

# Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse und anderer Tumorarten.

## IV. Mitteilung.

Von

**Emil Abderhalden** und **Ludwig Pincussohn.**

Mit 13 Kurvenzeichnungen im Text.

(Aus dem physiologischen Institute der tierärztlichen Hochschule, Berlin.)

(Der Redaktion zugegangen am 10. März 1910.)

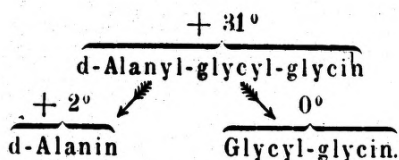
Wir haben wiederholt darauf hingewiesen, daß die optisch aktiven Polypeptide nicht nur zu quantitativen Versuchen mit Fermenten brauchbar sind, sondern vor allem auch zu qualitativen Untersuchungen zur Unterscheidung von Fermenten verschiedener Zellarten. Wie in der III. Mitteilung ausgeführt worden ist, ist es geglückt, festzustellen, daß in manchen Fällen Tumorzellen Seidenpepton in anderer Weise abbauen als die entsprechenden Fermente normaler Zellen. Den gleichen Befund haben wir nun wiederholt bei peptolytischen Fermenten erhoben, die aus Carcinomen von Menschen gewonnen waren. Wie die mitgeteilten Kurven zeigen, sind schon bei der Verwendung von Peptonen Unterschiede bemerkbar. Wir haben zum Vergleich Hefepreßsaft gleichzeitig auf das gleiche Pepton unter den gleichen Bedingungen einwirken lassen. Sehr deutlich und übersichtlich werden die Resultate, wenn an Stelle der ihrer Struktur nach unbekanntem Peptone synthetisch dargestellte Polypeptide verwendet werden. Hier kann man, wie schon mehrfach an dieser Stelle ausgeführt worden ist, aus der Drehungsänderung ganz genau erkennen, über welche Stufen der Abbau erfolgt.

Wir verwendeten zu unseren Versuchen d-Alanyl-glycyl-glycin. Soweit unsere Kenntnisse reichen, wird dieses Tri-

peptid von peptolytischen Fermenten normaler Gewebe so abgebaut, daß d-Alanin frei wird und Glycyl-glycin entsteht. Der weitere Abbau dieses letzteren läßt sich optisch nicht verfolgen, weil das Dipeptid sowohl als dessen Bausteine optisch inaktiv sind. Hefepreßsaft bewirkt, wie die beigegebenen Kurven deutlich demonstrieren, den gleichen Abbau. Das Drehungsvermögen sinkt beständig ab.

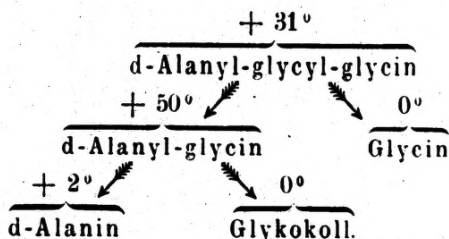
Bei Verwendung von aus Krebsgewebe gewonnenem Preßsaft beobachteten wir wiederholt ein ganz anderes Verhalten. Das Drehungsvermögen stieg zunächst kontinuierlich an, um dann später wieder abzufallen. Diese Erscheinung spricht dafür, daß der Abbau des Tripeptids so erfolgt ist, daß zunächst Glykokoll frei wurde und d-Alanyl-glycin entstand.

Wir haben in dem einen Fall (Fermente normaler Gewebe):



Diese Art der Spaltung kommt durch ein fortwährendes Sinken des Drehungsvermögens zum Ausdruck.

Im zweiten Fall (Carinomgewebe) verläuft die Spaltung wie folgt:



Diese Art des Abbaus bedingt zunächst ein Ansteigen des Drehungsvermögens, und dann erst folgt mit der weiteren Zerlegung des entstandenen Dipeptids, d-Alanyl-glycin, ein Absinken des Drehungsvermögens.

Der Befund eines atypischen Abbaus von Peptonen und Polypeptiden war kein konstanter. Wir sind zurzeit nicht in der Lage, festzustellen, aus welchen Gründen der eine Tumor sich gegenüber bestimmten Polypeptiden gleich verhält wie

normales Gewebe und ein anderer Tumor unter ganz gleichen Versuchsbedingungen einen andersartigen Abbau veranlaßt. Wesentlich ist, daß ein und derselbe Tumor stets das gleiche Verhalten zeigte. d. h. wir erhielten auch bei Verwendung verschiedener Konzentrationen desselben Tumorsekrets stets den gleichen Abbau.

Unser Befund scheint uns einen Anhaltspunkt dafür zu geben, daß der Stoffwechsel der Carcinomzelle, in vielen Fällen wenigstens, ein andersartiger ist als derjenige normaler Zellen. Die Fermente sind vorläufig neben bestimmten Stoffwechselprodukten die einzigen Stoffe, welche uns einen Einblick in die in der Zelle selbst vor sich gehenden Prozesse ermöglichen. Die Art der Fermente gestattet wiederum einen Rückschluß auf den Aufbau der Zelle, denn die von ihr erzeugten Stoffe sind in letzter Linie abhängig von der Struktur ihrer Bausteine. Wir hoffen, einen Weg gefunden zu haben, der uns einen Einblick in die besondere Art des Stoffwechsels bestimmter Zellarten ermöglicht. Wir denken dabei vor allem auch an die Zellfermente der verschiedenartigen niederen Lebewesen und speziell der Bakterien. Es ist wohl denkbar, daß sich für bestimmte Arten ein ganz bestimmter Abbau bestimmter Proteine, Peptone und Polypeptide feststellen läßt, so daß unsere Methode auch diagnostische Bedeutung erlangen könnte.

#### Experimenteller Teil.

Die zu den einzelnen Versuchen verwendeten Tumoren wurden stets ganz frisch verwendet. Sie wurden zerkleinert und durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung möglichst von Blut befreit. Dann wurden die Zellen in üblicher Weise durch Zerreiben mit Quarzsand zertrümmert und die Masse dann mit Kieselgur vermengt. Der aus dem gebildeten, plastischen Kuchen ausgepreßte Saft (bis 300 Atmosphären) wurde durch eine Chamberland-Kerze filtriert und dann nach erfolgter Autolyse sofort verwendet. Der Hefepreßsaft wurde in der üblichen Weise dargestellt. Die Versuche 1—3 sind im Jahre 1908 angestellt worden und die übrigen im Wintersemester 1909/10.

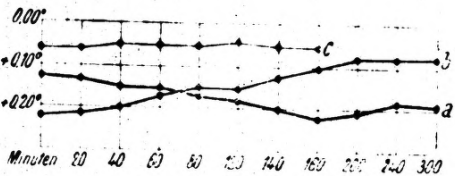
Versuch I und II zeigen deutlich das oben geschilderte Verhalten. Der Hefepreßsaft bewirkte in beiden Fällen einen andersartigen Abbau als der Preßsaft aus Carcinomgewebe. Bei Versuch III ist das nicht der Fall.

### Versuch I: Carcinom der Mamma (Adenocarcinom).

a) 0,5 ccm Preßsaft (gewonnen aus dem Tumor),  
 0,5 „ (1/100-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,  
 5,5 „ physiol. Kochsalzlösung.

b) 0,5 ccm Hefepreßsaft,  
 0,5 „ (1/100-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,  
 5,5 „ physiol. Kochsalzlösung.

c) 0,5 ccm Tumorpreßsaft,  
 6,0 „ physiol. Kochsalz-  
 lösung.

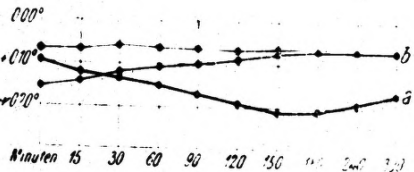


### Versuch II: Carcinom der Mamma (Adenocarcinom).

a) 0,5 ccm Preßsaft (gewonnen aus dem Tumor),  
 0,5 „ (1/100-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,  
 5,5 „ physiol. Kochsalzlösung.

b) 0,5 ccm Hefepreßsaft,  
 0,5 „ (1/100-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin  
 5,5 „ physiol. Kochsalzlösung.

c) 0,5 ccm Tumorpreßsaft ohne  
 Zusatz,  
 6,0 „ physiol. Kochsalz-  
 lösung.



### Versuch III: Lebercarcinom (Adenocarcinom).

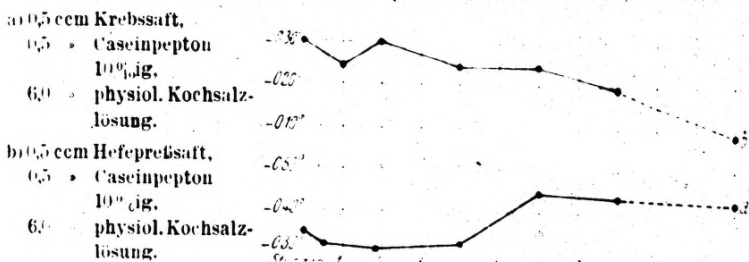
a) 0,5 ccm Preßsaft (Tumor),  
 0,5 „ (1/100-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,  
 5,5 „ physiol. Kochsalzlösung.

b) 0,5 ccm Hefepreßsaft,  
 0,5 „ Tripeptidlösung,  
 5,5 „ physiol. Kochsalzlösung



Versuch IV, 1 und 2, zeigt, daß Caseinpepton und Seidenpepton von Preßsaft aus Hefe und Carcinom annähernd gleichartig abgebaut wurden.

**Versuch IV: Lebercarcinom (Virchow-Krankenhaus, 12. VI. 09).**



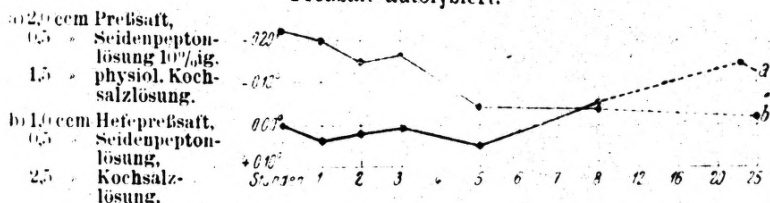
**Lebercarcinom.**



Versuch V, 1 und 2, zeigt ein etwas anderes Verhalten, indem hier die beiden Abbaukurven sich weniger ähnlich sehen, als bei Versuch IV.

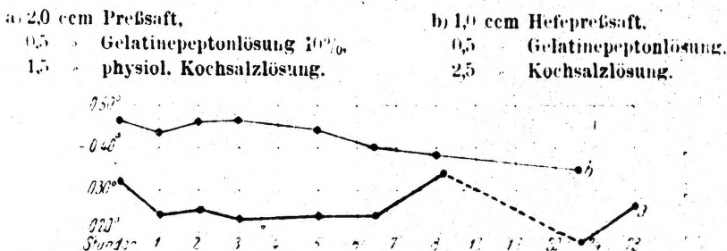
**Versuch V: Lebercarcinom (Virchow-Krankenhaus, 6. XII. 09)**

**Preßsaft autolysiert.**



**Lebercarcinom (Virchow-Krankenhaus, 6. XII. 09).**

**Preßsaft autolysiert (12 Stunden im Brutschrank unter Toluol).**



Die Versuche VI, 1—4, ergeben, daß in allen Fällen der Krebspreßsaft anders abbaute als der Preßsaft aus Hefe. Analog verhielt sich Versuch VII, 1 und 2.

Versuch VI: Carcinom (Cancer) des Netzes, Metastase eines Magenkrebses. 12. II. 10. Krankenhaus am Friedrichshain.

#### Autolysierter Saft.

a) 0,5 ccm Krebssaft,

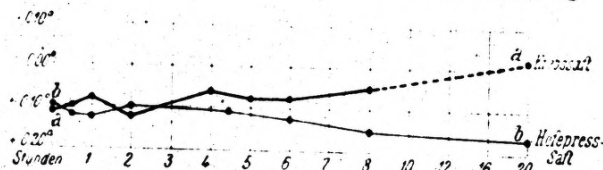
0,5 Seidenpeptonlösung 10%ig,

5,5 Kochsalzlösung.

b) 0,5 ccm Hefepreßsaft,

0,5 Seidenpeptonlösung 10%ig,

5,5 Kochsalzlösung.



#### Carcinom des Netzes.

a) 0,5 ccm Preßsaft (gewonnen durch nochmaliges Auspressen mit NaCl-Lösungszusatz,

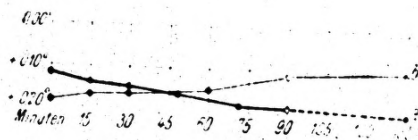
0,5 (1/1000-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,

5,5 Kochsalzlösung.

b) 0,5 ccm Hefepreßsaft,

0,5 (1/1000-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,

5,5 Kochsalzlösung.



#### Carcinom des Netzes.

a) 0,5 ccm Krebssaft,

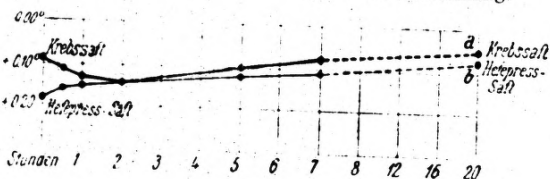
0,5 (1/1000-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,

6,5 Kochsalzlösung.

b) 0,5 ccm Hefepreßsaft,

0,5 (1/1000-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,

6,5 Kochsalzlösung.



#### Carcinom des Netzes.

a) 0,5 ccm Krebssaft,

0,5 (1/1000-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,

3,0 Kochsalzlösung.

b) 0,5 ccm Hefepreßsaft,

0,5 (1/1000-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,

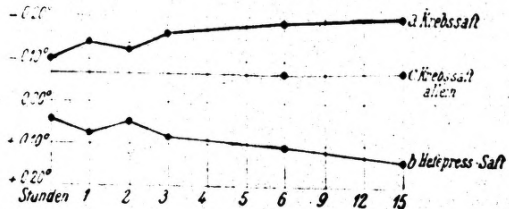
3,0 Kochsalzlösung.



Versuch VII: Lebercarcinom (Virchow-Krankenhaus 28. II. 10). Preßsaft  
15 Stunden im Brutschrank autolytisiert.

a) 1,0 ccm Krebsstoff,  
0,5 „ Seidenpeptonlösung 10%ig,  
2,5 „ Kochsalzlösung.

b) 1,0 ccm Hefepreßsaft,  
0,5 „ Seidenpeptonlösung 10%ig,  
2,5 „ Kochsalzlösung.

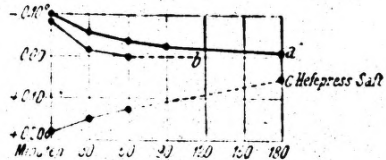


Lebercarcinom.

a) 1,0 ccm Krebsstoff,  
0,5 „ (1/1000-Mol.) d-Alanyl-glycyl-  
glycin,  
6,0 „ Kochsalzlösung.

b) 1,0 ccm Krebsstoff (gewonnen durch nochmaliges  
Auspressen mit Kochsalzlösung),  
0,5 „ (1/1000-Mol.) d-Alanyl-glycyl-glycin,  
6,0 „ Kochsalzlösung.

c) 1,0 ccm Hefepreßsaft,  
0,5 „ (1/1000-Mol.) d-Alanyl-glycyl-  
glycin,  
6,0 „ Kochsalzlösung.



Die zu den Versuchen IV, V und VII verwendeten Carcinome verdanken wir der großen Liebeshwürdigkeit von Herrn Geh. Rat Prof. Dr. v. Hansemann. Im ersten Fall handelte es sich um ein Uteruscarcinom, das in die Harnblase hineingewuchert war. Metastasen in Leber, Peritoneum, Lunge, Pleuren, Lymphdrüsen. Weiches, stark anaplastisches Carcinom, stellenweise mit Andeutung von Zylinderform. Zur Untersuchung gelangte Lebermetastase.

Zu Versuch V diente die Lebermetastase eines Magen-carcinoms. Metastasen in Leber und Lymphdrüsen. Eigentümliches Carcinoma solidum mit sehr großen Alveolen, die mit Krebszellen von polymorpher Gestalt ausgefüllt sind.

Zu Versuch VII wurde auch eine Lebermetastase verwendet. Oesophaguscarcinom. Metastasen in Leber, Lunge und Lymphdrüsen. Kleinalveoläres, polymorphzelliges Carcinom mit starken Degenerationserscheinungen an den Zellen.

Von den übrigen Geschwülsten besitzen wir leider keine genaueren Beschreibungen.

Die Mittel zur Durchführung der mitgeteilten Versuche verdanken wir dem Krebskomitee, Berlin. Es ist uns eine angenehme Pflicht, diesem Komitee auch an dieser Stelle unseren herzlichsten Dank aussprechen zu dürfen.