anderen Erzen und Steinen, während alle anderen Quellen fast nichts mehr ausmachen. Als im Kriege die Pyrit- und Erzeinfuhr fast vollständig wegfiel, dienten als Quellen nur die einheimischen Pyrite und Zinkblenden. Naturgemäß richtete sich der Blick auf die unerschöpfliche Schwefelquelle, die wir in Deutschland in den ungeheuern Gips- und Anhydritlagern, über deren Verteilung in Deutschland beifolgende Karte (Fig. 1) und Angaben, die ich der Liebenswürdigkeit von Prof. Philipp von der Universität Köln verdanke, orientieren. Alle schwarz angelegten Teile auf dieser Karte entsprechen zutageliegenden Gips- oder Anhydritvorkommen, deren Schwefelinhalt mit Leichtigkeit den Bedarf Deutschlands an Schwefelsäure, auch bei starkem Anwachsen des Bedarfes, für lange Zeiten decken könnte¹⁾.

Am mächtigsten und verbreitetsten sind die Gips- bzw. Anhydritvorkommen im Zechstein, wo er ausstreichend am Südrand, Nordfrankenwaldrand und zum Teil in Hessen auftritt; aufgepreßt in den Bergen von Seegeberg, Lübtheen, Lüneburg und Sperenberg (vgl. Figg. 2, 3 und 5). In riesigen Mengen lagert der Anhydrit in dieser Formation in den Anhydritlagern innerhalb der Salzfolgen unserer Kalischächte.

Auch die nächstfolgende Formation, die Trias, weist in ihren drei Abteilungen Gips auf: im oberen Buntsandstein, Röt genannt, besonders in der Jenenser Umgebung und am Nordrand des Thüringer Waldes. Im Muschelkalk ist der mittlere Teil gipsführend. Hierher gehören die Lager von Bayreuth und des Neckartales. Im Keuper heißt eine Zone geradezu Gipskeuper. Dieser ist als solcher vor allem in der langen Stufe nordwestlich der Schwäbischen Alp entwickelt, hierher rechnen auch ein Teil der südbadischen Gipsbrüche sowie diejenigen der Bayrischen Alpen (Fig. 4).

Die Trias enthält im Gegensatz zum Zechstein den Gips oft in toniger Wechsellagerung. In dieser Beschaffenheit ist er über Deutschland weiter als angegeben verbreitet, da man bei der bisherigen Ausbeutung auf möglichst reinen Gips gehalten hat.

Noch jünger (meist tertiär) sind einige Vorkommen in Südbaden, Oberschlesien und Hilsgebirge.

Das Problem der Ausnutzung der Schwefelsäure des Gipses ist alt und viel bearbeitet. Eine Teillösung dieser Aufgabe wird bei der Herstellung von Ammoniumsulfat aus dem synthetischen Ammoniak des Haber-Bosch-Verfahrens in größtem Umfange in Oppau und Leuna benutzt, es ist dies die doppelte Umsetzung von kohlen-saurem Ammon mit feinst gemahlenem Gips oder Anhydrit zu schwefelsaurem Ammon und kohlen-saurem Kalk.

Weitere Versuche, den Schwefel des Gipses durch reduzierendes Niederschmelzen mit kiesel- und tonhaltigen Zuschlägen im Schacht- oder Hochofen direkt als solchen zu gewinnen, führten zu keinem günstigen technischen Ergebnis, weil einmal ein großer Teil des Schwefels in der Schlacke verblieb, und ein anderer Teil mit den Gasen als schweflige Säure und Kohlenoxysulfid wegging, so daß nur ein verhältnismäßig kleiner Teil des Schwefels als solcher gewonnen werden konnte. Die Bemühungen, aus Gips den Schwefel in Form von Schwefel-

¹⁾ Vgl. Dammer-Tietze, Die nutzbaren Mineralien, Bd. II, 1914, S. 66 u. a.