

IV. RÉSZ.

**A chemotherapiás arsenobenzolszárma-
zékok reticuloendothelialis halmozódásá-
nak jelentősége a chemotherapiás hatás
szempontjából.**

	Oldal
I. Mikroszkopikus adatok arsenobenzolszármazékok vitalis megoszlásáról	206
II. Különböző arsenobenzol-származékok megoszlásának viszonya a therapiás hatásképességhez egér recurceus- és trypanosoma-fertőzésénél	210
III. Különböző arsenobenzol-származékok prophylactikus hatásképessége egérrecurrensnél, kapcsolatban a megoszlási viszonyokkal	212
IV. Van-e a reticuloendothelialis halmozásnak qualitativ szerepe az arsenobenzolok chemotherapiás hatásában?	214
V. A reticuloendothelialis halmozás quantitativ befolyása a chemotherapiás hatásra egérrecurrensnél	221
VI. J. L. Kritschewski feltevése a chemoiherapeuticumok hatáskifejtésének mechanismusáról és ennek kritikája	227
VII. A reticuloendothel chemotherapiás szerepének értelmezése	231
Összefoglalás	233
Die Bedeutung der reticuloendothelialen Speicherung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate vom Standpunkt der chemotherapeutischen Wirkung (zusammenfassung der Resultate)	238
Irodalom	243



Ehrlich egy kijelentése értelmében (*Ehrlich* és *Herter*¹) a vizsgálatoknak mindenkor érdekes lehetőséget nyit meg az, ha valamiképen sikerül valamely erős hatású anyagnak a sorát a testben mikroskoppal szemmel követni, mert ez alkalmat nyújt arra, hogy párhuzamos biológiai és mikroszkopos vizsgálatokkal *a megoszlás és a hatás összefüggését* pontosan megfigyelhessük, aminek — mondja *Ehrlich* — általános jelentősége magától értetődik. Ez a gondolat vezetett engem is ezekre a vizsgálatokra, midőn sikerült kidolgoznom egy olyan histochemiai eljárást, amellyel *arsenobenzol-származékokkal* kezelt állatokban (emberben is, alkalmas esetekben) a szervekből készített metszeteken, az arsenobenzolt a sejtekben és mikroszkopos szövet-strukturákban színezní lehet s így láthatóvá tenni.

Ez a módszer alkalmasnak bizonyult arra, hogy kiderítsem különböző chemotherapiás arsenobenzol származékok (salvarsan-készítmények) szervezetben való megoszlásának, megkötésének, halmozódásának és kiválasztásának mikroszkopos morfológiai viszonyait. Ezáltal lehetőség nyílt arra, hogy párhuzamos biológiai és histochemiai-mikroszkopos vizsgálatokkal megállapítsam a gyógyszernek a test belsejében való mikroskoppal látható viselkedése és biológiai hatásai összefüggését, és pedig nemcsak egyetlen anyag esetében, hanem erős biológiai hatású anyagoknak egy egész homolog csoportjánál.

A III. részben igyekeztem kimutatni, hogy arsenobenzol-származékoknak a szövetekben való kimutatására való módszerem jó szolgálatot tesz a *mérgező hatások* tanulmányozásánál: bizonyos sajátzerű toxikus hatások okait ki lehetett deríteni a szövettani arsenobenzol-képek vizsgálata alapján. Kimutattam, hogy a módszer az arsenobenzol-származékok heveny shock-hatásának souverain vizsgáló módszere, mert e shock-

oknak olyan előidéző oka van, amely közvetlenül láthatóvá tehető ezzel a mikrohistochemiai reactioval.

Ezuttal azt a kérdést fogom tárgyalni, hogy *mennyiben értékesíthetők a histochemiai eljárásommal nyerhető adatok az arsenobenzol-származékok chemotherapiás hatásmechanizmusának értelmezésében?* Szolgálnak-e esetleg valamelyes felvilágosítással a különböző arsenobenzol-derivatumok, illetve készítmények parasitaellenes hatásaiban mutatkozó eltérésekre vonatkozólag? Megvizsgáltam azt, hogy *a testbe jutott arsenobenzolok viselkedésében histochemiai módszerem segítségével optikailag megfogható, vizsgálható mozzanatok miképpen folynak be a parasitaellenes hatás kifejtésére?* Különösen figyelemmel voltam éppen arra a kérdésre, hogy *mi a jelentősége a reticuloendothelialis halmozódásnak és reticuloendothelialis arsenobenzol-depot-k képződésének a chemotherapiás hatás szempontjából?*

Themájuknál fogva ezek a vizsgálataim a kutatás egyik legaktuálisabb irányába szorosan bekapcsolódnak. A reticuloendothelialis sejtrendszer jelentősége a salvarsan és általában a chemotherapeutikumok gyógyhatása szempontjából egy olyan problema, amely ezidőszerint épen az érdeklődés középpontjában áll.

Mialatt én histochemiai úton igyekeztem megközelíteni a salvarsanok és a reticuloendothelialis rendszer viszonyának kérdését (*Jancsó*²),³), főként egereken végzett vizsgálatokkal, azalatt *Kritschewsky I. L.* és *Meersohn I. S.*,⁴) *Feldt A.* és *Schott A.*,⁵) meg *Jungeblut C. W.*,⁶) egymástól függetlenül, ugyanezen állatnál, felfedezték *a lépkiürtés és reticuloendothel-blokád dyschemotherapiás hatását.* Elsősorban épen salvarsankészítményeknél bukkantak rá arra a jelenségre, hogy a specificus therapiás és sterilisáló hatás splenektomisált, vagy splenektomisált és ezenkívül még tussal vagy vasucorral blokált egerekben jelentékenyen gyengül, vagy akár teljességgel elmarad (*Feldt*⁶) recurrens- vagy trypanosoma-fertőzéssel szemben. Ma tudjuk *Kritschewsky* és *munkatársai* (irodalom *Kritschewsky*,⁷),⁸) *Feldt*⁶) és *Jungeblut*⁶) vizsgálataiból, hogy a chemotherapeutikum kisebb-nagyobb fokú inaktiválódása ezen kísérleti feltételek között, nemcsak a salvarsanderivatumnak,

hanem igen sok más chemotherapeutikumnál*) is kimutatható, megvan különféle fertőzések esetén,**) megvan az egeren kívül a patkánynál is (*Lisgunowa A. W.*,⁷⁾ — úgy, hogy nem valószínűen *Kritschewsky*nek az a véleménye, hogy itt egy általános érvényességű törvényszerűséggel állunk szemben. Amint először *Feldt*⁶⁾ leszögezte, a lépkiirtás, illetve a blockáddal kombinált lépkiirtás dyschemotherapiás befolyása odáig mehet, hogy a gyógyhatás teljesen felfüggesztettnek tűnik fel: a infectio a kezelt állatoknál ugyanoly módon akadálytalanul továbbfejlődik, mint ugyanazon feltételek közt leledző kezeletlen egereknél, míg ugyanazon kísérletben a normalis controll állatok a chemicalia ugyanakkora adagára maggyógyulnak. Ilyen teljes inactiválódást sikerült kimutatnia *Feldt*nek pl. salvarsannál (Altsalvarsan savanyú oldatban, salvarsannatrium) egér recurrens- és nagana-fertőzése esetén, solganal-nál recurrens- és streptococcus-fertőzés esetén. A salvarsan- és neosalvarsannak megfelelő *oxydok* hatása is gyengült, illetve egészen felfüggesztett volt. *Kritschewsky* is azt írja,^{7), 8)} hogy a germanin, a leghatásosabb trypanosomaellenes szer is, a lép hiánya esetén „nemcsak sterilizáló képességét veszti el, hanem sok esetben (40%) teljesen inactiv lesz, akár a destillált víz és a fertőzés szokásos menetét nem akadályozza“. Atoxylal, trypaflavinnal végzett kísérleteknél szintén tapasztalta a trypanosoma-ellenes hatás „nyomtalan eltűnését“ lépkiirtás után.

Ezeknek a tüneteknek a felfedezői egyhangúlag azt a következtetést vonták le, hogy e kísérleteknél tulajdonképpen a reticuloendothelialis sejtszisztemnek bizonyos sajátos functioi manifestálódnak, mivel a lépkiirtás annyi, mint a reticuloendothel anatomiai megcsonkítása, a vasculor- vagy tus-injectio pe-

*) *Feldt* és *Schott*:⁵⁾ solganal (*Au* készítmény), trypaflavin, Bayer 205 (Germanin), antimosan; *Jungeblut*:⁶⁾ Bayer 205; *Kritschewsky* és *társai*:⁷⁾ Bayer 205, atoxyl, oxyacetylaminophenylarsinsav, tartarus stibiat, trypaflavin, trypanvörös, pyromin, trypanosan. Tehát *alkaloidokat* kivéve (chimin, optochin, plasmochin stb.) úgyszólván minden fontosabb chemotherapeutikum-typusra van már példa.

***) Spir. Duttoni (*Kritschewsky* és *Meersohn*⁴⁾, Spir. Obermeieri (*Feldt* és *Schott*,⁵⁾ *Jungeblut*,⁶⁾ Tryp. Brucei (*Jungeblut*,⁶⁾ *Feldt* és *Schott*), Tryp. suaru, Tryp. equiperdum (*Kritschewsky*⁸⁾; Streptococcus haemolyt., fertőzés egérnél halálos mennyiség 100-szorosával, kezelés solganallal (*Feldt* és *Schott*⁵⁾).

dig annyi, mint a reticuloendothel-működések módosító beavatkozás.*) Szerintünk e kísérletek megmutatták, hogy *salvarsannál és sok más chemotherapeutikumnál annak, hogy teljes gyógyhatást fejtsenek ki, illetőleg, hogy specificus hatást egyáltalában kifejtsenek, conditio sine qua non-ja a reticuloendothel anatomiai, illetve funcionalis épsége, normalis tevékenysége, illetve reactio-képessége.*

*Feldt⁵⁾ is, Jungeblut⁶⁾ is, hivatkoztak kísérleti adatokra, melyek közvetve arra látszottak mutatni, szerzőkre, akik arra concludáltak, hogy a salvarsan a reticuloendothelben felhalmozódik. Ezen utalásokat nyilvánvalóan azzal az intentioval tették, hogy ezzel azt a szoros relatíót, melyet a salvarsan-hatás és a reticuloendothel között kimutattak, érthetőbbé tegyék, magyarázzák. Azonban eleddig az arsenobenzol-származékok reticuloendothelialis halmozódása csak suppositio volt: erre vonatkozólag eddig exact adatok, amelyek azt bizonyíthatták volna, nem voltak és nem is lehettek, mert hiányzott egy oly módszer, mellyel azt közvetlenül vizsgálni, látni, mérni lehetett volna. Időközben ez irányú vizsgálataim teljes sikerre vezettek és nekem már kezemben volt egy olyan *histochemiai módszer, mellyel a salvarsant és a rokon vegyületeket a reticuloendothel sejtekben is láthatóvá lehet tenni s így e tünetényt közvetlenül és exact módon, különböző származékoknál, különféle állatoknál, különböző időpontokban, könnyedén meg lehet vizsgálni.* Vizsgálataim azt mutatták, hogy *a szemcsés reticuloendothelialis halmozódás tünete az arsenobenzolok körében tényleg előfordul, sőt bizonyos származékoknál egereknél ritka szép példáit lehet látni annak, hogy a reticuloendothel milyen óriási mennyiségben képes felhalmozni és elraktározni idegen anyagokat. Ebben a helyzetben persze szinte előírt feladatként állott előttem az, hogy igyekezzek megállapítani, milyen viszonyban van az arsenobenzolok reticuloendothelialis halmozása és depotképezése a reticuloendothelnek salvarsan-aktiváló működéséhez?* Amit a fenntemlített splenektomiás és blockád-kísérletekből megismertünk. Nem volt kizárt az sem, hogy ez*

*) Megjegyzem, hogy ez a gondolatmenet t. k. nem egészen kifogástalan. Pl. ami a lépkiirtást illeti, mi sem kezkeskedik azért, hogy a lépnek — e bonyolult szervnek — a kivétele tényleg nem jelent mást és többet, mint quasi a reticuloendothel egy darabjának eltávolítását.

ép a reticuloendothelialis halmozásban leli magyarázatát. *Feldt* és *Jungeblut* azért utaltak a salvarsan reticuloendothelialis halmozásának valószínűségére, hogy hihetőbbé tegyék azt az állításukat, hogy a reticuloendothel és a chemotherapeutikumok hatása között benső vonatkozások vannak, — most, hogy van már olyan módszer, amellyel a reticuloendothelialis halmozásviszonyok egy fontos chemotherapiás csoportnál megvizsgálhatók, lássuk, mi a tényleges jelentősége a halmozásnak ezen vonatkozások szempontjából.

Újabban *Kritschewsky*^{7), 8)} a moszkvai mikrobiológiai intézetnek (privát közlése szerint) mintegy 3000 idevágó állatkísérlete tanulságainak összefoglaló átnézete után, a chemotherapiás hatás mechanismusának általános problémájára is kiterjeszti a következtetések körét és *azt a véleményt formálja, hogy a reticuloendothel chemotherapiái jelentősége éppen a reticuloendothel-sejtek anyagfaló működésén, reticuloendothelialis chemoterapeutikum-depot-k keletkezésén alapul.* A chemotherapeutikumok hatására vonatkozó ezen általános elmélet tehát éppen arra a folyamatra van alapítva (t. i. a reticuloendothelialis halmozásra), amelynek exact vizsgálataira az eszközt, arsenobenzolszármazékok esetére, histochemiai módszerem kezembe adta. — Miután *Kritschewsky* professor volt szíves felhívni figyelmemet kísérleti eredményeire a splenektomisált egereken, tudósítottam arról, hogy nekem sikerült láthatóvá tenni a salvarsanderivatumokat a test belsejében és a reticuloendothelialis sejtekben és bizonyos készítményeknél éppen a lépben rendkívül sok felhalmozott arsenobenzol mutatkozik. *Kritschewsky* egy leveléből úgy veszem ki, hogy ezen észleleteimet föltevéséi megerősítésének tartja. A kérdés megítélése azonban, véleményem szerint, igen bonyolult dolog.

Ilyenformán még szorosabbra fűződtek azok a szálak, melyek histochemiai vizsgálataimat ezen kutatási irányhoz fűzik, miután ezek olyan elméleti nézet fölmerüléséhez vezettek, melynek ellenőrzésére éppen histochemiai módszerem szolgálhat souverain eszközül. Ennélfogva szükségessé vált ebben az irányban is részletesen kifejteni az eddigi eredmények consequentiáit.

I. Mikroskopikus adatok arsenobenzol-származékok vitalis megoszlásáról.

E szakaszban röviden összefoglalva ismertetem azokat a histochemiai adatokat, amelyekre fejtegetéseimet alapítom. (A különféle arsenobenzolkészítmények megoszlási és halmozási viszonyaira vonatkozólag lásd még az I. részt; az eloszlási és localisatiós mechanizmust a II. részben tárgyaltam.)

Mikor fehér egéرنél, intravenás befecskendés után histochemiai ezüstöző módszeremmel (I. I. rész) megvizsgáltam azoknak a chemotherapiás arsenobenzol-készítményeknek megoszlási képét a szervekből készült fagyasztott metszetekben, amelyeknél a chemotherapiás hatás viszonyát mikroskopos megoszlásviszonyokhoz vizsgálni fogom, kitűnt, hogy azok *élesen elütő megoszlási képet mutatnak s az eltérések jellemzők az illető praeparatumra.*

Ami a *reticuloendothelialis halmozást* illeti, átmenetek vannak attól az esettől, midőn a dosis tolerata maxima befecskendése után sem lehetett látni arsenobenzol szemcsés felhalmozódását a reticuloendothelben (*Arsalyt*: bismethylaminotetraminoarsenobenzolcarbaminat), egy másik szélsőséges esetig: midőn a maximális adag beadása után meglepő arányokban rakodik meg a reticuloendothel arsenobenzol-csapadékkal (*ezüstsalvarsan*).

Ha erősen halmozódó praeparatumot fecskendeztem be a venába, pl. neoezüstsalvarsant vagy ép ezüstsalvarsant, azt találtam, hogy már 1 óra múlva dús halmozás képe mutatkozik *a reticuloendothelnek a vérmederrel közvetlenül érintkező sejtcsoportjaiban, az u. n. parti-sejtekben* („Uferzellen“, Siegmund). Tehát a reticuloendothelialis halmozódás folyamata ezen erősen halmozódó készítményeknél nagyon gyors (lásd alább). A kép az ezutáni órákban már változatlanoknak tűnik.

Azon készítmények közül, melyek szóba fognak kerülni, az *ezüstsalvarsan* (Silbersalvarsan „Höchst“) maximális adagának ($\frac{1}{300}$ g. pro 20 g. testsúly) beadása után, a máj és lép reticuloendotheljében annyi arsenobenzol van, hogy *az ezüstöző reagenssel kezelt metszetek, 30 μ vastagság mellett, szabad szemmel sötétbarnák, a reticuloendothelben felhalmozott rengeteg salvarsantól.* Kétségtelenül a máj és a lép az a két szerv,

amely a salvarsanból a legtöbbet köt meg ilyen formában. Absolute talán a legtöbb salvarsan a májban van, de saját tömegéhez viszonyítva a salvarsan mennyiségét, a lép még dúsabb salvarsanban. A folliculusokat hatalmas ezüstsalvarsangyűrűk övezik. Szinte az a benyomás, hogy a szervben ilyenkor majdnem annyi az arsenobenzol, mint a szerv saját állománya.

Neoezüstsalvarsanból (Neosilbersalvarsan „Höchst“) $\frac{1}{175}$ g. pro 20 g. testsúly (= dos. tol. max.) beadása után kevesebb salvarsan található a reticuloendothel parti sejtjeiben, de még mindig igen hatalmas mennyiség.

Alkalisált salvarsannál (Salvarsan „Höchst“), a maximális adag ($\frac{1}{300}$ — $\frac{1}{200}$ g. pro 20 g. testsúly) beadása után, kevesebb salvarsant találtam a reticuloendothelben, mint ezüstsalvarsan után.

Mind e három féle salvarsannál a reticuloendothelialis halmozás mellett még jelentős, szervben lekötött arsenobenzol-mennyiséget jelent, az a *nagyszámú arsenobenzol-embolus*, amely ezen készítmények visszeres befecskendése után a *tüdőben* kimutatható. A II. részben bebizonyítottam, hogy ilyen arsenobenzolos embolusok keletkezése szükségszerűleg jár együtt a gyors és nagyfokú reticuloendothelialis halmozással, mert mindkét dolognak közös oka van: praecipitatumképződés a befecskendett arsenobenzolból a vérben. Az oldatlan alakban kiváló arsenobenzolnak finomabb, mikro- és ultramikroszkopikus részecskékből álló portioja az, amely gyorsan felhalmozódik és megjelenik a reticuloendothelben, — egyszersmind azonban mindig dúrvább arsenobenzolos flocculusok is keletkeznek s ezek a hájszál- és praecapillaris erekben fennakadva, képezik az embolusokat. Ezek az arsenobenzolembolusok *kb. 3—4 napig persistálnak* a tüdőben; ezalatt lassan oldódnak és fogy a számuk.

Neosalvarsannál („Höchst“) a maximális adag ($\frac{1}{140}$ — $\frac{1}{150}$ g. pro 20 g. testsúly) esetén is rendszerint*) csak kis fokot ér el a reticuloendothelialis halmozás. Az első óra végén még csak nyomokban van salvarsan a reticuloendothelben, a követ-

*) Nehány kísérletnél erősebb reticuloendothelialis halmozódást és elég sok tüdőembolust is tapasztaltam. Az eltérések oka még nincs teljesen tisztázva. Mindenesetre az oldatok concentratioja is befolyásolhatja a viselkedést a testben (V. ö. II. rész.)

kező 24 óra folyamán lassankint fejlődik ki bizonyos fokú sejt-tes halmozódás. Ellenben nagyfokban szerepel itt a szervekben való megkötésnek másik formája: *a kötőszöveti rostrendszer bizonyos elemeibe való beivódás*, ami az előbbi készítményeknél csak alig mutatkozik. Neosalvarsan injectio után bizonyos kötőszövetes rostok és fibrillák annyi arsenobenzolt vesznek magukba, hogy az ezüstöző reagenssel egész feketére színeződnek, így pl. a lép egész trabecularis váza (lásd bővebben az I. részben). Elég jelentékeny lehet az az arsenobenzol-mennyiség, amely ilyen módon lekötetik a szervekben, különösen az erek falzatában és mesenchymatikus szerv-vázakban.

Sulfoxylsalvarsan („Höchst“, stabilisált oldatban) és *eparséno* (Pomaret 132, „Poulenc“) maximalis adagok nyújtása esetén is csak *minimalis mértékben halmozódnak a reticuloendothelben*. Az 1. órában még csak nyomokban jelentkezik arsenobenzol a reticuloendothel sejtjeiben, azután lassan, nagyon finom arsenobenzol-reactiót adó szemcsézet jelentkezik, de a halmozás foka a culminálás idején is csak igen csekély, *hasonlíthatatlanul kevesebb* arsenobenzol van ilyenkor a reticuloendothelben, mint pl. az ezüstsalsvarsanok injectiója után. Ezüstsalsvarsan egyszeri maximalis adaga után az arsenobenzol mennyisége a reticuloendothel sejtekben kb. 15 napi folytonos ürülés után lesz csak olyan kevés, mint ezeknél a praeparatumoknál szokott lenni a halmozás tetőfokán. A halmozás maximuma eparséno-nál kb. 24 óra, sulfoxylsalvarsannál kb. 50 óra múlva áll be. A mesenchymatikus rostok ezeket a derivatumokat *nem* kötik.

Végül *arsalyt*-nál („Höchst“, Op. Nr. 4., 1915-ben készült oldat) *reticuloendothelialis halmozást nem is észleltem*. A kötőszövet sem köti, csak a lépstromában volt egészen halvány reactio.

Fontosak szempontunkból az alábbi adatok a reticuloendothelialis halmozás mennyiségi és időbeli viszonyaira vonatkozólag:

Aki sokat foglalkozott durva dispers colloidok, illetve suspensiók reticuloendothelialis halmozásának tanulmányozásával, amelyek practice egész mennyiségükben lerakódnak a parti sejtekbe, bizonyos gyakorlatra tesz szert a megítélésben és hozzávetőlegesen következtetni tud arra, hogy a felhalmozott álla-

potú idegen anyag kb. mekkora abszolút mennyiségnek felelhet meg. Ha felelnem kellene arra a kérdésre, hogy pl. legnagyobb adag ezüstsalvarsan beadása után a reticuloendothelben felhalmozódott arsenobenzol-mennyiség *minimum* mekkora hányada lehet a befecskendezett össz mennyiségnek, merném mondani, hogy annak legalább is 50%-a. De azt hiszem, hogy a valóságos mennyiség ilyen maximalisan halmozódó származékoknál inkább a 100-hoz esik közelebb, mint az 50%-hoz.

Ez a dús halmozódás a reticuloendothelben meglepő gyorsan fejlődik ki. Injectio után 3—4 *perccel* már a halmozásnak dús képét lehet találni. Többször tapasztaltam, hogy pl. 10'-el a mintegy 3'-ig tartó injectio után, ezüst- vagy neoezüstsalvarsanál, a halmozás már tetőfokán van: a sejtekben felhalmozott salvarsanmennyiség 2—3 óra múlva leölt állatokban sem volt észrevehetőleg több.

A sejtekben egyszer felhalmozott salvarsanpraecipitatum onnan nagyon lassan ürül ki. Egyszeri maximalis ezüstsalvarsan adag után a reticuloendothelialis rendszer teljes kiürülése mintegy 20 napot vesz igénybe. Maximalis ezüst- vagy neoezüstsalvarsan adag injectioja után 24 órával a halmozás még maximumán látszik lenni, a kiürülés csak a 48 óra múlva meg-ejtett vizsgálatnál kezd jól észrevehető lenni. Ezután napról-napra, jól észrevehető különbséggel, egyenletes tempóban, fogy az arsenobenzol mennyisége a reticuloendothelben.

Subcutan befecskendés esetén a bőr és a bőr alatti rétegek halmozósejtjeiben jön létre nagyfokú granularis halmozódás, azon derivatumoknál, amelyek intravenás adás esetén is erősen halmozódnak (a belső szervekben). Az erősen halmozódó salvarsanféleségek bőr alá fecskendése esetén a belső szervek, a máj, a lép stb., reticuloendothelialis sejtjeiben granularis halmozódás, néhány neoezüstsalvarsanal végzett tájékozódó kísérletem szerint, legfeljebb csak minimalis mértékben jelentkezik, azaz, úgy látszik, hogy subcutan adagolás esetén jelentéke-nyebb reticuloendothelialis depot-képződés a belső szervekben nem szerepel. Ezt azonban ezidőszerint még csak fenntartással mondhatom, mert a kísérletek még csak most vannak folyamatban.

A következő szakaszban foglalt táblázatok tartalmazzák a különböző arsenobenzol-készítmények megosztásviszonyaira és chemotherapiás hatására vonatkozó kombinált adatokat.

II. Különböző arsenobenzol-származékok megoszlásának viszonya a therapiás hatásképességhez egér recurrens- és trypanosoma-fertőzésénél.

A histochemiai eljárással tanulmányozott arsenobenzol-készítmények egér recurrens- és trypanosoma-fertőzésénél (*Tryp. Brucei*) kifejtett therapiás hatására vonatkozólag már készen találtam a szükséges adatokat *Kolle*⁹⁾ pontos, nagyszabású vizsgálatokon alapuló összehasonlító gyógyérték-meghatározásaiban.

Histochemiai módszerrel nyert adataimat *Kolle* adataival kombinálva, a 211. l.-on a következő összeállítás tünteti fel.

A legfontosabb összefüggések, amelyek ebből az összeállításból kitűnnek, a következők:

Recurrensnél:

a) *A sulfoxylsalvarsan, amely csak egészen minimalis mértékben halmozódik a reticuloendothelben, már igen kis adagban ($1/700$ g.) meggyógyítja az egérrecurrenst, gyógyértéke pedig messze kiemelkedően a legjobb (1 : 7). Kolle szerint a sulfoxylsalvarsan „állatkísérletben kimagaslóan a leghatásosabb az összes eddig ismert készítmények között recurrensspirochaetákkal szemben“ (l. még: *Schlossberger*¹¹⁾ 95. l.).*

b) *Az ezüstözött salvarsanok, amelyek maximalisan halmozódnak a reticuloendothelben, felfokozott hatást itt (szemben a syphilis- és trypanosoma-fertőzéssel) nem mutatnak. Ezt Schlossberger is mint feltűnő tényt regisztrálja (¹¹⁾ 98. l.).*

c) *Gyógyító képessége van az arsalytnak is, amely nem halmozódik a reticuloendothelben.*

Trypanosomáknál:

Igen feltűnő, pontos és kifejezett párhuzamosság mutatkozik a vizsgált készítménycsoportban a reticuloendothelialis halmozás és a chemotherapiás hatásképesség között.

a) *Azok a származékok, amelyek a reticuloendothelben nem (arsalyt) vagy csak minimalis mértékben (sulfoxyl-salvarsan) halmozódnak, viszonylag legkevesbbé képesek befolyásolni a fertőzést, sőt nem is képesek azt meggyógyítani. Kolle⁹⁾ a sulfoxylsalvarsan- és arsalyt-typusú vegyületekről, ezt mondja: „mindkét vegyületcsoport relative gyenge vagy semmi hatást sem fejt ki trypanosomákra“.*

Különböző arsenobenzolszármazékok vitalis megoszlásának viszonya a therapiás hatásképességhez egér recurrens- és trypanosoma-fertőzésénél.

Készítmény neve	Megoszlás visszeres befecskendezés után, histochemiai vizsgálataim szerint				Gyógyhatás kapcsolatban a tolerabilitásra vonatkozó értékekkel, <i>Kolle</i> szerint							
	Adag* (1 cm ³ H ₂ O- ben)	Arsenobenzol- embolusok a tüdőben	Beivódás kötőszöveti rostokba	<i>Reticuloendothe- liális halmozódás</i>	R e c u r r e n s					T r y p a n o s o m á k		
					Dosis tox.	Dosis tol.	Gyógy- adag	Reci- diva	Index	Gyógy- adag	Reci- diva	Index
Silbersalvarsan	1:300	+++	minimalis	- - - - - -	1:225 i. v.	1:300	1:1000	1:1200	1:3:5	1:4500	1:6000	1:22
Neosilbersalvarsan	1:180	++	minimalis	- - - -	1:150 i. v.	1:175	1:500	1:600	1:3	1:5000	1:5500	1:28:5
Salvarsan	1:290	++	minimalis	- - -	1:250 i. v.	1:275	1:800	1:1000	1:3:2	1:2500— 1:3000	1:4000	1:9— 1:10
Neosalvarsan	1:140	±	++++	- -	1:100 i. v.	1:135	1:300	1:350	1:2	1:1200	1:1500	1:9
Sulfoxylsalvarsan**	1:125	0	0	minimalis	1:80 i. v.	1:100	1:700	1:800	1:7	—***	1:100	—
Arsalyt	1:250	0	0	0	1:200 i. v.	1:250	1:400	1:600	(1:156) ****	—***	1:350	—

* Adagok az egész táblázatban pro 20 g élő súly, grammban.

** Saját adataim a kereskedésbeli 50% stabilizált oldat hígításaira vonatkoznak, *Kolle* adatai „Präp. Nr. 1495“ jelzésű sulfoxylsalvarsanra.

*** Nem képes meggyógyítani.

**** *Giemsa*¹⁰⁾ szerint:

Ezzel összevágna *Stühmer*¹²⁾ adatai. Kísérleteiben trypanosoma-fertőzött (*nganá-s*) nyulakat 14 nappal post infectio-nem, egyszeri injectioval kezelt, hogy az *arsalyt* hatásképességét összehasonlítsa más derivatumokéval és a következő eredményt találta:

Altsalvarosan: 0,03 pro kg., *minden* esetben sterilisál.

Neosalvarosan: 0,06—0,07 pro kg., *legtöbb* esetben sterilisál.

Arsalyt: *a sterilisálás sohasem sikerül* (próba szervátoltással), még 0,11 pro kg.-al sem (ez a *dosis toler.* értéke, *Giemsa* szerint).

b) *Az ezüstsalvarosanok, melyek maximalisan halmozódnak, messze kiemelkednek a többi közül intensiv hatásukkal.*

c) *A salvarosan és a neosalvarosan középpontot foglalnak el a hatás szempontjából. A szövetekben való megkötés szempontjából is átmenetet képeznek az a) és b) csoport között.*

Tehát trypanosísnál pontosan olyan összefüggés mutatkozik, mintha a reticuloendothelben való halmozódás nélkül az arsenobenzolszármazékok nem is volnának képesek letörni az infectiót és annál erősebb hatást tudnának kifejteni, minél nagyobb mennyiségben rakodnak le a reticuloendothelben.

III. Különböző arsenobenzol-származékok prophylacticus hatásképessége egérrecurrensnél, kapcsolatban a megoszlási viszonyokkal.

Még fontosabb volt szempontomból a különböző készítmények megoszlása és prophylacticus hatásképessége közötti viszonyt megállapítani. Több itt szóbanforgó derivatumra vonatkozólag *Kolle* és *Leupold*-tól vannak adatok (l. *Schlossberger*¹¹⁾ 13. táblázat) *egérrecurrensnél* kifejtett prophylacticus hatásukat illetőleg. Saját kísérleteim, melyeket a neoezüstsalvarosanra, eparsénora és arsalytra*) is kiterjesztettem, *Leupold* eredményeivel összevágó adatokat szolgáltatottak.

70 db. fehér egeren végeztem a vizsgálatokat; az eredményeket, kapcsolatban a megoszlásra vonatkozó mikroszkopikus adatokkal, az alábbi táblázat tünteti föl.

*) Sajnos, arsalyt-készítményem kifogása miatt meg kellett elégednem azzal, hogy az injectio után 24 ó. múlva kifejtett hatást megállapítsam. (A kereskedelemben a készítmény ma már nem kapható.)

Az egereket előzetesen intravenásan maximalis adagokkal kezeltem (a *Kolle* által megadott dosis toler. értékek alapján). A készítményeket mindig 1 cm³ dest. vízben oldva (illetve dest. vízzel 1 cm³-re hígítva) adtam. A kezelésben részesült egereket azután különböző idők elteltével, az injectio beadásától számítva, intraperitonealisan oltottam recurrenssel és azután naponként figyeltem a vért sötét-láttérű mikroszkopban. Az oltás kevéssé virulens *Spir. Duttoni* törzsszel történt; mindig látóterenkint 1—3 spirochaetát tartalmazó vér 1 cseppjéből készült hígítással. A megfigyelés 20 napig tartott; amely esetben 20 napon belül kezdettől fogva, vagy a spirochaetáknak ideiglenes megjelenése után spirochaeták a vérben nem mutatkoztak, ott a fertőzés recidiválását megakadályozottnak jelzem a táblázatban.

A következő eredményeket kívánom kiemelni:

a) *Ezüstsalvarsan 48 órával a befeccskedés után már nem képes többé megakadályozni a fertőzés kifejlődését és a recidivákat*, noha hatalmas mértékben megtölti a reticuloendothelium és az még ilyenkor (48 ó.-val p. inj.) telis-tele van arsenobenzollal. A szintén nagyon erősen halmozódó neoezüstsalvarsannál is, még toxicus adag esetén sem volt tovább tartó a védőhatás egy napnál.

b) *Ennyi ideig a nem halmozódó arsalyt is véd, dacára* annak, hogy biztos therapiás adaga $\frac{1}{100}$ g. (pro 20 g. testsúly), míg az ezüstsalvarsanból (u. ekkora testsúlyra) $\frac{1}{1000}$ g. is elegendő, hogy a spirochaetákat a vérből recidivamentesen elűntesse.

c) *Salvarsan kb. egyenlő adag mellett, hosszabb ideig véd*, mint az ezüstsalvarsan. A reticuloendotheliumban *kisebb fokban* halmozódik, mint emez.

d) *A legerősebb prophylacticus hatást egy olyan származéknál látjuk, amely a szövetekben csupán egészen minimalis mennyiségben kötődik meg: a sulfoxyl-salvarsannál*, 3 napig abszolút védelmet létesít: a spirochaeták egyáltalán meg sem jelennek a vérben, azután még további 6 napig véd recidivák ellen.

e) *A reticuloendotheliumban igen nagy mennyiségű arsenobenzol lehet jelen, mégis az infectio nemcsak, hogy megfogon,*

de alig különbözöen folyik le, mint kezeletlen állatokban (ezüst- és neoezüstsalvarsan).

f) *Eparsénonál*, mikor a (csekély mérvű) reticuloendothelialis halmozódás eléri tetőfokát (24 órával a befecskendés után), akkor a prophylacticus hatásképeség *már kialakult.*

Leupoldnak Schlossbergernél idézett kísérleteiben még fokozottabb mértékben mutatkozik az ellentét a maximalisan halmozódó ezüstsalvarsan és a minimalisan halmozódó sulfoxylsalvarsan védőhatása között. *Ezüstsalvarsannak maximalis adaga itt is csak 1 napig védett, míg a sulfoxylsalvarsan $\frac{1}{275}$ g.-os adagban (pro 20 g. testsúly) is — tehát a dosis tolerata-nak csupán mintegy harmadát kitevő mennyiségben — 3 napig abszolút védelmet gyakorolt (a spirochaeták a vérben meg sem jelentek), post inj. a 10-ik napig pedig recidiva-mentességet biztosított.*

A különböző arsenobenzol-készítményeknek trypanosomák elleni védőhatására vonatkozólag, sajnos, nem rendelkezem összehasonlító adatokkal; magam ilyen kísérleteket trypanosoma-törzs hiányában nem végezhettem.

IV. Van-e a reticuloendothelialis halmozásnak kvalitatív szerepe az arsenobenzolok chemotherapiás hatásában?

Összevetve a histochemiai arsenobenzolreactioval nyert adatokat a chemotherapiás hatásra vonatkozó adatokkal, elsősorban azt az eshetőséget mérlegeltem, hogy *van-e a reticuloendothelben lerakodott arsenobenzolnak specialis feladata és a reticuloendothelnek a halmozással kapcsolatos specialis szerepe a chemotherapiás parasitaellenes hatásban?* Más szóval: van-e a reticuloendothelialis halmozásnak a chemotherapiás hatás kifejtésében qualitatív jelentősége, *lényeges mozzanat-e ez a hatáskifejtés mechanismusában?*

Többféle hatásmechanismus-schemát lehet elképzelni, amelyek esetén a reticuloendothelialis halmozásnak, depotképezésnek, specialis szerepe lehetne a hatásban, vagy épen előfeltétele lenne a hatás-kifejtésnek. Itt a következő ilyen hatásmechanismus-schemákat említem (ezek részint már megpendített lehetőségek, részint most magam vetem fel azokat):

Különböző arsenobenzol-készítmények prophylacticus hatásképeése egénnél recurrens oltással (Spir. Duttoni) szemben, kapcsolatban a megoszlási viszonyokkal.

Készítmény neve	Arsenobenzol			Dosis tol. pro 20 g ts. (Kolle)	Alkalmazott dosis	Hatás foka*	Próbaferőzés recurrenssel,** hány nappal az arsenobenzol inj. után?													
	a kötőszövetben	a tődőben	a reticuloendothelben				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Silbersalvarian	minimalis	+++	++++	$\frac{1}{300}$ g i. v.	$\frac{1}{300}$ g i. v.	1	1	2	3	4	5									
Neosilbersalvarian	minimalis	++	+++	$\frac{1}{175}$ g i. v.	$\frac{1}{180}$ g i. v.	1	1	2	3	4	5									
Salvarian	minimalis	++	+ +	$\frac{1}{275}$ g i. v.	$\frac{1}{280}$ g i. v.	1	1	2	3	4	5									
Neosalvarian	++++	±	±	$\frac{1}{135}$ g i. v.	$\frac{1}{140}$ g i. v.	1	1	2	3	4	5									
Sulfoxylsalvarian	0	0	minimalis	$\frac{1}{100}$ g i. v.	$\frac{1}{150}$ g i. v.	1	1	2	3	4	5									
Eparséno	0	0	minimalis	?	$\frac{1}{250}$ g i. v.	1	1	2	3	4	5									
Arsalyt	0	0	0	$\frac{1}{250}$ g i. v.	$\frac{1}{250}$ g i. v.	1	1	2	3	4	5									

* A számok a prophylaxis kimenetelét jelzik:

- 1: a recurrens oltás után a vérben spir.-k nem mutatkoztak 20 napon belül.
- 2: a Spir.-k múltól megjelentek a vérben, de *recidiva* 20 napon belül nem volt.
- 3: erős depressio a fertőzés lefolyásában.
- 4: győnge
- 5: jelentéktelen v. semmi depressio.

** Intraperitonealisan, látóterekenként 1-3 Spir.-t tartalmazó 1 csepp vérből készült hígítással.

LEOLVASÁS: pl. Salvarian esetében a görbe a 2-es függőleges vonalat az 1-es vízszintesen metszi, tehát: a Salvarian beadása után 2 nappal meg-ejtett recurrensoltás teljesen eredménytelen maradt.

1. A reticuloendothel „aktiválja“ a chemotherapeuticumot.
 2. A chemotherapeuticum aktiválja a reticuloendothelt, mint immunbiológiai védőcentrumot.

3. Reticuloendothelialis hatásmechanizmus, melyet *Giemsa* a chinin antimalariás hatásmechanizmusának magyarázata képen fölvetett.

4. *Kritschewsky* elképzelése chemotherapeuticumok hatásmechanizmusára vonatkozólag.

5. Specialis hatás a reticuloendothel megterhelése, blokálása útján.

Ad. 1. Azon vizsgálók közül, akik a lépkiirtás és a reticuloendothelialis megterhelés (blokád) kedvezőtlen befolyását a chemotherapeuticumok hatására fölfedezték, különösen *Jungeblut*⁶⁾ hajlik arra a felfogásra és mérlegeli behatóan annak a lehetőségeit, hogy a chemotherapiás szerek csökkent hatékonyságának oka abban keresendő, hogy „az in vitro a parazitákra hatástalan anyag átalakulása az in vivo nagyhatású parazitaölő vegyületté a reticuloendothelialis rendszer sejtjeiben megy végbe s ennek a „beszűkítésénél“ blokád és splenektómia útján, ez az átalakulás egészen vagy részben kimarad“.

Ami az átalakulás közelebbi természetét illeti, *Jungeblut* felhossa azt a lehetőséget, hogy a salvarsan átalakulásáról egy *arsinoxid* típusu terméké lehetne szó, ami *Voegtlin* és társai elméleti fejtegetései és kísérleti megállapításai alapján közeljáró gondolat. *Feldt* és *Schott*,⁵⁾ akik szintén utalnak arra a lehetőségre, hogy a reticuloendothel oly módon szerepel a chemotherapiás hatásban, hogy „a chemotherapiás szereket magához ragadja, hogy azután később a parazitákra ráengedje esetleg változatlan alakban, esetleg valamilyen átalakítás után“ — hasonlóképen tekintetbe veszik azt a lehetőséget, hogy a reticuloendothel feladata a salvarsanoknak épen oxydatív átalakításában áll.

Ad. 2. *Feldt* a reticuloendothel-kikapcsolás dyschemotherapiás hatásának másik tanulmányozója inkább arra a felfogásra hajlik (*Feldt*³⁾, hogy a chemotherapeuticumok az által hatnak, hogy a reticuloendothelt mint immunbiológiai védekező központot aktiválják. „A chemotherapeuticumok a reticuloendothel aktivátorai“. Pl. chemotherapiás aranyvegyületekre vonatkozólag teljesen tagadja, hogy azoknak direct parasiticid ha-

tása volna: az arany hatása a fertőzés befolyására a megbetegedett szervezet természetes védőerőinek felfokozásából áll.

Látni való, hogy ez a felfogás egy körülírta formája a chemotherapeuticumok hatásáról szóló amaz általános nézetnek, amely a hatásmechanizmusban a szervezet működéseinek jelentőségét hangsúlyozza és szélsőséges fogalmazásban azt állítja, hogy a chemotherapiás gyógyhatás kizárólag a szervezet reactioján alapul.

Úgy ennél, mint az előbbi teoriánál el lehet képzelni, hogy az arsenobenzol reticuloendothelialis halmozásának specialis szerepe legyen a chemotherapiás hatásban azáltal, hogy a szer activálódása a reticuloendothelben, illetőleg a reticuloendothelműködések activálódása a szer hatására épen a halmozással kapcsolatos, a halmozás, reticuloendothelialis depot-képződés ezen activálási folyamatoknak előfeltétele, vagy legalább is különösen kedvező feltételeket teremt ezek számára.

Ad. 3. Újabban *Giemsa*¹⁴⁾ érdekes nézetet fejtett ki a chinin malariaellenes hatásának mechanizmusáról. Egy olyan gondolatot pendített meg, amely véleményem szerint más chemotherapeuticumok hatáskifejtésének magyarázatánál is szóba jöhet, így épen az arsenobenzolok esetében is.

Mivel *Giemsa* szerint a vizsgálatok bebizonyították, hogy visszeres befecskendés után a chinin a vérből pillanatok alatt majdnem teljesen eltűnik és a szervekben deponálódik, *Morgenroth* repulsio hypothesisét *Giemsa* elveti. Leleteik alapján *Giemsa* és *Schaumann* már 1907-ben kimondották, hogy a malaria-plasmodiumok megölése valószínűleg nem az érrendszer peripheriás és centralis szakaszaiban megy végbe, hanem a chininhalmozó zsigeri szervekben, ahol úgyyszólván in situ hatást fejt ki a chinin. Az újabb vizsgálatok a chinin megoszlásra vonatkozólag nemcsak, hogy nem tették szükségessé nézetének revideálását, hanem épen arra indítják *Giemst*, hogy ezt a föltevését még határozottabban és szabatosabban kifejtse. Annál inkább, mert újabban *Tchapkewitch*¹⁵⁾ is csatlakozott nézetéhez, angiostomisált kutyákon végzett fontos kísérletek alapján.

Giemsa a chinin malariaellenes hatáskifejtését a következőleg képzei el: a chininhalmozás praedilectio helyei a lép, máj, vesék, mellékvesék s a tüdő; e szervekben szerinte a chinin

a hajszálerek endothelsejtjeiben halmozódik fel és hosszú időn át visszatartódik. A plasmodiumok ezeknek a szerveknek a hajszálerein áthaladva az endothellel érintkeznek s eközben abból alkaloidot vesznek magukba. A vér megszabadítása a plasmodiumoktól ilyenformán mintegy „*fractionált sterilisatio*“ útján történik: egy időpontban a vérnek csak egy része van alávetve a sterilisáló chininhatásnak, t. i. az a quantum, amely épen a chininhalmozó szerveken folyik át.

Tekintettel *Tchapkewitch* eredményeire, lehetők tartja, hogy ezt az „in situ“ hatást a plasmodiumokra a reticuloendothelialis rendszerben felhalmozott chinin fejtí ki.

*Tchapkewitch*⁵⁵⁾ kísérletei angiostomiasalt kutyákon azt mutatták, hogy visszeres befecskendés után a legtöbb chinint a máj és a lép köti le, gyors tempóban és fölveszi, hogy ott a chinin a *reticuloendothel sejtekben* halmozódik fel. A hatáskifejtés módját illetőleg csatlakozik *Giemsa* és *Schaumann* felfogásához, de azzal a kikötéssel, hogy a chinin halmozásának és hatásának helye a reticuloendothel rendszer területére szorítkozik.

A *Giemsa-féle* föltevés szellemességét el kell ismerni, ha meggondoljuk, hogy hányszor látták és látják vitathatatlanul világos bizonyítéknak azt, hogy vérparazitáknál nem lehet szó in vivo direct hatásról, mert a vérben a szer nem existálhat akkora töménységben, mint a mekkora in vitro kísérletekben a specificus befolyásoláshoz, vagy épen a parazita megöléséhez szükséges. Most az idézett szerzők egyszerre rámutatnak egy olyan lehetőségre, miszerint a vérparaziták a szervezetben mégis csak nagy concentratióban lehetnek kitéve a chemikalia hatásának ott, ahol a vérmeder parti sejtjeiből a felhalmozott chemotherapeuticum kiárad.

Miután vizsgálataim kimutatták, hogy bizonyos arsenobenzol készítmények nagy tömegben halmozódnak fel a reticuloendothelben, *lehetne az arsenobenzol derivatumok esetében is gondolni erre a hatásmechanismusra*. Annál inkább érdemes tekintetbe venni azt, hogy vajjon kimutatható-e ilyen hatásmechanismus kísérleti adatainkból, mert az arsenobenzolnak is direct hatást szoktak tulajdonítani, mint a chininnek s ezenkívül malaria ellen szintén hatásosak.

Ad. 4. Kritschewsky elméletével a VI-ik fejezetben külön fogunk foglalkozni. Ez az elmélet az előbbi pontban tárgyalattal

egyeznek abban, hogy a chemotherapeuticus hatást szintén a reticuloendothelialis gyógyszerdepot-kból származtatja, de nincs benne hangsúlyozva az a gondolat, hogy a hatást a szerek localisan, a halmozó szervekben fejtik ki.

Ad. 5. Vizsgálataim eredményei alapján teljesen indokolt az, hogy fölvessek itt még egy lehetőséget, mely szerint szintén létrejöhetnének specialis hatások, még pedig a *reticuloendothel megterhelése, blokálása útján*. Ha a reticuloendothel megtelik valamely idegen anyaggal, olyan folyamatokban, melyek a reticuloendothel működéssel kapcsolatosak, változások jelentkezhetnek: gátlás, vagy serkentés értelmében s ezt nevezik blokádnak. *Kritschewsky*,⁴⁾, ⁸⁾ *Feldt* és *Schott*⁵⁾ és *Jungeblut*⁶⁾ vizsgálatai kimutatták, hogy a vascukorral vagy tussal előidézett blokád már önmagában is befolyással van az egér *recurrens*, vagy *trypanosoma* fertőzésének lefolyására kezeletlen, vagy pedig salvarsannal kezelt állatokban. Már most vizsgálataim bebizonyították, hogy pl. ezüstsalvarsan maximalis adagának visszeres befecskendése után a reticuloendothelialis sejtek meglepő mértékben megtelnek arsenobenzollal, tehát pl. ennek a készítménynek a befecskendése után *szövettanilag adva vannak a feltételei a reticuloendothelialis blokádnak*. Teljesen jogos tehát az a feltevés, hogy az erősen halmozódó ezüst-, neoezüst- és altsalvarsan visszeres befecskendése reticuloendothelialis blokádot válthat ki s így lehetséges az, hogy ezek a salvarsanok mintegy *önblokád* által egyszerűen a reticuloendothel megterhelése útján is befolyásolják a fertőzés lefolyását, rontsák, vagy fokozzák saját specificus chemotherapiás hatásukat.

Lássuk már most, hogy mindezen hatásmechanizmusok mennyiben szerepelnek valóban, illetőleg, hogy van-e közük a reticuloendothelialis halmozáshoz?

Recurrens fertőzésre vonatkozólag vizsgálataim szerint nagy valószínűséggel következtethetem, hogy a *vizsgált arsenobenzol-készítmények körében a reticuloendothelialis halmozás nem lényeges mozzanat a hatáskifejtés mechanizmusában*. Semmi sem utal a kísérleti adatokban arra, hogy a reticuloendothelialis depot-knak valami specialis functioja volna.

A reticuloendothelialis arsenobenzol halmozás specialis jelentőségét bizonyítaná az, ha halmozás nélkül hatás sem mu-

tatkozna, ha a hatás foka arányos volna a halmozással. *Ilyenféle parallelismus azonban nincsen a hatás és a reticuloendothelialis halmozás között. Semmi sem mutatja azt, hogy a halmozás kedvezne a parasitaellenes hatásnak:* a sulfoxylsalvarsan, amely egészen minimalisan halmozódik, absolute a leghatásosabb készítmény egérrecurrens ellen, másfelől a maximalisan halmozódó ezüstsalvarsanok nem mutatnak kimagaslóan nagy hatást stb. *Jelentékenyebb halmozás, tehát deopt képződés a reticuloendothelben semmiesetre sem lehet előfeltétele a hatásnak,* amint a sulfoxylsalvarsan, arsalyt és neosalvarsan példája bizonyítja. De egyáltalában az is, *hogy a mikrosccppal látható halmozódásnak köze volna a hatáshoz, megcáfolható,* mert az arsalytnál halmozást nem tapasztaltam, eparsénonál a finom arsenobenzol szemcsézet a reticuloendothelben akorra fejlődik ki, mikor a (prophylacticus) hatásképesség már kialakult.

Mindezekből azt következtetem, hogy a chemotherapiás hatás szempontjából a reticuloendothelben lerakodott arsenobenzol nem teljesít specialis functiot, nincs a reticuloendothelnek sem olyan functioja a chemotherapiás hatásban, mely a szemcsés halmozódással volna kapcsolatos. *A reticuloendothelialis halmozás csupán annyiban szerepel a chemotherapiás hatásban, amennyiben a megoszlási és concentratio viszonyokat a testben módosítja, a szer belső adagolását meghatározza.*

Ha a reticuloendothel valóban a salvarsanok activáló helye, úgy ez az activálás nem függ az arsenobenzol mikrosccppal kimutatható felhalmozódásától. Hasonlóképen, ha az arsenobenzoloknak azért van chemotherapeutikus hatása, mert a reticuloendothelt activálják, úgy ez az activáló működésük nem függ a mikrosccppal kimutatható felhalmozódástól.

Nem fordul meg a salvarsanok chemotherapiás hatása egér recurrensre azon a mechanismuson sem, amelyet *Giemsa* kigondolt a chininre vonatkozólag. Ha pld. egy recurrenssel fertőzött egeret intravenásan ezüstsalvarsannal kezelünk, a vérben keringő spirochaeták a lépben, májban és tüdőben állandóan tekintélyes reticuloendothelialis depot-k környezetében haladnak el, tehát adva van a lehetőség a fractionált sterilisálásra. Ámde a sulfoxylsalvarsan, amely csak egészen minimalisan halmozódik, nem kevésbé hatásos, s a nem halmozódó arsalyt is képes gyógyítani. Prophylacticus kísérleteink mutatják,

hogy a reticuloendothel parti sejtjei telve lehetnek ezüstsalvarsánnal s mégis az egyidejűleg beoltott recurrens szinte zavartalanul kifejlődik, míg a sulfoxylsalvarsan ilyenkor teljesen meggátolja a fertőzés kifejlődését, noha a reticuloendothel-sejtekben csak alig látszik belőle valami.

Ép így nem egyeztethetők össze a leletek *Kritschewsky* elméletével sem (lásd VI-ik fej.).

Végül ami az „önbloká” útján való hatást illeti, döntő szerepe ennek sem lehet, mert erősen halmozódó derivatumok is hatnak erősen és alig halmozódók is, továbbá a nem halmozódó arsalyt megint gyengén hat stb.

Trypanosoma fertőzésre vonatkozólag végleges következtetést nem vonhatok le. Azonban a *histochemiai lelet és a chemotherapiás hatás itt olyan összefüggéseket mutatnak, amely a legnagyobb mértékben figyelemre méltó.* Ellentétben a recurrenssal, itt fetűnő *párhuzamosság* mutatkozik a vizsgált arsenobenzol csoportban a megoszlás és a hatásképesség között (lásd II-ik fejezet). *Pontosan úgy viszonylanak egymáshoz az adatok mintha a chemotherapiás hatás a reticuloendothelialis halmozás következménye volna.* A nem, illetőleg alig halmozódó arsalyt és sulfoxylsalvarsan nem hatnak, a maximalisan halmozódó ezüstsalvarsanok viszont rendkívül erős hatásukkal tűnnek ki.

Ebben az esetben tehát lehet arra gondolni, hogy a chemotherapiás hatás a chemotherapeuticumnak, avagy a reticuloendothelnek a halmozással kapcsolatos aktiválásán alapul, vagy lehet gondolni a *Giemsa*, a *Kritschewsky*-féle hatás mechanizmusokra, intenzív blokáthatásokra, azaz *lehet gondolni arra, hogy a reticuloendothelialis halmozásnak specialis szerepe van a hatás kifejtésében.*

Am *bizonyíték* mind erre ez ideig *nincsen.* Mi sem bizonyítja azt, hogy tényleg *causalis* összefüggés van a halmozás és hatás között s a tényeknek más magyarázata is lehetséges.

Így az arsalyt és a sulfoxylsalvarsan hatástalanságát az eddigi elméleti tételek szerint arra lehetne visszavezetni, hogy *ezek a vegyületek methyl-csoportokat tartalmaznak.* A CH_3 -csoportok beiktatása a moleculába *Bertheim*,¹⁶⁾ *Karrer*¹⁷⁾ és *Giemsa*¹⁰⁾ vizsgálatai szerint rontja, vagy megszünteti a hatásképességet különösen épen trypanosomákkal szemben. Mind-

azonáltal feltűnő dolog, hogy mindkét készítmény úgyszólván egyáltalában nem kötődik meg szövetekben s ennél fogva kívánatos volna még több methylezett vegyületet megvizsgálni, hogy vajjon nincs-e összefüggés a methylezés és a megoszlás-viszonyok alakulása között.

Összefoglalólag tehát azt mondhatjuk, hogy annak a föltevésnek, miszerint a reticuloendothelialis halmozás lényeges mozzanat a hatáskifejtés mechanizmusában, trypanosoma fertőzésnél a kísérleti adatok határozottan kedveznek, de azt be nem bizonyítják; másfelől a recurrensnél ezt a föltevést határozottan nem lehet összeegyeztetni a tényekkel.

Trypanosoma törzs hiánya miatt a trypanosoma fertőzésre vonatkozólag bővebben nem vizsgálhattam meg a reticuloendothelialis depot-k jelentőségét a hatásra, bár a kérdést módomban volna eldönteni, mert vizsgálataim szerint ezüst- és dinatriumsalvarsannál *gelatina* segítségével órák hosszáig meg lehetett gátolni a reticuloendothelialis halmozódást (lásd a II-ik részt) s így experimentum crucist lehetne beállítani.

V. A reticuloendothelialis halmozás kvantitatív befolyása a chemotherapiás hatásra egér recurrensénél.

Az elmondottak szerint tehát a therapiás és prophylacticus hatás összehasonlítása a megoszlásra vonatkozó mikroszkopikus adatokkal *egérrecurrensnél* semmi támpontot nem szolgáltatott, amely alapján fel lehetne tételezni, hogy a reticuloendothelialis halmozásnak valami kvalitatív szerepe van az arsenobenzolok parasitaellenes hatáskifejtésében. Ezzel szemben ugyanezer adatokban kifejezésre látszik jutni a reticuloendothelialis halmozás *kvantitatív* befolyása a chemotherapiás hatásképeségre.

A különböző arsenobenzol-származékok therapiás és prophylacticus hatásképeségének eltéréseit lehetne egyszerűen elsődleges kémiai különbségeikre visszavezetni. Ez esetben teljesen le kellene mondani arról, hogy az eltéréseket valami konkrét magyarázattal megvilágítsuk, mert a chemotherapiás hatáskifejtés kémiai feltételeiről arsenobenzoloknál vajmi keveset tudunk.

Azonban a chemotherapiás hatás (különösen a prophylacticus hatás) és a megoszlás összehasonlítása az egér recur-

rensénél, azt a gondolatot ébreszti, hogy *a különböző származékok hatásbeli eltéréseiben jelentősen közrejátszanak a megoszlás, a szervekben való lekötés különbségei s ezen az alapon bizonyos mértékig magyarázatot lehetne találni a hatásbeli eltérésekre, kapcsolatban a reticuloendothelialis halmozásbeli eltérésekkel.* A reticuloendothelialis halmozás csak a megoszlási és koncentrációs viszonyokat módosítja, csak a szer „belső dosirozását“ determinálja, de *ép ezáltal jelentékeny befolyást gyakorolhat quantitativ értelemben a chemotherapiás effectusra.*

Az, hogy a megoszlási viszonyok quantitative jelentékeny eltéréseket okozhatnak, hihető, ha meggondoljuk, hogy míg egyik salvarsanféselnél a szervekben való lekötés, különösen reticuloendothelialis halmozódás formájában, hatalmas méretekben előfordul, addig más készítmények alig vagy nem is tapasztalható.

A kísérleti adatok közt feltűnő dolog az eziüstsalvarsanok *csekély* hatásképessége, különösen a prophylaxisnál, kapcsolatban *maximalis* reticuloendothelialis halmozódásukkal (*tehát tekintélyes retentio mellett*), szemben a sulfoxylsalvarsan *nagy* hatásosságával, *minimalis* reticuloendothelialis halmozódása, szervekben való lekötése, mellett.

Ezeket a viszonyokat jól lehetne magyarázni, ha felvennénk, hogy *a reticuloendothelben felhalmozott arsenicalia, amig abban időzik, nem hat, tehát a reticuloendothelialis halmozás dyschemotherapeutikus jelentőségű.*

A reticuloendothelialis arsenobenzol-halmozás feltételezett dyschemotherapiás befolyását a következőkép értelmezem:

A felhalmozott arsenobenzol a reticuloendothelben *praecipitatum* formájában, *oldatlan állapotban* van. *Oldatlan állapotban specificus hatást nem fejthet ki.* („Corpora non agunt nisi soluta.“) Ennélfogva az oldatlan arsenobenzol-tömegnek chemotherapiás activitása sem lehet. *A befecskenedezett arsenobenzolból annyi, amennyi a reticuloendothelben felhalmozódik, arra az időre, amig oldatlan állapota tart, a chemotherapiás hatásból ki van kapcsolva* és ép annyira nem vesz részt a parasitaelenes actioban, mintha csak a szervezeten kívül volna. *Oldatlan állapotban a salvarsan úgy a szervezetre, mint a parasitára nézve, közömbös töltelék masszát jelent. Ha a reticuloendothelbeni halmozás mérve nagy és a kiürülés tempója lassú, mint eziüst-, neo-*

ezüst- és altsalvarsan-nál, — akkor az intravenásan beadott arsenobenzolnak nagy %-a, hosszú időn keresztül meg van fosztva attól, hogy hathasson. Ezen oknál fogva adva van a lehetőség arra, hogy a reticuloendothelialis depot-képződés dyschemotherapiás értelemben befolyásolja a chemotherapiás effectust.

Ezen feltevések értelmében a különböző arsenobenzol-készítmények eltérő prophylacticus és therapiás hatásképességét következőleg lehetne megvilágítani:

Histochemiai vizsgálataim kimutatták, hogy az ezüstsalvarsannál hatalmas fokú reticuloendothelialis halmozás és retentio szerepel. Alig hinném, hogy e salvarsanderivátum jelentékeny értékkel kevésbé nagy mennyiségben tartatnék vissza az egér szervezetében, mint a sulfoxyl-salvarsan. Mégis azt látjuk, hogy az ezüstsalvarsan 48 óra múlva maximális adag visszeres befecskendése után már nemcsak, hogy nem képes meghiusítani a recurrens-oltás megfogását, de még deprimáló hatása is alig van rá. Pedig ilyenkor (48 ó. p. inj.) még a reticuloendothel telve van salvarsannal, annyira telve, hogy 20—30 μ vastagságú metszetek a lépből vagy a májból, még szabad szemmel is erős barna színűek a histochemiai reactio végrehajtása után. — Ezzel szemben áll a sulfoxylsalvarsan hasonlíthatlanul erős védőhatása, minimalis halmozással a reticuloendothelben, semmi megkötődéssel a szervekben valamely más formában.

Az ezüstsalvarsanok viszonylag feltűnően csekély hatását a nagyfokú reticuloendothelialis halmozásra vezetem vissza, a sulfoxyl-salvarsan nagy hatásosságát pedig véleményem szerint; minimalis halmozódása teszi lehetővé. A reticuloendothelialis halmozás a befecskendett arsenobenzol egy részét ideiglenesen inactíválja. A testben bennlevő arsenobenzolnak állandóan csak egy tört része hathat. Ha ellenben reticuloendothelialis depotképződés nincs, minden időpontban az egész, a testben jelenlevő arsenobenzol-mennyiség activ. A sulfoxylsalvarsan nagy hatásosságát a szervekben való minimalis lekötődés, minimalis reticuloendothelialis halmozódás garantálja. Ha erősen halmozódna, ha depot-t képezne a reticuloendothelben, nem fejthetne ki ekkora hatást.

Ha egy arsenobenzol-készítménynél reticuloendothelialis halmozódás fordul elő, ez az illető praeparátumot gátolja abban, hogy egérrecurrensnél prophylacticusan hasson.

A belső arsenobenzol depot-k hatása függ a parazita biológiai sajátosságától és a deponált arsenobenzol felszabadulásának sebességétől. Az, hogy egérrecurrensnél a reticuloendothel telve lehet arsenobenzollal s emellett a fertőzés szinte zavartalanul játszódik le a szervezetben (a prophylacticus kísérletek ezt mutatják), bizonyára összefügg az egér recurrensének biológiai természetével. Egérnél a recurrens arsenobenzollal viszonylag igen nehezen befolyásolható megbetegedés, sokkal inkább, refractaer, mint pl. a ngana-fertőzés. Ennélfogva, *ha maximalis salvarsan depot van is a reticuloendothelben, az mintegy 20 napra elosztva (kb. ennyi idő alatt szabadul ki onnan az arsenicalia), nem bírja erősebben befolyásolni a recurrens lefolyását.*

A többi praeparatumra vonatkozó adatok felfogásommal összeegyeztethetők. Neoezüstsalvarsammal, mely szintén hatalmas reticuloendothelialis depot-t képez, még toxicus adaggal sem sikerült az állatokat 24 órán túl megvédeni a recurrens-től. A nem ezüstözött salvarsan, mely kevésbé halmozódik, mint az ezüstsalvarsan, valamivel tovább képes védeni, mint ez. Az arsalyt, mely nem halmozódik, nem köttetik a szervezetben, noha kevésbé hatásos, nem kevesebb ideig véd, mint az ezüstsalvarsan. Valószínű, hogy a neosalvarsannál sem csupán gyors kiválasztáson múlik a védő-hatás hiánya: sokat megköt ebből a derivatumból a kötőszövet, különösen a lépstroma s a nagy erek falának bizonyos rostjai, fibrillái, egyes esetekben (l. az 1. fejezetet) a reticuloendothel is.

Feltételezem, hogy a reticuloendothelialis halmozásnak azonos jelentősége van *therapias* kísérletnél is (azaz midőn akkor adjuk az arsenobenzolt, mikor már megjelentek a spirochaeták a vérben). Ennél is feltűnik, az, hogy a sulfoxylsalvarsan kiválóan hatásos, az ezüstsalvarsanok ellenben nem tűnnek ki hatásukkal. Kétségtelen, hogy a sulfoxylsalvarsan nagy prophylacticus képessége összefügg nagy therapiás képességével, másfelől az ezüstsalvarsanok feltűnő csekély prophylacticus hatása nem fokozott therapiás hatásképességükkel. Feltételezem, hogy *a therapiás hatásképességénél is szó van a megoszlásviszonyok közreműködéséről, a reticuloendothelialis depotképződés dystherapiás befolyásáról* s pl. az ezüstsalvarsanok vagy a sulfoxylsalvarsan viselkedése a reticuloendothelialis halmozási viszonyokkal kapcsolatos.

Ismertettük, hogy milyen rövid idő alatt telik meg intravenás injectio után a reticuloendothel arsenobenzollal, erősen halmozódó arsenobenzol származékok esetében. Másfelől ismeretes, hogy a spirochaeták eltűnése a vérből arsenobenzol-hatás alatt csak lassan, órák alatt megy végbe, valószínűleg azért (*Simić*¹⁸), mert a spirochaeták (ellentétben trypanosomákkal) magát az el nem bomlott salvarsant nem veszik fel, nem kötik meg. Ezen adatokból kitűnik, hogy recurrensnél *therapiás kísérletnél is, pár pillanat mulva már ugyanaz a helyzet alakul ki, mint a prophylaxis alkalmával*: egyik oldalon a még el nem pusztított spirochaeták, másik oldalon a salvarsant nagyrészt reticuloendothelialis depot-k alakjában tartalmazó szervezet, állanak szemben egymással. Ennélfogva a therapiás kísérletben is számításba kell, hogy jöjjön az, hogy mennyiben fejt ki hatást a reticuloendothelben bekebelezve időző arsenicalia? Mert ha a bekebelezett arsenobenzol reticuloendothelialis megkötése tartama alatt nem hat, — amint azt feltételezem, — akkor a reticuloendothelialis halmozásnak a therapiás kísérletben is kisebbítenie kell a hatást.

Ezen meggondolás alapján plausibilis nekem az, hogy a *reticuloendothelialis halmozás, depotképződés, recurrensnél kisebbíti a therapiás hatást is* — nemcsak dysprophylacticus, hanem dystherapiás jelentősége is van.

Végül tehát arra az eredményre jutottunk, hogy *egér recurrensnél a mikroszkoposan kimutatható reticuloendothelialis halmozódás szerepe az arsenobenzolok chemotherapiás hatásában az és csak az, hogy ez bizonyos mennyiségű arsenobenzolt átmenetileg kikapcsol a hatásból; azt, hogy a reticuloendothelialis halmozódás a hatáskifejtés mechanismusában valami lényeges mozzanat volna, semmi sem bizonyította.*

Az előbbieken megkísértem az arsenobenzol-származékok egy csoportjánál egyes származékok sajátosságait a chemotherapiás hatás szempontjából, azok *megoszlásviszonyaira* vezetni vissza. E sajátosságok máskülönben ezidőszerint minden konkrét magyarázat nélkül maradnának, ellenben a megoszlásviszonyok figyelembe vétele alapján, amint azt kimutatni igyekeztem, meg lehetne azokat magyarázni, mégpedig, úgy hiszem, elég plausibilis gondolatmenettel.

Nem mulaszthatom el annak a megemlítését, hogy azon

tételem, miszerint a reticuloendothelialis halmozás (általában a szövetekben való megkötés) a befecskendezett asenobenzolt részlegesen és ideiglenesen inaktiválja, tökéletes harmoniában van *Ehrlich*-nek a parasitotropia és organotropia viszonyára vonatkozó nézeteivel, sőt a direct hatás elmélete alapján mint szükségszerű követelmény állítható fel.

Ezen utalást annál inkább szükségesnek tartom, mert bár *Ehrlich* nézeteit ma nem fogadják el általánosan, mégis *Ehrlich*-nek a chemotherapeuticumok hatásmechanismusára vonatkozó általános teoriája egy olyan elképzelési schema, amelyet ma is mindig méltányolni kell és figyelembe venni, valahányszor chemotherapeuticumok hatásának megmagyarázásáról van szó.

Az *Ehrlich*-féle elmélet szerint a salvarsan (s általában a tulajdonképeni chemotherapeuticumok) specíficus gyógyító hatása azon alapul, hogy a chemotherapeutikum hozzárögzítődik a parasitához és ezáltal valamiképen lehetetlenné teszi a parasita pathogen existenciáját a szervezetben.*) A direct hatás elmélete szerint a chemotherapiás szer érintkezése a parasitával és rögzülése a parasitához döntő jelentőségű, elengedhetetlen feltétele a parasitaellenes hatásnak és a szernek a parasitával érintkezésbe jutó és vele kapcsolódó *mennyisége* meghatározó befolyással van a chemotherapiás hatás intenzitására.

Természetesen a chemotherapiás szer rögzülésének a parasitához előfeltétele, hogy a kettő a szervezetben egymásra találhasson. A recurrens spirochaeták a vérben keringenek, világos tehát, hogy a reticuloendothelbe bezárt arsenobenzol, addig, amíg ott vesztegel, nem fejthet ki parasitaellenes hatást, a direct hatás elmélete értelmében, mert a parasitákból topografiai-lag izolálva van és így nem rögzülhet azok testéhez. A reticu-

*) A direct hatás elméletét ebben a szabadabb fogalmazásban kívánom interpretálni, mert egyfelől e fogalmazásban nincs elejtve az elmélet lényege, ami kétségtelenül az, hogy a chemotherapeuticumhatás előfeltétele és indító oka a szer rögzülése a parasita testéhez (*Bindung*), másfelől nem involvál ez a fogalmazás semmi megszorítást arra vonatkozólag, hogy miképpen történik a parasiták elpusztulása a szervezetben chemotherapeuticumhatásra. Így az elmélet összeér azokkal az újabb vizsgálatokkal, melyek szerint döntő szerepe van a chemotherapiás hatásban a szervezetnek magának (különösen a reticuloendothelnek) s melyek megmutatták, hogy a parasiták megsemmisülése a chemotherapeuticum-hatásra nem csupán e kettőn: chemotherapeuticum és parasita — fordul meg.

loendothelialis halmozásnak ezek szerint kisebbítenie kell a hatás erősségét.

VI. I. L. Kritschewsky feltevése a chemotherapeuticumok hatáskifejtésének mechanizmusáról és ennek kritikája.

Mindazon föltevések közül, amelyek a chemotherapeuticumok és különlegesen is a salvarsanok hatáskifejtésének mechanizmusára vonatkoznak, vizsgálataimmal s az azokból levont következtetésekkel legközelebbi vonatkozásban *Kritschewsky*-nek^{7), 8)} legújabbán kifejtett nézete áll. Ez a conceptio ugyanis a chemotherapiás hatás alapföltételévé épen azok reticuloendothelialis halmozását teszi meg.

Ez idő szerint nincsen más homolog chemotherapeuticum csoport, amelynél a reticuloendothelialis halmozást láthatóvá tenni és mérni lehetne, csak az arsenobenzolok. Egyes chemotherapeuticumok reticuloendothelialis halmozódására vonatkozólag vannak ugyan adatok (trypanvörös, trypankék; sanocrysin, lásd: *Kurosu*¹⁹⁾ azonban abból a sovány adatgyűjteményből, melyet összeállíthatunk eddigi észleletekből, a reticuloendothelialis halmozás jelentőségére chemotherapeuticumoknál, meggyőző következtetéseket nem vonhatunk. Most azonban módszeremmel már lehetséges egy nagyfontosságú homolog csoportban exact módon vizsgálni a reticuloendothelialis halmozódást. Ha a reticuloendothelialis halmozás valóban olyan döntő tényező a chemotherapeuticumok hatásmechanizmusában, mint ahogy *Kritschewsky* gondolja, akkor módszerem segítségével épen azt a folyamatot közelítettem meg és vizsgáltam a szervezet belsejében, amely a chemotherapiás hatás általános tünetében egy alapvető mozzanat.

Ha *Kritschewsky* föltevései állanának, úgy ez mindenesetre nagyban emelné vizsgálataim jelentőségét, azonban azt kell megállapítanom, hogy a kiderített adatok nem támogatják ezt a feltevést. Tekintettel azonban a kérdés általános jelentőségére, miután módszeremmel nyert adatok alapján a *Kritschewsky*-féle hypothesis felülvizsgálása már ezidőszert is lehetségesnek látszik, erre a kérdésre részletesebben ki kell térnem.

Kritschewsky föltevésének, melyet ő mint „nagyon valószínű” következtetést állít föl, tulajdonképen az a célja, hogy okát adja annak a ténynek, hogy chemotherapeuticumok olyan állatoknál, melyeknek reticuloendotheljét kikapcsolták (lépkiirtás, blokád) sokkal gyöngébben hatnak, mint normalis, fertőzött állatoknál, illetőleg épen semmi hatást sem fejtenek ki.

Kritschewsky^{7), 8)} szerint ez egy általános törvényszerűség, minden chemotherapeuticumra és minden állatfajra és fertőzésre vonatkozik.

Kétségtelen, hogy ilyen lépkiirtásos kísérleteket már igen sokféle chemotherapeuticumnál próbáltak s eddig még kivételt nem találtak. Megjegyzendő, hogy még fontos chemotherapeuticum típusoknál nem végeztek vizsgálatokat (chiniin, optochin, plasmochin). Az már azonban merészebb következtetés, hogy minden állatfajra vonatkozó törvényszerűségről van szó, mert csak a *Mus* genusra vonatkozó vizsgálatok vannak. Még a nyúl syphilis salvarsannal való gyógyítására vonatkozólag sincsenek vizsgálatok.

Kritschewsky^{7), 8)} kiterjedt vizsgálatai a lépkiirtás dyschemotherapeuticus hatását a trypanosoma fertőzéseknél és a prophylaxisnál is demonstrálták (ezen esetekben szerinte a reticuloendothel természetes védelmi eszközeinek közreműködése ki van zárva). E kísérletek alapján arra a végső következtetésre jutott, hogy a reticuloendothelnek azon functioja, amely a chemotherapiás szereket aktivitásra képesíti, teljesen önálló és e sejtszrendszer immunbiológiai védőfunctióitól független.

Milyen functio útján határozza meg tehát a reticuloendothel a chemotherapiás agensek hatását a szervezetben? *Kritschewsky* azt gondolja, hogy a chemotherapiás szerek inaktiválódása a lép kiirtása és a reticuloendothel más részeinek kikapcsolása esetén azért jön létre, mert hiányzanak, illetve tétlenek azok a sejtek, melyek különböző, a szervezet belsejében idegen anyagokat, ezek közt a chemotherapeuticumokat is, magukba veszik és felhalmozzák.

Egy hozzám írt levelében következőképen szögezi le nézetét:

„Igen nagyszámú kísérletem alapján (mintegy 3000 állat), különböző chemotherapiás agensekkel, arra a következtetésre jutottam, hogy *ezek mind csak abban az esetben hatnak, ha elő-*

zöleg felhalmozódtak a reticuloendothelben s azután innen lassan és fokozatosan kilépnek és actioba lépnek. Tehát a reticuloendothelialis sejtek a chemotherapiában mint *anyagraktárak* szerepelnek. A reticuloendothel kikapcsolása esetén (splenectomia, blokád) kisebb-nagyobb mértékben ki van iktatva ezen anyagraktárak szerepe is s ezért a chemotherapiás hatás gyengül, illetőleg teljesen megszűnik“.

Máshelyt⁷⁾, ⁸⁾ azt is megjegyzi, hogy ha ezek az anyagfoglaló sejtek ki vannak iktatva, föl kell tételezni, hogy a medicamentumok a szervezetből *gyorsan kiürülnek és ezáltal támad az a benyomás, mintha a készítmények elvesztették volna hatásképességüket.*

E feltevésekre vonatkozólag a következő kritikai megjegyzéseket teszem:

1. Az, hogy *minden* chemotherapiás szer, vagy csak azon szereknek is, melyeket *Kritschewsky* és társai eddig vizsgáltak *mindegyike* halmozódna a reticuloendothelben s ott depot-kat képezne, véleményem szerint *teljesen hypotheticus, sőt nem is valószínű*, föltéve, hogy reticuloendothelialis halmozás alatt a szokásos értelemben olyan granularis halmozódást értünk, mint pl. a tusnál és a vasculornál stb. Vizsgálataim kimutatták, hogy az arsenobenzolderivatumok között sincs mindeniknél halmozódás, illetőleg depotképződés a reticuloendothelben. Az arsinsav származékoknál (atoxyl és oxyacetylaminophenylarsinsav) már teljesen hypotheticus az, hogy halmozódnak a reticuloendothelben. A tryparsamidra vonatkozólag a III-ik részben bizonyítani igyekeztem, hogy nem halmozódik fel a reticuloendothelben arsenovegyületekhez hasonlóan, lévén egy stabil, gyorsan diffundáló, crystalloid jellegű vegyület. Ám ezek a vegyületek: a tryparsamid, az atoxyl és sok arsinsavtypusú vegyület trypanosomaellenes hatásúak, sőt *Kritschewsky* kimutatta⁸⁾ többek között épen az atoxylról, hogy egy olyan chemotherapeuticum, amelynek hatása teljes mértékben függ a reticuloendotheltől. Vannak kísérletei trypanosoma suaru-val, amelyek azt mutatták, hogy lépkiirtás esetén az atoxyl hatása „nyomtalanul eltűnt“. Továbbá meg kell jegyezni, hogy vannak chemotherapeuticumok még a *Kritschewsky* által vizsgáltak között is, amelyek a *basicus* festékek közé tartoznak és az, hogy ezek a reticuloendothelben halmozódnának: megint egy olyan

főtevés, amit bizonyítani kellene és kétséges, hogy a bizonyítás sikerülne-e.

Ám, ha a reticuloendothelialis halmozás és depotképződés nem minden chemotherapeuticumnál szerepel, akkor természet-szerűleg eszik minden olyan következtetés is, mely a hatásnak az összes chemotherapeuticumokra vonatkozó elméletét épen a reticuloendothelialis halmozás és depotképződés tünetévére alapozza.

2. Nem fogadható el az az állítás, hogy pl. lépkiirtás a miatt, hogy ezzel az anyagfaló sejteknek nagy számát eltávolítottuk a szervezéből, általában gyorsabbá fogja tenni a chemotherapeuticum kiürülését a szervezetből. Nagyon szépen bizonyíthatom ezt a sulfoxylsalvarsannal. Ez maximalis adagban még 9 nappal az injectio után is képes annyira befolyásolni egéرنél a recurrenst, hogy intraperitonealis fertőzés után csak átmenetileg jelennek meg a vérben a spirochaeták, de relapsusok már nem jönnek létre. A szer hosszas retentiojánál azonban nem szerepelhet reticuloendothelialis halmozás, hiszen annak foka minimalis és nem lehet belátni, hogy a lép eltávolítása után miért gyorsulna a kiválasztás *abból az okból*, hogy az anyagfaló sejtek egy részét eltávolítottuk.

3. Az egérrecurrensnek arsenobenzolokkal való befolyásolására vonatkozólag *Kritschewsky* állításai nem állják meg a helyüket. Az arsalyt nem halmozódik fel a reticuloendothelben és mégis meggyógyítja a recurrenst. A sulfoxylsalvarsan úgy terapiásan, mint prophylacticusan a legnagyobb mértékben hatásos, noha minimalis mértékben halmozódik. E salvarsan esetében tehát histologiaiilag kimutatható, hogy a valóságban nincszó arról, hogy a hatáskifejtéssel kapcsolatban a reticuloendothel mint anyagraktár szerepel, az elmélet szerint azonban épen ez volna az előfeltétele a chemotherapiás hatásnak. Más derivatumoknál ugyan kimutattam, hogy a reticuloendothel tényleg anyagraktárként működik, hatalmas mennyiségű arsenobenzolt fogad be és azután lassan kibocsátja magából. Ámde ezen derivatumok, különösen prophylaxisnál, kevésbé hatásosak, mint a sulfoxylsalvarsan és több példán demonstráltam már, hogy semmisen mutat arra, hogy ezek a reticuloendothelialis depotk fokoznák a hatást, sőt ellenkezőleg minden jel arra mutat, hogy gátolják azt. A reticuloendothel telve lehet ezüstsalvarsannal s

mégis e közben a spirochaeták elszaporodnak a szervezetben, míg más derivatumoknál jóformán üres reticuloendothel mellett nem fejlődik ki a fertőzés.

Tehát azok az eredmények, melyekre a histochemiai vizsgálatok az *egérrecurrensre* vonatkozólag vezettek, ellentmondanak *Kritschewsky* föltevésének. Igaz ugyan, hogy a trypanosoma fertőzésre vonatkozó adatok támogatni látszanak *Kritschewsky* föltevését, ám ha egyszer *recurrens*nél ki lehet mutatni, hogy ez a hatásmechanizmus nem szerepel, akkor már nem lehet ez az elmélet többé egy általános elmélete a chemotherapiás hatáskifejtésnek, a mivé *Kritschewsky* emelni akarja.

VII. A reticuloendothel chemotherapiás szerepének értelmezése.

Mindent egybevetve egészen valószínűtlennek tartom azt, hogy a lépkiirtás és reticuloendothelialis blokádnak *dyschemotherapeuticus* hatása a reticuloendothelialis halmozással függene össze.

A reticuloendothel és különösen a lép szükségességét a chemotherapiás hatás létrejöttéhez a reticuloendothelialis halmozáson kívülálló okok indokolják: vagy egy olyan reticuloendothel-functio, amely teljesen önálló, azaz sem a halmozó, sem a biológiai védő tevékenységgel nem azonos, vagy pedig mégis csak a reticuloendothel természetes védőfunktioi szerepelnek itt.

A jelenleg előttünk fekvő adathalmazból, véleményem szerint, annak a következtetésnek van a legnagyobb valószínűsége, hogy a chemotherapeuticumok hatása a prophylaxisnál, a therapiánál és a chemotherapiás sterilisálásnál a chemikalic és a reticuloendothel biológiai védelmi eszközeinek combinált hatásából adódik.

A reticuloendothelialis védelmi eszközök fogalmát azonban egészen tág értelemben kell venni: a humoralis functio mellett tekintetbe kell venni a cellularis, phagocytáló működést is és számítani kell olyan humoralis és cellularis eszközökre is, melyek talán önmagukban nem is gátolják a fertőzést menetében, chemotherapeuticumokkal kezelt állatban azonban hatnak, sőt egyidejű közreműködésük nélkül a chemotherapeuticumok nem is képesek hatásukat kifejteni.

A kísérleti vizsgálatoknak nagy száma mutatja ki, hogy a reticuloendothelnek milyen döntő szerepe van a fertőző betegségek elleni természetes védekezésben, a phagocytosis, a specifikus immunanyagok termelése és általában a humoralis viszonyok célszerű determinálása révén. Ezúttal azonban különösen azokra a kísérletekre szeretnék utalni, amelyekből azt lehet megállapítani, hogy *a chemotherapeuticumokkal nem kezelt, fertőzött állatoknál is hasonló jelentősége van a lépnek és a reticuloendothel többi részének a fertőzés lefolyása szempontjából, mint a chemotherapeuticus folyamatnál.* Gonder és Rodenwald,²⁰⁾ Tournade,²¹⁾ Kikuth,²²⁾ Plaut²³⁾ és mások vizsgálatai megmutatták, hogy a lép kiirtására latens fertőzések manifesztokká válnak, a lefolyás rendkívül kedvezőtlen irányt vehet, illetőleg, hogy a kísérleti állatok, melyek bizonyos fertőzéssel szemben különben refractaerek, lépkiirtás esetén megbetegednek. Ezen adatok részben épen recurrens és trypanosoma-fertőzésre vonatkoznak (Tournade, Kikuth). Továbbá itt vannak a patkány *Bartonella-anaemiájára* vonatkozó érdekes adatok, Lauda, M. Mayer, Borchard és Kikuth²⁴⁾ és másoktól, amelyek amint Kikuth²²⁾ találóan megjegyzi: ez idő szerint a legvilágosabban demonstrálják azt, hogy mekkora szerepe lehet a lépnek, mint védőszervnek.

Ezen párhuzamos tények láttára nagyon nehéz feltételezni, hogy ezek az észleletek egészen más lapra tartozzanak, mint a lépkiirtás és blokád azonos értelmű hatása a chemotherapeuticumokkal kezelt állatoknál és nagyon nehéz lemondani a magyarázatnak azon lehetőségéről, ami ezen leletek alapján kínálkozik.

Egységes fölfogás lehetséges volna, ha föltesszük, hogy a chemotherapeuticumok hatása a reticuloendothel biológiai védő-functioival combinalódik. Ez különbözőképen volna elképzelhető, pl. úgy, hogy a chemotherapeuticumok ezen functiokat serkentik, vagy pedig azokkal szemben sensibilisálják a parazitát s ezáltal teszik lehetetlenné azoknak pathogen existenciáját a szervezetben ép reticuloendothel mellett.

Az utóbbi felfogás ép oly jól összeegyeztethető volna azon tényekkel, amelyek a chemotherapeuticumok és a parazita közvetlen kapcsolatának (Bindung) szükségességére mutatnak, mint azon kísérleti eredményekkel, melyek megmutatták, hogy

a hatás feltétele a reticuloendothel épsége. Figyelemre méltónak tartom azt, hogy újabb vizsgálatok szerint (Kovács K.²⁵) ilyen szerűen hatnak a Röntgen-sugarak, melyek pl. a paramaeci-mokat nem ölik meg, azonban érzékenységüket fokozzák a milieu-ben küszöb alatti concentratióban jelenlevő ártalmas anyagokkal szemben és ezáltal vezetnek azok pusztulásához.

Összefoglalás.

A reticuloendothel (R. E.) jelentősége a chemotherapeutikumok hatásmechanismusában az érdeklődés előterében álló probléma. Fontos kérdőpont az, hogy minő szerep jut a R. E.-sejtek jellemző működésének: az anyaghalmozásnak (Speicherung); mert részint tudott dolog, részint supponálják, hogy a kérdéses chemotherapeutikumok is lerakodnak a R. E.-ben. *Kritschewsky* egyenesen azt véli, hogy éppen R. E.-ialis chemotherapeuticum-depot-k létesülésében áll a R. E. chemotherapiás jelentősége.

Az arsenobenzolok (AsB) esetében eddig nem sikerült láthatóvá tenni és mérni a R. E.-ben supponált halmozódást, ennél fogva bebizonyítani sem közvetlenül. Most histochemiai AsB-kimutató módszeremmel mindez kifogástalanul sikerült. A különböző AsB-származékok egénél, amint szövettani készítményeim bizonyítják, intravenás beadás után, nagyon különbözően viselkednek a halmozás szempontjából. A dosis toler. max. injectioja után:

Arsalytnál nem látható halmozódás;

Sulfoxyl-salvarsan és *Eparséno*-nál csupán minimális AsB-granulatio jelentkezik a R. E.-ben;

Neosalvarsan-nál a R. E.-halmozás kislefokú, de erősen köti a szert a mesenchyma:

a R. E.-ben (a máj, lép, csontvelő, mellékvese és vesében) sok AsB rakodik le: *Altsalvarsan*-nál, még több *Neosilbersalvarsan*-nál és a legtöbb *Silbersalvarsan*-nál, ahol a halmozás meglepő hatalmas mérvet ölt. Amíg a R. E. kiürül, ca. 20 napig is eltart.

Miután másfelől a parasitaellenes hatás is jellemző eltéréseket mutat, megkíséreltem tisztázni, miképen befolyásolják a

R. E.-halmazódás qualitativ és quantativ eltérései a chemotherapiás hatásképességet?

A histochemiai AsB-reactioval nyert adatokat összevetetem a chemotherapiás hatásra vonatkozó adatokkal. Mérlegeltem, mint eshetőséget, azt, hogy a R. E.-ben lerakodott AsB-nak specialis feladata van és a halmazással kapcsolatosan a R. E.-nek specialis szerepe lehet. Ugyanis felmerült gondolat az (*Jungeblut, Feldt és Schott*), hogy az AsB a R. E.-ben „aktiválódik“, vagy fordítva: a chemotherapeuticum azáltal hat, hogy a R. E.-t, mint immunbiologiai védelmi központot „aktiválja“ (*Feldt*). Ilyen föltételek mellett a R. E.-alis halmazódás *eutheraeuticusan* kellene, hogy hasson, mert az AsB a sejtek, ill. a sejtek az AsB hatásának nagy mértékben ki volnának téve. Továbbá lehetne, hogy a R. E.-depot-knak azáltal legyen specialis jelentősége, mert a szer. épen azáltal jut el hatásához, hogy a R. E.-ből kiáradva a R. E.-szervekben, illetve ezek capillarissain áthaladó vérben magas concentratiót ér el s ennél fogva erőteljesen van alkalma hatni a parasitákra („*fractionált sterilisatio*“, *Giemsa* gondolata a chinin antimalariás hatásának magyarázatára). Végül különleges hatások származhatnak a halmazás révén egyszerűen a R. E.-megterhelése („*R. E.-blokkád*“) útján is.

Egérrecurrensnél azonban azt lehet megállapítani, hogy a R. E.-ben lerakodott AsB nem teljesít specialis functiót és a R. E.-nek nincs specialis functiója a látható halmazódással kapcsolatosan. A R. E.-ialis halmazás csupán annyiban szerepel a chemotherapiás hatásban, amennyiben az eloszlási és concentratiós viszonyokat a testben módosítja, a szer „*belső dosirozását*“ determinálja. Egérrecurrensnél nem találtam jelét annak, hogy a R. E.-ialis halmazódás kedvező értelemben befolyásolná a parasaellenes hatást. Parallelismus a R. E.-ialis halmazás és a hatás között ilyen értelemben nincs. A maximalisan halmazódó Silbersalvarsannál nincs felfokozott hatás, absolute a leghatásosabb ép egy minimalisan halmazódó vegyület (Sulfoxyl-salv.).

Ellenkezőleg: prophylaktikus kísérletek az egérrecurrensnél, azt mutatják, hogy a R. E. halmazás dysprophylactikus momentum. Kísérleteim 70 egeren, *Sp. Duttoni* törzsszel, *Kolle*

és *Leupold* adataival egybehangzó eredményekre vezettek. Az eredményekből kiemelendő, hogy maximális adagok esetén:

1. *Silbersalvarsan* 48 óra múlva p. inj. már nem képes megakadályozni az infekció kifejlődését (intraperitonealis oltás) és recidiváit, bár ilyenkor a R. E. még teli van AsB-al.

2. Ennyi ideig (a nem halmozódó) Arsalyt is véd, pedig chemother. indexe csak 1:1.56.

3. *Altsalvarsan* hosszabb ideig véd, mint a *Silbersalv.*, (kiseb mértékben halmozódik, mint utóbbi).

4. A legnagyobb prophylaktikus hatásosságot egy oly származék tanúsítja, mely csak minimalisan köttetik meg szövetekben: a *Sulfoxyl-Salvarsan*: 3 napig absolut védelmet létesít, a Sp. a vérben meg sem jelenik, ezután még 6 napig megképes védeni a recidivák ellen.

5. A R. E.-ben hatalmas mennyiség AsB lehet jelen, mégis ugyanakkor az infectio nemcsak megfog, de alig másként folyik le, mint kezeletlen állatban (*Silber- és Neosilbersalvarsan*).

6. A prophylaktikus hatás nem a szervezetben még jelenlevő összes AsB-mennyiségtől látszik függeni, hanem a szabad, le nem kötött AsB-mennyiségtől.

Ezek az összehasonlító adatok feljogosítanak arra a feltevésre, hogy *ha egy AsB-präeparatumnál R. E.-ialis halmozás fordul elő, ez az illető präeparatumot gátolja abban, hogy egër-recurrensnél prophylaktikusan hasson.*

A therapiás indexek arra engednek következtetni, hogy a *R. E.-ialis halmozás* nemcsak prophylaxisnál, hanem *már kifejlődött fertőzés kezelése esetén is kedvezőtlenül befolyásolja a gyógyhatást.*

Az ezüstsalvarsanok viszonylag feltűnően csekély hatását a nagyfokú R. E.-ialis halmozásra vezettem vissza, a *Sulfoxyl-salvarsan* nagy hatásosságát pedig, véleményem szerint, minimális halmozódása teszi lehetővé.

A R. E.-ialis AsB-halmozás dystherapiás befolyását a következőképen értelmezem: A felhalmozott AsB a R. E.-ben praecipitatum formájában, oldatlan állapotban van. *Oldatlan állapotban specificus hatást nem fejthet ki* („*corpora non agunt nisi soluta*“). Ennélfogva az oldatlan AsB tömegnek chemothe-

rapiás aktivitása sem lehet. A *befecskendezett AsB-ból annyi, amennyi a R. E.-ben felhalmozódik, arra az időre, amíg oldatlan állapotba tart, a chemotherapiás hatásból ki van kapcsolva és ép annyira nem vesz részt a parazitaellenes actióban, mintha csak a szervezetten kívül volna. Oldatlan állapotban a Salvar-san úgy a szervezetre, mint a parasitára nézve, közömbös töltelék-massát jelent. Ha a R. E.-beni halmozás mérve nagy és a kiürülés tempója lassú, mint Silber-, Neosilber- és Altsalvarsammal, akkor az intravenásan beadott AsB-nak nagy %-a hosszú időn keresztül meg van fosztva attól, hogy hathasson. Ezen oknál fogva adva van a lehetőség arra, hogy a R. E.-ialis depotképződés dystherapeutikus értelemben befolyásolja a chemotherapiás gyógyhatást.*

Trypanosomiasisnál (egér-nagana) a R. E.-ialis halmozás és a therapiás hatásérték között a viszony formálisan más, mint recurrensnél. Kiválóan hatásosak ép azok a derivatumok (Silber- és Neosilber-Salv.), melyek maximalisan halmozódnak a R. E.-ben és viszont a Sulfoxyl-salv. és az Arşalyt, melyek minimálisan köttetnek szövetekben, (Kolle szerint) meg sem képesek gyógyítani az egérnaganát. A viszonyok formálisan Kritschewsky felfogásának kedveznek. De nincs bizonyíték arra, hogy causalis összefüggésről van szó. Nagana törzs hiánya miatt nem vizsgálhattam a kérdést, bár módomban volna eldönteni, mert vizsgálataim szerint Silber- és Altsalvarsammal gelatinával meg lehetett gátolni órák hosszúig a R. E.-ialis halmozást s így experim. crucist lehetne beállítani.

A lépkiirtás (esetleg blokáddal combinálva) dyschemotherapiás hatása nem a R. E. sejtek halmozó tevékenységével kapcsolatos és a chemotherapiás hatásnak nem előfeltétele a R. E. halmozás, mint ezeket *Kritschewsky* gondolja. Egérrecurrensnél ezek a tételek nem állanak meg. Itt a R. E.-ialis halmozás inkább a parazita érdekében való. Ezek után valószínűbb, hogy a dyschemotherapiás effectus is a lép ill. R. E. immunbiológiai functionak kiesésén alapul. Még mielőtt a dyschemotherapiás hatást ismerték volna, már kimutatták (*Gonder és Rodenwald, Tournade*), hogy lépkiirtás infectiók elleni védekezésben élesen kifejezett kedvezőtlen változást okoz adott esetekben. Eleve valószínűtlennek tartom, hogy a dyschemothera-

piás effectus más lapra tartozzék. Egységes felfogás lehetséges volna, ha feltesszük, hogy a chemotherapeuticumok hatása ezen R. E.-functiókkal combinálódik, pl. ezen functiókat serkenti, vagy pedig azokkal szemben sensibilisálja a parasitát s ezáltal teszi lehetetlenné a parasiták pathogen existentiáját a szervezetben ép R. E. mellett. Ez a felfogás ép oly jól összeegyeztethető volna azon tényekkel, amelyek a chemotherapeuticumok és a parazita egymáshatásának szükségességére mutatnak, mint azon kísérleti eredményekkel, melyek megmutatták, hogy a hatás feltétele a R. E. épsége. Utalok arra a lehetőségre, hogy chemotherapeuticumok hasonlóan hathatnak, mint a Röntgen-sugarak, amelyek újabb vizsgálatok szerint (Kovács K.) pl. a paramaeciumokat nem ölik meg, azonban érzékenységüket fokozzák a milieuban küszöb alatti concentratióban jelen lévő, ártalmas anyagokkal szemben és ezáltal vezetnek azok pusztulásához.

Die Bedeutung der retikuloendothelialen Speicherung der chemotherapeutischen Arsenobenzolderivate vom Standpunkt der chemotherapeutischen Wirkung.

(Zusammenfassung der Resultate.)

Die Bedeutung des retikuloendothelialen Apparats (R. E.) bei dem Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutica ist ein heute im Mittelpunkt des Interesses stehendes Problem. Es ist eine wichtige Frage, welche Rolle der charakteristischen Funktion der Zellen des R. E.: der Speicherung zukommt, denn teils ist es bekannt, teils wird angenommen, dass auch die fraglichen Chemotherapeutica im R. E. gespeichert werden. *Kritschewsky* ist entschieden der Ansicht, dass die chemotherapeutische Bedeutung des R. E. gerade in der Bildung R. E.-ialer Chemotherapeutica-Depots zu suchen ist.

Was die Arsenobenzole (Asb.) anlangt, konnte diese angenommene Speicherung im R. E. bisher noch nicht sichtbar gemacht bzw. gemessen daher also auch noch nicht unmittelbar bewiesen werden. Mit meinem histochemischen Asb. Nachweisverfahren gelingt nun dies alles tadellos. Die verschiedenen Asb.-Derivate zeigen bei Mäusen nach intravenöser Verabreichung — wie dies meine histochemischen Präparate einwandfrei beweisen — vom Standpunkt der Speicherung ein stark verschiedenes Verhalten. Nach Injektion der Dosis toler. ist bei:

Arsalyt keine Speicherung zu sehen.

Bei *Sulfoxylsalvarsan* und *Eparséno* erscheinen bloss eine minimale Asb.-Granulation im R. E.

Bei *Neosalvarsan* ist die R. E.-iale Speicherung gering, das Präparat wird aber von Mesenchymfasern stark gebunden.

Im R. E. (in der Leber, Milz, Niere, Nebenniere und im

Knochenmark) wird viel Asb. abgelagert: bei *Altsalvarsan*, noch mehr bei *Neosilbersalvarsan* und am meisten bei *Silbersalvarsan*, bei letzterem erreicht die Speicherung unerwartet hohe Grade. Bis zur Entleerung des R. E. vergehen oft ca. 20 Tage.

Da auf der anderen Seite auch bezüglich der antiparasitären Wirkung charakteristische Differenzen zu finden sind, suchte ich die Frage zu klären, wie die qualitativen und quantitativen Speicherdifferenzen die chemotherapeutische Wirkungsfähigkeit beeinflussen. Ich versuchte daher die mit der histochemischen Asb.-Reaktion erhaltenen Ergebnisse mit jenen in Einklang zu bringen, welche sich auf die chemotherapeutische Wirkung beziehen.

Es war mit der Möglichkeit zu rechnen, dass dem im R. E. gespeicherten Asb. eine besondere Aufgabe zukommt und dass das R. E. in Verbindung mit der Speicherung eine spezielle Rolle spielt. Von anderer Seite wurde nämlich angenommen, dass das Asb. im R. E. „aktiviert“ werde (*Jungenbluth, Feldtu. Schott*), bzw. umgekehrt, dass das Chemotherapeutikum dadurch wirke, dass es das R. E. als immunbiologischen Schutzzentrum „aktiviere“ (*Feldt*). Unter derartigen Bedingungen müsste die R. E.-iale Speicherung „eutherapeutisch“ wirken, da das Asb. in grosser Masse der Wirkung der Zellen und die Zellen der Wirkung des Asb. ausgesetzt wäre. Die spezielle Bedeutung der R. E.-Depots für die Wirkung der Pharmaka könnte auch darin zu suchen sein, dass diese nach dem Ausströmen aus dem R. E. in dem Blute der Kapillaren der R. E.-Organe in hoher Konzentration vorhanden sind u. infolge dessen kräftig auf die Parasiten einwirken können („fraktionierte Sterilisation“. die Annahme *Giemsa*-s zur Erklärung der antimalarischen Chininwirkung). Schliesslich kann es noch bei der Speicherung einfach durch die Belastung des R. E. (R. E.-Blockade) zu speziellen Wirkungen kommen.

Wie sich bei Mäuserekurrens feststellen lässt, übt hier das im R. E. gespeicherte Asb. keine spezielle Funktion aus, dem R. E. wieder kommt keine spezielle Funktion im Zusammenhange mit der sichtbaren Speicherung zu. *Die R. E.-iale Speicherung spielt bloss insofern bei der chemotherapeutischen Wirkung eine Rolle, als sie die Verteilungs- u. Konzentrationsverhältnisse im Körper modifiziert und die „innere Dosierung“ des*

Pharmakons determiniert. Bei Mäuserekurrens konnte ich keine Anzeichen dafür finden, dass die R. E.-iale Speicherung die anti-parasitäre Wirkung günstig beeinflusse. Ein Parallelismus zwischen R. E.-ialer Speicherung und Wirkung besteht also in diesem Sinne nicht. Bei dem maximal gespeicherten Silbersalvar-san findet man keine verstärkte Wirkung, absolut genommen ist gerade ein minimal gespeichertes Mittel am wirksamsten (Sulfoxyl-Salv.).

Prophylaktische Versuche mit Mäuserekurrens haben gerade im Gegenteil erwiesen, dass die R. E.-iale Speicherung ein dysprophylaktisches Moment bildet. Meine Versuche mit einem Sp. Duttoni Stamm an 70 Mäusen ergaben mit *Kolle* u. *Leupold* übereinstimmende Resultate. Von diesen Ergebnissen ist besonders hervorzuheben, dass bei maximalen Dosen:

1. *Silbersalvarsan* ist 48 h. p. inj. nicht mehr imstande eine Infektion und ihre Rezidive zu verhindern (intraperitoneale Impfung), obzwar zu diesem Zeitpunkt das R. E. noch voll mit Asb. ist.

2. So lange schützt auch das (nicht gespeicherte) *Arsalyt*, obzwar sein chemotherapeutischer Index bloss 1 : 1, 56 beträgt.

3. *Altsalvarsan* schützt längere Zeit als Silbersalv. (es wird aber in geringerem Grade gespeichert, als letzteres).

4. Die grösste prophylaktische Wirkung sieht man bei einem Derivat, welches bloss in minimalen Mengen in dem Gewebe gebunden wird: bei *Sulfoxyl-Salvarsan*. Es bietet 3 Tage absoluten Schutz, die Spirochäte erscheint überhaupt nicht im Blute, dann schützt es noch 6 Tage gegen Rezidive.

5. Im R. E. können beträchtliche Mengen von Asb. vorhanden sein dennoch kann es nicht nur zur Infektion kommen, sondern diese verläuft auch kaum anders als bei unbehandelten Tieren (Silber- und Neosilbersalv.).

6. Die prophylaktische Wirkung scheint nicht von der im Organismus vorhandenen gesamten Asb.-Menge abzuhängen, sondern von der freien nicht gebundenen Ars.-Menge.

Diese vergleichenden Ergebnisse gestatten die Annahme, dass *Asb.-Präparate, bei denen es zur R. E.-ialen Speicherung kommt, durch diese in der Ausübung der prophylaktischen Wirkung bei Mäuserekurrens gehindert werden.*

Die therapeutischen Indexe lassen darauf schliessen, dass

die R. E.-iale Speicherung nicht nur bei der Prophylaxe sondern auch bei der Behandlung schon vorhandener Infektionen die Heilwirkung ungünstig beeinflusse.

Die verhältnismässig auffallend geringe Wirkung der Silbersalvarsan führe ich auf ihre starke R. E.-iale Speicherung, die starke Wirkung des Sulfoxyl-Salv. hingegen auf dessen minimale Speicherung zurück.

Den dystherapeutischen Einfluss der R. E.-ialen Asb.-Speicherung verstehe ich auf folgende Weise: Das gespeicherte Asb. ist im R. E. in der Form eines Präzipitats, in ungelöstem Zustand, vorhanden. In ungelöstem Zustand kann es zu keiner spezifischen Wirkung kommen, daher kann die ungelöste Asb.-Masse auch keine chemotherapeutische Aktivität entfalten. *Von dem injizierten Asb. bleibt soviel, als im R. E. gespeichert wird, für die Dauer seines ungelösten Zustandes von der chemotherapeutischen Wirkung ausgeschaltet und nimmt ebenso wenig an der antiparasitären Aktion teil, wie wenn es ausserhalb des Organismus wäre.* Im ungelösten Zustande bedeutet das Salvarsan sowohl für den Organismus als auch für die Parasiten eine indifferente Masse. Ist der Grad der R. E.-ialen Speicherung gross, das Tempo der Ausscheidung aber langsam wie bei Silber-, Neosilber- und Altsalvarsan, dann ist ein grosser Teil des intravenös verabreichten Asb. lange Zeit hindurch seiner Wirkungsfähigkeit beraubt. Auf diese Weise ist also die Möglichkeit gegeben, dass die R. E.-iale Depot-Bildung die chemotherapeutische Heilwirkung *dystherapeutisch* beeinflusst.

Bei der *Trypanosomiasis* (Mäuse-Nagana) ist das Verhältnis zwischen der R. E.-ialen Speicherung und dem therapeutischen Wirkungswert anscheinend ein anderes, als bei Rekurrens. Gerade diejenigen Derivate, welche im R. E. maximal gespeichert werden (Silber- und Neosilber-Salv.) zeigen sich als besonders wirksam, während gerade Sulfoxyl-Salv. und Arsalylt, die in den Geweben minimal gebunden werden, auf die Mäusenagana (nach *Kolle*) wirkungslos bleiben. Die Verhältnisse scheinen also der Auffassung *Kritschewsky-s* zu entsprechen, ein kausaler Zusammenhang ist aber nicht erwiesen. In Ermangelung eines Nagana-Stammes konnte ich auf diese Frage nicht näher eingehen, obzwar ich sie entscheiden könnte; wie meine Untersuchungen nämlich zeigten, gelingt es bei Sil-

ber- und Altsalvarsan mittels Gelatine die R. E.-iale Speicherung auf Stunden hinaus zu hemmen, es wäre also möglich ein Experimentum crucis auszuführen.

Die dyschemotherapeutische Wirkung der Milzexstirpation (eventuell kombiniert mit der Blockade) hängt nicht mit der speichernden Funktion der R. E.-Zellen zusammen und die R. E.-Speicherung ist nicht die Vorbedingung der chemotherapeutischen Wirkung wie dies *Kritschewsky* annimmt. Für Mäuserekurrens gilt diese Annahme nicht, hier ist R. E.-iale Speicherung eher für die Parasiten günstig. Es erscheint daher wahrscheinlicher, dass der dyschemotherapeutische Effekt auf den Ausfall der immunbiologischen Funktion der Milz bzw. des R. E. zurückzuführen sei. Bevor noch die dyschemotherapeutische Wirkung bekannt gewesen wäre, wurde schon gezeigt, dass die Milzexstirpation in Bezug auf den Schutz gegen Infektionen gegebenen Falls eine ausgesprochen ungünstige Veränderung hervorruft (*Gonder* u. *Rodenwald, Tournade*). Ich halte es a priori für unwahrscheinlich, dass der dyschemotherapeutische Effekt aus ein anderes Blatt gehört. Eine einheitliche Auffassung ist möglich, wenn wir annehmen, dass sich die Wirkung der Chemotherapeutica mit den genannten Funktionen des R. E. kombiniert, dass sie z. B. diese Funktionen anfacht, oder aber die Parasiten diesen Funktionen gegenüber sensibilisiert u. hierdurch die pathogene Existenz der Parasiten im Organismus bei intaktem R. E. unmöglich macht. Diese Auffassung lässt sich ebensogut mit den Tatsachen in Einklang bringen, welche für die Notwendigkeit einer Wechselwirkung zwischen Chemotherapeuticum und Parasiten sprechen, wie mit jenen Versuchsergebnissen, welche zeigten, dass die Wirkung durch die Unversehrtheit des R. E. bedingt ist. Ich verweise noch auf die Möglichkeit, dass Chemotherapeutica ähnlich wirken können, wie die Röntgen-Strahlen, welche nach neuen Untersuchungen (*Kovács*) z. B. Paramácien zwar nicht töten, dagegen ihre Empfindlichkeit gegen schädliche Stoffe, welche sich im Milieu in einer unterhalb des Schwellenwertes gelegenen Konzentration befinden, steigern und dadurch ihren Tod herbeiführen.

Irodalom.

1. Ehrlich, P. u. C. A. Herter: Zeitschr. f. physiol. Chem., 1904. B. 41. S. 379.
2. Jancsó, N., jun: Deutsche med. Wochenschr., 1927. Nr. 27.
3. Jancsó, N., jun.: Arch. f. Zellforschung usw., 1928. B. 6.; megjelentés alatt.
4. Kritschewsky, I. L. u. J. S. Meersohn: Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1926. B. 47.
5. Feldt, A. u. A. Schott: Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., 1927. B. 107. H. 2.
6. Jungeblut, C. W.: Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., 1927. B. 107. H. 2.
7. Kritschewsky, I. L.: Centralbl. f. Bakt., Paras. u. Inf.-krankh. 1927. Orig., Beih. zu B. 104. S. 212.
8. Kritschewsky, I. L.: Über eine bisher noch unbekannte Funktion des r. e.-ialen Systems. Kézirat. Megjelenik a Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1928. évf.-ában.
9. Kolle, W.: Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 43. S. 1177.
10. Giemsa, G.: Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20.
11. Schlossberger, H.: Kolle—Zieler: Handb. d. Salvarsantherapie. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien. 1924. B. 1. S. 19.
12. Stühmer, A.: Deutsche med. Wochenschr. 1927. Nr. 1. S. 11.
13. Feldt, A.: Klin. Wochenschr. 1928. Nr. 2. S. 73.
14. Giemsa, G.: Münch. med. Wochenschr. 1927. Nr. 14. S. 574.
15. Tchapkewitch, L. M.: Biochem. Zeitschr. 1925. B. 164. S. 53.
16. Bertheim, A.: Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1912. S. 2130.
17. Karrer, P.: Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1913. Nr. 3. S. 515.
18. Simič, T. V.: Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr. 1923. B. 99. S. 417.
19. Kurosu: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1927. B. 57. S. 77.
20. Gonder u. Rodenwald: Centralbl. f. Bakt., Parasit. u. Inf.-krankh. 1910. B. 54. S. 236.
21. Tournade (1911), idézve Mühlens után: Kolle—Wassermann: Handb. d. path. Mikroorg., II. Aufl. 1913. G. Fischer, Jena. Bd. 7. S. 903.
22. Kikuth, W.: Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 9. S. 407.
23. Plaut, F.: Klin. Wochenschr. 1928. Nr. 7. S. 301.
24. Mayer, M., W., Borchardt u. W. Kikuth: Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg. 1927. Beih. zu Nr. 4. d. 31. B.; Deutsche med. Wochenschr. 1927. Nr. 1. S. 9.
25. Kovács, K.: Internat. Radiotherapie. 1926—1927. B. 2. S. 828.

Mikrophotogrammok.

1. kép. Ember. (10 éves fiú.) Neosilbersalvarsan, visszerbe 2×10 cg., 17 és 7 órával a halál előtt. Veszetség esete. Máj. Szöveti arsenobenzol kémlés + haematoxylin festés. Szemcsés arsenobenzol-halmozódás a Kupfer-féle sejtekben.

2. kép. *Egér.* Neosilbersalvarsan visszérbe $\frac{1}{180}$ g. pro. 20 g. testsúly. *Máj.* 75 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzol kémzés. Arsenobenzol felhalmozódás a Kupffer-féle sejtekben.

3. kép. *Egér.* Eparseno (Pomaret 132) visszérbe $\frac{1}{250}$ g. pro. 20 g. testsúly. *Vese.* 24 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzolkémzés. Szemcsés kiválasztási kép a tubulus contortus I. ordinis-ekben.

4. kép. *Egér.* Neosilbersalvarsan visszérbe $\frac{1}{180}$ g. pro 20 g. testsúly. *Mellékvese.* 24 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzol kémzés. Szemcsés halmozódás a hajszálerek endotheljében.

5—7. kép. *Példák a vegyi szerkezet és a szervezetben való viselkedés vonatkozásainak feltüntetésére.*

5. kép. *Egér.* Salvarsan (*dioxydiaminoarsenobenzolmononatrium*) visszérbe $\frac{1}{280}$ g. pro 20 g. testsúly. *Lép.* 70 perccel a befecskendés után. Szöveti arsenobenzol kémzés. Nagyfokú halmozódás reticuloendothelialis elemekben. A felhalmozott arsenobenzol hatalmas gyűrűk alakjában a nyiroktüszőket veszi körül.

6. kép. *Egér.* Sulfitrearsenan (*dioxydiaminoarsenobenzoldimethansulfonsavasnatrium*) visszérbe $\frac{1}{150}$ g. pro 20 g. testsúly. *Lép* 70 perccel a befecskendés után. Szöveti arsenobenzol kémzés. A sejtekben csak nyomokban mutatkozik arsenobenzol, de nagyfokú a lép stroma beivódása az arsenicaliával.

7. kép. *Egér.* Eparseno (*cukorsalvarsan, készül salvarsanbasisból és szőlőcukorból*). Visszérbe $\frac{1}{250}$ g. pro 20 g. testsúly. *Lép* 24 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzolkémzés. Kisfokú sejtes halmozódás a reticuloendothelben, a nyiroktüszők körül.

8. kép. *Egér.* Neosilbersalvarsan visszérbe $\frac{1}{180}$ g. pro 20 g. testsúly. *Vese* 24 órával a befecskendés után. Szöveti arsenobenzolkémzés. Az I. rendű kanyarulatós csatornácskák finom fekete szemcsékkal vannak telve. Durva szemcsés halmozódás a glomerulus endothelsejtjeiben.

9.—10. kép. *Átáramoltatási kísérletek collargol-lal patkány májon.* Átáramoltatási idő $\frac{1}{2}$ óra.

9. kép. Collargol + Ringer-oldat. A collargol nagy részét lékötötték a máj hajszálerei. Az ezüst egyenletes bevonat alakjában a hajszálerek *belületén* jelent meg.

10. kép. Collargol + Ringer-oldat + *gelatina*. Az ezüst ezúttal a *Kupffer-sejtek testébe bekebelezve* jelent meg.

11.—12. kép. *Salvarsannatrium megoszlása az egér májának belsejében befecskendés után különböző idő múlva.* Szöveti arsenobenzol-kémzés.

11. kép. 8 perccel a befecskendés után. Ebben a korai stádiumban kimondott phagocytosist még nem lehet látni: a salvarsan a hajszálerek belső felszínén felrakodva látható. A kép emlékeztet a 9. képen feltüntetett átáramoltatási kísérlet eredményére.

12. kép. $2\frac{1}{2}$ órával a befecskendés után. A salvarsan most már a csillagsejtek testébe bekebelezve látszik. A kép megfelel a 10. képen feltüntetett átáramoltatási kísérlet eredményének.

További illusztrációk (különösen mikrophotogramok arsenobenzol

emboliákról a tüdőben és agyban) következő, jelenleg sajtó alatt álló dolgozataimban találhatók: *Bollettino dell' Istituto Sieroterapico Milanese*, 1928. évfolyam és *Zeitschrift f. die gesamte experimentelle Medizin* 1928. évfolyam.

Ezek a táblák a Gustáv Fischer—Jena kiadásában megjelenő Archiv. i. experimentelle Zellforschung 1928 évfolyamának VI. kötetéből vannak átvéve (Verhandlungen der Abt. für exper. Zellforschung des X. internat. Zoologenkongresses. N. Jançsó jun.: About the derivatives of arsenobenzene and the acid azo-stains and their similar distribution in the organism.)

Abbildungen.

Abb. 1. *Mensch*, (10 Jahre alter Knabe), intravenös „Neosilbersalvarsan“, je 10 cg 17 und 7 Stunden ante mortem (Lyssa). *Leber*. Histochemische Arsenobenzolreaktion + Haematoxylin. Salvarsanspeicherung in den *Kupfferschen* Sternzellen.

Abb. 2. *Maus*, „Neosilbersalvarsan“, intravenös $\frac{1}{180}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Leber*, 75 Stunden post inj. Histochemische Salvarsanreaktion. Speicherung in den *Kupfferschen* Zellen.

Abb. 3. *Maus* „Eparšeno“ (Pomaret 132), intravenös $\frac{1}{250}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Niere*, 24 Stunden post inj. Histochemische Arsenobenzolreaktion. Königes Ausscheidungsbild in den *Tubuli contorti* I.

Abb. 4. *Maus*, „Neosilbersalvarsan“, intravenös, $\frac{1}{180}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Nebenniere*, 24 Stunden post inj. Histochemische Arsenobenzolreaktion. Speicherung in den Endothelzellen.

Abb. 5—7. *Beispiele zur Demonstration der Beziehungen zwischen chemischen Konstitution und Verteilung.*

Abb. 5. *Maus*, „Salvarsan“ *Dioxydiaminoarsenobenzolmononatrium*. Intravenös, $\frac{1}{280}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Milz*. 70 Minuten post inj. Histochemische Arsenobenzolreaktion. Starke Speicherung in den reticuloendothelialen Elementen. Speicherungsringe um den Föllikeln herum.

Abb. 6. *Maus*. „Sulfo-Trearsenan“. *Dioxydiaminoarsenobenzol-dimethansulfonsaures-Natrium*. Intravenös, $\frac{1}{150}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Milz*. 70 Minuten post inj. Fast keine Speicherung in den Zellen, aber starke Imbibition im Stroma. Histochemische Arsenobenzolreaktion.

Abb. 7. *Maus*. „Eparšeno“. (*Zuckersalvarsan*) (Hergestellt aus Salvarsanbase und Glykose). Intravenös, $\frac{1}{250}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Milz*. 24 Stunden post inj. Geringgradige reticuloendotheliale Speicherung. Histochemische Arsenobenzolreaktion.

Abb. 8. *Maus*. „Neosilbersalvarsan“. Intravenös, $\frac{1}{180}$ g pro 20 g Körpergewicht. *Niere*. 24 Stunden post inj. Histochemische Arsenobenzolreaktion. Die *Tubuli contorti* I. sind mit feinen schwarzen Körnchen gefüllt. Grobkörnige Speicherung in den Endothelzellen des Glomerulus.

Abb. 9—10. *Kollargol-Durchströmungs-Versuche an Rattenlebern*. Durchströmungs-Zeit: 0.5 Stunde.

Abb. 9. Kollargol + Ringerlösung. Ein grosser Teil des Kollargols

wird von der Leber zurückgehalten. Das Silber erscheint als gleichmässiger Beschlag an der *Innenwand* der Kapillaren.

Abb. 10. Kollargol + Ringerlösung + *Gelatine*. Das Silber findet sich im *Inneren* der Kupfer-Zellen phagocytiert vor.

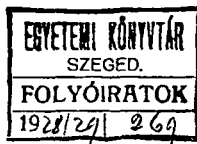
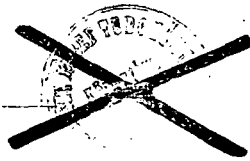
Abb. 11—12. *Verteilung des Präparates „Salvarsannatrium“ in der Leber von Mäusen*. Histochemische Arsenobenzolreaktion;

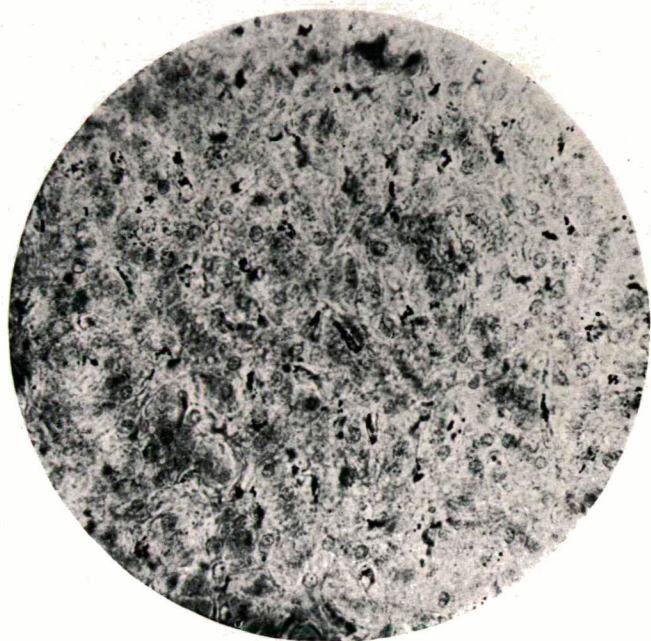
Abb. 11. 8 Minuten post inj. In diesem frühen Stadium ist noch keine ausgesprochene Phagocytose vorhanden; das Salvarsan ist an der *Innenwand* der Kapillaren abgelagert zu finden.

Abb. 12. 2-5 Stunden post inj. Das Salvarsan findet sich im *Inneren der Sternzellen* phagocytiert vor.

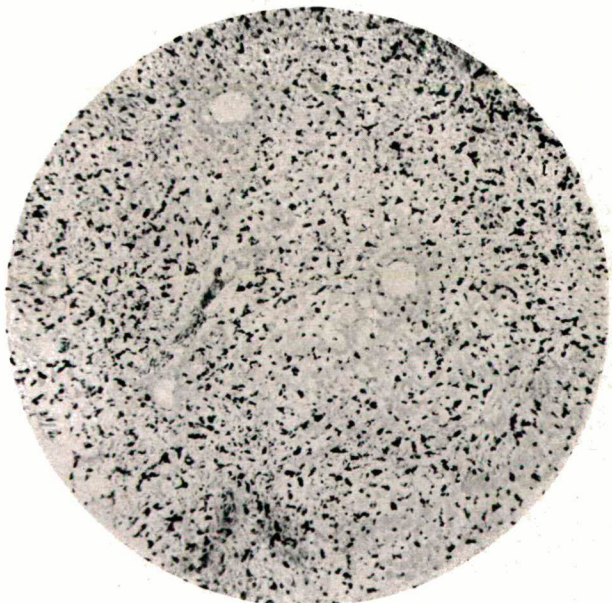
Weitere Abbildungen (insbesondere Mikrophographien der Arsenobenzol-Embolien in der Lunge, im Gehirn) sind in meiner, unter Druck befindlichen Arbeit in der „*Zeitschrift f. d. gesamte experim. Medizin*“ zu finden.

Diese Tafeln sind aus dem „*Archiv für experimentelle Zellforschung*“ übernommen, *Verlag von Gustav Fischer, Jena*. (Bd. VI., 1928, Verhandlungen der Abt. für exper. Zellforschung des X. internat. Zoologerkongresses. — N. Jancsó jun.: About the derivatives of arsenobenzene and the acid azo-stains and their similar distribution in the organism.)

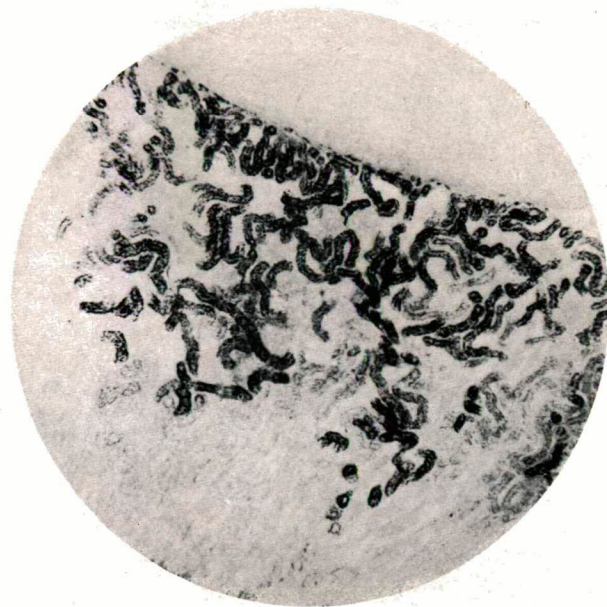




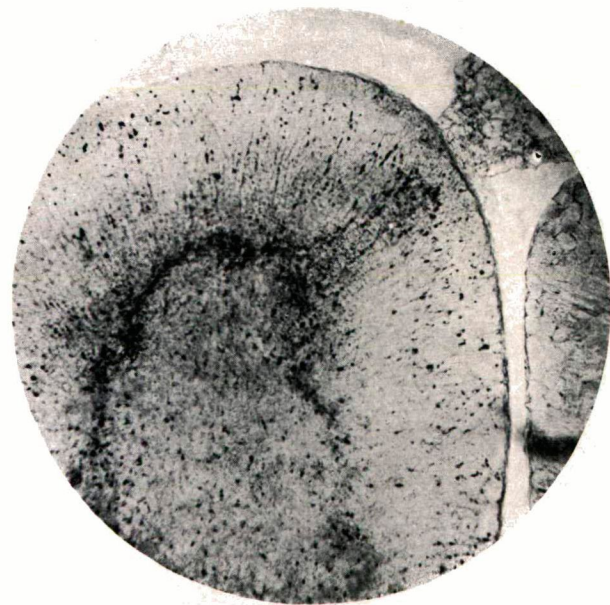
1



2



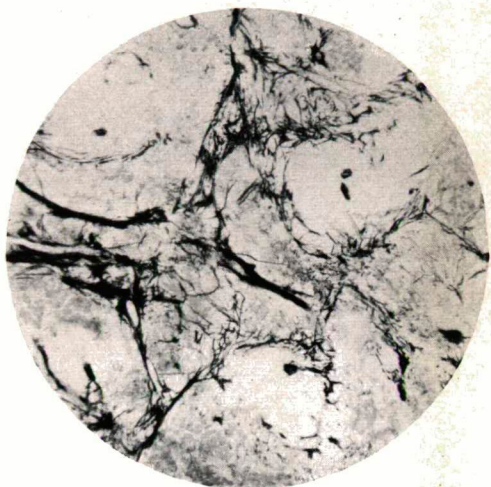
3



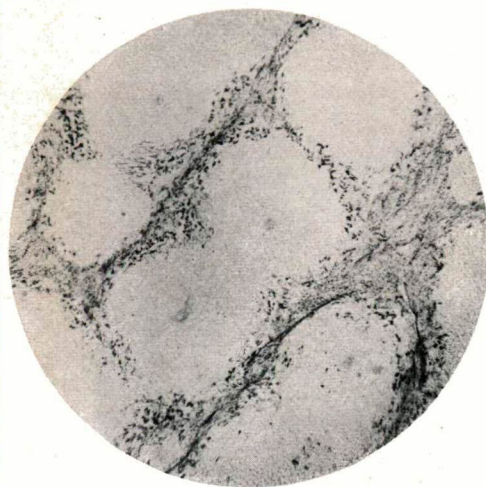
4



5



6



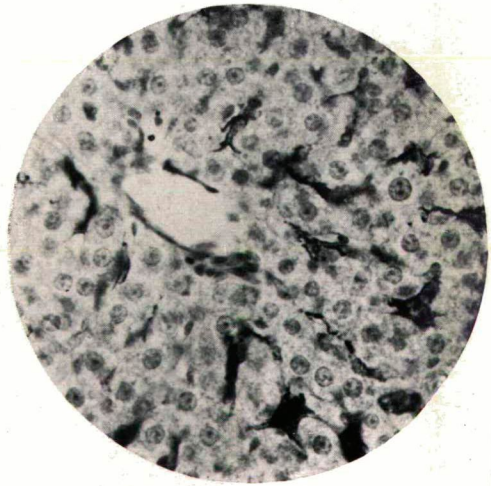
7



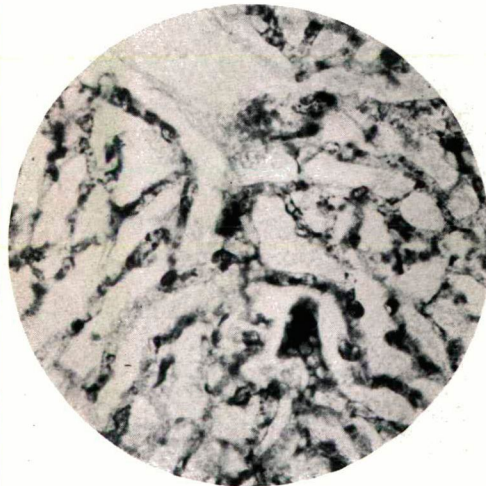
8



9



10



11



12