

Zeitschrift:	Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche
Herausgeber:	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
Band:	10 (1954)
Heft:	3-4
Artikel:	Therapie der neoplastischen Blutkrankheiten
Autor:	Heilmeyer, L.
DOI:	https://doi.org/10.5169/seals-307175

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Wissenschaftliche Sitzung von 26. Juni 1954 in Solothurn

D. K.: 616,155

Therapie der neoplastischen Blutkrankheiten

Von L. Heilmeyer, Freiburg i. B.

Während bis zum Jahre 1946 für die Behandlung der neoplastischen Blutkrankheiten nur die Röntgenbestrahlung, eventuell unterstützt durch eine rein empirisch als nützlich gefundene Arsenkur zur Verfügung stand, hat sich das Bild der Therapie durch zwei grundsätzliche neue Methoden wesentlich gewandelt, nämlich 1. durch die Einführung der Cytostatica und 2. durch die Anwendung der Radioisotopen. Während letztere als strahlende Agentien sich prinzipiell nicht wesentlich von den Röntgenstrahlen unterscheiden, sondern lediglich durch die andere Anbringungsart von der bisher üblichen Röntgentherapie verschieden sind, handelt es sich bei den Cytostatica um chemisch wirkende Stoffe, die jedoch in ihrem Angriffspunkt an der Zelle weitgehende Ähnlichkeit mit dem Effekt kurzwelliger Strahlung zeigen. Diese Ähnlichkeit geht bereits aus einer relativ oberflächlichen Betrachtung der biologischen Wirkungen hervor, die Tab. 1 (nach einer Zusammenstellung von *Boyland*) zeigt. Auch die vor allem von botanischer Seite (*Oehlkens, Marquardt*) näher studierten Wirkungen auf den Mitoseablauf (Abb. 1) zeigen nächste Verwandtschaft mit der Strahlenwirkung, so daß man diese chemischen Gifte auf Grund ihres ähnlichen Wirkungsmechanismus auch als radio-mimetische Gifte bezeichnet hat (*Boyland*).

Das Charakteristische dieser Wirkung liegt darin, daß diese Gifte nur dann eine Wirkung auf die Zelle entfalten, wenn die Zelle zur Teilung kommt, daß aber die ruhende Zelle von der Gift- oder Strahlenwirkung selbst bis zu hohen Konzentrationen nicht geschädigt wird. Die Wirkung liegt bei den sogenannten Ruhekerngiften in einer Phase vor Einsetzen der Teilung, in welcher eine lebhafte Synthese von Nucleinsäuren eintritt, so daß der eigentliche Angriffspunkt in einer Störung der Nucleinsäuresynthese zu suchen ist. Diese Tatsache läßt sich auch dadurch beweisen, daß Seeigeleier in den ersten Stadien der Furchung auch durch hohe Konzentrationen cytostatischer Stoffe nicht angegriffen werden, weil, wie *Hoff-Jorgensen* gezeigt hat, bis zur Bildung der 16-Furchung noch keine echte synthetische Leistung auftritt. Erst von diesem Stadium an tritt eine Nucleinsäuresynthese auf. Gibt man in dieser Phase cyto-

Tabelle 1
Gemeinsame Wirkung von Röntgenstrahlen und Cytostatica

Chemisch:

1. Fragmentierung und Denaturierung von Nucleoproteiden.
2. Lockerung oder Sprengung der P-Pentose-Bindung in Nucleinsäuren.

Im Organismus:

1. Hemmung des Wachstums von Tumoren, schnell proliferierenden Gewebes oder des Gesamtorganismus.
2. Erzeugung von Krebs an der Angriffsstelle.
3. Chromosomenschädigungen.
4. Auslösung von Mutationen.
5. Langsame Tötung; bei der Obduktion zeigen sich ähnliche Schädigungen.
6. Erzeugung von Erythem und Entzündung.
7. Zerstörung von Viren.
8. Agranulocytose.
9. Verzögerung der Blutgerinnung, wahrscheinlich durch Störung der Thrombo-poeze.
10. Örtliches Ergrauen des Haares.
11. Unterbindung der Entwicklung von Immunität durch Verhinderung der Bildung von Antikörpern bei Verabreichung eines Antigens.
12. Ausschaltung von Sulfhydrylenzymen.
13. Blasenbildung auf der Haut.
14. Erzeugung von Übelkeit und Erbrechen (wie bei der Strahlenkrankheit).
15. Schädigung der Darmschleimhäute.
16. Erzeugung fötaler Abnormalitäten.
17. Erzeugung einer negativen Stickstoffbilanz.

statische Substanzen zu, so kommt es zu einer Störung der weiteren Teilung, und die entstehenden Larven zeigen schwerste Mißbildungen. Damit übereinstimmend, konnten auch wir selbst bei Ratten durch hohe TEM-Gaben, welche die therapeutisch wirksamen Konzentrationen um ein Vielfaches übertrafen, an den ruhenden Geweben, wie Leber, Nieren, Parotis und anderen ruhenden Parenchymen, keinerlei histologisch erkennbare Schädigungen nachweisen, während die proliferierenden Gewebe wie Lymphdrüsen, Knochenmark, Hoden, schwerste Schäden zeigten (Abb. 2-6).

Aus diesen Versuchen und Überlegungen geht klar hervor, daß es sich bei den cytostatischen Stoffen um allgemeine Proliferationsgifte handelt, die überall da angreifen, wo eine lebhafte Zellteilung vor sich geht. Diese fundamentale Erkenntnis liefert das Verständnis dafür, daß gerade die Neoplasien des Blutes ein besonders günstiges Feld dieser Therapie darstellen, während die große Masse der übrigen Tumoren, besonders die Karzinome, dadurch kaum beeinflußbar sind. Der Grund liegt darin, daß die Proliferationsintensität des Karzinoms meist weit hinter der Proliferationsintensität normaler Gewebe, wie des Knochenmarks oder der Hoden, zurücksteht, so daß die für die Wachstumshemmung eines Karzinoms notwendigen Dosen so hoch gewählt werden müßten, daß

das Knochenmark vorher längst erliegen müßte. Dagegen weisen die Leukämien so extreme Wachstumsintensitäten auf, daß hier eine extreme Sensibilität für die Wirkung der Cytostatika gegeben ist. Abb. 7 mag diese Verhältnisse illustrieren. Diese Überlegungen gelten selbstverständlich nur so lange, als wir keine cytostatischen Stoffe haben, welche auf bestimmte Gewebe eine spezifisch selektive Wirkung ausüben. Das Ziel der künftigen Forschung muß sich dieser Möglichkeit selektiver Wirkung zuwenden, denn dann erst können wir in der Behandlung der Tumoren weiterkommen. Vorerst stehen uns leider nur weitgehend nicht-selektiv wirkende allgemeine Proliferationsgifte zur Verfügung. Das hat zur Folge, daß wir auch bei der klinischen Anwendung mit Nebenwirkungen auf alle normalen, stärker proliferierenden Gewebe rechnen

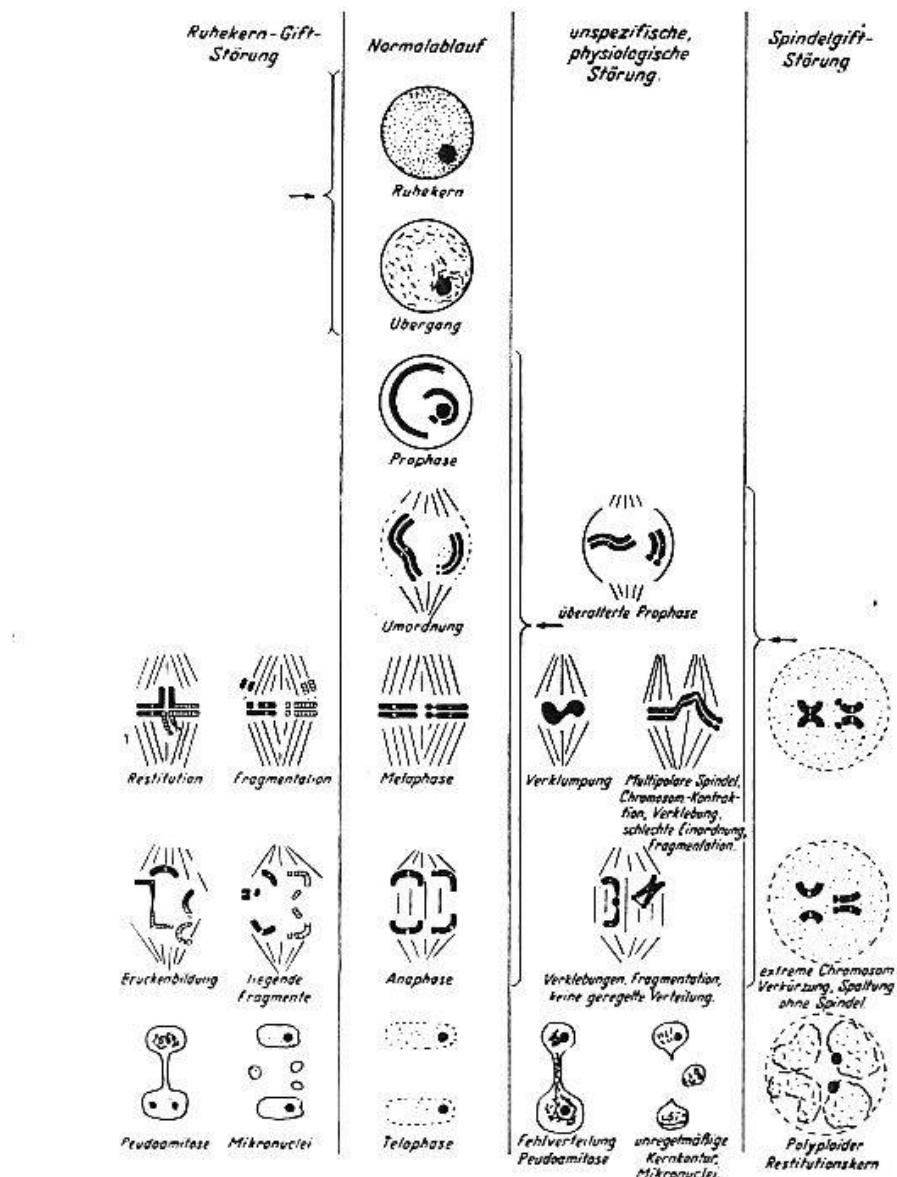


Abb. 1. Schema des Normalablaufs der Mitose und der 3 Störungstypen. Klammer und Pfeile: Stadien der hauptsächlichsten Einwirkung der den betreffenden Störungstyp auslösenden Agentien (nach Marquardt).

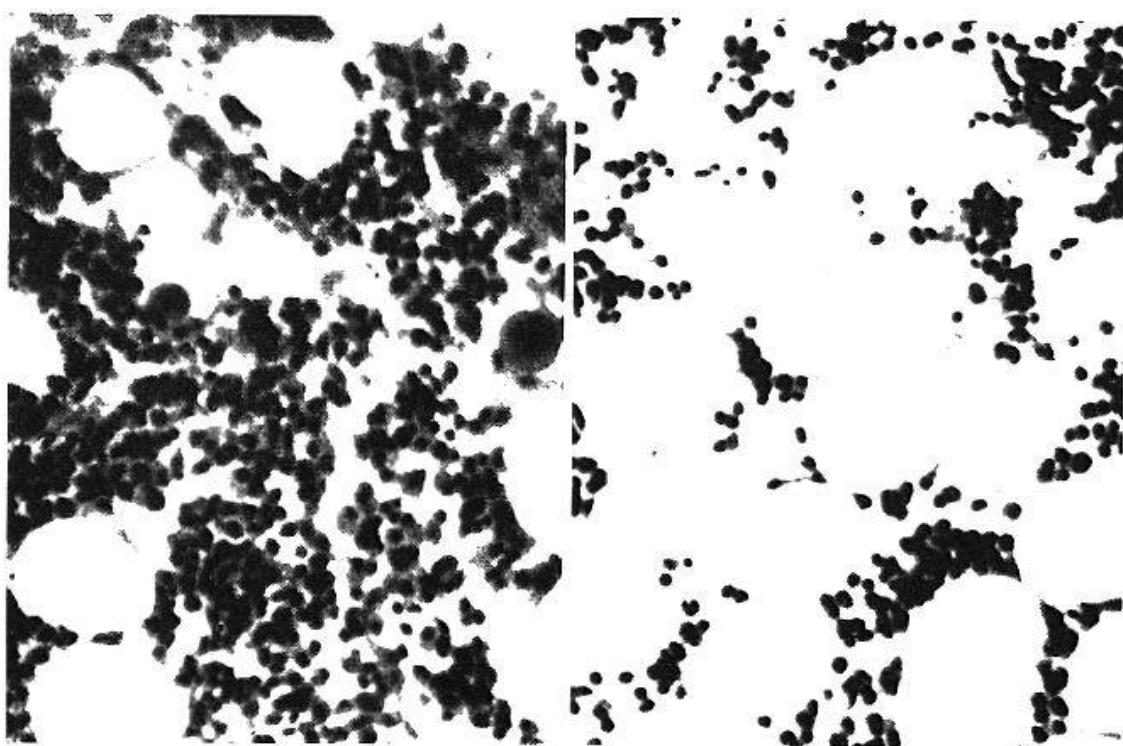


Abb. 2. Menschliches Knochenmark links vor, rechts nach N-Lost.

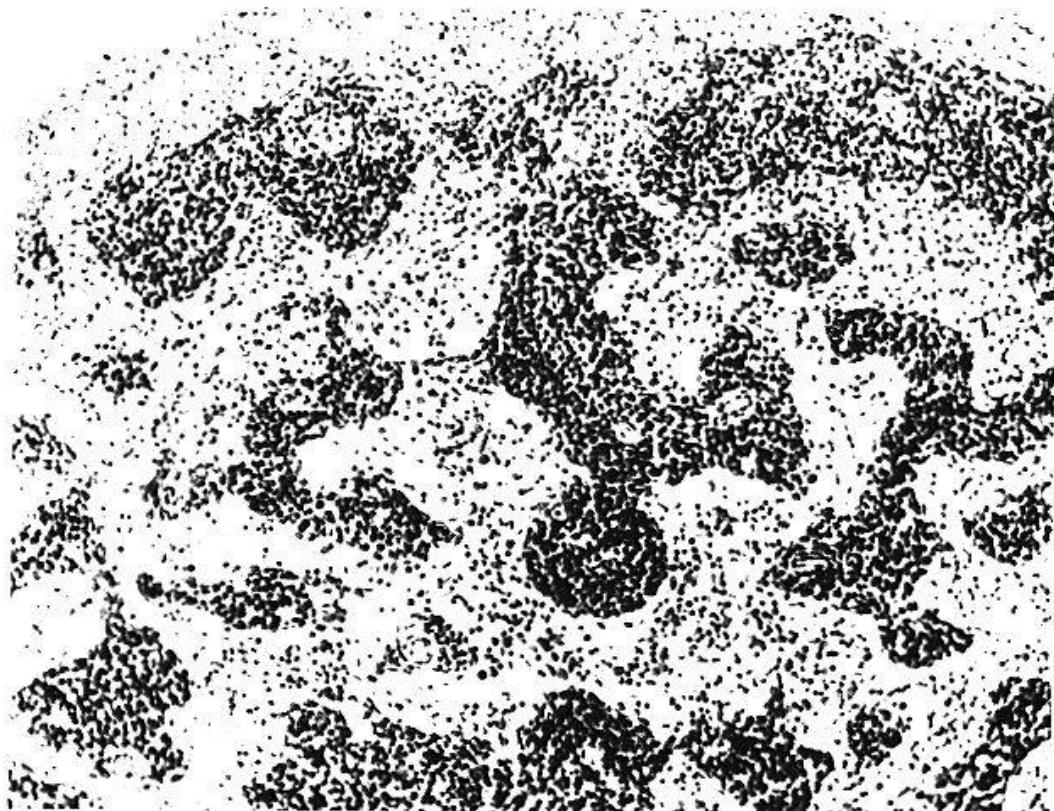


Abb. 3. Rattenlymphdrüsen nach Triäthylenmelamin.

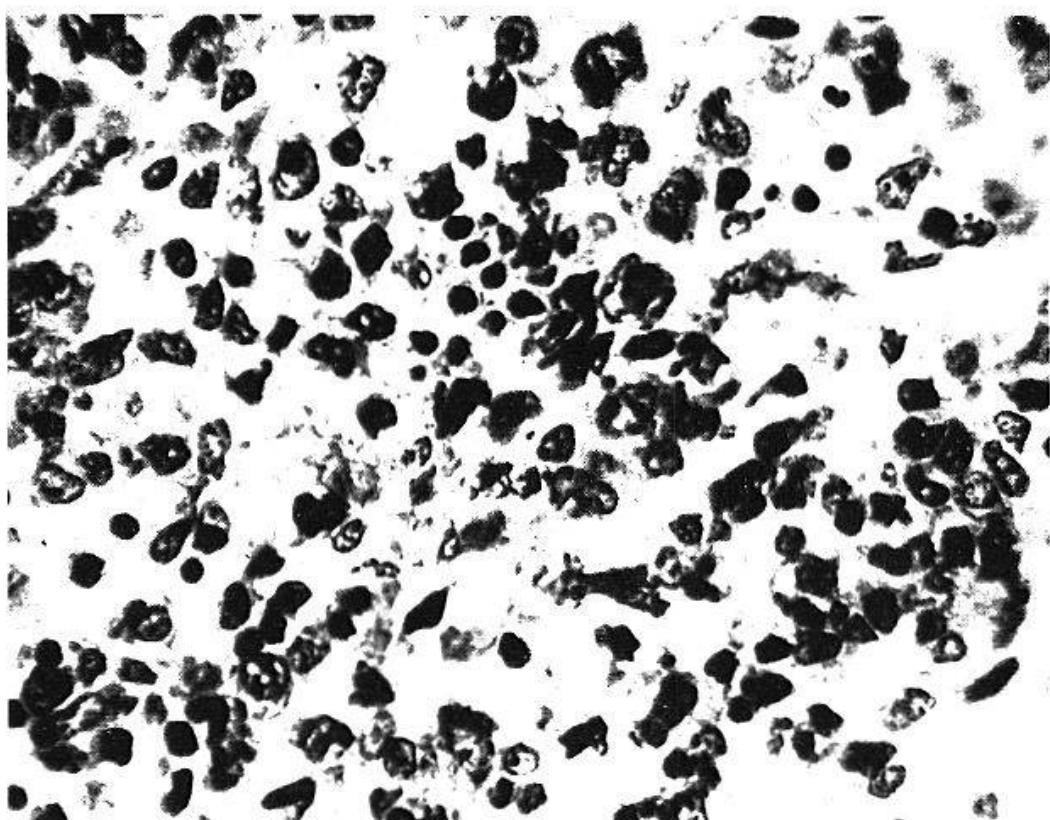


Abb. 4. Rattenlymphdrüse nach Triäthylenmelamin. Man beachte die Pyknosen bei den proliferierenden lymphatischen Zellen und die unversehrten Kerne der ruhenden Reticulumzellen.

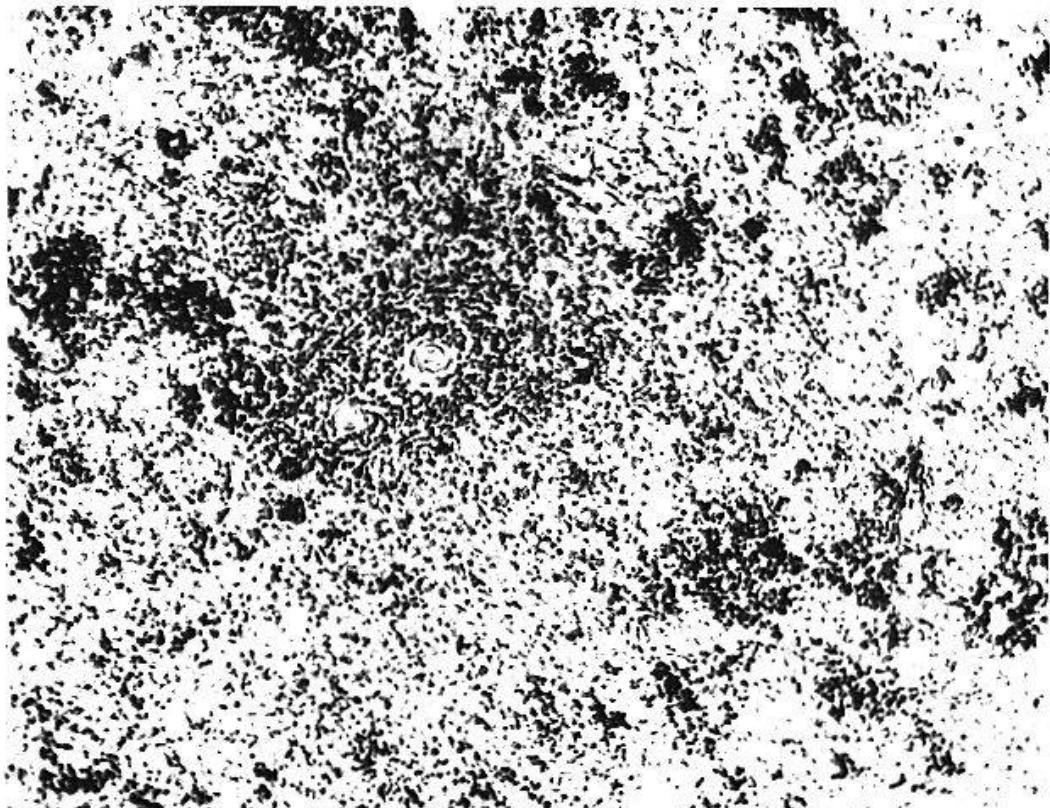


Abb. 5. Rattenmilz nach Triäthylenmelamin. Die Pulpa erscheint wie ausgewaschen. Das Malpighische Körperchen in der Mitte sehr reduziert.

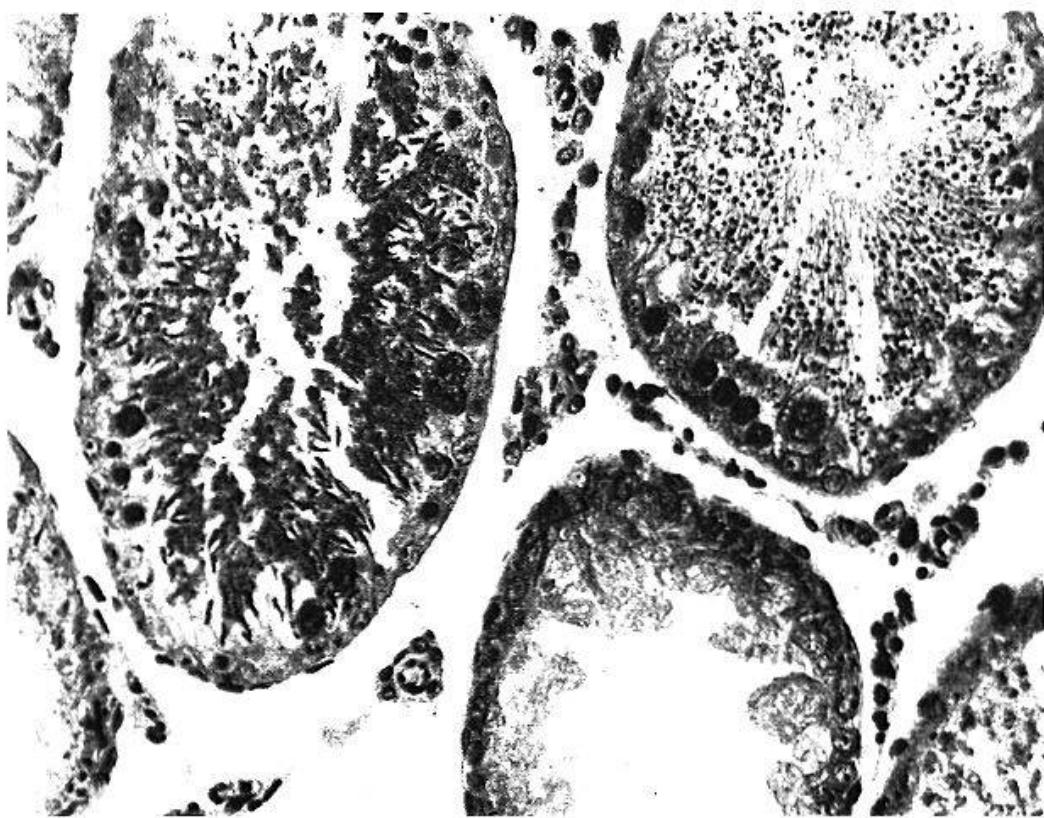


Abb. 6. Rattenhoden. Spermiogenese in den meisten Kanälchen aufs schwerste geschädigt.

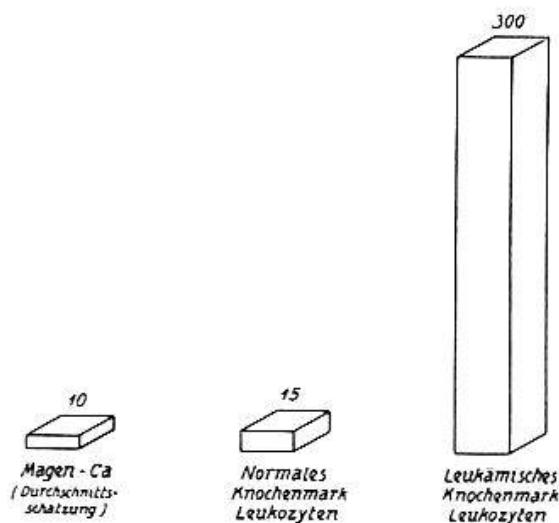


Abb. 7. Zellbildung in cm^3 im Monat.

müssen. Der therapierende Arzt muß diese Nebenwirkungen auf das normale Knochenmark, auf die Generationsorgane, auf Haut (Nägel, Haare) und Schleimhäute kennen, wenn er nicht grobe Fehler zum Schaden seiner Patienten machen will.

Diese Gesetzmäßigkeiten gelten naturgemäß auch für die *Radioisotopen*. Für die Behandlung der Blutkrankheiten kommen hier vor

allem Radiophosphor, P^{32} und Radiogold (Au^{198}) in Frage. Auch hierbei handelt es sich keineswegs um spezifisch selektiv wirkende Gifte. Der Radiophosphor wird vielmehr in alle Nucleinsäuren, die neu synthetisiert werden, eingebaut. Auch er ist also ein allgemeines Proliferationsgift. Nur die enorme Proliferationssteigerung bei den Wucherungen des erythroblastischen oder leukoblastischen Gewebes bedingt einen gesteigerten Einbau in diese Zellen und eine besondere Sensibilität dieser Gewebe. Daher kommt es, daß bei Wucherung des erythroblastischen Gewebes bevorzugt dieses, bei Wucherung lymphatischen Gewebes aber vorzugsweise jenes therapeutisch angegangen werden kann. Untersucht man die Verteilung des P^{32} bei normalen und leukämischen Mäusen, so erkennt man den viel stärkeren Einbau in die leukämischen Gewebe (Abb. 8). Neben der direkten Strahlenwirkung des P^{32} kommt vielleicht dem Zerfall in Schwefel und damit in ein Atom, das völlig fremd in dem Nucleinsäureverband liegt und diesen dadurch zum Zerbrechen bringt, eine wesentliche Rolle zu. Das radioaktive Gold dagegen wird besonders in

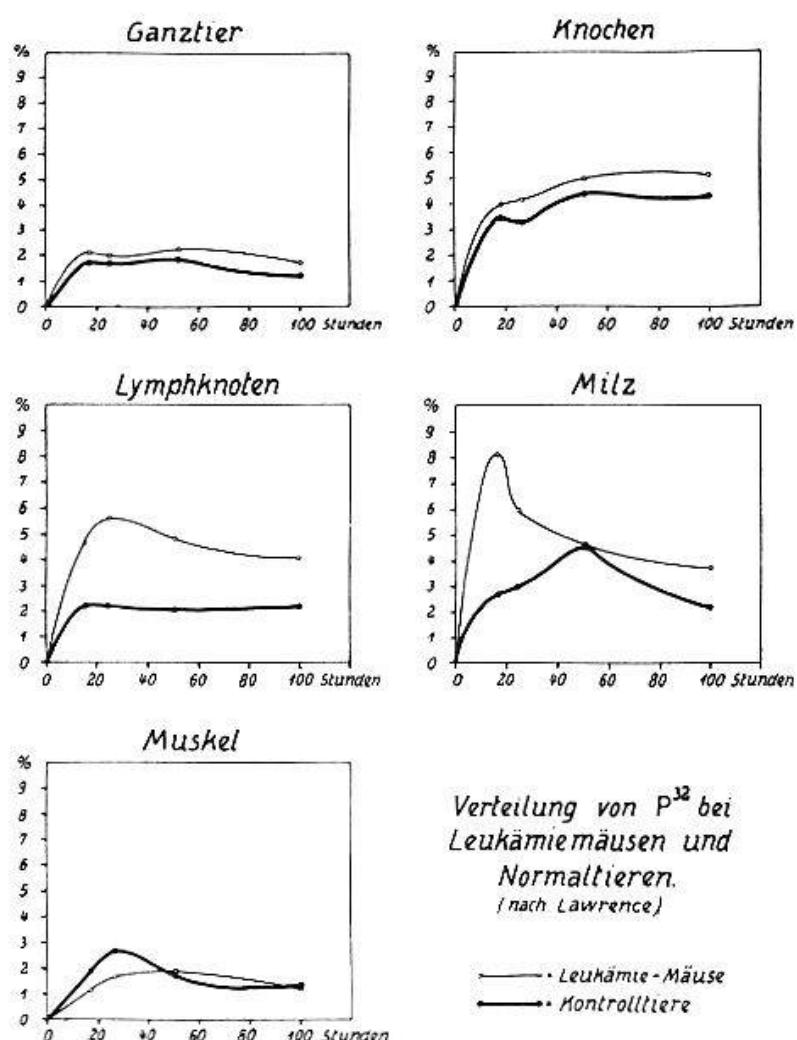


Abb. 8.

Tabelle 2
Einteilung der klinisch wichtigsten Cytostatica

I. Teilungsgifte:

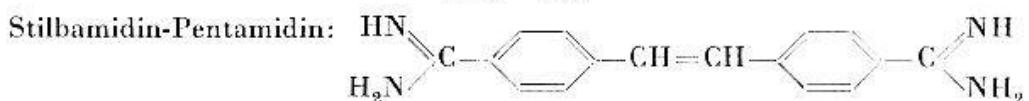
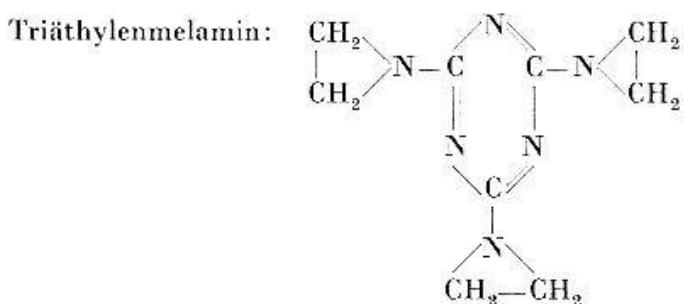
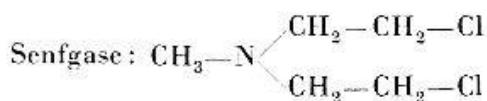
a) mit Hemmung des Mitoseablaufs:

Colchicin (mit Hemmung in der Metaphase)

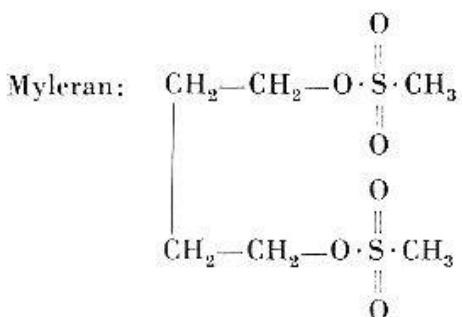
b) Ruhekerngifte:

Arsenverbindungen

Urethane: ($\text{H}_2\text{NCOO-C}_2\text{H}_5$)



Stilbene



Aktinomycin

II. Antiwuchsstoffe:

Folsäureantagonisten: Aminopterin

Mercaptopurin

III. Hormone (nur auf bestimmte hormonabhängige Tumoren):

Keimdrüsenhormone,

ACTH und Cortison

Cholin

IV. Radioaktive Stoffe:

P^{32} , J^{131} , As^{76} , Au^{198}

das Reticulum von Leber und Milz eingebaut und lässt das Knochenmark weitgehend frei. Es hat deshalb seinen besonderen Platz in der Behandlung großer Milztumoren.

Wenden wir uns nach diesen mehr theoretischen Überlegungen den praktischen Erfahrungen in der Behandlung der einzelnen neoplastischen Erkrankungen zu. Tab. 2 vermittelt einen Überblick über die heute zur Behandlung der Blutkrankheiten zur Verfügung stehenden Stoffe. Ihre

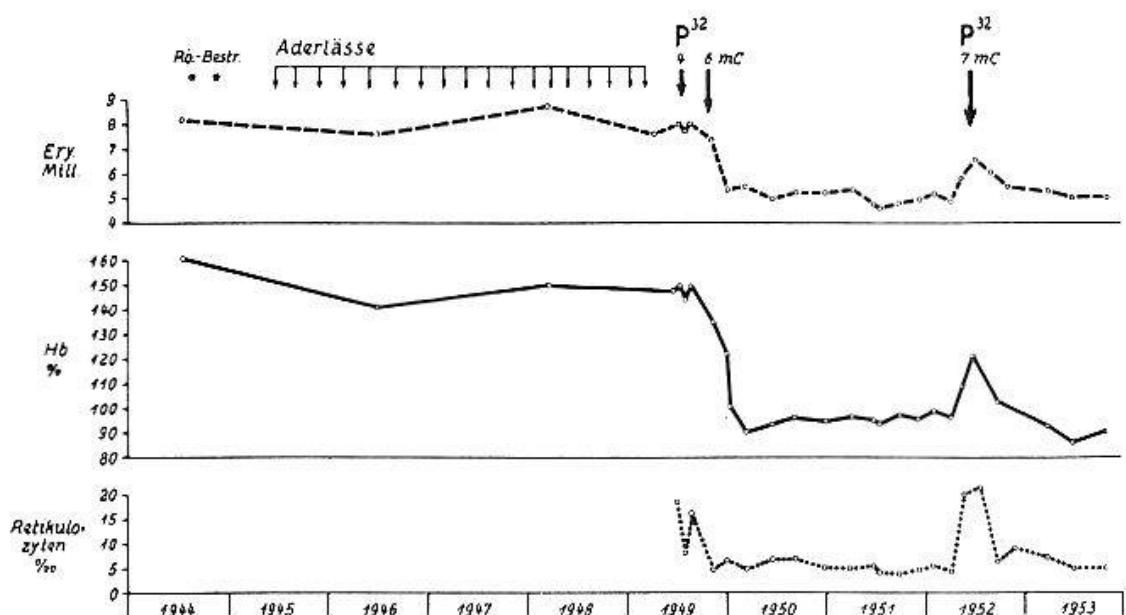


Abb. 9. Beobachtung eines Polycythaemiefalles über 9 Jahre mit verschiedenen Behandlungsmethoden, welche die Überlegenheit der P³²-Behandlung zeigt.

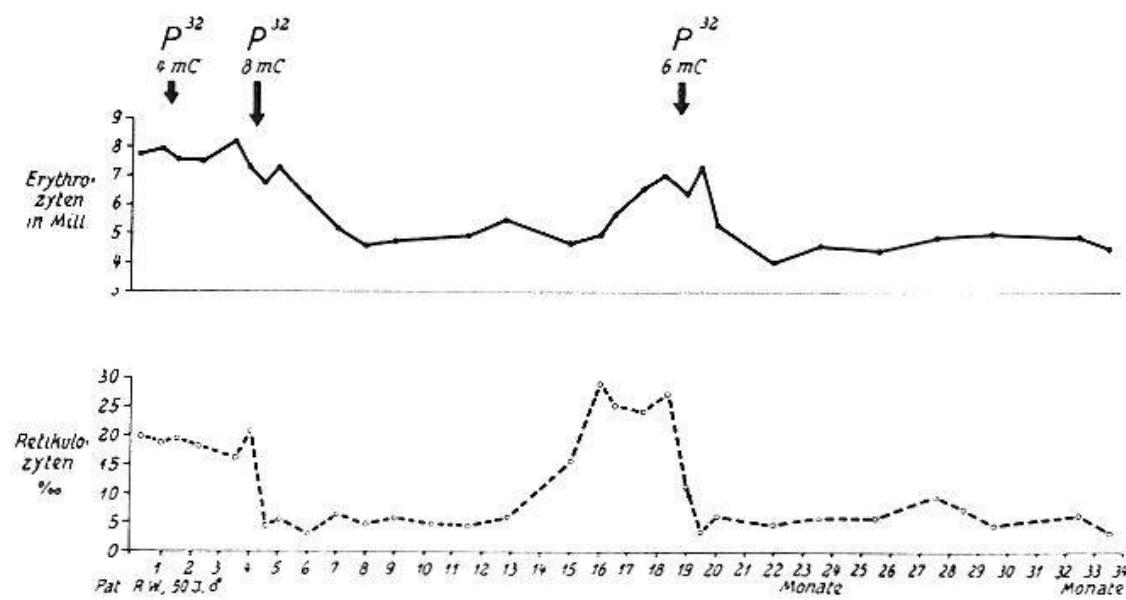


Abb. 10. Mehrfache P³²-Behandlung einer Polycythaemia vera. Man beachte den sofortigen Abfall der Reticulocyten im Gegensatz zum langsamen Abfall der Erythrocyten.

praktische Anwendung darf ich am Beispiel der einzelnen Blutkrankheiten unter Heraushebung des praktisch Wichtigsten erläutern.

Ich beginne mit der Neoplasie des roten Systems, der Polycythaemia rubra vera. Hier hat sich die Therapie mit Radiophosphor (P^{32}) als die Methode der Wahl erwiesen. Die Überlegenheit dieser Methode mag aus Abb. 9 hervorgehen.

Während die frühere Behandlung mit Röntgenstrahlen und Aderlässen nur wenig Einfluß auf das gesamte Krankheitsgeschehen erkennen läßt, tritt nach 10 mC P^{32} eine völlige Normalisierung des Blutbildes ein, die über 2 Jahre anhält. Bei der Dosierung, die viel Erfahrung erfordert, gibt das Verhalten der Reticulocyten gute Anhaltspunkte, während die Wirkung an den Erythrocyten erst nach Wochen sichtbar wird (Abb. 10). Die Wirkung ist absolut sicher. Die Remissionsdauer liegt zwischen einem halben Jahr und 3 Jahren (Abb. 11). Überdosierung

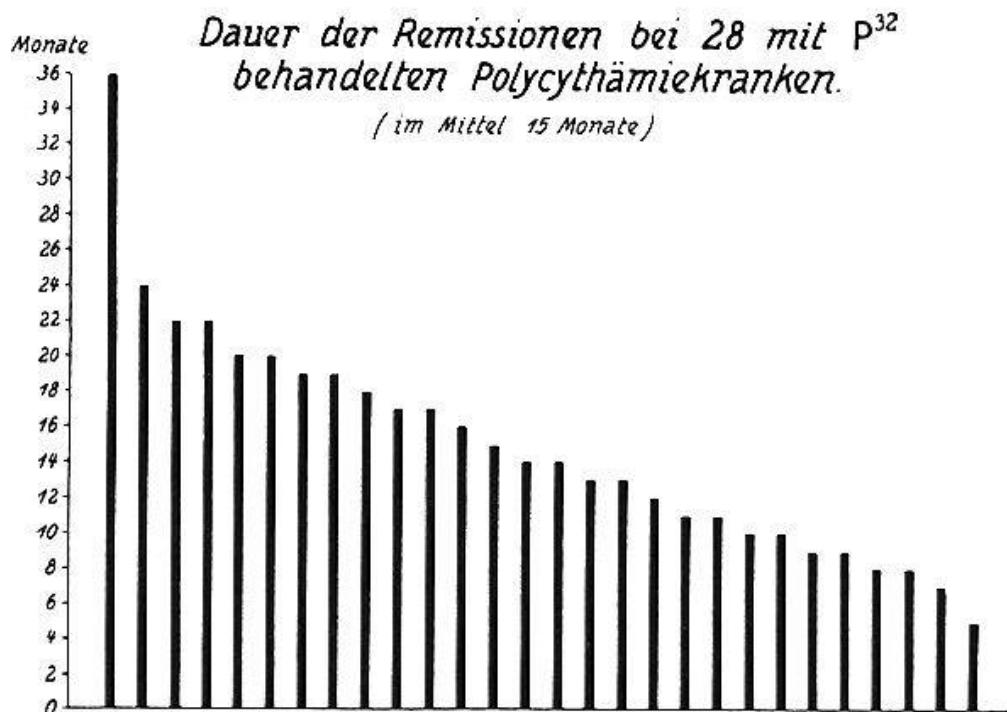


Abb. 11.

kann zu schweren Markplasien, Thrombopenien und damit zur hämorrhagischen Diathese führen. Die senkende Wirkung auf die Thrombocytenzahl ist erwünscht, da dadurch die Gefahr einer Thromboseentstehung, die ja bei der Polycythämie immer gegeben ist, im Gegensatz zur Aderlaßbehandlung wesentlich gemindert wird. Eine im finalen Stadium einsetzende Entartung im Sinne einer Leukämie liegt im Wesen der Erkrankung und ist nicht durch die Isotopenbehandlung hervorgerufen,

wie vergleichende Statistiken von Lawrence ergeben haben. Für die *chronischen Leukosen* hat sich uns die Behandlung mit Triäthylenmelamin, Myleran und Radiogold als absolut überlegen erwiesen. Ich führe an meiner Klinik nurmehr sehr selten Röntgenbestrahlungen von Leukämien durch, die meist viel schlechter vertragen werden als eine sinnvolle cytostatische Therapie. TEM, dessen toxische und knochenmarksschädigende Wirkung durch gleichzeitige Cortisongaben gebessert werden kann, ist das souveräne Mittel für die Behandlung der *lymphatischen Leukämien*. Oft genügen wenige Tabletten zu 5 mg, um eine völlige Rückbildung aller Tumoren und des Blutbildes herbeizuführen (Abb. 12).

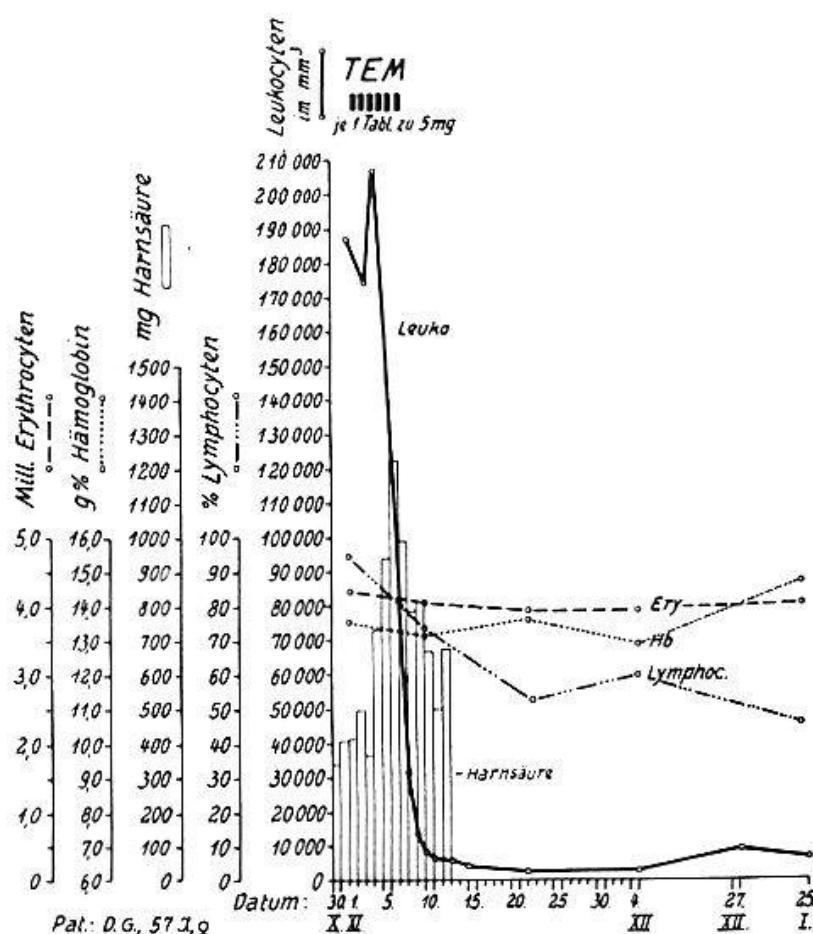


Abb. 12. Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie mit 6×5 mg Triäthylenmelamin.

Aber auch bei chronischen Myelosen ist TEM höchst wirksam, wie die folgende Statistik (Tab. 3) meiner Klinik zeigt. Auch hier können kleine Cortisongaben zur Entgiftung nützlich sein. TEM ist eines der stärksten Proliferationsgifte, und man muß viel Erfahrung damit haben. Insbesondere möchte ich vor einer Anwendung außerhalb der Klinik dringend warnen. Hier ist das mildere *Myleran* überlegen, das sehr geringe Neben-

Tabelle 3
Statistik über 108 mit Triäthylenmelamin behandelte Leukämiefälle

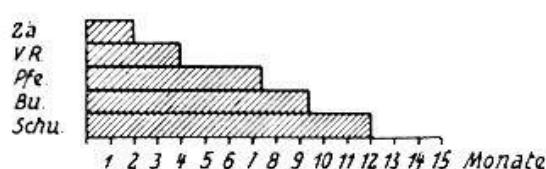
	Zahl der Fälle	Nicht beeinflußt	Teilremissionen	Vollremissionen
Chronisch-myeloische Leukämie	62	11,3 %	7	24,2 %
Chronisch-lymphatische Leukämie	35	11,4 %	4	11,4 %
Akute Myeloblastenleukämie	11	27,3 %	3	63,6 %
Total	108	14	31	61



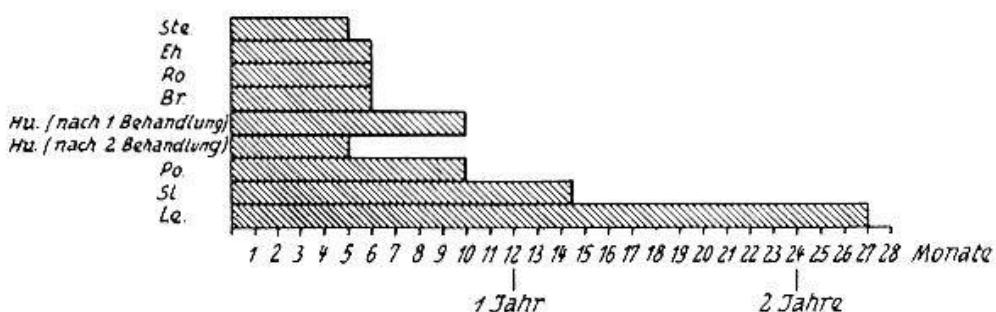
Abb. 13. Rückbildung einer riesigen Leukämiemilz (chronische Myelose) durch Radio-goldbehandlung.

wirkungen zeigt und das ich gerne an Stelle der früheren Arsenbehandlung zur Nachbehandlung in kleinen Dosen von 2–4 mg pro die anwende. Radiogold ist das souveräne Mittel zur Behandlung derjenigen Leukosen, bei denen der Milztumor und die Leberschwellung im Vordergrund stehen, namentlich wenn gleichzeitig die Leukozytenzahlen im peripheren Blut niedrig sind. Das Au¹⁹⁸ schont das Knochenmark weitgehend. Riesige Milzen bilden sich nach einer einmaligen Gabe von 30–40 mC oft rasch zurück (Abb. 13), wobei manchmal eine erstaunliche Erholung des Knochenmarks auch hinsichtlich der roten Blutbildung einsetzt (*Vetter* und *Fellinger*; eigene Beobachtungen). Die Remissionsdauer nach cytostatischer Behandlung ist weniger von der Art des angewandten Mittels als vom Charakter der im Einzelfall vorliegenden Leukose abhängig und schwankt in weiten Grenzen, wie einige Beispiele auf Abb. 14 zeigen. Als neues zur Behandlung chronischer Leukosen brauch-

Chron. lymph. Leukämie



Chron. myel. Leukämie



Remissionsdauer nach TEM-Behandlung

Abb. 14.

bares Cytostaticum ist kürzlich das Desacetylmethylcolchicin (Demeccolin «Ciba») als weitgehend von Nebenwirkungen befreites Colchicinpräparat gefunden worden.

Für die Behandlung der Lymphogranulomatose hat sich mir die Kombination von Stickstofflost mit Cortison als absolut überlegen erwiesen. Röntgenbestrahlung wende ich nur noch zur Nachbehandlung bei noch nicht voll zurückgegangenen Tumoren an. Die cytostatische Behandlung

mit kleinen Dosen Lost von 1–3 mg pro die, abends vor dem Einschlafen mit einer Schlafpille gegeben unter gleichzeitigem Cortisonschutz, vertragen die Patienten ausgezeichnet. Sie bekommen schon während der Behandlung einen viel besseren Appetit, nehmen an Gewicht zu und fühlen sich kräftig. Wird durch das Cortison der toxische Effekt des Stickstofflost beseitigt, so wird die Wirkung auf das lymphatische Ge- webe noch verstärkt. Natürlich ist je nach Lage des Falles die Dosierung der beiden Mittel zu variieren. Durch eine eventuelle Nachbestrahlung wird das Ergebnis noch gebessert und die Remissionsdauer vielleicht verlängert. Eine große Statistik von 130 so behandelten Fällen verglichen mit der reiner Röntgenbestrahlung am Krankengut derselben Freiburger Klinik hat die wesentliche Überlegenheit der neuen kombinierten Be handlung gegenüber der Röntgenbestrahlung ergeben, wie Abb. 15 zeigt. Eine günstige Wirkung besonders auf das Lymphogranulomfieber, aber auch auf das Lymphogranulom selbst hat das Butazolidin, das ich zur Unterstützung öfter gebrauche. Neuerdings haben wir in der Lymphogranulombehandlung noch einen weiteren wirksamen Stoff in Form des von Bayer aufgefundenen Aktinomycins in die Hand bekommen (jetzt unter dem Namen Sanamycin), welches bei frischen Fällen zwar nicht ganz so gut wie Lost, aber mit viel größerer Schonung des Knochen marks wirksam ist. Die anfänglich etwas übertriebenen Hoffnungen auf dieses Mittel haben sich inzwischen gelegt und haben einer nüchternen Beurteilung Raum gegeben. Auch nach Sanamycin treten selbstverständlich dieselben Recidive auf wie nach Stickstofflost, und echte Heilungen sind noch mit keinem Mittel erzielt worden. Abb. 16 zeigt einen typischen Behandlungsfall. Wesentlich ist, daß das Sanamycin eine viel längere Anlaufzeit zur Wirkung braucht. An Nebenwirkungen sind Brennen, Schmerzen und Entzündungen an den Schleimhäuten des oberen Verdauungs- und Respirationstraktes anzuführen, die auf kräftige Vitamin-B-Zufuhr sich bessern lassen. Eine relativ gut zu beeinflussende Neoplasie des Knochenmarks ist das Plasmocytom, für das neben Stilamidin und Pentamidin auch die Oestrostilbene und das zu Unrecht in Verruf gekommene Urethan in Frage kommen, welches in der Hälfte der Fälle ein wirksames Mittel darstellt. Auch hierfür darf ich ein Beispiel zeigen (Abb. 17 und 18). Die Wirkung auf das Plasmocytom läßt sich besonders gut an dem Rückgang der Serumweißveränderungen studieren, die wir in manchen Fällen erreichen können (Abb. 19 und 20). Der oft sehr unangenehme Knochenschmerz verschwindet meist rasch, die Röntgenveränderungen des Skeletts gehen allerdings nicht zurück, ihre Progression wird aber aufgehalten. Im Endstadium der Krankheit versagen leider alle Mittel.

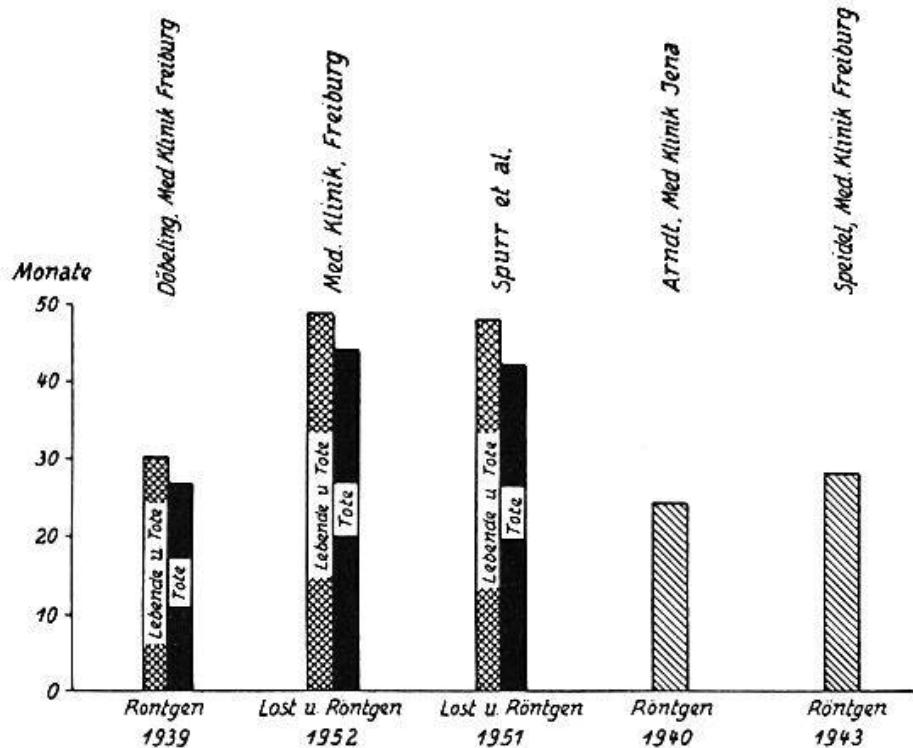


Abb. 15. Statistischer Vergleich der Wirkung der alleinigen Röntgenbestrahlung und der kombinierten Behandlung mit N-Lost und Röntgenstrahlen auf die Überlebensdauer bei Lymphogranulomatose.

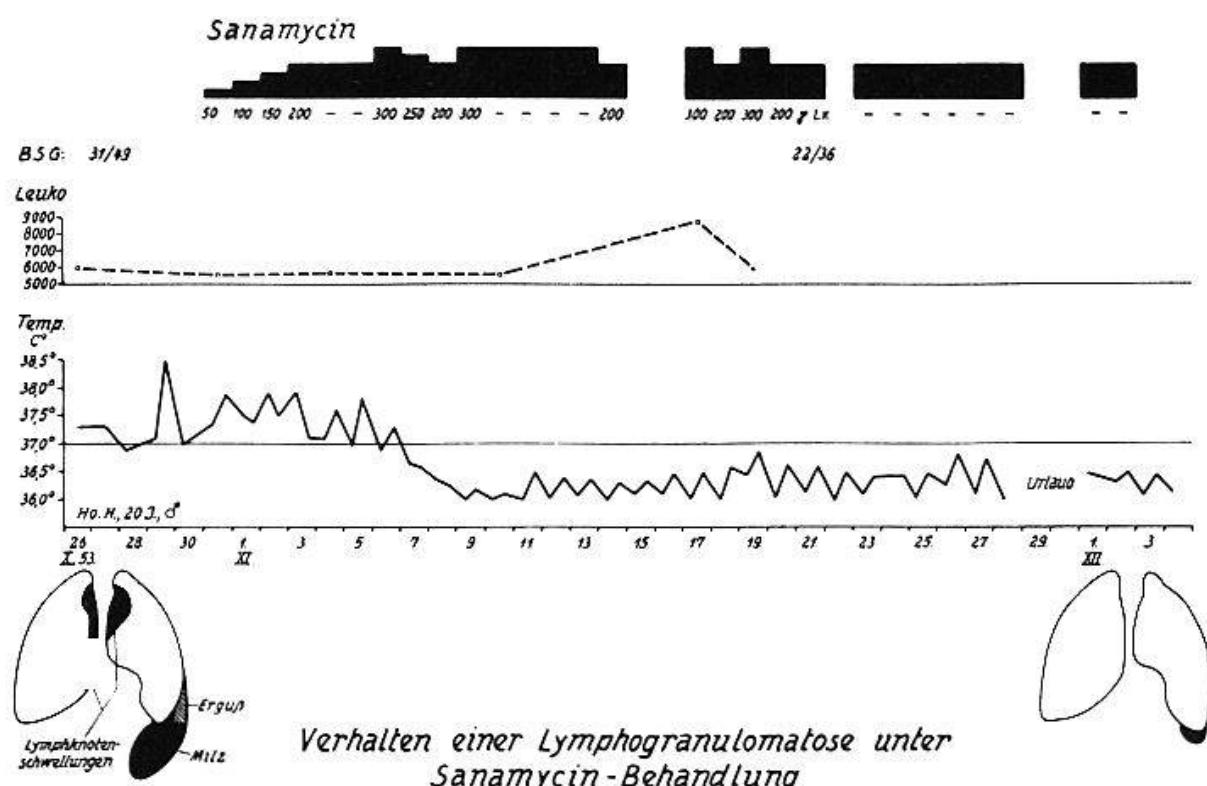


Abb. 16.

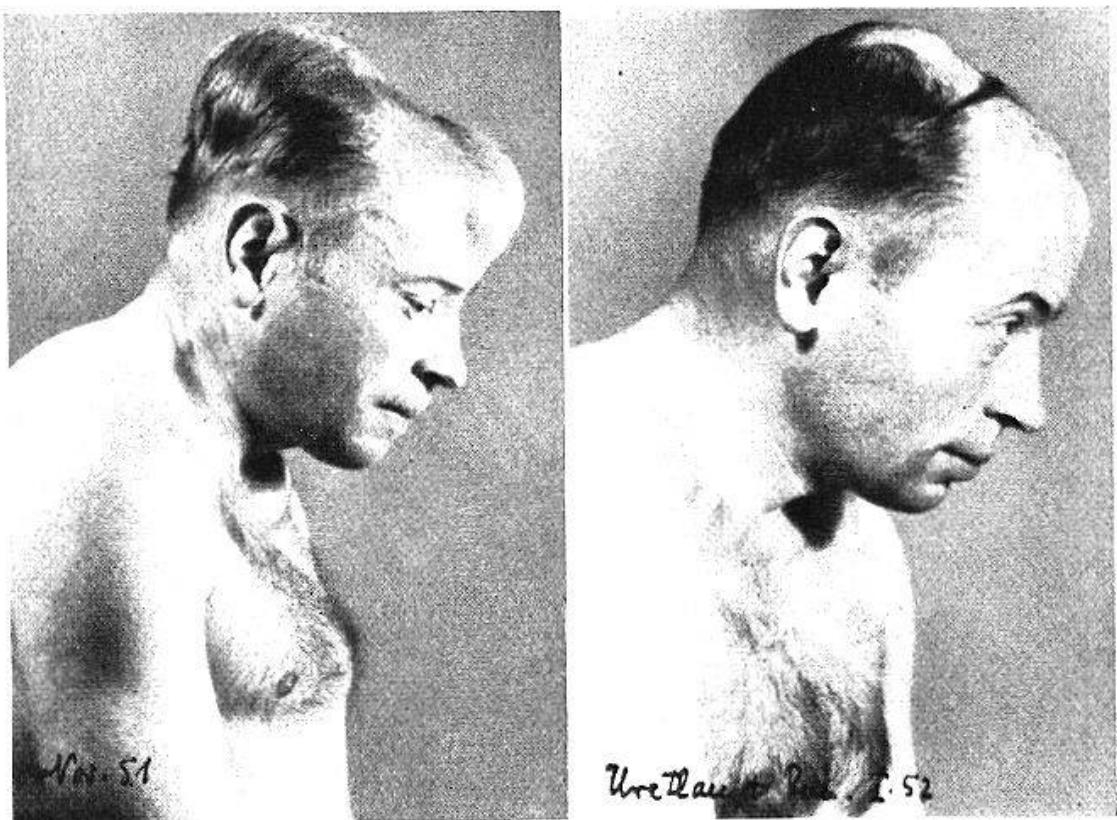


Abb. 17. Rückgang riesiger Plasmocytomgeschwülste unter Urethanbehandlung und Röntgennachbestrahlung.

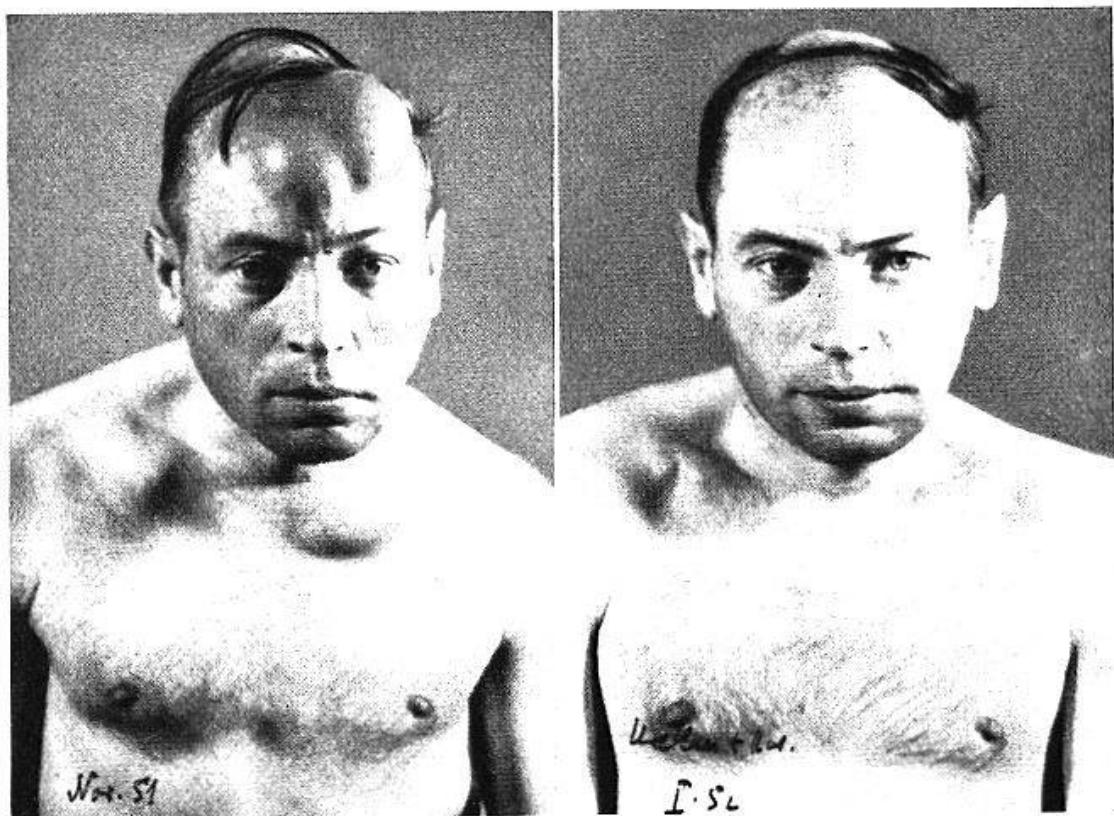
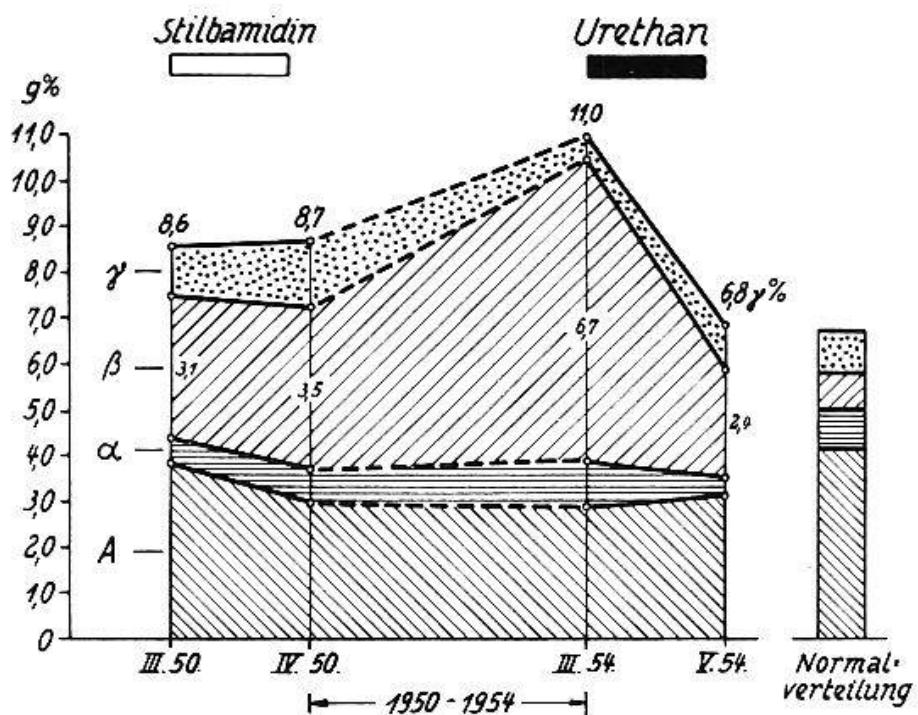
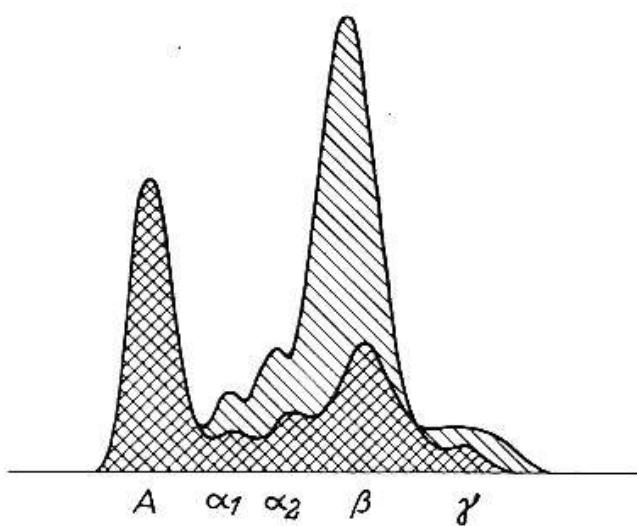


Abb. 18. Gleicher Fall wie Abb. 17.



Sch.E, 42 J., ♀ Diagn.: β -Plasmocytom

Abb. 19. Serumweißveränderungen bei einem Fall von β -Plasmocytom im Laufe der Behandlung mit Stilbamidin und Urethan. Man erkennt die Überlegenheit der Urethanbehandlung.



Veränderung der Bluteiweißwerte bei einem Fall von β -Plasmocytom unter Urethanbehandlung.

- = 24. III.54. vor Urethan.
- = 11. V.54. nach Urethan.

Abb. 20. Elektrophoresediagramme.

Ich habe über die akuten Leukosen, die schwerste Neoplasie, die es überhaupt gibt, nichts gesagt, weil die Erfolge hier besonders problematisch sind. Zwar gelingt es im Kindesalter mit Cortison und Folsäure- oder Purinantagonisten (Aminopterin, Mercaptopurin usw.) vorübergehende Remissionen zu erzielen mit einer maximalen Lebensverlängerung von etwa einem Jahr. Bei Erwachsenen sind die Erfolgsaussichten meist viel schlechter. Nur ganz große Cortisondosen von $\frac{1}{2}$ –1 g täglich vermögen hier die hämorrhagische Diathese und manchmal auch die neoplastische Wucherung vorübergehend zu hemmen. Freude wird man trotzdem nicht lange haben.

Zum Schluß soll eine Übersicht über die Indikationsgebiete der wichtigsten Cytostatica das Gesagte nochmals in anderer Gruppierung ins Gedächtnis zurückrufen (Abb. 21).

						Aktinomycin C
						TEM
						Stilbamidin
						Myleran
						Lest
						Urethan
Retothel- sarkom	Reto- thellose	Lympho- granulo- matose	Lymphatische Leukämie	Myeloische Leukämie	Plasmo- cytom	

Abb. 21. Übersicht über die Indikationsgebiete der einzelnen Cytostatica.

Unsere Therapie gegen die neoplastische Blutkrankheiten ist vorerst nur Stückwerk. Immerhin gelingt es aber, die Lebenserwartung in vielen Fällen zu verlängern und manche Fälle wieder der Arbeitsfähigkeit zuzuführen. Von dem Endziel einer völligen Heilung sind wir allerdings noch weit entfernt. Trotzdem erscheint der beschrittene Weg sehr verheißungsvoll und muß mit aller Energie weiter beschritten werden.

Zusammenfassung

Die Therapie der neoplastischen Blutkrankheiten hat sich durch Einführung der *Cytostatica* und *Radioisotopen* wesentlich gewandelt. Das allgemeine Wirkungsprinzip der sogenannten Ruhekerngifte wird dargestellt. Infolge ihrer allgemeinen proliferationshemmenden Wirkung

zeigen sie ihren stärksten Angriffspunkt an den höchstproliferierenden Geweben. Da die Proliferationsintensität eines Karzinoms meist geringer ist als die des normalen Knochenmarks, sind die Cytostatica zur Behandlung der Karzinome meist unbrauchbar. Dagegen sind sie bei den viel stärker proliferierenden Blutneoplasien sehr gut verwendbar. Dasselbe gilt für den Radiophosphor. Im zweiten Teil wird auf die Praxis der Behandlung der Blutneoplasien eingegangen und die besondere Indikation verschiedenem Cytostatica und Isotopen besprochen.

Résumé

La thérapeutique des affections sanguines à caractère néoplasique a subi une profonde évolution par l'introduction des *cytostatiques et des radio-isotopes* dans l'arsenal thérapeutique. L'auteur expose le principe d'activité des soit-disans toxiques des noyaux au repos: grâce à leur action frénatrice sur la prolifération cellulaire, ils excercent l'action maximum sur les tissus les plus prolifératifs. Mais, comme l'intensité prolifératrice d'un carcinome est en général plus faible que celle de la moelle osseuse, les cytostatiques ne peuvent être utilisés pour traiter un carcinome. Ils sont par contre tout à fait indiqués dans le traitement des affections néoplasiques sanguines, beaucoup plus prolifératrices encore. Ces mêmes remarques s'appliquent à l'utilisation du radiophosphore. — Dans la seconde partie, l'auteur expose le traitement des affections néoplasiques du sang et discute l'indication spéciale des divers cytostatiques et isotopes.

Riassunto

La terapia delle malattie neoplastiche del sangue si è modificata sensibilmente con l'introduzione dei *citostatici* e degli *isotopi radioattivi*. Si illustra il principio generale d'azione dei cosiddetti veleni agenti sul nucleo in stasi. In conseguenza del loro effetto inibitorio generale sulla proliferazione, presentano il loro principale punto d'attacco sui tessuti in più alta attività proliferativa. Poichè l'attività proliferante di un carcinoma è di regola minore di quella del midollo osseo normale, i citostatici per lo più non sono utilizzabili per il trattamento dei carcinomi. Si possono adoperare invece con efficacia contro le neoplasie del sangue, che proliferano molto più intensamente. Lo stesso dicasi per il fosforo radioattivo. Nella seconda parte dello studio si trattano i punti pratici della terapia delle neoplasie ematiche e si discutono le particolari indicazioni dei diversi citostatici ed isotopi.

Summary

The therapy of neoplastic blood diseases has changed considerably since the introduction of *cytostatica* and *radio-isotopes*. The general principle of the action of the so-called «Ruhekerngifte» is given. Owing to their general proliferation-inhibiting action, they show their strongest point of attack upon the most highly proliferating tissues. Since the intensity of proliferation of a carcinoma is usually less than that of normal bone marrow, the cytostatica are mostly unsuitable for the treatment of carcinoma. On the other hand, they are very suitable for more strongly proliferating blood neoplasia. The same is true for radio phosphorus.

In the second part of the paper, the practical side of the treatment of blood neoplasia is discussed and the special indications for the different cytostatica and isotopes are given.

Diskussion:

K. Rohr (Zürich): Anfrage an den Referenten, ob das Radiogold auch günstige Resultate bei anderen Milztumoren zu erzielen vermag, z. B. bei den riesigen Milzen des sogenannten Myelofibrosyndroms, wo weder mit den sogenannten Proliferationsgiften noch mit Röntgentherapie ein Erfolg erreicht wird.

Beim Morbus Hodgkin vertreten wir die Auffassung, daß die Röntgentherapie, solange die Erkrankung lokalisiert ist, auch heute noch die Methode der Wahl darstellt, wobei allerdings besonderer Wert auf eine hohe Dosierung im Sinne der Herdvernichtungsdosen zu legen ist. Der grundlegende Unterschied in der Wirkung gegenüber den Cytostatica besteht darin, daß mit diesen Mitteln das lymphogranulomatöse Gewebe nicht zerstört, sondern nur im Wachstum gehemmt wird. Es gilt dies auch für das neue Mittel Sanamycin; die kombinierte Therapie befürworten wir erst im Stadium der Generalisation, bzw. wenn indirekte Symptome, wie Blutbild und Senkungsreaktion, auf eine Generalisation hinweisen.

A. Zuppinger (Bern): 1. Es ist unbestritten, wie die überzeugenden Ausführungen des Referenten dargelegt haben, ein großer Fortschritt, daß man bei den generalisierten Formen des Lymphogranuloms die cytostatischen Mittel zur Anwendung bringen kann. Bei den selteneren lokalisierten Formen aber muß unbedingt die Behandlung nach den Prinzipien eines malignen Tumors durchgeführt werden, entweder durch chirurgische Ausräumung oder nach unserer Erfahrung besser durch lokale hochdosierte Röntgentherapie, gelang es doch auf diese Weise, mehrfach Heilungen zu erzielen.

2. Die Behandlung mit Cytostatica kann auch gefährlich sein. Kurze Darstellung eines Falles, der bei korrekter Behandlung nach total 10 mg Nitrogen mustard und Abbruch dieser Behandlung bei 3000 Leukocyten trotz Bluttransfusionen und Antibiotica an Agranulocytose ad exitum kam.

3. Derbekannte Übergang von Polycythaemien in Leukämien soll nach Untersuchungen aus dem Arbeitskreise von *Lawrence* mit der P^{32} -Behandlung nicht häufiger auftreten. Interessieren würde aber, ob dieser Übergang nicht eventuell früher auftreten kann.

4. Das Proliferationsgesetz erklärt in anschaulicher Weise die Reaktionsweise kranker und gesunder Gewebe, doch scheinen die Vorgänge im ganzen recht komplex zu sein. Im terminalen Stadium disseminierter maligner Tumoren kann man eine äußerst intensive Proliferation beobachten, die nach unseren allerdings zahlenmäßig geringeren Erfahrungen nicht mehr auf die hier besprochene Beeinflussung reagieren. Die Erfahrungen des Referenten würden uns interessieren.

A. Jentzer (Genève): Je confirme la loi sélective, dont le Prof. *Heilmeyer* vient de nous parler. A deux reprises, j'ai constaté en clinique que les cellules mitotiques sont anéanties, sans que les cellules adultes soient touchées.

1. Je traite depuis 4 ans les cancers de la prostate par des hormones. Résultat: atrophie totale des cellules germinatives des testicules avec conservation des cellules de Sertoli (adultes). Ce fait est très important, car, selon toutes les probabilités, nous savons que les cellules de Sertoli秘ètent l'inhibine, qui freine la sécrétion hypophysaire et par conséquent la poussée tumorale.

2. Par des expériences sur des cerveaux de lapins, nous avons constaté, que le cerveau supporte des doses énormes de radiation, sans nécroses des cellules nobles. J'ai appliqué cette méthode depuis deux ans, à deux glioblastomes humains (cérébraux). Les résultats sont encourageants.

L. Heilmeyer (Schlußwort): Zu Herrn *Rohr*: Radiogold ist besonders bei leukopenischen Formen von Leukämiemilzen geeignet. Ob man bei Osteosklerosen den Milztumor beseitigen soll, greift in eine immer noch unentschiedene Diskussion ein, die in der verschiedenen Auffassung dieser Erkrankungen begründet liegt.

Zu den Herren *Zuppinger* und *Löffler*: Bei streng lokalisierten Formen sind auch wir für Röntgenbestrahlung, eventuell sogar für chirurgische Exstirpation des Herdes und Nachbestrahlung.

Bei der Polycythämie haben wir bei unseren 70 Fällen nur 2mal einen Übergang in Leukämie gesehen. In dem einen Fall war der Übergang bereits vor der Behandlung erkennbar. Ein Fall ging in Osteomyelosklerose aus. Diese beiden Endausgänge scheinen im Wesen der Polycythämie als Neoplasie zu liegen. Bisher liegen keine Beweise vor, daß sie durch Radiophosphor häufiger oder früher eintreten (s. große Statistik von *Laurence*).

Zu Herrn *Jentzer*: Wenn Radiokobalt die Gliome stärker angreift als die Ganglienzenellen, so spricht auch dieser Befund für die Bedeutung der *Proliferation* bzw. des *Teilungsstoffwechsels* für die Sensibilisierung gegen Strahleneinflüsse. Die ruhenden Ganglienzenellen erweisen sich gegen Bestrahlung als relativ unempfindlich.