Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Breslau.
(Direktor: Geheimrat v. Mikulicz.)

Ueber Versuche zur Serumdiagnose des Karzinoms.

Von Dr. Victor E. Mertens, Volontär der Klinik.

In No. 48 (1903) dieser Wochenschrift findet sich eine Mitteilung von C. S. Engel „Über einen Versuch, mit Hilfe des Blutserums Karzinomatöser einen Antikörper herzustellen.“ Sie veranlaßt mich, über Versuche zu berichten, mit denen ich seit 2 1/2 Jahren — sie wurden im Juni 1901 in der pathologisch-anatomischen Abteilung des Stadtkrankenhauses in Chemnitz begonnen — demselben Ziele zustrebe, wie Engel und das ich leider ebensowenig erreicht habe, wie er.

Engel immunisierte zwei Kaninchen mit dem Serum zweier Karzinomatösen. Das Blut dieser und sechs anderer Kranken mischte er mit den Kaninchensera und erzielte dabei verschieden starke Niederschläge, in deren Auftreten er eine Gesetzmäßigkeit nicht erkennen konnte. Diese Versuche Engels, soweit sie durch die Mitteilung bekannt werden, zeigen nur, daß ihm der Zufall zwei Kaninchen von verschiedener Empfänglichkeit in die Hände gespielt hat, daß das Z-Tier die größere Menge von Präzipitinen bildete. Damit ist lediglich eine unzählige Male gemachte Erfahrung wiederholt. Beweise dafür, daß es — auch nur „in gewissem Sinne“ — „gelingen“ ist, „aus dem Blutserum der beiden Karzinomatösen einen Antikörper herzustellen,“ sind in dieser Mitteilung nicht enthalten.

Da die Kenntnis fremder Mißerfolge für Mitsuchende nicht selten von Nutzen ist, möchte ich in möglichster Kürze über meine Versuche, betreffend die Serumdiagnose des Karzinoms, berichten.

Die ersten Versuche habe ich mit Krebsbrei gemacht. Ich zerrieb nichtulzerierte Mammakarzinome mit wenig NaCl-Lösung und injizierte

die Masse subkutan. Alle Versuche wurden an Kaninchen gemacht. Das so gewonnene Serum ließ keinerlei spezifische Eigenschaften erkennen. Da die Herstellung eines sterilen Breies ohne besondere Einrichtungen sehr selten gelingt, da es ferner nahe liegt, anzunehmen, daß die Hauptmenge der supponierten Karzinomtoxine in der Blutbahn sich findet, ließ ich dieses Verfahren fallen und schlug einen anderen Weg ein.

Wenn die supponierten Substanzen tatsächlich in jene Gruppe präzipitabler Körper gehören, die wir heute als Eiweiße zu bezeichnen gewöhnt sind, so muß es gelingen, ein Serum herzustellen, das die zugehörigen Präzipitine enthält. Injiziert man nun aber karzinomatöses Blutserum, so gibt das Tier ein Serum her, welches die normalen Eiweiße des Blutes mitfällt. Es summiert sich also das Präzipitat infolge der Wirkung zweier verschiedener Präzipitine, zugleich verdeckt aber die eine Reaktion die andere. Dem kann dadurch begegnet werden, daß man aus dem zu untersuchenden Blutserum die normalen Eiweiße möglichst vollständig ausfällt mit einem „Normalpräzipitierungsserum“ oder einfacher Fällserum, wie ich es weiterhin nennen werde. Wenn dann in diesem enteiweißten Serum, nachdem es mit einem Karzinompräzipitierungsserum oder Kennserum, wie ich es der Kürze halber nennen will, versetzt ist, abermals ein Niederschlag entsteht, so darf man daran denken, diesen als einen spezifischen, durch Karzinompräzipitine hervorgerufenen anzusehen. Es bedarf also zur Anstellung des Versuches zweier Sera, erstens eines Fällserums, das ich durch intravenöse Injektion von Aszitesflüssigkeit Herzkranker herstellte, zweitens eines Kennserums, das durch Injektion von Karzinomaszites gewonnen wurde.

Eine kleine Reihe von Vorversuchen (es waren 12) gab keine brauchbaren Resultate, besonders weil ich kein Mittel zur Dosierung der zu untersuchenden Blutlösung hatte. Da ich lange Zeit ohne Fällserum war, versuchte ich, mit dem Kennserum allein auszukommen. Ich verdünnte das zu untersuchende Serum — das Blut wurde aus einer Kubitalvene aspiriert — derart, daß das spezifische Gewicht der Lösung bei 17° C 1005¹⁾ betrug. Kontrollversuche schienen mir hinreichende Garantie für die relative Gleichmäßigkeit der Lösungen zu geben. Für das Kennserum wurde diejenige Verdünnung ausprobiert, bei der es in konstantem Verhältnis mit der Serumlösung ganz sicher kreisfreier, auch sonst gesunder Menschen gemischt bei stundenlangem Stehen im Brutschrank keinen Niederschlag, respektive keine Flockenbildung hervorrief. Entstand bei derartiger Versuchsanordnung ein Niederschlag, so konnte man sagen: da das verdünnte Kennserum in der Serumlösung eines Gesunden keinen Niederschlag gibt, muß hier etwas anderes ausfallen, und das könnte vielleicht eine spezifische Karzinomsubstanz sein, da das Kennserum durch Injektion von Karzinomaszites gewonnen wurde. Dagegen durfte nicht vergessen werden, daß die Serumlösung doch ungleichmäßig sein und auch bei einem Nichtkarzinomatösen ein Niederschlag sich bilden, also kein qualitativer, sondern ein quantitativer Ausschlag sich ergeben konnte. Eine weitere Schwäche war die, daß sich erst aus den Versuchen ergeben mußte, innerhalb welcher Zeit ein Niederschlag entstehen mußte, wenn der Versuch als positiv gelten sollte.

Nach dieser Methode habe ich das Blut von 50 Kranken untersucht, davon waren 19 krank (= karzinomatös), 31 gesund (= nichtkarzinomatös). Von den Kranken gaben zehn einen Ausschlag, neun keinen. Daß Kranke keinen positiven Ausschlag gaben, konnte nicht auffallen, da jeder Maßstab für die Wertigkeit des Kennserums fehlte. Andererseits kamen Fälle vor, die lebhaft für die Methode zu sprechen schienen. Ich will nur einen anführen: ein Patient hatte eine Larynxsteno- se, über deren Natur lebhaft debattiert wurde, aber weder die Laryngologen, noch Syphilidologen oder Chirurgen konnten über die Aetiologie des Prozesses schlüssig werden. Die Serumuntersuchung gab einen deutlich positiven Ausschlag, die Laryngofissur förderte ein Karzinom zu tage! Von den 31 Gesunden gab ein Fall einen Ausschlag. Nachdem schon zwei Fälle von Osteomyelitis verächtlich erschienen waren, kam der eklatante Fehlschlag. Es handelte sich um ein blühendes Mädchen von 17 Jahren mit unbedeutenden, nicht verkästen, tuberkulösen Halslymphomen. Da ich so sorgfältig als möglich arbeitete und keinen Fehler in der Ausführung des Versuches finden konnte, mußte ich als erwiesen ansehen, daß es sich tatsächlich in der ganzen Versuchsreihe nur um graduelle Unterschiede handelte. Die Methode fiel also.

Die weiteren Versuche stellte ich endlich folgendermaßen an, indem ich das Voraufgegangene zum Teil kombinierte. Die zu untersuchende Serumlösung wurde wieder bei 17° C auf das spezifische Gewicht 1005 abgestimmt. Das Verfahren behielt ich deshalb bei, weil eine annähernde Gleichheit der Lösungen immerhin erzielt wurde, was hier genügte. Für das Kennserum wurde das Verhältnis aufgesucht, in dem es zur Serumlösung gefügt werden konnte, ohne Flockenbildung zu veranlassen. Serumlösung und Fällserum wurden an ge-

mischt und für eine Stunde in den Brutschrank gestellt. Es bildeten sich starke Flocken, die am Schluss der Stunde abzentrifugiert wurden. Das klar Abstehende wurde sofort wieder an mit der ursprünglichen Serumlösung gemischt. (Dadurch wurde — wenigstens theoretisch — erzielt, daß freilich die normalen Eiweiße zunächst wieder bedeutend vermehrt, zugleich jedoch auch die Krebssubstanzen angereichert wurden, denn während die letzteren im Verlauf des Verfahrens in der Lösung erhalten blieben, wurden die normalen Eiweiße fortwährend weiter ausgefällt und beseitigt.) Nach einer Stunde wurde wieder zentrifugiert. Das klar Abstehende wurde von jetzt ab mit Fällserum an gemischt und die Prozedur solange fortgesetzt, bis bei einem Versuch keine Flockenbildung mehr eintrat, das war dann zugleich auch der Kontrollversuch. Ich durfte annehmen, daß nun die normalen Eiweiße ausgefällt seien. Die klare Flüssigkeit, die ich in der Hand hatte, stellte zugleich eine starke Verdünnung des ursprünglich zum Versuch genommenen Quantum Serumlösung dar. Da das Kennserum in dem ermittelten Verhältnis (es war: ein Teil Kennserum auf zehn Teile Lösung) in der unverdünnten Serumlösung keine Flocken bildete, war es nicht denkbar, daß es in der verdünnten Serumlösung normale Eiweiße ausfällt. Das heißt, wenn nach Zusatz des Kennserum doch noch Flockenbildung eintrat, konnte nicht der Einwurf gemacht werden, daß das Kennserum die normalen Eiweiße stärker ausfällt, als das Fällserum. Es mußte vielmehr angenommen werden, daß irgend welche anderen Substanzen ausfielen, vielleicht die supponierten Krebssubstanzen. Der eigentliche Versuch bestand also darin, daß zu zehn Teilen der klaren Schlußlösung ein Teil Kennserum gefügt wurde.

Sieben Fälle sind nach dieser Methode untersucht. Drei Magenkarzinome gaben einen positiven Ausschlag; eine seit 15 Jahren bestehende, seit fünf Monaten eiternde tuberkulöse Koxitis gab keinen Ausschlag, ebensowenig ein Karzinom des Unterkiefers und eins der Flexur. Die Diagnosen sind hier, wie auch früher durch die Autopsie in vivo sive mortuo, respektive mikroskopisch festgelegt. Die beiden letzten negativen Ausfälle könnte man dadurch erklären, daß das Kennserum (XXI) mit Aszites einer Magenkrebskranken (Sektion) erzeugt war. Im siebenten Falle handelte es sich um eine sehr schmierige, fast jauchende Wunde an der Fußsohle; am Tage der Blutentnahme war Patient fünf Tage entfiebert. Hier fiel der Versuch positiv aus, es bildeten sich am Ende der ersten Stunde feinste Flocken, während das Kontrollröhrchen nach zwei Stunden noch klar war. Also wieder ein Fehlschlag.

Eine Erklärung vermag ich nicht zu geben. Daß hier normale Eiweiße ausgefallen sein sollten, kann unmöglich angenommen werden. Karzinomsubstanzen können es auch nicht gewesen sein, denn der Patient hatte kein nachweisbares Karzinom. Es bliebe mir die Vorstellung übrig, daß in kranken Körpern überhaupt in manchen Fällen, wo es sich um tiefere Schädigung des Organismus handelt, gemeinsame präzipitable Substanzen vorkommen, eine Vorstellung, die kaum befriedigen kann.

Um zunächst die Aufzählung zu vervollständigen, sei noch erwähnt, daß ich auch Kaninchen mit dem eiweißfreien (Kochprobe) Harn von Karzinomkranken immunisierte. Mit dem Serum dieser Tiere habe ich im Harn der Kranken keine Reaktion erzielt. Das Serum Kranker habe ich damals leider nicht zu Versuchen herangezogen.

Zieht man das Fazit aus alledem, so ergibt sich, daß — wie schon eingangs bemerkt — weder Engel noch ich den Beweis für die Existenz spezifischer Krebssubstanzen im Blute Krebskranker haben liefern können. Ebensowenig aber ist bewiesen, daß solche Substanzen nicht vorhanden sind. Ihre Existenz wird vielmehr durch die tägliche klinische Beobachtung gefordert, und daraus fließt die Berechtigung, derartige Versuche fortzusetzen, so wenig ermutigend sie bisher ausgefallen sind. Ob grobe Fehler gemacht wurden, ob die verwendeten Sera mit irgend welchen Mängeln behaftet waren, sind offene Fragen.

Daß aber der Nachweis eines „Krebsgiftes“ im Blute, respektive Aszites Krebskranker von außerordentlicher Bedeutung wäre, bedarf kaum der Erwähnung. Diagnose und Frühdiagnose, Differenzierung histologisch schwer zu trennender Tumoren, Prüfung des Erfolges von Operationen an der Abnahme, respektive dem Schwinden der spezifischen Substanzen, ebenso Beginn von Rezidiven bei Wiederauftreten, respektive Zunahme der Substanzen, zu alledem wäre durch jenen Nachweis möglicherweise der erste Schritt getan. Vor allem aber würde er die Aussicht eröffnen, daß es „möglicherweise gelingen könnte, die Wirkung des die Kachexie hervorrufenden Krebsgiftes eine Zeitlang aufzuheben“ (Engel). Ein solches Serum würde in der erfreulichsten Weise z. B. den Erfolg unserer Palliativoperationen bei Magenkarzinom unterstützen. Ja, wer weiß, ob nicht durch ein antitoxisches Serum einst der Körper des Krebskranken soweit wird gekräftigt werden können, daß er den Kampf mit dem Karzinom selbst aufnehmen kann? Doch das sind Traumbilder, die angesichts der bisherigen Mißerfolge fast als Utopien erscheinen müssen.

¹⁾ Ich benutzte ein für den Zweck hergestelltes kleines Aräometer, Sowohl das Aräometer, wie die Thermometer wurden nach jedem Versuch für mindestens eine Stunde in stark fließendes Wasser gehängt, da sie nicht sterilisiert werden konnten.