

Kolloidforschung kann auf das exakte stoffliche Rüstzeug der Chemie in ihrem gesamten Bereich ebensowenig verzichten wie auf das Werkzeug der Physik. Als Zweig der physikalischen Chemie bleibt ihr kein Gebiet verschlossen, in dem die Stoffe regieren und die Kräfte, die diese beherrschen. Indem sie im Bereich der feinsten Zer-

teilungen Fragen behandelt, die oft auf das feinste spezialisiert erscheinen, bleibt sie doch eng verbunden mit der Entwicklung des Gesamtgebietes der Chemie, nicht nur empfangend, sondern auch gebend. Sie ist damit ein weiteres Beispiel dafür, daß ein Glied am besten als Teil eines Ganzen gedeihet. [A. 31.]

Über diagnostisch verwertbare Veränderungen im Serum bei Krebs¹⁾

Von Prof. Dr. E. WALDSCHMIDT-LEITZ

Chemisches Laboratorium der Deutschen Universität, Prag

Eingeg. 11. Mai 1938

Seit den Untersuchungen O. Warburgs, durch die die Krebszelle als eine Zelle mit entartetem Stoffwechsel gekennzeichnet war, ist die Suche nach Veränderungen in der Zusammensetzung des enzymatischen Apparats der Tumorzellen und des befallenen Organismus überhaupt häufig unternommen worden. Wenn Veränderungen beobachtet wurden, so waren sie quantitativer, nicht qualitativer Art. Nicht ein Auftreten neuer Enzyme, sondern Veränderungen in der Menge der bekannten intrazellulären Enzyme, sei es in der Krebszelle selbst, sei es in anderen Organen, waren kennzeichnend für eine sich entwickelnde Geschwulst²⁾. Als ein Beispiel für die Störung des Gleichgewichts im Enzymhaushalt beim Auftreten einer bösartigen Geschwulst sind die Untersuchungen „Über die Bilanz der Phosphatase im tumorkranken Organismus“³⁾ besonders aufschlußreich. „Die enzymatischen Prozesse der Krebszelle weisen“ danach „eine tiefgreifende Wechselbeziehung zu dem Gesamtstoffwechsel der nicht erkrankten Organe auf“; der Phosphatasegehalt des Muskels erniedrigt sich, der der Niere und des Blutes ist erhöht, ein vermehrter Austausch von Phosphatase scheint im tumorkranken Organismus stattzufinden. So könnte die Messung des Enzymspiegels im Blut, des Phosphatasespiegels zum Beispiel, soweit er bei Krebs eine spezifische Veränderung erfülle, wohl diagnostische Bedeutung haben.

In Blut und Harn carcinomatöser und gesunder Menschen und Tiere haben wir eine größere Anzahl von Enzymen ihrer Menge nach vergleichsweise bestimmt, darunter Proteinase, einige der bekannten Peptidasen, Arginase, Amylase, Lipase und Phosphatase. Methoden zur sicheren quantitativen Bestimmung, die dem oft wechselnden Aktivierungsgrad der Enzyme und ihrer meist geringen Konzentration Rechnung zu tragen hatten, waren hierzu in vielen Fällen eigens zu ermitteln. Unter allen untersuchten Enzymen fand man nur für die Phosphatase im Blutserum einen spezifischen Ausschlag beim Vorliegen eines Carcinoms. Entsprechend den Befunden von Fr. Köhler im Tierversuch war auch der Phosphatasespiegel des Serums beim krebskranken Menschen gegenüber der Norm bedeutend erhöht, aber nur in Fällen einer vorgeschrittenen Erkrankung, im Stadium der Ausbildung von Metastasen. Eine Erkennung früherer Stadien der Erkrankung aus dem Phosphatasegehalt des Blutes erschien aussichtslos.

Sicher faßbare und diagnostisch verwertbare mengenmäßige Veränderungen der Enzyme im Blut bei Krebs werden nur in seltenen Fällen zu erwarten sein; die Menge der meisten Enzyme ist im Blute zu gering, ihre Messung zu ungenau. Hingegen findet man eindeutige Veränderungen im „enzymatischen Milieu“ des Blutes, in der Zusammensetzung oder der Reaktionsfähigkeit gewisser Begleitstoffen, welche z. B. auf den Aktivitätsgrad einiger

der Enzyme von Einfluß sind. Solche Veränderungen beobachtet man bei der vergleichenden Untersuchung der Blutgerinnung mit normalem und mit carcinomatösem Blut. Die Geschwindigkeit der Blutgerinnung ist zwar beim Carcinom von der Norm nicht deutlich unterschieden; aber man findet sie in verschiedenem Maße beeinflußbar. J. Kühnau u. V. Morgenstern⁴⁾ haben die Erscheinung

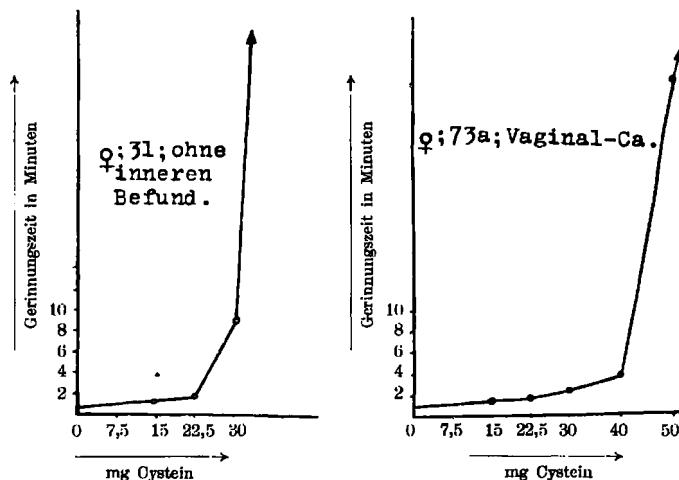


Abb. 1.

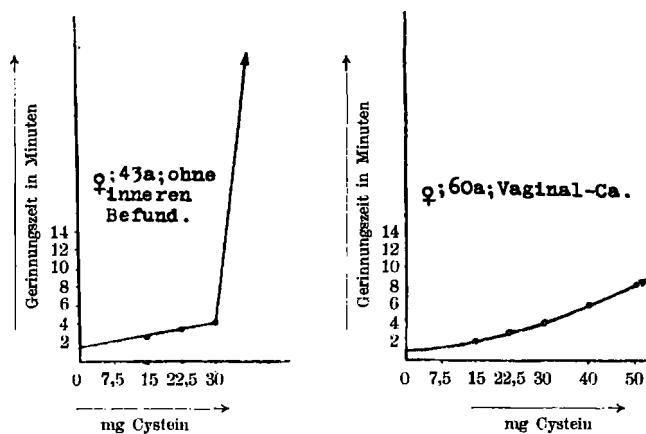


Abb. 2.

Hemmung der Gerinnung normalen und carcinomatösen Bluts durch Cystein.

beschrieben, daß die Gerinnung normalen Blutes durch Sulfhydrylverbindungen, wie Cystein, eine Hemmung erfährt, das Blut bei Gegenwart einer genügenden Cysteinmenge praktisch ungerinnbar wird. Hier findet man nun beträchtliche Unterschiede zwischen normalem und carcinomatösem Blut in der Menge an Sulfhydryl, Cystein oder Glutathion, die zur Aufhebung der Blutgerinnung oder zur Verlängerung der Gerinnungsdauer auf ein bestimmtes Vielfaches der normalen benötigt wird.

¹⁾ Ausgeführt mit Mitteln der International Cancer Research Foundation, Philadelphia.

²⁾ Vgl. z. B. E. Waldschmidt-Leitz, E. McDonald u. Mitarb., Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 219, 115 [1933].

³⁾ Fr. Köhler, ebenda 223, 98 [1933/34].

⁴⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 227, 145 [1934]; Naturwiss. 22, 509 [1934].

Zur Erzielung des nämlichen Effektes ist für das Blut eines Carcinomkranken stets ein größerer Cysteinzuß erforderlich. Die „Cystein-Hemmungskurven“ der Gerinnung normalen und carcinomatösen Blutes, wie sie nachfolgend an zwei Fällen veranschaulicht werden, sind deutlich zu unterscheiden, während man beim Vergleich der Kurven für normales Blut der verschiedensten Herkunft stets einen ähnlichen Verlauf erhält.

Wir haben aus dieser Erscheinung geschlossen, daß im carcinomatösen Blut eine die Sulphydrylwirkung hemmende Substanz zugegen sein müsse, ein „Puffer“ für die Reaktion der Sulphydrylverbindungen mit dem System der Blutgerinnung. Diese Schlußfolgerung hat sich dahin erweitern lassen, daß nicht nur zugesetztes Sulphydryl im carcinomatösen Blut eine Abschwächung der Aktivität erfährt, sondern daß auch das schon vorhandene Sulphydryl, in Form von Cystein, Glutathion oder SH-haltigem Eiweiß, bei Carcinom eine schwächere Aktivität besitzt, wenn nicht überhaupt carcinomatöses Blut gegenüber dem normalen durch geringeren Sulphydrylgehalt ausgezeichnet ist. Die „Sulphydrylaktivität“ läßt sich hier vergleichend messen mittels der aktivierenden Wirkung gegenüber gewissen, durch Sulphydryl aktivierbaren Enzymen, unter ihnen Papain und Methylglyoxalase.

A. Purr u. M. Russell⁶) haben vor Jahren beobachtet, daß Papainpräparate, durch Oxydationsmittel inaktiviert, unter der Einwirkung von Blut reaktiviert wurden und daß ein quantitativer Unterschied in der Aktivierungsfähigkeit von normalem und carcinomatösem menschlichen Blut bestand: Carcinomblut erwies sich als weniger aktiv. Der beobachtete Effekt wurde der Wirkung der Blutkörperchen zugeschrieben, mit Serum trat er nicht in Erscheinung. Er besteht indessen auch hier. Serum von Normalen und von Geschwulstkranken hat die Fähigkeit, mittels Hydroperoxyd inaktiviertes Papain oder auch unvollständig aktivierte Methylglyoxalase, wie man sie aus frischen Leberauszügen erhält, zu aktivieren; aber die Seren Geschwulstkranker sind dadurch ausgezeichnet, daß ihre Aktivierungsfähigkeit gegenüber den beiden Enzymen beträchtlich geringer gefunden wird als die der Vergleichsseren gesunder Individuen, die unter sich meist nur geringe Schwankungen der Aktivierungsfähigkeit aufweisen. Die herabgesetzte Sulphydrylaktivität des Serums bei Carcinom kommt z. B. darin zum Ausdruck, daß mit diesem bei Zusatz steigender Serummengen die maximal mögliche Aktivität der Papainpräparate, wie sie mit Schwefelwasserstoff gemessen wird, nicht erreicht werden kann, während dies bei normalem Serum der Fall ist. Bemerkenswerterweise findet man dagegen die Sulphydrylaktivität bei Schwangerschaft gegenüber der Norm erhöht. Die folgenden Tabellen verzeichnen einige Beispiele für die durchwegs beobachteten Unterschiede normaler und carcinomatöser Seren.

Tabelle 1.

Klinischer Befund	Geschlecht	Alter	Maxim. Papainaktiv. (%)
Ohne Befund	männlich	38	100
Arthritis	weiblich	28	92
Magen geschwir	männlich	33	100
Athetose	männlich	60	100
Dünndarmgeschwir	männlich	25	90
Verdacht auf Magengeschwir	männlich	35	90
Magenkarzinom	weiblich	39	66
Uteruscarzinom	weiblich	49	50
Uteruscarzinom	weiblich	46	54
Gekrümmtes Uterus	weiblich	49	41

Unterschiede in der Sulphydrylaktivität der angeführten Art und Größe sind in mehreren hundert untersuchten Fällen carcinomatöser und nichtcarcinomatöser Seren gemessen worden; sie scheinen an sich sehr wohl eine diagnostische Verwertung zu erlauben. Allein die

⁵) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 228, 198 [1934].

Tabelle 2.

Klinischer Befund	Geschlecht	Alter	Aktivierungsleistung entspr. mg Glutathion
Fraktur	männlich	26	0,08
Mittelohrentzündung	männlich	43	0,08
Mandelentzündung	männlich	20	0,09
Pneumonie	weiblich	21	0,10
Herz	männlich	25	0,08
Glaukom	weiblich	51	0,09
Lähmung	weiblich	12	0,09
Stirnhöhlen-tumor (gutartig)	männlich	21	0,07
Stirnhöhlen-tumor (gutartig)	weiblich	48	0,08
Luft	weiblich	16	0,10
Diabetes	weiblich	51	0,10
Tuberkulose	männlich	17	0,09
Ileus	weiblich	50	0,10
Nephritis	männlich	26	0,10
Schwangerschaft (3. Monat)	weiblich	21	0,19
Schwangerschaft (5. Monat)	weiblich	38	0,19
Schwangerschaft (6. Monat)	weiblich	32	0,19
Zungencarcinom	männlich	73	0,03
Vaginalcarcinom	weiblich	52	0,02
Uteruscarcinom	weiblich	63	0,04
Kehlkopfcarcinom	männlich	60	0,04
Gaumencarcinom	männlich	58	0,03
Rectalcarcinom	männlich	51	0,04
Vaginalcarcinom	weiblich	36	0,02
Kehlkopfcarcinom	männlich	43	0,04
Gaumencarcinom	männlich	74	0,04
Uteruscarcinom	weiblich	49	0,04
Uteruscarcinom	weiblich	65	0,08
Vaginalcarcinom, schwanger	weiblich	49	0,23

Schwierigkeiten der Bereitung reproduzierbarer Enzympräparate als Test von übereinstimmender Eigenaktivität und Aktivierbarkeit einerseits, des umständlichen und zeitraubenden Meßverfahrens andererseits, hat uns davon abgehalten, die Spezifität der Erscheinung verminderter Sulphydrylaktivität im Serum bei Krebs auf diesem Wege weiter zu verfolgen; denn keines der beiden Verfahren ist als praktisch anwendbare diagnostische Methode für den Kliniker zu werten.

Weitere Untersuchungen haben indessen für die Ursache der verminderter Sulphydrylaktivität im carcinomatösen Serum Anhaltspunkte erbracht. Im Serum Krebskranker findet sich nämlich ein peptidspaltendes Enzym besonderer Art⁸), das im normalen Serum gar nicht oder doch nicht in nachweisbaren Mengen auftritt. Das Enzym scheint der Gruppe der Carboxypeptidasen anzugehören, unterscheidet sich aber von den bis jetzt beschriebenen Carboxypeptidasen tierischer Herkunft durch das Aktivitäts- p_{H} -Optimum, das wir bei $p_{\text{H}} = 7,0$ finden. Eine der Wirkungen, mit denen das Enzym nachgewiesen werden kann, ist die Spaltung von oxydiertem Glutathion. Es erscheint so möglich, daß die Wirkung dieses Enzyms im Serum Geschwulstkranker beiträgt zur Herabsetzung der Sulphydrylaktivität z. B. gegenüber Methylglyoxalase; denn Glutathion ist für dieses Enzym ein spezifischer Aktivator.

Tabelle 3.
Spaltbarkeit von oxydiertem Glutathion durch Serum.

Klinischer Befund	Spaltung (24 h) in $\text{cm}^3 \text{n}_{\text{H}}$
Ohne Befund	0,00
Rippenfraktur	0,00
Gallenstein	0,20
Uteruscarcinom	0,50
Lungencarcinom	0,40
Lungencarcinom	0,60
Magencarcinom	0,40
Pankreascarcinom	0,40
Carcinom des Eierstocks	0,60
Struma maligna	0,50

Aufbauend auf den beschriebenen Ergebnissen hat R. Brdicka⁷) in Zusammenarbeit mit unserem Institut den Versuch unternommen, die Sulphydrylaktivität normaler und carcinomatöser Seren mit Hilfe der polarographischen Meßmethode nach J. Hey-

⁶) Zufolge einer gemeinsam mit A. Purr ausgeführten Untersuchung.

⁷) Nature 189, 330, 1020 [1937]; Acta Int. Vereinigung f. Krebsbekämpfung 8, 13 [1938].

rovsky⁸) zu bestimmen. Cystein- bzw. cystinhaltige Eiweißkörper zeigen ähnlich den beiden schwefelhaltigen Aminosäuren selbst bei der Reduktion an der tropfenden Quecksilberkathode des Polarographen in Gegenwart von Cobaltiamminsalz eine Doppelstufe auf der Stromspannungskurve infolge einer katalytischen Wirkung der Sulphydrylgruppe⁹). Die Menge des vorhandenen bzw. des aus disulfidischen Gruppen gebildeten Sulphydryls ergibt sich nach dem

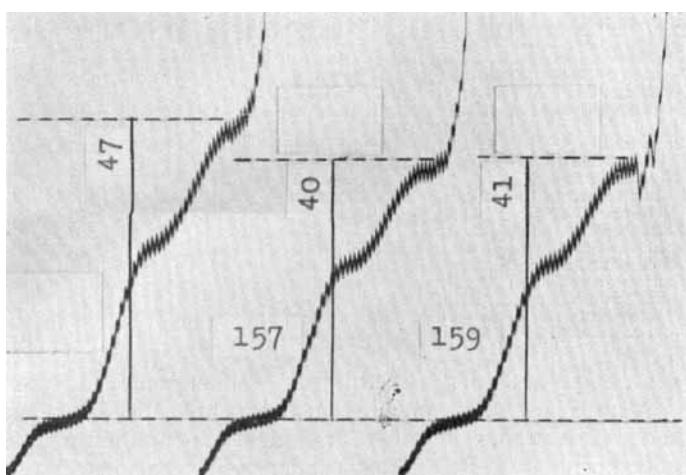


Abb. 3. Polarographische Stufe bei normalen und carcinomatösen Seren.

157: Jungentumor; 159: Struma maligna;
ohne Bezeichnung: normal.

bekannten Prinzip der polarographischen Analyse aus der Höhe der polarographischen Stufe; die Analyse in Gegenwart von Jodacetat erlaubt ferner zwischen Sulphydryl- und Disulfidgruppen zu unterscheiden, da nur die ersteren durch Jodacetat ausgeschaltet werden. Entsprechend den Befunden über eine verschiedene Sulphydrylaktivität gegenüber Enzymen zeigen nun carcinomatöse im Vergleich zu normalen Seren auch im Polarographen eine herabgesetzte Sulphydrylaktivität, wie aus der Erniedrigung der charakteristischen polarographischen Stufe hervorgeht. Dieser Effekt tritt besonders deutlich in Erscheinung, wenn zuvor eine gelinde Denaturierung der Serumeiweißstoffe vorgenommen wird, durch Erhitzen, durch Einwirkung von verd. Alkali oder durch teilweisen Abbau mittels Pepsin. Normale Seren zeigen dagegen, untereinander verglichen, stets einen nahezu übereinstimmenden und konstanten polarographischen Effekt.

Die polarographische Analyse vieler Hunderte von Seren von Gesunden, von Geschwulstkranken und von Patienten mit den verschiedenartigsten anderen Krankheiten hat ergeben, daß sich mit dieser Methode ein sehr hoher Prozentsatz der carcinomatösen und sarkomatösen Erkrankungen erkennen läßt. Fehldiagnosen bei Vorhandensein einer bösartigen Geschwulst ergaben sich fast nur bei sog. Plattenepithelcarcinomen (z. B. von Haut, Kehlkopf, Ohr), vor allem in deren Anfangsstadien; andererseits fand man bei vielen starker entzündlichen und bei fieberhaften Erkrankungen häufig eine carcinompositive Reaktion, ohne daß der klinische Befund dem entsprochen hätte.

Eine erste Verschärfung der Spezifität der polarographischen Analyse erreichten wir mit der Verwendung von enteiweißtem statt des ursprünglichen Serums. Es ergab sich die wichtige Feststellung, daß nach der Abtrennung der hochmolekularen Eiweißstoffe mit Sulfo-

salicylsäure normale und carcinomatöse Seren nunmehr in umgekehrtem Sinne sich unterscheiden lassen, daß bei der polarographischen Analyse die carcinomatösen Seren durch eine gegenüber der Norm beträchtlich erhöhte polarographische Stufe ausgezeichnet sind. Dieses Verhalten veranschaulichen die Abb. 4 bis 7, welche 2 Serien von Analysen, jeweils vor und nach der Enteiweißung, wiedergeben.

Die Einführung der Enteiweißung vor der Vornahme der Analyse im Polarographen bedeutet, wie wir gefunden haben, einen Fortschritt für die Treffsicherheit der Diagnose. Unter mehr als 500 histologisch sicher festgestellten Carcinomfällen der verschiedensten Art und verschiedener Stadien der Entwicklung ließen sich mit dieser Methode durchschnittlich 95 Prozent erkennen; bei den noch verbliebenen negativen Fehldiagnosen handelte es sich wiederum in der Hauptsache um Fälle von Plattenepithelcarcinom. Die Zahl der positiven Fehldiagnosen andererseits war gegenüber der mit dem ursprünglichen Verfahren, ohne Vornahme der Enteiweißung, erhaltenen erheblich eingeschränkt; sie beschränkte sich im wesentlichen auf stark entzündliche Fälle und auf gewisse Fälle von Gallenerkrankungen, Cholecystitis und Cholelithiasis. Die ausführlichere Mitteilung unserer Befunde, die mit der Angabe der experimentellen Einzelheiten an anderer Stelle erfolgt, wird belegen, daß das Verfahren schon in dieser Form eine Anzahl häufiger vorkommender Krebsgeschwülste, so des Magens und der Gebärmutter, mit besonders großer Sicher-

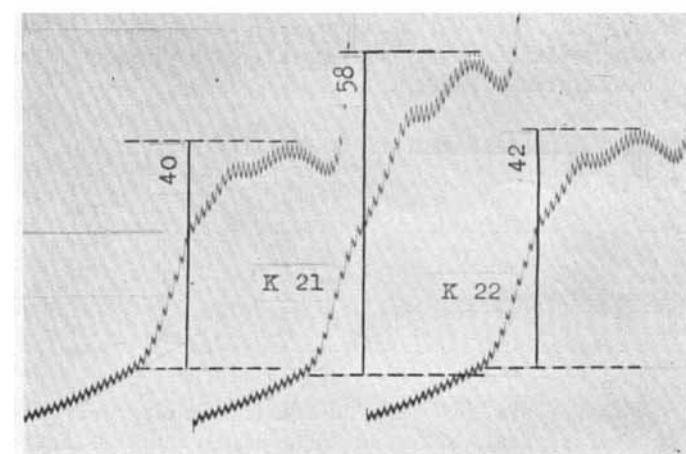
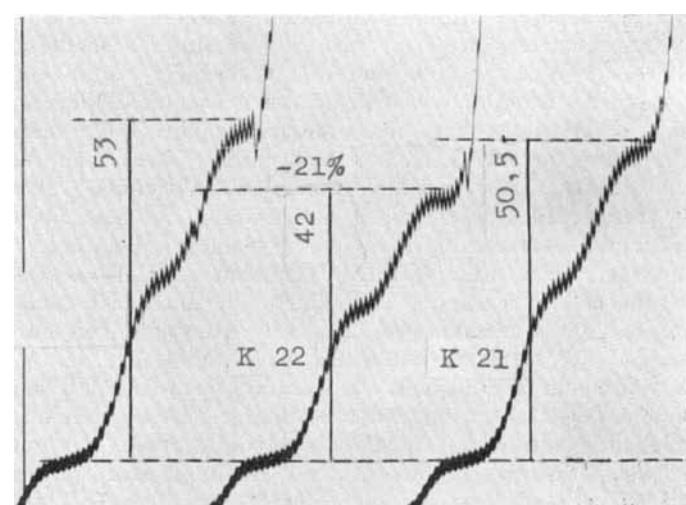


Abb. 4 u. 5.
Polarographische Analyse vor und nach der Enteiweißung.
K 21: Carcinom der Harnröhre; K 22: Abortus;
Ohne Bezeichnung: normal.

(Berichtigung während der Korrektur: In Abb. 4 sind die Zahlen 21 und 22 zu vertauschen; die Angabe -21% ist zu streichen).

⁸) Polarographie, Physikal. Methoden d. analyt. Chemie, W. Böttger, II. Teil, Leipzig 1936; vgl. auch „Physikalische Methoden im chemischen Laboratorium“, Winkel, „Polarographie“, diese Zeitschr. 50, 18 [1937].

⁹) R. Brdička, Biochem. Z. 272, 104 [1934].

heit zu erkennen erlaubt, und daß es damit auch eine Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Wucherungen, z. B. der Magenschleimhaut, gestattet.

Natürlich ist das Urteil über die Richtigkeit der polarographischen Diagnose in vielen der untersuchten, klinisch zweifelhaften Fälle noch beschränkt durch die Unmöglichkeit einer sofortigen Entscheidung, sofern sich diese erst aus dem weiteren Verlauf der Erkrankung ergibt. Die Statistik über die Treffsicherheit einer jeden diagnostischen Methode wird dadurch beeinträchtigt, und sie ist auch für die polarographische Methode am günstigsten und sichersten, wenn es sich um Fälle der chirurgischen Kliniken handelt, deren Diagnose sich auf die histologische Analyse der Geschwulst als Kontrolle stützen kann¹⁰⁾. Auch muß die Prüfung des Verfahrens an einem umfangreicherem und vielseitigeren klinischen Material als dem bis jetzt zur Verfügung stehenden erst lehren, inwieweit und in welchen Fällen die polarographische Analyse die diagnostisch besonders wichtigen frühen Stadien der Carcinomentwicklung anzuzeigen gestattet. Immerhin hat der Vergleich mit anderen bisher beschriebenen diagnostischen Methoden, der vorgenommen wurde¹⁰⁾, ergeben, daß die polarographische Analyse als die einfachste und spezifischste von ihnen anzusehen ist¹¹⁾.

Dem Chemiker stellt sich die Frage nach der Natur des Stoffes, der für die charakteristische Erhöhung der polarographischen Stufe im Serum bei Krebs verantwortlich

¹⁰⁾ Vgl. die Ergebnisse der Prüfung des Verfahrens an der Chirurgischen Klinik der Universität Gießen durch *H. Grießmann, K. Köhler und W. Söhnle*, Der Chirurg, im Druck.

¹¹⁾ Vgl. dazu F. Bergh, O. M. Henriques u. J. Schouboe, Nature 141, 751 [1938].

ist. Einige erste Anhaltspunkte hierfür ergeben die Versuche zur präparativen Reinigung unter der Kontrolle des polarographischen Effekts. Es hat sich gezeigt, daß die Substanz durch Kollodiummembran nicht dialysiert, also nicht niedermolekular ist. Nach der Dialyse des enteiweißten Serums, durch die die Sulfosalicylsäure entfernt wird, läßt sich durch fraktionierte Fällung mit Alkohol eine erhebliche Anreicherung in den Fällungen bei niedrigerer Alkoholkonzentration, bis zu 66% Alkohol, erreichen; diese enthalten den gesamten Zuwachs an polarographisch wirksamer Substanz in den Carcinomseren. Man findet diese Fraktion frei von Schwefel, während bei höherer Alkoholkonzentration die schwefelhaltigen Eiweißabbauprodukte gefällt werden. Die zuvor naheliegende Annahme¹²⁾, daß die Steigerung der polarographischen Stufe in den carcinomatösen Seren nach der Enteiweißung auf einen vermehrten Gehalt an schwefelhaltigen Eiweißabbauprodukten zurückzuführen sei, wird dadurch entkräftet. Die Fraktion, in der wir den Zuwachs an aktiver Substanz in den Carcinomseren gewinnen, zeigt vielmehr die Zusammensetzung und die Eigenschaften eines Mucoids. Dies geht z. B. aus dem Stickstoff- und aus dem Glucosamingehalt hervor. Auch findet man für Mucoide, wie das Ovomucoid, bei der Messung im Polarographen eine Doppelstufe im nämlichen Bereich der Stromspannungskurve wie für die Seren. Ob die im Carcinomserum vermehrte polarographisch aktive Substanz wirklich zu den Mucoiden gehört, werden weitere Untersuchungen zu zeigen haben. Unsere bisherigen Erfahrungen deuten jedenfalls darauf hin, daß ihr Auftreten bei Carcinom als die Folgerscheinung des Bestehens einer bösartigen Geschwulst im Organismus, nicht als mit ihrer Ursache verknüpft anzusehen ist; wir haben zahlreiche Fälle beobachtet,

Die Fraktionierung des enteiweißten Serums mit Alkohol hat ferner eine erweiterte Aussage zur Spezifität des Auftretens polarographisch aktiver Substanz bei Carcinom erlaubt; sie gestattet nämlich eine Unterscheidung der auf echten carcinomatösen und der auf entzündlichen Vorgängen im Organismus beruhenden, die Diagnose noch störenden Verinehrung der aktiven Substanz. In Fällen, in denen eine Erhöhung der polarographischen Stufe im Serum durch größere entzündliche Prozesse hervorgerufen wird, findet man nach der Fraktionierung mit Alkohol den Zuwachs an Aktivität in den Fällungen bei höherer Alkoholkonzentration, zwischen 66 und 80% Alkohol, welche durch ihren Schwefelgehalt ausgezeichnet sind. Die Erhöhung der polarographischen Stufe mag also in solchen Fällen auf einer Verniehrung schwefelhaltiger Eiweißabbauprodukte beruhen. Bei Carcinom findet man dagegen den Zuwachs an polarographisch aktiver Substanz in der schwefelfreien und kohlenhydratreichen, schwerlöslichen Fraktion. So ist zu hoffen, daß die ferne Reinigung und Kennzeichnung der aktiven Substanz dazu beitragen wird, auch die Treffsicherheit der Diagnose weiter zu verbessern.

Abb. 6 u. 7.

Abb. 6 u. 7. Polarographische Analyse vor und nach der Enteiweißung.

170: Lungentumor, Metastasen; 171: Cholezystopathie; 172: Hyperthyreose;
173: Gastritis; 174: Apoplexie.

[A. 35.]

¹²⁾ Vgl. *R. Brdička*, l. c.