

XVIII.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des
Pathologischen Instituts zu Berlin.)

Ueber die Rückbildung bösartiger Geschwülste durch die Behandlung mit dem eigenen Tumorextrakt (Autovaccine).

Von

Prof. Dr. Ferdinand Blumenthal,

leitendem Arzt der Filialsorgestellen für Krebskranke und -Verdächtige in Berlin.

(Hierzu Tafel VIII und IX.)

Das Problem der Krebsheilung ist heute nicht mehr ausschliesslich ein chirurgisches, sondern in dem letzten Jahrzehnt ist es mit allen auch sonst in der Therapie üblichen Methoden von neuem experimentell in Angriff genommen worden. Der Chirurgie ist eine Grenze gesetzt, über die ihre bisherigen Erfolge anscheinend nicht hinauskommen. Sie selbst wendet sich jetzt der Kombination ihrer Methodik mit den physikalischen und chemischen Heilverfahren zu. Neben den chemischen Mitteln, wie Novokain, Adrenalin, Atoxyl, Salvarsan, wurden die physikalischen, Röntgenstrahlen, Radium, elektrische Ströme usw. geprüft. Daneben gingen Versuche, die bösartigen Geschwülste durch passive und aktive Immunisierung zu beeinflussen. Die Möglichkeit, die Immunisierung gegen Krebs zur Heilung zu benutzen, war durch die Entdeckung von Dungen's auf eine gewisse experimentelle Basis gestellt. Er zeigte zuerst, dass man gegen Epithelien immunisieren konnte, indem man cytolytische Eigenschaften im Blutserum der Versuchstiere hervorrief. Es resultierten zahlreiche wichtige Ergebnisse der Krebsimmunität, die eine gewisse Perspektive für die Behandlung der Krebskrankheit zu zeigen schienen. Zuerst die Erzielung einer Immunität durch Vorbehandlung mit normalen Geweben. Die Befunde von Ehrlich, Bashford, L. Michaelis, Fichera und anderen, welche mit normalen und embryonalen Geweben gegen Tumorenwachstum schützen konnten, gehören hierher. Aber es ist fraglich, ob es sich dabei um eine wirkliche Immunität handelt, die auf echter

Antikörperbildung beruht, oder nur, wie Uhlenhuth meint, um eine nicht spezifische Erhöhung der Resistenz der vorbehandelten Versuchstiere gegen die Entwicklung von Tumoren. Zur Verfolgung eines therapeutischen Zieles ist jedenfalls diese Resistenzhöhung bzw. Antikörperbildung in der Regel nicht genügend. In diese Richtung fallen auch die Versuche von Leyden und Bergell, welche die Heilstoffe in den normalen Geweben präformiert suchten, indem sie von der Idee ausgingen, dass der gesunde Organismus Schutzstoffe in den Geweben enthielte, die ihn vor dem Tumorenwachstum bewahrten.

Stoffe, welche auf Krebszellen zerstörend einwirken, fanden sie in der Leber. Diese Einwirkung war aber nur im Tierkörper und nicht im Reagensglas zu erkennen. Bei tumortragenden Tieren konnten Sticker und Bergell und Lewin deutliche Heilwirkungen mit Lebersaft erzielen. v. Leyden wandte dann den Leberextrakt beim Menschen an. Direkt in die Geschwulst eingespritzt, verursachte er starke Zerstörung, die aber das Wachstum in der Peripherie nicht hindern konnte und zu sekundären Infektionen Veranlassung gab. Per rectum injiziert, war die Wirkung eine sehr schwankende und, wo sie eintrat, nur eine vorübergehende. Schon früher war von mir die intensive zellauflösende Wirkung von Pankreasextrakt an menschlichen Tumoren im Reagensglas festgestellt worden. Die Versuche Beards, die tryptische Fähigkeit des Pankreasextraktes zur Heilung des menschlichen Krebses zu benutzen, haben aber zu ungleichartigen Resultaten geführt. Während Hoffmann aus der Ohrenklinik in München einen eklatanten Heilerfolg bei einem malignen Tumor des äusseren Ohres mitteilte, haben die meisten Forscher keine Erfolge gesehen. Ich selbst kann die zerstörende Wirkung des Trypsins, wenn es in den Tumor direkt hineingespritzt wird, bestätigen, aber ich habe niemals ein Aufhören des peripheren Wachstums, dagegen sehr häufig in den durch die Trypsinbehandlung gesetzten Nekrosen sich Infektionen entwickeln gesehen. In neuerer Zeit haben Falk und Sticker versucht, eine Verbesserung der Trypsintherapie durch Bindung des Trypsins an Kohle (Carbenzym) herbeizuführen. Durch die Bindung an Kohle wird die Resorption des Trypsins wesentlich verlangsamt und dadurch die Wirkung verlängert. Auch Czerny und Caan haben durch das Carbenzym sehr intensive und regressive Beeinflussung der Tumoren gesehen, wenn sie das Carbenzym intratumoral eingespritzt haben. Ein endgültiges Urteil über diese Behandlungsmethode lässt sich vorläufig noch nicht fällen.

Auch in der Nebennierensubstanz ist ein Stoff vorhanden, welcher auf die Krebszellen zerstörend einwirkt (Reicher). Diese Einwirkung scheint eine direkte und eine indirekte zu sein. Direkt, indem eine zellschädigende Wirkung durch Einspritzen von Nebennierenextrakt intratumoral nicht zu leugnen ist, denn es kommt zu mehr oder weniger

starken Nekrosen. Indirekt, weil durch die anämisierende Wirkung des Nebennierensaftes Ernährungsstörungen im Bereiche des Tumors gesetzt werden, die ein allmähliches Zugrundegehen der Zellen wohl zur Folge haben. In letzterer Hinsicht dürfte die Adrenalinbehandlung in gleiche Linie gestellt werden mit der Novokain-Behandlung von Spiess. Während die Versuche an Tieren (Rattensarkom und Mäusecarcinom), insbesondere bei der intratumoralen Behandlung ausgezeichnete Resultate geben, gelingt es beim Menschen bei grösseren Tumoren nach meinen Erfahrungen nicht, wesentliche Erfolge zu erzielen. Die subkutane Behandlung, entfernt vom Tumor, hat mir niemals einen Erfolg gegeben. Beim Einspritzen in den Tumor selbst gelingt es wohl lokale Erweichungen, ähnlich wie bei der Trypsinbehandlung herbeizuführen, das periphere Wachstum wird aber bei grösseren Tumoren nicht gehindert. Dies liegt wohl daran, dass man nur verhältnismässig wenig Nebennierenextrakt (Adrenalin) einspritzen kann, weil man sonst sehr unangenehme Nebenwirkungen des Adrenalins bekommt. So sah ich schon nach Dosen von $\frac{1}{2}$ —1 cem Adrenalin (1:1000) sehr bedrohliche Zyanose und Dyspnoe auftreten. Ich verdünne daher neuerdings die Adrenalinlösung, indem ich zu 1 cem Adrenalin 5 cem 1proz. Kochsalzlösung hinzufüge. Die spezifische Adrenalinwirkung auf die Tumoren wird nun noch wesentlich durch einen Zusatz von Novokain verstärkt und ich füge daher bis 0,05 g Novokain hinzu. Andere Kokainpräparate dürfen, soweit bisher darauf untersucht worden ist, nicht genommen werden, weil sie die Wirkung des Adrenalins herabsetzen. Bei kleinen Tumoren, wo diese kleine Flüssigkeitsmenge genügt, um auf einmal eine Anämisierung des gesamten Tumors herbeizuführen, gelingt es, einen völligen Zerfall des Tumors zu erreichen. So ist es mir in einem Falle von Zungencarcinom geglückt, einen solchen Tumor nach monatelanger Behandlung fast völlig zum Schwinden zu bringen; allerdings hatte sich in der Zwischenzeit eine Metastase im Rachen entwickelt, die mit der Adrenalinbehandlung nicht zu erreichen war. Einen vollen Heilerfolg will Echtermeyer bei einem Zungencarcinom mit Adrenalineinspritzungen erzielt haben. Ebenfalls günstige Erfolge sind auf der Lesserschen Klinik mit einem von Reicher und Lenz angegebenen Verfahren der kombinierten Adrenalin- und Röntgenstrahlenbehandlung erhalten worden. Lenz und Reicher haben nämlich festgestellt, dass, wenn man in die Haut Adrenalinlösung einspritzt, diese dann eine weit höhere Dosis Röntgenstrahlen verträgt als vorher, und dass man somit durch eine kombinierte Adrenalin- und Röntgenbehandlung oberflächlich sitzende Tumoren zum Verschwinden bringen kann. In einem auch von mir gesehenen Fall von Ulcus rodens an der Nase hat sich in der Tat diese kombinierte Adrenalin- und Röntgenbehandlung von grossem Nutzen erwiesen. Der Tumor ist in wenigen Wochen nach einigen Bestrahlungen,

denen jedesmal eine Adrenalineinspritzung vorausging, verschwanden. Ich glaube daher, dass ein weiterer Ausbau der Behandlung mit Nebennierensubstanz möglicherweise grössere Erfolge erzielen lässt, als dies bisher der Fall ist. Aber nach meiner Ansicht wird die Behandlung mit Nebennierensubstanz immer nur auf erreichbare und kleine Tumoren beschränkt bleiben müssen, weil die entfernte Einspritzung keinen Einfluss auf den Tumor hat.

Weiter sind spezifische Stoffe, welche auf die Krebszellen einwirken, von Freund und Kaminer und von Neuberg in dem Blutserum von Gesunden gefunden worden und zwar handelt es sich um präzipitierende und cytolytische Stoffe, welche im Blutserum von Krebskranken häufig vermindert sind oder fehlen. Durch all diese Tatsachen ist festgestellt, dass in den normalen Organen Stoffe vorhanden sind, welche das Wachstum der Krebszellen hemmen, bzw. zur Auflösung bringen. Von der Idee ausgehend, dass die Krebszellen aus embryonalem Gewebe stammen, hat Fichera im Jahre 1909 Auszüge von embryonalem Gewebe, das er monatelanger Autolyse unterworfen hatte, zur Behandlung von Krebskranken benutzt. Er behauptet in einem Teil seiner Fälle gute Resultate erzielt zu haben, was andererseits nicht bestätigt wird. Dagegen behauptet er bei Ratten-sarkomen in 82 pCt. Heilungen erzielt zu haben¹⁾.

Die Entdeckung Ehrlichs von der Panimmunität der Geschwülste liess erhoffen, dass die Einspritzung von gutartigen Tumoren zur Bildung von zellauflösenden Stoffen für bösartige Tumoren führte. Jedoch dürfte es sich auch bei der Panimmunität häufig nur um eine Resistenzerhöhung handeln, denn sie umfasst nicht einmal alle Geschwülste derselben Art. So konnten Bashford und C. Lewin zeigen, dass Ratten, welche mit einem Sarkomstamm vorbehandelt waren, keineswegs gegen alle Sarkomstämme immun waren.

Schon frühzeitig hatte ich mich auf den Boden der Spezifität nicht bloss der bösartigen Geschwülste, sondern auch der einzelnen Geschwulststämme gestellt. Dieser Standpunkt kam auch schon in der ersten mit v. Leyden veröffentlichten Arbeit von mir zum Ausdruck. Wir gingen bei unseren Versuchen nicht nur so vor, dass wir gesondert gegen Sarkome und Carcinome, sondern auch gegen die einzelnen Arten, z. B. gegen Zylinderepithelcarcinome immunisierten²⁾. Ja, wir hielten es sogar für wichtig, das tumortragende Tier mit seinem eigenen Tumorstamm, bzw. mit seinem eigenen Tumor zu behandeln. Dieses Prinzip erweist sich immer

1) G. Fichera, Arch. internat. de Chirurgie. Gand 1910. p. 85.

2) Die neue Abteilung für Krebsforschung der I. medizinischen Klinik usw. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 24, und Hochschul-Nachrichten. 1903.

mehr als von grundlegender Bedeutung, und die einzigen Erfolge, welche bisher bei der Heilung des tierischen Krebses erzielt worden sind, wurden gewonnen durch die Behandlung mit dem eigenen Tumorstamm. Unbewusst hat den ersten Versuch nach dieser Richtung Dor in Lyon gemacht, welcher einer Frau ein Melanosarkom des Auges so weit wie möglich exstirpierte, dieses einer Ziege injizierte, und dann mit dem Blutserum dieser Ziege die Frau wiederum behandelte und den Tumor vollständig zum Verschwinden brachte.

Die ersten zielbewussten Versuche von aktiver Immunisierung zur Heilung bösartiger Geschwülste mit der identischen Tumorart wurden im Jahre 1902 von Leyden und mir vorgenommen. Es war uns ein Hund zugeführt worden, bei dem ein renommierter Tierarzt an dem fühlbaren Rektumtumor die Diagnose Carcinom gestellt hatte. Bei diesem Hunde fanden wir je einen Tumor von Pflaumengrösse oberhalb und im unteren Teil des Rektums, der Palpation leicht zugänglich. Wir hatten einem anderen Hunde, der ebenfalls ein Rektumcarcinom hatte, dieses exstirpiert und mit physiologischer Kochsalzlösung zu einem Brei verrieben. Mit diesem Brei behandelten wir den ersten Hund, indem derselbe etwa alle acht Tage eine Einspritzung von diesem Brei bekam. Nach etwa zweimonatiger Behandlung konnten wir eine deutliche Erweichung und Verkleinerung der Tumoren des ersten Hundes konstatieren. Nach fünfmonatiger Behandlung waren die Tumoren bis auf einen ganz kleinen Rest verschwunden, der dann exstirpiert und zur mikroskopischen Untersuchung verwandt wurde. Es war an einigen Stellen noch epitheliales Carcinomgewebe zu konstatieren¹⁾. Der Hund hat dann noch mehrere Jahre gelebt und ist uns schliesslich aus den Augen gekommen. Bei einem zweiten Hund, der ein grosses Carcinom der Eingeweide (an den Därmen) hatte, wurde ein Teil, etwa $\frac{1}{4}$ exstirpiert, und ihm der daraus bereitete Tumorbrei in achttägigen Pausen injiziert; auch hier verschwand allmählich der Tumor²⁾. Durch diese Versuche war bewiesen, dass eine Heilung eines histologisch als Carcinom festgestellten Tumors beim Hund durch Behandlung mit analogem bzw. eigenem Tumorbrei möglich gewesen ist. Und zwar war dies der Fall bei zwei Spontantumoren. Wir haben dann gleichzeitig diese Behandlungsmethode auch bei weitvorgeschnittenen inoperablen Carcinomen angewandt. Aber es war nicht möglich, diese Kranken konstant mit ihrem eigenen bzw. mit einem gleichartigen Tumor wegen Materialmangels³⁾ zu behandeln, auch waren die Fälle meist in den allerletzten

1) Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 36.

2) F. Blumenthal, *Revue générale des Sciences pures et appliquées*. 30. Décembre 1907. p. 1004. Paris. A. Colin.

3) Auch musste mit Leichenmaterial gearbeitet werden.

Stadien. Trotzdem konnte v. Leyden¹⁾ auf der ersten internationalen Krebskonferenz in Heidelberg über einen anscheinend sehr gebesserten (geheilten?) Fall berichten, wo allerdings die passive und aktive Immunisierung zur Heilung durcheinander verwandt worden war. Das Prinzipielle in diesen Versuchen besteht also darin, dass wir mit der identischen Tumorart behandelten, nicht mit Carcinom- oder Sarkomextrakt im allgemeinen, und diese Idee kommt am vollkommensten da zur Ausführung, wo der eigene Tumor zur Verwendung kommen kann (Autovaccine).

Auch Jensen²⁾ meinte: „Wir können versuchen, eine aktive Immunisierung bei dem Patienten dadurch hervorzurufen, dass wir ihn mit seinen eigenen Geschwulstzellen behandeln.“ Er zitiert dann die Versuche von Leyden und mir am Menschen und fährt fort: „Meine an Mäusen angestellten Versuche in dieser Richtung, deren Zahl freilich nur noch gering ist, deuten darauf hin, dass es nicht nur möglich ist, bei gesunden Mäusen, sondern auch bei einer bereits von einem Tumor angegriffenen Maus eine aktive Immunität durch Behandlung mit losgetrennten Geschwulstzellen zu erzeugen, so dass das fortgesetzte Wachstum der Geschwulst verhindert und das Geschwulstgewebe nach und nach getötet und resorbiert wird.“³⁾

In der Association française pour l'étude du cancer und auf der internationalen Krebskonferenz in Paris⁴⁾ hat Delbet im Jahre 1910 einige Mitteilungen über seine Versuche gemacht, die bezweckten, einerseits die lokalen Rezidive zu verhüten, andererseits inoperable Fälle zu heilen. Nach Delbet ist die Entstehung der Rezidive als ein Wiederwachsen der primären Tumoren aufzufassen, was durch die Vermehrung der Krebszellen, die nicht entfernt werden konnten, verursacht ist, und die nach mehr oder weniger langer Zeit ihre Aktivität wiedergewonnen haben.

1) Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 5. 1907.

2) Jensen, Zentralbl. f. Bakteriol. 1903. Bd. 34.

3) Siehe auch Bericht zur II. internat. Krebskonferenz in Paris vom 1. bis 5. Oktober. Medizinische Klinik. No. 43. 1910. S. 1719. Dasselbst schreibe ich: „Aussichtsvoller schien uns der Weg zu sein, Krebskranke, bei denen der Tumor entfernt war, aktiv und passiv zu immunisieren. Ich sowohl, wie v. Dungern, Borrel und noch andere schlugen wiederholt, aber bisher vergeblich, vor, bei der Operation den entfernten Tumor zu zerkleinern und ihn den Kranken behufs Immunisierung einzuspritzen, d. h. eine aktive Immunisierung mit seinem eigenen Tumor vorzunehmen, oder aber den Weg der passiven Immunisierung einzuschlagen und den Tumor zerkleinert einem Tier zu injizieren und mit dem Serum des Tieres, welches nunmehr die spezifischen Stoffe gegen den Tumor enthält, den Menschen, von dem der Tumor stammt, zu behandeln“.

4) Travaux de la deuxième conférence internationale pour l'étude du cancer. Paris. Félix Alcan. 1911. p. 750.

Solche Krebszellen sind zurückgeblieben, wenn die Operation unvollständig war, oder wenn sie während der Operation in die Lymphbahnen eingedrungen und dort geblieben sind. Diese zurückgebliebenen Zellen will er durch aktive Immunisierung vernichten. Dies erstrebt also Delbet auf demselben Wege, wie ich, nämlich durch Behandlung des Krebskranken mit einem eigenen Tumor. Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die Behandlung mit der eigenen Tumorart von Bashford mit dem Einwand bekämpft wurde, dass der Mensch bei all diesen Versuchen überempfindlich werden könne. Delbet betont, dass bei den Tierversuchen und den menschlichen Versuchen ein grosser Unterschied ist. Bei den Tierversuchen behandelt man das Tier mit Zellen derselben Tumorart, die von einem anderen Tier stammen, während man den Menschen mit seinen eigenen Tumorzellen immunisiert. Dieser Gedankengang Delbets ist sicherlich insoweit richtig, als die Gefahr der Ueberempfindlichkeit bei dem von mir und Delbet betretenen Wege selten ist und schwere Erscheinungen nicht zu befürchten sind. Delbet begründet dann sein Vorgehen damit, dass er die vertretene Anschauung, dass die Tumorzellen chemisch veränderte Epithelzellen sind, und dass die Krebszelle als ein veritabler Parasit anzusehen sei, akzeptiert. Nur von einem solchen Standpunkt aus habe die Behandlung mit den eigenen Tumorzellen eine Berechtigung, mehr allerdings noch, wenn der Krebs parasitären Ursprungs wäre, und die Krebsgewebe den Parasiten bzw. seinen spezifischen Giftstoff enthielten.

Delbet verfuhr folgendermassen: Der Tumor wurde sorgfältig in sterile Kompressen eingehüllt. Nach beendeter Operation wurde er von dem umgebenden Gewebe befreit und die Masse im Latapie-Apparat zerrieben. Das zerriebene Produkt wurde nunmehr unter Zufügung von etwas künstlichem Serum, um es zu verdünnen, sofort dem Kranken eingespritzt. Delbet machte die Einspritzung unter die Haut. Wenn die Menge bedeutend war, so spritzte er an 2, 3, 4 Stellen, um nicht das Gewebe zu sehr straff zu machen. Im ganzen hat Delbet 3 Einspritzungen des gesamten Tumors seinem Träger gemacht. Er hat keine besonderen Nebenwirkungen gesehen, weder eine lokale noch eine allgemeine Reaktion, keine Erhöhung der Temperatur. Mehrere Kranken haben 3 oder 4 Einspritzungen an verschiedenen Punkten bekommen, ohne dass ein Tumor sich entwickelte.

Wie waren nun die Resultate?

Es handelt sich in allen Fällen um inoperable Krebse, verzweifelte Fälle. 4 Fälle dieser Art sind behandelt. Bei 3 Fällen war das Resultat negativ, 1 Fall ist noch zu kurze Zeit beobachtet. In 9 anderen Fällen wird sich erst nach mehreren Jahren sagen lassen, ob ein Erfolg dagewesen ist. Irgend eine Nebenwirkung hat sich auch hier nicht gezeigt. Aus diesen Gründen hält sich Delbet für berechtigt diese Versuche fortzusetzen.

Coca und Gilman in Manila haben dann, ebenfalls durch Behandlung mit der identischen Tumorart gute Erfolge bei der Behandlung

von Krebskranken erzielt. Auch Caan¹⁾ aus dem Krebsinstitut in Heidelberg berichtete auf der internationalen Krebskonferenz in Paris über die Behandlung mit dem Extrakt des eigenen Tumors, der bei der Operation entfernt wurde.

Nach den Angaben von Dungen's wurden die Tumoren direkt nach der Operation zerhackt, zu einem Brei zerrieben und während einer halben Stunde auf 60° erhitzt. Dieser Brei wurde dann zuerst in kleinen Dosen, später bis 10 ccm auf einmal eingespritzt. Dieses Verfahren wurde nachher dahin geändert, dass bei genügend grossem Material grössere Quantitäten bis 100 ccm in fraktionierten Dosen bis 20 ccm eingespritzt wurden.

In einigen Fällen wurde ein günstiger Einfluss gesehen, im ganzen wurden 20 Fälle behandelt. So verschwand ein kleiner rezidivierender Knoten bei einer Kranken, die eine Brustoperation durchgemacht hatte. Die Kranke ist bis jetzt, d. h. seit einem Jahr frei von Rezidiven geblieben. Allerdings hat die Kranke nach der Operation ein Erysipel gehabt, das vielleicht zu dem guten Erfolg beigetragen hat. Ich möchte hier in Parenthese bemerken, dass ich sehr häufig das Entstehen eines Erysipels bei Carcinomen, insbesondere bei verjauchenden Carcinomen gesehen habe. Ich habe aber niemals gesehen, dass dadurch auch nur die geringste Heiltendenz hervorgerufen wurde. Im Gegenteil trug das Erysipel häufig dazu bei, das Ende zu beschleunigen. — In einem anderen Falle wurde von Caan eine Masse von Krebsdrüsen der Inguinalgegend entfernt und nach einigen Tagen der daraus erhaltene Brei subkutan injiziert.

Es handelte sich um eine Kranke mit einem Krebsrezidiv des Rektums. Als einige Monate später in der Nachbarschaft eine andere Masse von Drüsen exstirpiert wurde, zeigte der histologische Befund dieser Drüsen eine vollständige Nekrose des Krebsgewebes, auch das subjektive Befinden der Kranken war erheblich gebessert.

Bertrand²⁾ aus Antwerpen hat ebenfalls bei Krebskranken die Behandlung mit einer Emulsion von eigenen Krebszellen versucht, die sorgfältig zerrieben waren. Es handelt sich um eine 45jährige Frau, welche am 20. August 1908 wegen Brustkrebs radikal operiert worden war. Im Januar 1909 zeigten sich in der Narbe 3 Knoten. Eine reguläre Drüsen-schwellung wurde nicht konstatiert. Nach einigen Tagen hatten diese Knoten die Haut durchbrochen. Alle 4 Tage erhielt die Kranke abwechselnd eine Einspritzung von glykolytischem Ferment³⁾ und von einer Emulsion ihres Brustkrebses, der mit dem Borrel'schen Zerreibungsapparat

1) Caan, Internat. Krebskonferenz. Paris. II. Bd. S. 746; daselbst auch das Zitat der Versuche von Coca und Gilman.

2) Bertrand, Internat. Krebskonferenz. Paris. Okt. II. Bd. S. 755—758.

3) Wie dies gewonnen wurde, oder was der Autor darunter versteht, ist nicht gesagt.

zerrieben war. Man fing mit einigen Zehntel eines Kubikzentimeters an, um langsam aber nicht genügend zu steigen. Entfernt eine Besserung zu konstatieren, sah man vielmehr eine schnelle Ausbreitung des Tumors. 6 Wochen nach Beginn der Behandlung ging die Kranke heraus, kam aber schon nach 2 Monaten in einem sehr traurigen Zustande wieder. Die Knoten waren bedeutend gewachsen, die Frau konnte den Arm nicht mehr heben, so dass sie nicht arbeiten konnte. Es wurde nunmehr die frühere Behandlung wieder aufgenommen. Nach einem Monat wurde ein Stillstand der Entwicklung der Krankheit konstatiert, dann aber ein starker wenn auch langsamer Rückgang der vegetierenden Massen. Im Monat Juli ging die Kranke wieder heraus, aber sie kam im August schon wieder, nachdem die Krankheit sich wieder verschlechtert hatte. Es waren zu dem alten Tumor noch neue auf der rechten Seite der Brust und vor dem Sternum aufgetreten. Nunmehr wurde die Behandlung weit intensiver und mit grösseren Krebsmassen vorgenommen, indem man bis auf 2 ccm pro dosi täglich einspritzte. Eine lokale und allgemeine Reaktion trat nicht auf, aber im Verlauf von 3 Wochen konnte die Kranke ihren Arm bewegen. Die neugebildeten Knoten flachten sich ab und von diesem Augenblick an war die Besserung ganz bedeutend. Am 5. November 1909 konnte die Kranke völlig geheilt entlassen werden. Diese Kranke wurde auf der Krebskonferenz im Oktober 1910 vorgestellt und bot nicht die geringsten Erscheinungen ihrer Krankheit mehr dar. Mit derselben Behandlung wurde seit 2 Monaten eine andere Patientin mit Brustdrüsenkrebs, der mit der Haut verwachsen war, behandelt. Die Verminderung des Volumens dieses Tumors ist jetzt schon ganz deutlich. Dagegen wurde ein dritter Kranker mit einem Drüsentumor der Prostata vergebens behandelt.

Worauf muss man die Heilung zurückführen? Haben sich spezifische Antikörper für den Tumor gebildet, oder ist ein anderer Vorgang vorhanden? Bertrand kann die Frage nicht entscheiden, aber es scheint ihm gewiss, dass die vorgestellte Kranke ihre Heilung der Einspritzung von Emulsion ihrer eigenen Krebsmassen verdankt.

Die Methode der Gewinnung der Emulsion geschah in folgender Weise. Der Tumor wurde antiseptisch entfernt, die Knoten wurden getrennt, grob zerrieben und über Schwefelsäure getrocknet. Die trockenen Stücke wurden in dem Borrelschen Apparat mit dem Achatmörser fein zerrieben. Während der letzte Teil der Zerkleinerung vor sich geht, fügt man zu dem erhaltenen Pulver physiologische Kochsalzlösung hinzu in dem Verhältnis von 1 ccm zu 1 cg Pulver. Man zentrifugiert schnell und kurz, um die Zellen des Bindegewebes zu entfernen, die sich rasch auf dem Boden der zentrifugierten Röhren niedersenken. Die erhaltene Emulsion wurde auf Eis gestellt, in verschiedenen Flaschen bewahrt und nur vom Eis zum Zweck des Gebrauchs genommen.

Thorhild Rovsing¹⁾ hat durch Ove Wulf unter Madsens Leitung den exstirpierten Tumor direkt in ein zylindrisches sterilisiertes Gefäss getan und ihn in kleine Stücke zerschnitten und nachher in dem Latapieschen Apparat zerrieben, welcher zuvor mit Lysol sterilisiert war.

Der Tumor bildet dann eine dicke Masse, der man eine 0,9proz. Kochsalzlösung zufügt, die 0,5 pCt. Karbol enthält, so dass das ganze eine Art Purée war. Diese Masse wurde 10—15 Minuten in einer elektrischen Maschine geschüttelt, dann wurde die Flasche gut verstopft und 2—3 Tage auf Eis gestellt. Das ganze wurde jetzt durch feine Gaze filtriert, so dass alle grösseren Partikel des Gewebes sich von der Flüssigkeit trennten. Diese wurden in eine Flasche getan und 1 Stunde bei 56° C erhitzt. Dies wurde möglichst auf einmal eingespritzt.

Seit dem 12. Mai 1909 hat Rovsing solche Einspritzungen mit dem eigenen Tumorbrei bei 7 Sarkomkranken und 10 Kranken, welche an Carcinom operiert waren, angewandt (7 Krebse der Brust, 1 Blasenkrebs, 1 Oberlippenkrebs, 1 Epithelioma). Die Fälle sind zwar zu wenig zahlreich, die Beobachtungsdauer eine zu kurze, die Methode zu verschieden und zu wenig ausgearbeitet, um zu einem definitiven Urteil zu gelangen. Rovsing hat folgende Eindrücke gewonnen: Ohne Wirkung war die Methode bei den echten Krebsfällen. 5 dieser Fälle starben an Metastasen oder an einem Rezidiv, einer ist schwerkrank; dagegen befinden sich 4 andere Fälle noch gut. Aber das bedeutet nicht viel, da die Operation anscheinend radikal war. Andererseits aber betont Rovsing, dass die Methode bei den Sarkomen Günstiges leistet. Diese Ansicht gründet sich insbesondere auf folgende Beobachtungen: Ein Kranker von 19 Jahren mit einem Osteosarkom der Tibia hatte bereits eine Infiltration der Muskeln des Oberschenkels. Die Inguinaldrüsen waren sarkomatös entartet und die Kachexie ausgesprochen. Trotz Amputation entwickelte sich ein Rezidiv. Es wurde eine zweite Amputation vorgenommen, die aber nicht vollständig war; weil die Situation verzweifelt war, mussten insbesondere die Tumoren an den Inguinaldrüsen zurückgelassen werden. Am 12. Mai 1909 begann die Behandlung der Impfung. Es wurden 18 Injektionen gemacht von 1—5 ccm. Unter dieser Behandlung besserte sich der Kranke in ganz auffälliger Weise, die Wunde nahm einen frischen und reinen Anblick an und am 20. Juni war der Kranke völlig geheilt. Die Drüsen verschwanden, ebenso wie das kachektische Aussehen. Seit diesem Tage ist der Kranke anscheinend ohne jedes Rezidiv. 2 andere Kranke, ein junger Mann mit einem Rezidiv des Sarkoms in dem weichen Teil des Schenkels und eine Frau mit einem Melanosarkom der Leber sind ebenfalls völlig hergestellt und befinden sich heute in einem ganz blühenden Zustande, sie sind bisher ohne Rezidive seit 9 bzw. 5 Monaten.

1) Rovsing, II. Internat. Krebskonferenz. Bd. II. S. 552. Paris.

Wie man sieht, hat die Behandlung mit der identischen Tumorart bzw. mit dem eigenen Tumor, wie sie von v. Leyden und mir zuerst eingeschlagen wurde, eine Anzahl von bemerkenswerten Resultaten gezeitigt, aber keineswegs solche Erfolge, dass nunmehr schon ein bestimmter gangbarer Weg zur Behandlung der Tumorkranken vorliegt. Es fehlt uns noch an einer bestimmten Methode für die Darstellung des Tumorbreis. Zwei Einwände sind es besonders, welche gegen die bisherigen Verfahren gemacht werden können. Der eine ist der von Bashford, wonach durch die mehrfachen Injektionen Ueberempfindlichkeit eintreten könne; der zweite besteht darin, dass der übertragene Krebsbrei zur Bildung von Krebsgeschwülsten Veranlassung geben kann. Die letztere Gefahr ist zwar nicht gross, wie aus den Tierversuchen Carl Lewins¹⁾ hervorgeht, aber immerhin ist sie vorhanden, und das wird uns beim Menschen schon eine genügende Veranlassung sein, sie auszuschalten zu suchen.

Diese Gefahr wird aber sicher beseitigt, wenn der Tumor im Brutschrank 24 Stunden stehen gelassen wird. Dabei gehen in dem Tumor autolytische Vorgänge vor sich, wodurch er die Fähigkeit, sich weiter übertragen zu lassen, verliert. Ob das aber der alleinige Grund hierfür ist, muss bezweifelt werden, da Jensen auch bei einem Rattensarkom, bei welchem er Veränderungen während des Aufenthalts im Brutschrank autolytischer Art, d. h. Kernzerfall nicht beobachten konnte, trotzdem eine Uebertragungsfähigkeit des Tumors nun nicht mehr erzielen konnte. Die Frage ist natürlich die, ob mit der Autolyse bzw. dem Aufenthalt im Brutschrank nicht diejenigen Stoffe zugrunde gehen, welche bei der aktiven Immunisierung die Heilung hervorgebracht haben. Dass dies nicht der Fall zu sein braucht, zeigten die Versuche von Jensen bei der Behandlung von tumortragenden Mäusen mit Autolysat von Mäusekrebsgeschwülsten (Adenocarcinom). Bei einer Anzahl von Versuchen bei Tieren konnte er nicht nur einen Rückgang des Tumors, sondern auch vollständige Heilungen konstatieren. In einer andern Anzahl nekrotisierten die Tumoren nach wiederholten Einspritzungen von autolysierten Extrakten.²⁾ Aber diesen guten Resultaten standen auch schlechte gegenüber, indem gerade in einigen Versuchen der Tumor zwar in der Mitte erweichte, aber in der Peripherie um so stärker weiter wuchs und in wieder anderen Versuchen ein umfangreiches Metastasieren nach den inneren Organen sich zeigte. Leider hat Jensen seine Versuchsprotokolle, aus denen auch die Methodik sich ergeben würde, nicht mitgeteilt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass ein Teil der schlechten Resultate auch daher rührt, dass bei den wiederholten Ein-

1) C. Lewin, Die bösartigen Geschwülste. Leipzig 1909. Klinkhardt. S. 62.

2) Ueber die Herstellung des Extraktes gibt Jensen nichts an. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 7. S. 279.

spritzungen anaphylaktische Erscheinungen auftreten, wodurch ein grosser Teil der Tiere stirbt.

Nach dieser Veröffentlichung Jensens sind dann unabhängig von ihm angestellte Versuche an Ratten (Sarkom) von Fichera¹⁾ mitgeteilt worden; danach wurden die aseptisch zerschnittenen Tumoren mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt und 2—4 Monate im Brutschrank stehen gelassen. Mit solchen Extrakten wurden sarkomtragende Ratten behandelt, indem sie etwa alle 10 Tage eine Injektion des Extraktes erhielten. Die Heilresultate schwankten zwischen 51 und 56 pCt. Nähere Angaben und Versuchsprotokolle fehlen.

Im August 1910 erhielt ich durch die Güte des Kollegen Professor Dr. Wohlgenuth eine Ratte mit einem Spindelzellensarkom von grosser Virulenz und Uebertragungsfähigkeit. Der Tumor geht fast ausnahmslos an und wächst im Laufe von 3—4 Wochen zur Grösse eines Hühnereis und wird gänseeigross. Er zeigt, wie fast alle tierischen Sarkome, wenig Neigung zur Metastasenbildung. Der Tumor perforiert häufig die Haut und wird nekrotisch, wenn die Ratten sterben. Ehe der Tumor nicht nekrotisch wird, stellt sich auch selten Kachexie ein. Die Tatsache, dass Ratten auch mit einem hühnerei-, selbst gänseeigrossen Tumor noch wochenlang leben können, schien mir geeignet zu sein, Heilversuche anzustellen, da auch bei diesem Sarkom, wie bei tierischen malignen Tumoren überhaupt, wenn sie erst eine geringe Grösse erlangt haben, spontan Rückgang vorkommen kann. Einen solchen habe ich aber nicht mehr beobachtet, wenn die Tumoren taubeneigross waren.

Im Hinblick auf meine früheren Ergebnisse und die neueren von Delbet schien mir der Versuch einer Behandlung dieses Tumors mit Autovaccine, wie ich die Behandlung mit der eigenen Tumorart bezeichnen möchte, nicht aussichtslos zu sein. Dabei modifizierte ich mein früheres Verfahren, das auch von Delbet im Prinzip angewandt war, dahin, dass nunmehr jede Möglichkeit, durch die Einspritzung selbst eine Geschwulst zu erzeugen, ausgeschlossen war.

Zu diesem Zweck wurde die frisch entnommene Tumormasse mit einer Schere zerschnitten und dann in einem Mörser mit Leitungswasser, das mit Chloroform²⁾ gesättigt war, so gut wie es ging zerrieben. Es wurden immer nur kleine Mengen Chloroformwasser genommen und mit dem Tumor verrieben, so lange, bis sie mit Tumormasse gesättigt erschienen, und dann in ein Glasgefäss gegossen; im ganzen wurde so der Tumor mit seinem drei- bis fünffachen Volumen Chloroformwasser

1) G. Fichera, Etiologia del Cancro. Arch. ed Atti della Soc. italian. di Chirurgia. XXII. Adun. Roma 1909 und Arch. intern. de Chirurgie. Gand. 1910.

2) Wenn die Tumoren frisch sind, wird zweckmässiger ohne Chloroform gearbeitet.

zerrieben¹⁾ und schliesslich die Flüssigkeit mit der Tumormasse in das Glasgefäss gebracht, auf je 100 ccm Flüssigkeit noch 10 Tropfen Chloroform zugesetzt, die Flasche mit einem Glasstöpsel verstopft und mit der Hand kräftig geschüttelt; dann wurde das Ganze in einen Brutschrank von 39° C gestellt, täglich ein- bis zweimal kräftig geschüttelt und so 3 Tage lang dort stehen gelassen. Durch die auf diese Weise im Brutschrank vor sich gehende Autolyse des Tumors wird die Uebertragungsfähigkeit mit absoluter Sicherheit aufgehoben. Nach dieser Zeit wird das Autolysat aus dem Brutschrank entfernt, noch einmal kräftig geschüttelt, dann die Flüssigkeit von dem groben Rückstand abgegossen und zur Einspritzung verwandt. Die trübe Einspritzungsflüssigkeit enthält Flocken, welche aber klein sind und beim Aufziehen durch eine weite Kanüle hindurchgehen; sie wird mit diesen Flocken eingespritzt. Die Einspritzung geschah immer subkutan auf der dem Tumor entgegengesetzten Seite.

Versuchsprotokolle²⁾.

Ein gut taubeneigrosser Tumor (25 g) wurde einer Ratte, nachdem diese durch Verbluten getötet war, entfernt und sofort nach der Zerkleinerung mit 100 ccm Chloroformwasser verrieben. Das Ganze wird mit Zusatz von einigen Tropfen Chloroform in den Brutschrank getan und 72 Stunden autolysiert (A).

Versuch 1. Eine Ratte, bei der sich innerhalb 14 Tagen ein taubeneigrosser Tumor rechts in der Bauchgegend entwickelt hatte, erhielt links unter die Rückenhaut 9 ccm Autolysenflüssigkeit (A). Schon nach wenigen Tagen ist der Tumor weicher, am 4. Tage deutlich demarkiert, am 8. Tage nur noch $\frac{1}{3}$ so gross wie ursprünglich, am 13. Tage kaum zu fühlen, am 15. Tage verschwunden.

Versuch 2. Nachdem die Autolysenflüssigkeit (A) 8 Tage auf Eis stand, wurde eine Ratte, die ebenfalls einen taubeneigrossen Tumor (grösser als bei Ratte 1) links hatte, mit 8 ccm rechts in die Rückenhaut gespritzt. Da anscheinend nach 48 Stunden der Tumor noch unverändert war, so erhielt die Ratte noch einmal in dieselbe Stelle 5 ccm. Der Tumor erweichte allmählich und war nach 12 Tagen nur noch bohngross, nach 21 Tagen verschwunden. Die Autolyseflüssigkeit hatte anscheinend nach achttägigem Stehen etwas an Wirksamkeit eingebüsst.

Versuch 3. Eine Ratte, die mit einem Stückchen Tumor rechts geimpft war, erhielt links nach 3 Tagen 8 ccm Autolyseflüssigkeit (A) 6 Tage alt, der Tumor war nach 14 Tagen etwas gewachsen, bohngross, nach 23 Tagen aber verschwunden.

Versuch 4. Ratte erhielt 5 Tage, nachdem sie mit einem Stückchen Tumor geimpft war, 7 ccm Autolyseflüssigkeit A (8 Tage alt); ein Tumor entwickelte sich nicht.

Versuch 5 und 6. Zwei Ratten, die vor 5 Wochen geimpft waren, erhielten am 14. November, als die Tumoren über hühnereigross waren, je 9 ccm des Autolysats A, das nunmehr 22 Tage auf Eis gestanden hatte; die Tumoren

1) Die Zerreibung der Flüssigkeit kann noch bequemer im Apparat von Rubner vorgenommen werden.

2) Ein Teil dieser Versuche wurde bereits in der Med. Klinik 1910, No. 50, publiziert.

wuchsen weiter und waren am 21. November gänseeigross. Es hatte also die Autolyseflüssigkeit durch 3 Wochen langes Stehen auf Eis die Wirksamkeit verloren.

Am 11. November wurden zwei Ratten getötet, ein Tumor (gänseeigross) auf 30 Ratten übertragen (Dr. Wohlgemuth). Der Rest, 27 g, wurde mit 120 ccm Chloroformwasser zerrieben und 72 Stunden der Autolyse unterworfen (Autolysat B).

Versuch 7 und 8. Am 14. November erhielten 2 Ratten mit fast enteneigrossen Tumor je 9 ccm (Autolysat B). Nach 8 Tagen war der Tumor der einen Ratte weich und verschieblich geworden, seine Grösse auf $\frac{1}{3}$ zurückgegangen. Der andere Tumor war noch etwas grösser, etwas härter und an einer Stelle nekrotisch, aber ebenfalls um mindestens die Hälfte zurückgegangen. Am 25. November war der eine Tumor höchstens noch kleinwalnussgross, weich und liess sich unter der Haut hin und her schieben. Der andere etwas nekrotische Tumor war ebenfalls weiter zurückgegangen, aber noch härter als der erste Tumor. Am 29. November war der erste Tumor kaum noch kleinwalnussgross, der zweite dagegen noch weiter nekrotisiert und nur wenig über haselnussgross.

Am 16. Dezember ist der erste noch kleiner; der zweite zeigt eine erbsengrosse Nekrose. Am 20. Dezember der erste unverändert, der zweite völlig geheilt. Bis zum 18. Januar 1911 hat sich bei der 2. Ratte, bei welcher der Tumor nekrotisiert war, nichts geändert. Die Nekrose, die seit dem 20. Dezember völlig verheilt war, ist verheilt geblieben: dagegen zeigte der erste Tumor, der am 16. Dezember nur noch etwa mandelgross war, ein erneutes, wenn auch langsames Wachstum. Er ist am 18. Januar bereits walnussgross, wenn auch mit der Unterlage wenig verwachsen und ziemlich weich. Am 2. Februar ist er taubeneigross; am 15. Februar hühnereigross. Der zweite Tumor ist dauernd verschwunden. Am 20. Februar stirbt die erste Ratte. Sie hat ein in der Mitte nekrotisierendes typisches Spindelzellensarkom. Die zweite Ratte stirbt am 15. Mai. Ein Tumor ist nicht zu entdecken.

Versuch 9. Am 21. November erhält eine Ratte, deren Tumor links über taubeneigross und sehr hart ist, 7 ccm von dem Autolysat (B) rechts subkutan, das nunmehr 7 Tage auf Eis gestanden hat. Am 26. November ist der Tumor kaum zurückgegangen, desgleichen ist am 28. November keine Veränderung zu konstatieren, am 3. Dezember etwas zurückgegangen, kleiner als Kontrolle 11 und 12, am 5. Dezember tot.

Versuch 10. Eine Ratte mit einem Tumor links, der über taubeneigross ist, dessen Konsistenz aber bedeutend weicher ist, erhält 7 ccm Autolysat (B) rechts subkutan, das nunmehr 8 Tage auf Eis gestanden hat. Am 26. November ist der Tumor knapp taubeneigross, am 28. November kleinwalnussgross, am 3. Dezember etwas nekrotisch, am 7. Dezember zweimarkstückgrosse Nekrose, am 16. Dezember stark nekrotisiert, Tumor kaum noch haselnussgross, Nekrose noch einmarkstückgross, am 21. Dezember tot. Tumor ganz erweicht, kein Gewebe mehr zu erkennen, Nekrose etwa 50pfennigstückgross.

Versuch 11. Eine Ratte erhält am 21. November rechts subkutan 7 ccm Autolysat (A), das nunmehr über 4 Wochen auf Eis gestanden hat. Der Tumor auf der linken Seite des Rückens ist über taubeneigross. Am 26. November ist der Tumor bereits deutlich gewachsen, am 28. November ist das Wachstum weiter fort-

geschritten, er ist fast hühnereigross, weiter gewachsen. Am 7. Dezember gänseeigross, am 13. Dezember gestorben, Sektion, Tumor leicht hämorrhagisch, derb. Keine Metastasen.

Versuch 12. Eine Ratte mit fast taubeneigrossem Tumor auf der linken Seite erhält rechts subkutan 7 ccm Autolysat (A) am 21. November. Das Autolysat steht jetzt über 4 Wochen auf Eis. Der Tumor ist etwas weicher und etwas kleiner als der der Ratte Nr. 11. Am 26. November scheint auch dieser Tumor deutlich gewachsen zu sein, am 28. November ist er fast hühnereigross, aber kleiner als der Tumor der Ratte Nr. 11. Am 7. Dezember ist er gut hühnereigross, am 10. Dezember gänseeigross, am 11. Dezember wurde die Ratte fast ganz aufgefressen gefunden.

Im Versuch 9 hat das Autolysat, welches 7 Tage auf Eis gestanden hat, kaum noch gewirkt, immerhin ist ein weiteres Wachstum des Tumors nicht erfolgt, während die beiden Ratten Nr. 11 und 12, die mit dem nunmehr unwirksamen Autolysat A behandelt wurden, ein solches erhebliches Wachstum aufweisen. Dagegen ist im Versuch 10 der Tumor nicht nur nicht gewachsen, sondern auch deutlich nekrotisch geworden. Es dürften immerhin die beiden Versuche 9 und 10 für eine Wirksamkeit des Autolysat (B) sprechen.

Es folgen nunmehr Versuche mit Autolysat (C), gewonnen von einer unbehandelten Ratte. Tumor innen zerfallen mit guten Rändern.

Versuch 13. Am 26. November erhält eine Ratte, die links einen zwischen taubenei- und hühnereigrossen Tumor hat, 8 ccm des Autolysats (C) rechts subkutan. Der Tumor ist ziemlich hart, am 28. November ist der Tumor anscheinend unverändert, am 3. Dezember unverändert, am 6. Dezember hühnereigross. Die Ratte ist am Morgen gestorben und noch warm sezziert. Der Tumor ist stark hämorrhagisch; ein Stückchen in Formalin. Der Rest wird mit 90 ccm Chloroformwasser nach Rubner zerrieben und in den Brutschrank gestellt. (Hämorrhagisches Autolysat E).

Versuch 14. Am 26. November erhält eine grosse Ratte, die am 12. November geimpft wurde, und die links zwei kleinere Tumoren hat, einen haselnussgrossen und einen walnussgrossen (beide Tumoren sind ziemlich weich), 5 ccm Autolysat (C) rechts subkutan. Am 28. November ist der eine Tumor über haselnussgross, der andere bohnenengross. Am 30. November ist nur noch ein kleiner wenig über erbsengrosser Tumor zu fühlen. Am 3. Dezember ist der Tumor unverändert, am 5. Dezember etwas nekrotisch, am 7. Dezember erbsengross, am 16. Dezember kaum fühlbar, nicht mehr nekrotisch, am 24. Dezember geheilt. Tod am 16. Februar 1911. Sektion: Kein Tumor erkennbar.

Versuch 15. Eine Ratte, graubraun, welche am 12. November mit einem Stück Tumor geimpft wurde, zeigt am 28. November einen fast hühnereigrossen Tumor auf der linken Seite. Der Tumor ist sehr hart. Sie erhält rechts subkutan 9 ccm der Autolysenflüssigkeit (C), nachdem sie 72 Stunden autolysiert hat. Sie erhält nicht von dem breiigen Teil, sondern von dem rein flüssigen Teil des Autolysats. Am 1. Dezember ist der Tumor unverändert, am 3. Dezember desgleichen, am 5. Dezember ebenso. Die Ratte ist am 12. Dezember gestorben, Tumor innen stark ulzeriert, noch fast hühnereigross.

Versuch 16. Eine schwarze Ratte, die am 12. November geimpft worden

ist, zeigt am 28. November einen Tumor links, der zwischen taubenei- und hühner-eigross ist. Der Tumor ist hart; es werden 9 ccm des Autolysats (C) injiziert, das 72 Stunden autolysiert hat, und zwar wird nur von dem flüssigen Teil injiziert. Am 1. Dezember ist der Tumor unverändert, am 3. Dezember ebenfalls, am 5. Dezember gewachsen, am 7. Dezember zwischen taubenei- und hühner-eigross, am 10. Dezember desgleichen, am 17. Dezember hühner-eigross, es entleert sich etwas glasige Flüssigkeit; am 19. Dezember ist die Ratte gestorben. Sektion. Tumor stark nekrotisiert.

In dem Versuch 14 ist wieder ein Erfolg vorhanden. In den Versuchen 15 und 16, in denen nur der flüssige Teil injiziert wurde, ist der Tumor noch gewachsen, namentlich im Versuch 16. In beiden Fällen handelt es sich um einen harten Tumor, und es ist zu einer Ulzeration des Tumors gekommen, während im Versuch 14, wo eine vollständige Heilung eintrat, der Tumor weicher war.

Versuche mit Autolysat D.

Dies Autolysat stammt von einem schon sehr alten Tumor, der nur noch in seinen Wandpartien hart, dagegen durch und durch nekrotisch war.

Versuch 17. Eine weisse Ratte, welche soeben mit einem Stückchen Tumor der Ratte des Versuch 6 geimpft wurde, erhält 5 ccm Zerreibungsflüssigkeit (D) am 2. Dezember, die noch nicht autolysiert ist. Die Ratte ist sofort betäubt, atmet schwer und bleibt in diesem Zustand etwa eine Stunde liegen, bis sie sich wieder vollständig erholt hat, wahrscheinlich Chloroformvergiftung, stirbt in der Nacht.

Versuch 18. Eine schwarze Ratte, welche soeben mit einem Stückchen Tumor der Ratte des Versuchs 6 links geimpft worden ist, erhält 5 ccm der Zerreibungsflüssigkeit (D) rechts, die noch nicht autolysiert ist, am 2. Dezember. Am 7. Dezember nichts, am 10. Dezember ein bohngrosser Tumor, am 17. Dezember walnussgross, aber aussen nekrotisch, Kontrollen alle taubeneigross bis auf eine grosse Ratte. Am 20. Dezember zwischen 50pfennig- und markstückgrosse Nekrose, Tumor walnussgross, am 22. Dezember desgleichen. Kontrollen hühner-eigross. Am 28. Dezember Nekrose fast markstückgross. Die Kontrollen zeigen hühner-eigrosse Tumoren. 2. Januar Nekrose über 50pfennigstückgross, deutlich zurückgegangen. Tod. Sektion: fast nichts mehr von Tumor nachzuweisen.

Versuch 19. Eine Ratte, welche am 12. November mit einem Stückchen Tumor links geimpft worden war, zeigt einen hühner-eigrossen, nicht harten Tumor. Sie erhält 6 ccm der nicht autolysierten Zerreibungsflüssigkeit (D) am 2. Dezember. Am 5. Dezember unverändert, am 7. Dezember hühner-eigrosser Tumor, am 10. Dezember desgleichen. Am 14. Dezember ist die Ratte gestorben. Tumor (5) stark hämorrhagisch, nicht ulzeriert, sehr fest und teilweise mit der Haut verwachsen, so dass eine völlige Loslösung nicht möglich ist; keine sichtbaren Metastasen.

Versuch 20 und 21. Am 5. Dezember werden 2 schwarze Ratten, welche am 2. Dezember ein Stück Tumor (D) unter die Haut erhalten haben, links mit 5 ccm des Autolysats (D), das 72 Stunden im Brutschrank gestanden hat, gespritzt. Am 10. Dezember scheinen die Tumoren etwas gewachsen zu sein, Kontrollen bereits walnussgross. Am 17. Dezember sind die Tumoren bohngross, Kontrollen taubeneigross. Am 20. Dezember Tumoren bohngross. Am 4. Januar ein Tumor verschwunden, der zweite am 11. Januar verschwunden.

Versuch 22. Eine weisse Ratte, welche am 25. November mit einem Stück Tumor (C) geimpft worden ist, der nunmehr über taubeneigross ist, erhält 8 ccm Autolysat (D), das 72 Stunden im Brutschrank gestanden hat, am 5. Dezember rechts subkutan. Am 16. Dezember ist der Tumor fast hühnereigross, am 20. Dezember ist die Ratte tot.

Versuch 23. Genau dasselbe, am 10. Dezember unverändert, am 17. Dezember fasthühnereigross, am 20. Dezembertot; starkhämorrhagisch, derb, keine Metastasen.

Diese Versuche sind angestellt, um zu sehen, ob eine Entwicklung des wachsenden Tumors durch die Zerreibungsflüssigkeit verhindert werden konnte. Dies ist tatsächlich der Fall.

Der Versuch 17 fällt fort, da das Tier sofort an Chloroformvergiftung starb.

Im Versuch 18, in welchem nicht autolytierte Zerreibungsflüssigkeit angewandt worden ist, wurde das Wachstum des Tumors zwar nicht verhindert, aber doch gegenüber den Kontrollen eingeschränkt. Auch dieser Tumor wurde noch während des Wachstums, was ich sonst nie gesehen habe, stark nekrotisch.

Im Versuch 19, in dem sich binnen 3 Wochen ein nicht harter hühnereigrosser Tumor entwickelt hatte, wurde ebenfalls nicht autolytierte Zerreibungsflüssigkeit angewandt. Es wurde kein Erfolg gesehen.

Im Versuch 20 wurde durch das Autolysat (D) eine stärkere Entwicklung des Tumors verhindert; der Tumor wuchs zwar innerhalb der ersten 8 Tage noch ein klein wenig, aber er blieb dann in den nächsten 8 Tagen, als die Kontrollen bereits taubeneigross waren, auf Bohnengrösse bestehen und bildete sich dann in den nächsten 10 Tagen zurück.

Im Versuch 21 wurde ein ähnliches Verhalten beobachtet, aber hier konnte, da die Ratte starb, die definitive Entwicklung des Vorganges nicht verfolgt werden.

Dagegen ergaben in Versuch 22 und 23 die Heilversuche bei grossen Tumoren mit dem Autolysat (D) ein vollständig negatives Resultat.

Das Autolysat D wirkte also hemmend auf die Entwicklung der Tumoren, dagegen nicht heilend.

Die Anführung weiterer Protokolle erübrigt sich, da sie nichts neues ergeben.

Es hat sich aus meinen Versuchen mit Sicherheit ergeben, dass das 1—3tägige Autolysat eines Spindelzellensarkoms, wenn man es zur Behandlung von tumortragenden Ratten mit gleichem Tumorstamm benutzt, in der Lage ist, Geschwülste von der Grösse eines Tauben- bis Enteneis zum Rückgang zu bringen. 8—14 Tage nach einer einzigen Einspritzung von 8—9 ccm ist der Tumor auf $\frac{1}{3}$ seines früheren Volumens oder noch stärker zurückgegangen. Der weitere Rückgang erfolgte dann meistens langsamer. Harte Tumoren scheinen widerstandsfähiger als weiche zu sein. Nur in einem einzigen Falle wuchs der einmal zurückgegangene Tumor wieder von neuem (Versuch Nr. 7). Sonst hat in diesen und späteren Versuchen kein erneutes Wachstum eines einmal verschwundenen oder im Verschwinden begriffenen Tumors stattgefunden. Es zeigt sich

ferner, dass die Autolysate beim Stehenlassen auf Eis schon nach einer Woche ihre Wirksamkeit verlieren. Ausser den oben genannten Versuchen wurden noch etwa 80 Versuche angestellt, um die hier gewonnenen Resultate zu erhärten. Die Ergebnisse waren immer dieselben, d. h. es zeigt sich, dass einzelne Autolysate sehr wirksam, andere weniger wirksam und eine dritte Gruppe gar nicht wirksam war, obwohl sie alle nach derselben Methode hergestellt wurden. Diese Unwirksamkeit rührt nach unseren bisherigen Befunden sehr wahrscheinlich daher, dass die Tumoren in der Mitte zerfallen und man muss sorgfältig darauf achten, nur den harten zelligen Teil des Tumors, welcher die noch wirksamen Geschwulstzellen enthält, zur Herstellung der Autolysate, welche man einspritzen will, zu verwenden. Es zeigt sich nämlich auch bei den Uebertragungsversuchen, dass nicht alle Tumoren in gleicher Weise sich übertragen lassen. Weichere Tumoren und solche, welche schon einen stärkeren inneren Zerfall aufweisen, gehen bei der Uebertragung schlecht oder gar nicht an. Am besten sind harte Tumoren zur Uebertragung geeignet und hier sind es wiederum die frischen peripherisch wachsenden Teile, die besonders geeignet sind. Dasselbe ist der Fall bei der Bereitung des Autolysats. Ferner zeigte sich, dass die breiige Masse bedeutend wirksamer ist als der flüssige Teil. Wenn ich daher in meinen Versuchen nur 25—30 pCt. als Heilung zu bezeichnende Rückgänge der Tumoren gesehen habe, so liegt dies daran, dass ich auch diejenigen Versuche, in denen die Autolysate an und für sich unwirksam waren, mitgerechnet habe. War ein Autolysat überhaupt wirksam, so wirkte es auch fast in allen Fällen. Als Wirkung bezeichne ich vollständiges Verschwinden oder Rückgänge um mindestens ein Drittel des Volumens. Bei solchen wirksamen Autolysaten betragen die negativen Resultate höchstens 25 pCt.

Bei den grossen Kosten, welche mir diese Versuche verursacht haben und die durch eine freundliche Beihilfe des Deutschen Zentral-Komitees für Krebsforschung teilweise vermindert wurden, bin ich nicht in der Lage gewesen, allen Variationen methodischer Art nachzugehen¹⁾. Die Resultate von Fichera, der sich, wie erwähnt, gleichfalls autolysierter Tumoren (Sarkom) zur Behandlung von Rattensarkomen bediente, waren prozentual 51—56 pCt. Heilungen. Ich halte meine Resultate für besser, denn erstens hat Fichera sehr häufige Injektionen gemacht²⁾, während ich mich auf eine einzige Injektion beschränkt habe und zweitens habe ich nur solche Resultate als Heilerfolge gerechnet, in denen es mir gelang, taubeneigrosse und

1) Ich bin Herrn Prof. Bickel zu besonderem Danke verpflichtet, dass er mir in seiner Abteilung die Anstellung dieser Versuche ermöglichte.

2) Nach Fichera muss der Tumor 2—4 Monate autolysiert werden; dadurch ist eine Behandlung des Menschen mit dem eigenen Tumor unmöglich gemacht.

grössere Tumoren zum Verschwinden zu bringen. Ich glaube also nicht, dass man aus prozentualischen Erfolgen die Ueberlegenheit der einen oder anderen Methode abstrahieren kann, wenn nichts über die Grösse der geheilten Tumoren gesagt ist. Etwa 20 weitere Versuche wurden angestellt, um zu beweisen, dass die Autolysate nicht mehr übertragungsfähig sind, und 15 Versuche, um zu sehen, ob der zerriebene Sarkombrei, wenn er nicht autolysiert wird, noch Tumorbildung hervorruft. Das war unter 15 Fällen 2 mal der Fall, während nicht ein einziges Mal ein auch nur eintägiges Autolysat sich zur Tumorbildung befähigt erwies¹⁾.

Diese Resultate sind nun an dem grossen Material des Berliner Krebsinstitutes von Carl Lewin²⁾ bestätigt worden. Auch C. Lewin konnte mit dem Autolysat des eigenen Tumors grosse Tumoren zum Verschwinden bringen. In Fortführung solcher Versuche hat dann in ausgezeichneter Weise Braunstein²⁾ festgestellt, dass die Milz dasjenige Organ ist, welches mehrere Tage nach Einspritzen des Tumorbreis die zellauflösenden Stoffe enthält, von wo sie allmählich in die Zirkulation gelangen und die Auflösung des Tumors und damit die Heilung der Krankheit herbeiführen.

Indem ich gezeigt habe, dass bösartige Geschwülste (Sarkom) von der Grösse eines Enteneis³⁾ bei Ratten durch das Autolysat des eigenen Tumorstamms durch eine einzige subkutane Einspritzung allmählich zum Verschwinden gebracht werden können, habe ich Heilresultate an Ratten erzielt, wie sie bisher bei der Behandlung tierischer Tumoren noch nicht erhalten worden sind. Es handelt sich um Tumoren bis etwa 50 g Gewicht bei einer Ratte von 150 g Körpergewicht. Berücksichtigt man ferner die schönen Resultate, welche C. Lewin und Braunstein ebenfalls bei Verwendung des eigenen Tumorstamms erzielt haben, so muss anerkannt werden, dass diese Heilerfolge bisher durch keine andere Methode übertroffen worden sind. Die Heilung erfolgte gewöhnlich in der Weise, dass der Tumor entweder erweichte und dann allmählich resorbiert wurde oder aber, dass er an irgend einer Stelle nekrotisierte und diese Nekrose allmählich den ganzen Tumor ergriff, oder es gingen beide Prozesse, Erweichung und Nekrotisierung zusammen. Wurde die Nekrotisierung zu stark, so starben die Tiere. Die erweichte Masse wurde mikroskopisch untersucht und zeigte starke Degenerationserscheinungen der Sarkomzellen mit Fettinfiltration. Bei der Sektion machte manchmal die erweichte Stelle den Eindruck von Eiter. Mikroskopisch liess sich aber immer nachweisen, dass es sich nicht um Eiterungen handelte.

1) Die erste Publikation über diese Versuche geschah im Dezember 1910. Med. Klinik. No. 50.

2) C. Lewin, Therapie der Gegenwart. Nov. 1911; Braunstein, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Oktober.

3) Siehe die Tafel.

Nachtrag bei der Korrektur.

Während der Drucklegung dieser Zeilen erschien in dieser Zeitschrift die ausführliche Arbeit von Carl Lewin, welche neben der Bestätigung meiner Untersuchungen wichtige Fortschritte in der Technik enthält. Carl Lewin gibt an, mit meiner Methode unter 42 behandelten Tumoren (Ratten-sarkom) 9 geheilt zu haben, 16 zeigten Rückbildung bzw. Wachstumsstillstand und der Rest blieb unbeeinflusst. Dieses Resultat muss aber näher betrachtet werden. Es sind hierin nämlich alle Versuche inbegriffen, wo überhaupt Autolysate von Sarkomen zur Behandlung von sarkomtragenden Ratten verwandt wurden und nicht nur die Versuche, in denen Autolysate des eigenen Tumorstammes, wie ich dies angegeben habe, in Anwendung gezogen wurden. Auch Lewin hält diesen Unterschied für einen prinzipiellen, denn er hat im Text eine scharfe Trennung dieser Ergebnisse mit folgenden Worten gegeben: „Dabei ergibt sich, dass die besten Erfolge erzielt wurden nach Injektion von Autolysaten desselben Tumorstammes; ein Autolysat eines G-Tumors wirkt am besten bei Tieren mit G-Tumoren. Entsprechend ist der Effekt bei Anwendung von S-Autolysat bei S-Tumor, bei F-Autolysat bei F-Tumor. Viel schlechter ist die Wirkung von Autolysaten anderer Tumorstämme; hier bleibt sie häufig ganz aus.“ Ich halte es, um ein klares Bild dieser Resultate zu erhalten, für wichtig, aus der Arbeit Lewins eine Statistik der Versuche zu geben, in denen mit dem eigenen Tumorstamm, und eine solche, in denen mit einem fremden Tumorstamm die Heilung versucht wurde. Dann werden die Unterschiede in den Ergebnissen noch deutlicher. 22 Ratten wurden mit dem eigenen Tumorstamm behandelt, davon starben 2, sofort und 48 Stunden nach der Injektion. Sie fallen also für die Beurteilung fort. 20 blieben übrig, davon wurden 7 geheilt, 9 zeigten starken Rückgang, 4 zeigten Stillstand¹⁾ oder Wachstum, waren also negativ. Es waren demnach starke Rückgänge bzw. Heilungen in 80 pCt. der Fälle zu konstatieren, während, wenn ein fremder Tumor zur Behandlung genommen wurde, unter 20 behandelten Ratten nur 2 Heilungen, nur 5 starke Rückgänge und 13 Stillstände oder Wachstum, d. h. negative Resultate gesehen wurden. Es zeigt sich also, dass die Behandlung von Autolysaten mit dem eigenen Tumorstamm 80 pCt. Erfolge und 35 pCt. definitive Heilungen ergibt, während mit fremdem Tumorstamm diese Zahlen 35 pCt. und 10 pCt. lauten. Es ist das ein Resultat, wie es bisher bei der Behandlung bösartiger Geschwülste noch von keiner

1) C. Lewin rechnet sogar Stillstände als geringen Erfolg.

anderen Methode übertroffen wurde. Die Fortschritte, welche sich aus Lewins Untersuchungen ergeben und welche ihn dazu geführt haben, ein noch besseres Resultat als ich zu erreichen, bestehen erstens darin, dass er Toluol anstatt Chloroform angewandt hat. Es scheint, dass Toluol weniger die wirksamen Substanzen schädigt. Zweitens hat er gezeigt, dass die Autolysate, im Brutschrank verwahrt, ihre Wirksamkeit längere Zeit bewahren, während ich beim Stehenlassen auf Eis einen schnellen Rückgang der Wirkung konstatierte. —

Ebenfalls während der Drucklegung ist eine ausgezeichnete Arbeit von A. Pinkuss (Deutsche med. Wochenschr., 1912, Nr. 3) erschienen, welcher sich der verdienstvollen Mühe unterzogen hat, beim krebskranken Menschen diese Methodik anzuwenden. Er sah zwar in 3 Fällen von inoperablem Carcinom bisher keinen Erfolg. Pinkuss betont aber mit Recht, dass man trotzdem diese Versuche schon mangels etwas Besserem fortsetzen müsse. Halte ich die Ergebnisse von Pinkuss mit denen der in meiner Arbeit zitierten Forscher zusammen, so ergibt sich, dass die Methode bei Krebskranken bisher meist versagt hat, dagegen scheint sie, wie dies auch kein geringerer als Rovsing betont, beim Sarkom Gutes zu versprechen. Rovsing hat unter 7 inoperablen Sarkomkranken, die mit dem eigenen Tumorbrei behandelt wurden, 3 Heilungen erzielt, und diese günstigen Resultate hat Rovsing erhalten, obwohl er zur Darstellung des Tumorbreis eine Methode benutzt hat, die sicherlich meiner Autolysierungsmethode weit nachsteht. Ich glaube demnach, dass die Anwendung der Autovaccine nach der Methode, wie sie jetzt von mir und Lewin bei Tieren ausgearbeitet wurde, bei menschlichen Sarkomen noch Besseres leisten wird, als Rovsing gesehen hat, und dass sie bei dieser Geschwulstart um so mehr Verwendung verdient, als sie, worin alle Autoren übereinstimmen, absolut unschädlich ist.

Erklärung der Figuren auf Tafel VIII und IX.

- Figur 1. Unbehandelte Ratte. Kontrolle zu Versuch 7 und 8, gezeichnet am 29. November 1910.
- Figur 2. Unbehandelte Ratte. Kontrolle zu Versuch 7 und 8, gezeichnet am 29. November 1910.
- Figur 3. Versuch Nr. 7, gezeichnet am 29. November 1910. Tumor war am 14. November, als die Autovaccine (9 ccm) subkutan injiziert wurde, fast enteneigross.

- Figur 4. Versuch Nr. 7, gezeichnet am 12. Dezember 1910. (4 Wochen nach der Behandlung.)
- Figur 5. Versuch Nr. 7, gezeichnet am 17. Februar 1911. Wiedergewachsener Tumor.
- Figur 6. Versuch Nr. 8. Tumor war am 14. November, als die Autovaccine (9 ccm) injiziert wurde, fast enteneigross. Gezeichnet am 29. November 1910.
- Figur 7. Versuch Nr. 8, gezeichnet am 12. Dezember 1910. (4 Wochen nach der Behandlung.)
-