

IX.

Ueber die Anwendung und die Deutung spezifischer Serumreaktionen für die Carcinomforschung.

(Antwort an Herrn Prof. Dr. Freiherr von Dungern.)

Von

Prof. Dr. **Kelling** (Dresden).

(Hierzu Tafel IX.)

In seinem Vortrag auf dem I. internationalen Kongress für Krebsforschung (Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. V. S. 48) beschäftigt sich von Dungern mit meinen Carcinomarbeiten; in der Einleitung charakterisiert er seinen Standpunkt dahin, dass „sehr viele Beobachtungen der pathologischen Anatomie dafür sprechen, dass die malignen Tumoren aus den Geweben des erkrankten Organismus selbst hervorgehen“, und dass es von „vornherein ausserordentlich unwahrscheinlich erscheinen muss und mit verschiedenen Tatsachen in Widerspruch steht“, dass „böartige Geschwülste embryonale Gewebe darstellen, welche einer ganz anderen Tierart angehören und im fremden Organismus ein parasitäres Dasein führen“. — Ich hätte sehr gern erfahren, welche „Tatsachen“ mit meiner Theorie in Widerspruch stehen, denn keine Theorie darf mit Tatsachen in Widerspruch stehen. Ich behaupte auch, dass dies bei meiner Theorie nicht der Fall ist, sie widerspricht nur der Deutung, welche man bisher den Tatsachen gegeben hat. Einige Gründe gegen meine Anschauung, wie z. B. die mehr oder weniger weitgehende morphologische Uebereinstimmung von Geschwulstgewebe und Muttergewebe, die angebliche Unmöglichkeit Geschwulstzellen auf Tiere anderer Art zu übertragen, finden sich in dem Referat des von Dungern'schen Vortrages und in seiner Broschüre (von Dungern und Werner, Das Wesen der böartigen Geschwülste. 1907). Ich habe auf diese Einwürfe sowie auf weitere Einwände anderer Gegner ausführlich geantwortet in einer kritischen Besprechung (Ueber den jetzigen allgemeinen

Stand der Krebsforschung. Wiener medizinische Wochenschrift. 1907. No. 24—29), auf welche ich hier verweise¹⁾.

Lassen wir hier die grössere oder geringere Wahrscheinlichkeit für oder gegen meine Theorie ausser Betracht. Zur Zeit besteht noch die Tatsache, dass bis jetzt niemand einen wirklichen Beweis für die Abstammung der Geschwulstzellen von den Geweben des Geschwulsträgers erbracht hat, weil ein solcher Beweis mikroskopisch nicht zu erbringen war, — also muss diese Frage untersucht werden. In soweit stimmt vielleicht auch von Dungern mit mir überein, was ich daraus entnehme, dass er sich mit derartigen Untersuchungen beschäftigt hat. Für die Entscheidung der Kontroverse: Sind die Geschwulstzellen aus den Geweben des Geschwulsträgers hervorgegangen oder nicht? haben wir zur Zeit keine anderen Methoden als die biochemischen. Von den drei biochemischen Verfahren: Präzipitin-, hämolytische Methode und Komplementablenkung habe ich die letztere vorläufig ausser Betracht gelassen, weil sie zu kompliziert und nicht eindeutig genug ist, um in einer so prinzipiell

1) Anmerkung: Kurze Zeit nach dieser Veröffentlichung erschien ein Artikel von Sticker (Medizinische Klinik. 1907. No. 37), in welchem er folgendes schreibt (S. 1107): „Was die Artspezifität der Geschwulstzellen betrifft, so wird diese strengstens bewiesen einerseits durch die hundertfältigen vergeblichen Versuche, Geschwülste des Menschen auf das Tier, oder Geschwülste einer Tierart auf andere Tierarten zu übertragen, andererseits durch die hundertfältigen gelungenen Geschwulstübertragungen von Tier auf Tier derselben Art.“ Da ich fürchte, dass sich manche Forscher von dieser Antithese überzeugen lassen, so muss ich trotz meiner persönlichen Hochachtung für Sticker dagegen Stellung nehmen. Ein statistischer Beweis für die Artspezifität der Geschwulstzellen aus dem Prozentsatz der gelungenen Zellübertragungen zerfällt in drei Teile: 1. In welchem Prozentsatz gelingen überhaupt Zellübertragungen von einem Tiere auf ein anderes derselben Art? Dabei müssen wir die Zellen an diejenigen Stellen bringen, auf welchen sie ursprünglich wachsen, also Knochen an Knochen, Epithel auf äussere Wundflächen usw., ebenso wie wir subkutan wachsende Mäusecarcinome subkutan injizieren. Würden wir sie nämlich auf fremden Gewebsboden bringen, so schalten wir in die Statistik von vornherein einen fremden Faktor ein. Trotz etwa 200000 Uebertragungsversuchen von Mäusecarcinom auf Mäuse ist mir nicht bekannt, dass irgend jemand festgestellt hätte, wie sich Mäuseepithel auf Mäuse überträgt. Wir können aber die Lücke aus den Erfahrungen der Chirurgie etwas ausfüllen. Es wird sich sehr wahrscheinlich ebenso übertragen, wie Hundepithel auf Hund, Menschenepithel auf Mensch. Letzteres überträgt sich recht gut von einem Menschen auf einen anderen, so dass man eine chirurgische Methode daraus machen konnte. Ich habe darüber keine grössere Statistik gefunden; aus einigen Autoren habe ich mir Zahlen zusammengestellt. Die positiven Erfolge ergaben doch grössere Zahlen als 50 pCt. 2. In welchem Prozentsatz lassen sich nun Geschwulstzellen von einem Tier auf ein anderes derselben Art übertragen? Das

wichtigen Frage zur Entscheidung zu dienen. Es bleiben also nur die Präzipitin- und die hämolytische Methode.

Was die Präzipitinmethode anbetrifft, so ist es von vornherein gegeben, dass wir die betreffenden Reaktionen mit Organextrakten ausführen müssen. Wollen wir z. B. einen Orientierungsversuch anstellen und sehen, ob der Geschwulstträger gegen sein Geschwulsteiweiss oder gegen irgend einen Bestandteil desselben Gegenstoffe bildet, so müssen wir sein Serum mit den Extrakten aus der Geschwulst zusammenbringen. Ist nun die Bildung an Antistoffen gering, und häufig ist das der Fall, so wird die Reaktion verdeckt und zwar durch Stoffe, welche in den Organextrakten enthalten sind und Trübungen geben, die nicht spezifisch sind. Ja, wenn man die Organe mit Kochsalzlösung extrahiert und die Extrakte in den Brütöfen stellt, trüben sich die Extrakte sogar spontan, besonders tritt dies aber ein, wenn dieselben mit eigenem oder fremdem Blutserum zusammengebracht werden. Ich habe deswegen die nicht spezifischen Stoffe herauszubringen versucht, und zwar geschah dies durch Extraktion der Organstücke mit Glycerin. Die Geschwülste wurden von Fett freipräpariert und dann in

geht trotz der grösseren Wucherungsfähigkeit unvergleichlich schlechter. Ehrlich sagt (Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. V. S. 61), dass von allen Mäusegeschwülsten nur 8pCt. transplantabel sind. Dabei sind dies Tumoren, welche am besten transplantabel sind. Bei Tumoren von Hunden steht die Sache so, dass Sticker selbst sagt (l. c. S. 1106): „er sei, vom Glück begünstigt, der einzige, der hier Erfolge erzielte.“ Ja einige Autoren hielten, allerdings mit Unrecht, Stickers Hundesarkome gerade wegen ihrer leichten Uebertragungsfähigkeit im Gegensatz zu der schwierigen anderer Hundetumoren garnicht für echte Geschwülste. Nun steigt ferner bei den transplantablen Tumoren mit der Zahl der Passagen der Prozentsatz der Erfolge und das Wachstum, also die Virulenz der Tumorzellen. Macht man jetzt unter Zugrundelegung dieser Tatsachen die Rechnung, so kommt man zu anderen Resultaten; nämlich, da sich Tumorzellen trotz grösserer Wucherungsfähigkeit schlechter übertragen lassen, als normale Zellen, dass sie fremde Zellen sind, welche sich aber an die Tierart anpassen, wie die Virulenzsteigerung zeigt. Die Virulenzsteigerung würde nicht zu erklären sein, wenn man annimmt, dass die Krebszelle eine Zelle des ursprünglichen Geschwulstträgers selbst ist. Dann müsste sie bei diesem am stärksten wuchern, weil sie einen solchen Grad der Anpassung nie wieder erreichen kann. Mit meiner Annahme stimmt auch, dass Tiere gegen Geschwülste immun werden können. 3. Was die Uebertragungsfähigkeit eines Tumors von einer Tierart auf eine andere anbetrifft, so geht dies viel schlechter, als unter 2. Dies wird auch durch meine Annahme verständlich. Die bisher erzielten positiven Ergebnisse werden aus der Statistik dadurch eliminiert, dass man sie als nicht beweisend hinstellt oder als spontan entstanden erklärt.

Stellt man nicht nur die positiven Fälle unter 2 den negativen unter 3 gegenüber, sondern berücksichtigt auch die Basis 1 und die anderen Punkte, so kann man die Frage nicht als entschieden hinstellen in Stickers Sinne.

kleine Würfel geschnitten und in reinem Glycerin aufbewahrt. Wir haben stets darauf geachtet, dass die Büchsen bis zum Rande mit Glycerin gefüllt waren, sodass keine Luft darin enthalten war, und die Geschwulststückchen dauernd mit Glycerin bedeckt blieben; sie gehen dann auch nicht in Fäulnis über. Das Glycerin muss wenigstens zweimal gewechselt werden, und wir haben keine Geschwülste untersucht, die nicht mindestens zwei Wochen lang in Glycerin gelegen hatten. In gleicher Weise haben wir die Hühner- und Schweineembryonen behandelt und ebenso die normalen Organe, wie Leber, Magen usw., die wir zu Kontrolluntersuchungen verwendet haben. Die Stoffe, welche die nicht spezifischen Trübungen geben, gehen dann ins Glycerin über und sind aus diesem durch Ausschütteln mit physiologischer Kochsalzlösung wiederzugewinnen. In den Geschwülsten bzw. den Organen bleibt aber dasjenige Eiweiss zurück, welches eine Struktur besitzt. Wir haben uns davon überzeugt: erstens durch mikroskopische Untersuchungen, indem wir nach Monaten und Jahren die Stückchen mit Wasser ausgewaschen haben und dann durch Färbung die charakteristischen Geschwulststellen wieder nachweisen konnten, und zweitens durch biochemische Untersuchungen. Zu dem Zwecke wurden die Stückchen mit lauwarmem Wasser im Sieb eine Stunde lang ausgewaschen und dann fein zermahlen und mit warmer, physiologischer, 0,9 proz. Kochsalzlösung extrahiert, dann wurden die Extrakte klar filtriert. Wir benutzten zu diesem Zwecke Filter von Schleicher & Schüll in Düren im Rheinland, extra hart und extra dicht No. 602. In den Filtraten wurde mittels Essbachs Albumimeter der Eiweissgehalt bestimmt und nun durch Verdünnen mit 0,9 proz. physiologischer Kochsalzlösung der Eiweissgehalt auf 1:1000 gebracht. Mit diesen Eiweisslösungen wurden die Präzipitinreaktionen angestellt. Wir haben uns überzeugt, dass solche Extrakte mit normalen Sera so gut wie keine Trübung geben, ebensowenig mit anderen Antisera, und dass deutliche Trübung nur mit dem spezifischen Antiserum zu erzielen ist. Wir haben ferner Organstücke untersucht, die über 2 Jahre lang in Glycerin gelegen hatten und die immer noch dieselben Reaktionen gaben. Ich kann also dieses Verfahren empfehlen, da ich bis jetzt wenigstens kein besseres kennen gelernt habe. Die Kontrolluntersuchungen, die wir mit anderen Methoden gemacht haben, z. B. die Untersuchung von Extrakten aus frischen Organen und Geschwulststückchen oder die Untersuchungen mit solchen Organstückchen, die in Formalinlösung aufbewahrt worden sind, wie das z. B. Löle in der Münchener medizinischen Wochenschrift. 1906. No. 22 empfohlen hat, gaben nicht so eindeutige Resultate, weil sie nicht imstande sind, die nicht spezifischen Trübungen in gleicher Weise zu beseitigen, wie die Glycerinextraktion. — Es kommt noch ein weiteres Moment hinzu: wenn man die Eiweissarten niederer Tiere zur Untersuchung mit der Präzipitinmethode heranzieht,

so findet man mitunter, dass Antisera gegen solche Eiweissarten recht schwer gebildet werden¹⁾. So haben wir z. B. zwei kräftige Hunde mit Extrakt aus Daphnien gespritzt; es gelang uns, eine Antiboldung zu erzielen, aber dieselbe war doch nur schwach und unvergleichlich viel schwächer, als wenn wir die Tiere mit irgend einem Wirbeltiereiweiss gespritzt hätten. Bringt man nun das Serum eines solchen Hundes mit dem Extrakt aus frischen Daphnien zusammen, so trübt es sich, wenn man aber eine Kontrolluntersuchung macht, indem man das Serum eines nicht gespritzten, normalen Hundes mit demselben Daphnienextrakt unter gleichen Bedingungen zusammenbringt, so erhält man eine fast ebenso starke Trübung, sodass die spezifische Reaktion hier direkt verdeckt wird. Wenn man nun die Daphnien in der beschriebenen Weise in Glycerin aufbewahrt und dann aus ihnen ein Extrakt herstellt, so trübt sich dieses Extrakt nicht mehr mit dem Serum eines normalen Hundes, es trübt sich nur noch mit dem Serum eines Hundes, welcher spezifische Antistoffe enthält, sodass also auf diese Weise die spezifische Reaktion deutlich nachzuweisen ist. Wir haben die Glycerinmethode auch noch bei dem Eiweiss anderer niederer Tiere, z. B. Echinokokkenblasen mit ihren Köpfen, Taenien, Askariden, Schnecken, Fliegenlarven usw. angestellt und in allen diesen Fällen hat sie sich bewährt. Wenn v. Dungern schreibt, dass er bei einem Kaninchen durch Einführung von Krustaceenplasma ein Präzipitinserum erhalten hat, das nicht nur Krebs-, sondern auch Cephalopoden-eiweiss zur Fällung brachte, so möchte ich glauben, dass er hier entweder den Presssaft oder das Serum dieser Tiere verwendet hat, aber nicht die Teile der Tiere vorher mit Glycerin extrahiert hat. v. Dungern schreibt: „eine so weit gehende Spezifität, wie sie Kelling als selbstverständlich voraussetzt, besteht nicht“, und im weiteren führt er aus, dass, wenn das Präzipitinserum sehr stark ist, auch heterologe Trübungen auftreten, wie z. B. mit dem obigen Präzipitinserum gegen das Krustaceenplasma. Ich möchte wirklich wissen, wie ich zu dem Vorwurf komme, dass ich „selbstverständlich“ jede Trübung als spezifisch ansehe. Es ist dies keineswegs der Fall, sondern wir haben uns auf das eingehendste bemüht, alle nicht spezifischen Trübungen auszuschneiden und alles Zweifelhafte als negativ zu rechnen. Das geht eigentlich schon hervor aus der Methode, die ich seiner Zeit in der Münchener medizinischen Wochenschrift. 1904. No. 43 beschrieben habe. Ich habe drei prinzipiell verschiedene Methoden beschrieben, und zwar ist die erste im wesentlichen die gewöhnliche Immunisierungsmethode, wie sie auch zur forensischen Blut- und Eiweissprüfung

1) Die injizierten Lösungen hatten genügenden Eiweissgehalt, was jedesmal kontrolliert worden ist.

verwendet wird. Es wurden Hunde und seltener Kaninchen, weil letztere häufig nicht so gute Antisera bildeten wie Hunde, vorbehandelt mit dem Extrakt aus Geschwulstgewebe. Das erhaltene Präzipitinserum wurde mit dem Extrakt aus Geschwulstgewebe in verschiedenen Verdünnungen versetzt zur Bestimmung des Titers des Antiserums, gleichzeitig wurde es zusammengebracht mit Extrakten aus den Organen verschiedener Tiere, z. B. Huhn, Schaf, Schwein, Rind, Mensch, bzw. mit den Extrakten aus Embryonen, um dadurch über die Natur des Geschulsteiweisses Aufschluss zu erhalten. — Bei der zweiten Methode wurde ein Antiserum verwendet, welches meistens hergestellt wurde durch Einspritzung von Tiereserum oder Extrakten aus Embryonen, seltener durch Einspritzung von Extrakten aus Leber, z. B. Huhn-, Schweins-, Menschenleber usw. auf Tiere, und mit diesem Serum wurde dann das Geschulsteiweiss untersucht. — Die dritte Methode hatte den Zweck, Gruppen von Geschwülsten zu bilden, deren Träger verschiedene Tierarten waren und welche trotzdem ein Geschulsteiweiss gemeinsam hatten, wenn sich auch dessen Artcharakter noch nicht bestimmen liess. So z. B. zeigte es sich, dass es Mammacarcinome vom Menschen gibt, die mit Mammacarcinom vom Hunde identisches Eiweiss enthalten. Es gibt Nierentumoren vom Rind, die mit Mammacarcinom vom Hunde identisches Eiweiss enthalten usw. Zunächst wurde ein Tumor, z. B. Nierentumor vom Rind, auf Kaninchen gespritzt und mit diesem Antiserum verschiedene Geschwülste vom Hunde und vom Menschen analytisch untersucht. Die Details, welche wir bei allen diesen Untersuchungen festgehalten haben, sind folgende:

1. Nachdem die zu prüfenden Geschwulststückchen in Glycerin extrahiert waren und das Glycerin mit Wasser ausgewaschen war, wurde aus der Geschwulst, bzw. dem Organ eine Eiweisslösung von $\frac{1}{1000}$ Eiweissgehalt mit 0,9 proz. Kochsalzlösung hergestellt.

2. Mit dieser Eiweisslösung wurden die Antisera im Verhältnis 1:2, 1:5, 1:10 usw. versetzt (d. h. 1 Teil Serum auf 2, 5 und 10 Teile $\frac{1}{1000}$ Extrakt) und zwei Stunden in den Brutöfen mit 37° C. gestellt. Trübungen, welche nach 2 Stunden eintraten, blieben unberücksichtigt.

3. Mit diesen Extrakten von No. 1 haben wir Kontrolluntersuchungen angestellt, indem wir dieselben unter gleichen Verhältnissen mit dem Serum eines normalen, nicht gespritzten Tieres derselben Art zusammenbrachten; rührte z. B. das Antiserum vom Hunde her, so wurden sämtliche Proben gleichzeitig mit normalem Hundeserum angesetzt.

4. Das Antiserum wurde ferner angesetzt mit dem Organeiweiss, Blutserum oder Geschwulst, durch deren Injektion es erzeugt war. War es z. B. ein Hühnerantiserum, so wurde es mit Hühnerserum versetzt und so der Titer des Antiserums festgestellt.

5. Wenn eine Trübung eintrat, z. B. es trübte sich Hühnerantiserum mit dem Extrakt aus einem menschlichen Ovarialcarcinom, so wurde das Extrakt aus diesem Carcinom noch zur Kontrolle mit zwei anderen Antisera angesetzt, welche mindestens denselben Titer hatten, als das Hühnerantiserum, z. B. mit Schaf- und Schweineantiserum, und auch von derselben Tierart herrührten. War z. B. das Hühnerantiserum vom Hund gewonnen, so wurde zur Kontrolle Schaf- und Schweineantiserum vom Hund verwendet.

6. Wurde bei eingetretener Trübung das normale Organ, von welchem das Carcinom herrührte, mit dem betreffenden Antiserum versetzt, wurde z. B. ein Magencarcinom des Menschen durch Hühnerantiserum getrübt, so wurde Extrakt aus der normalen Magenschleimhaut des Menschen mit dem gleichen Antiserum versetzt und dieser Versuch musste negativ ausfallen. (Oder wenn man mit Carcinom gespritzt hatte, wurde ebenfalls das betreffende normale Organ, welches vom Krebs befallen war, mit diesem Antiserum versetzt und nun fiel die Trübung geringer aus als die Trübung mit Carcinomextrakt.)

Ich wüsste nicht, wie ich die Sache noch genauer prüfen sollte, und wie ich mich besser gegen Täuschungen schützen könnte. Man muss doch hierbei bedenken, dass die Versuche dem Problem angepasst sein müssen. Würden wir die Untersuchung der Geschwülste etwa in der Weise anstellen, wie wir z. B. die forensische Untersuchung auf Blutserum machen, so ist es vor auszusehen, dass wir in den allermeisten Fällen überhaupt nichts erreichen würden. Letztere Untersuchungen werden doch bekanntlich so gemacht, dass man eine $\frac{1}{1000}$ -Lösung von dem betreffenden Blutfleck herstellt; dann versetzt man die Lösung mit einem sehr starken Antiserum, mit welchem bei der betreffenden Verdünnung in einer bestimmten kurzen Zeit eine Trübung eintritt, welche dieses Antiserum mit anderen Blutarten unter diesen Bedingungen nicht gibt. Diese Probe ist angepasst für ein starkes Antiserum gegen ein bestimmtes Tierblutserum, und sie muss so scharf eingestellt sein, damit nur diese Reaktion unter den gleichen Bedingungen eintritt. Würde man unter diesen Bedingungen ein $\frac{1}{1000}$ Geschwulstextrakt mit einem solchen Serum zusammenbringen, z. B. mit Hühnerantiserum, so würde man niemals eine solche Trübung erzielen können, denn dann müsste doch eben die Geschwulst aus reinem Hühnerserum bestehen, eine Forderung, die zu stellen einfach unsinnig wäre. Bei der Geschwulstanalyse verhalten sich die Dinge folgendermassen: Wir nehmen z. B. an, die Geschwulst bestände aus irgend einer fremden Zellart, dann haben wir in dem Extrakt zwei verschiedene Eiweissarten: 1. das Arteiweiss des Geschwulsträgers und 2. das Arteiweiss der Geschwulstzellen. Hätten wir bei einer mikroskopischen Vorprüfung z. B. im Präparat die Hälfte Geschwulstzellen und die Hälfte Stroma bzw.

normale Organzellen, und wir stellen einen $\frac{1}{1000}$ Extrakt her, so könnten wir 50 pCt. Geschulsteiweiss haben und 50 pCt. Eiweiss des Geschulst-trägers. Das muss aber durchaus nicht der Fall sein, wir können weniger Geschulsteiweiss darin haben, denn das embryonale Eiweiss extrahiert sich schwerer als Eiweiss aus ausgewachsenen Organen. Wir wissen dies durch unsere Untersuchungen, weil wir oft Extrakte aus 4—5 tägigen Hühnerembryonen, jungen Schweineembryonen usw. hergestellt haben. Hätten wir nun wirklich 50 pCt. Geschulsteiweiss, also ein halbes Tausendstel, so darf man keineswegs annehmen, dass man mit dem gleichen Antiserum dieselbe Intensität der Trübung erhält, als wenn der Gehalt dieses Eiweisses $\frac{1}{1000}$ ist; man kann eine viel geringere Trübung erhalten. Dann kommt noch etwas anderes hinzu: Ist ein beigemischtes Eiweiss in grösseren Mengen vorhanden, z. B. das Eiweiss des Geschulsträgers, wenn man die Geschulst analytisch prüft, und wir annehmen, dass die Geschulst z. B. Hühneriweiss enthalten könnte, so wird durch das zweite Arteiweiss des Geschulsträgers die spezifische Reaktion vermindert bzw. verdeckt. Wir haben also zwei Uebelstände bei unseren Geschulstanalysen, die in der Natur der Sache liegen: 1. Das Eiweiss des Geschulsträgers verdeckt etwas die spezifische Reaktion und zwar umso mehr, je weniger Geschulstzellen darin enthalten sind. 2. Die spezifische Trübung wird an und für sich herabgesetzt, je geringer die Konzentration des Geschulsteiweisses in dem Extrakt ist. Wir haben uns hiervon erst einmal durch einige Vorversuche überzeugt, ehe wir unsere Untersuchungen begonnen hatten, z. B. haben wir folgende Versuche angestellt: Es wurde ein Antiserum benutzt, welches durch Einspritzung von Schafleber auf Hund gewonnen war. Dieses Serum wurde in der Menge von 1 Teil Serum zu 10 Teilen Extraktlösung versetzt, bestehend aus Extrakt aus Schafleber von einem Eiweissgehalt von 1:2000, 1:4000 und 1:8000. Bei 1:2000 traten sehr deutliche Trübungen ein, bei 1:4000 und 1:8000 nur minimale Trübungen. Es wurde jetzt eine Mischung hergestellt aus gleichen Teilen von Schafleberextrakt mit 1:1000 Eiweissgehalt, und Schweineleberextrakt mit 5:1000 Eiweissgehalt; ferner ebensolche Mischungen aus Schafleber 1:2000 und Schweineleber 5:1000 ana. Zu diesen Proben wurde ebenfalls 1:10 Schafleberantiserum hinzugesetzt. Diese Proben blieben alle klar. Die Dauer der Exposition im Brütöfen betrug bei allen Proben 3 Stunden. Ferner wurde folgender Präzipitinversuch angestellt aus Hühnerleberantiserum vom Hund, und zwar 1 Teil Serum und 10 Teile Hühnerleberextrakt vom Eiweissgehalt 1:1000, 1:2000, 1:4000 und 1:8000. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden waren 1:1000 und 1:2000 deutlich trübe, 1:4000 und 1:8000 nur schwach getrübt. Es wurde nun Extrakt aus Schweineleber vom Eiweissgehalt 5:1000 ana versetzt mit Extrakt aus Hühnerleber und zwar vom Eiweissgehalt a) 1:1000, b) 1:2000, c) 1:4000

und hier ebenfalls 1:10 desselben Antiserums zugefügt. Hier trat nach $2\frac{1}{2}$ Stunden nur bei a eine schwache Trübung auf, bei b und c blieben die Proben klar. — Einige andere Proben gaben dasselbe Resultat. Es ergibt sich hieraus, dass die Stärke der Präzipitation abnimmt unter sonst gleichen Bedingungen mit der Herabsetzung der Konzentration des Eiweissgehaltes in der zu prüfenden Flüssigkeit, und dass ferner die Beimischung von fremdem Eiweiss die Präzipitation hemmt.

Damit sind aber die Schwierigkeiten, welche der Analyse der Geschwülste entgegenstehen, noch nicht erschöpft. Nehmen wir z. B. an, ein Tumor bestände aus irgend einem bestimmten Typus embryonaler Hühnerzellen. Wir stellen nun mit dem Extrakt aus dieser Geschwulst eine Präzipitinreaktion an mit einem Hühnerantiserum. Ob nun das Anti-hühnerserum hergestellt ist durch Einspritzung von Hühnerblutserum oder, wenn der Tumor z. B. eine Magengeschwulst ist, durch Einspritzung von Extrakt aus Hühnermagen oder durch Einspritzen von Extrakt, welches aus Hühnerembryonen gewonnen ist, so werden die Zellen, aus welchen der Tumor besteht, mit denjenigen Geweben, aus welchen das Antiserum bereitet worden ist, nur eine bestimmte Anzahl Rezeptorengruppen gemeinsam haben können. Es ist von vornherein kaum möglich, dass wir ein Antiserum überhaupt herstellen können, welches dem Geschwulsteiweiss in allen seinen Rezeptoren entspricht, denn zu diesem Zwecke müssen wir eben den betreffenden Zelltypus aus den Hühnerembryonen herauspräparieren können und zur Einspritzung selbst benutzen. Das ist natürlich unmöglich. Dieser Punkt aber, dass die Rezeptorengruppen des Antiserums mit denen der zu prüfenden Zellen nicht zu 100 pCt. übereinstimmen können, macht für die Intensität der Fällung bei der Präzipitation sehr viel aus, wovon man sich sehr leicht durch Kontrollversuche überzeugen kann. Wir hatten z. B. hierzu ein Antiserum benutzt, welches hergestellt wurde durch Einspritzung von Schweineleberextrakt auf Hund. Es wurden Extrakte hergestellt mit 1:1000 Eiweissgehalt, und zwar erstens von Schweineleber und zweitens von Schweinehirn. Diese Extrakte wurden nun versetzt mit dem Antiserum in Mengen von 1:2, 1:5, 1:10 und zwei Stunden im Brütoven gehalten. Die Proben von Schweineleber waren alle stark getrübt; bei Schweinehirn betrug der Grad der Trübung bei dem Verhältnis 1 Teil Serum zu 2 Teilen Extrakt nur etwa 60 pCt. der Trübung von Schweineleber; bei 1:5 und 1:10 war die Trübung schwach, und zwar auffällig schwach gegenüber dem Extrakt aus Schweineleber. — Wenn nun schon solche Unterschiede bestehen bei den Organen der ausgewachsenen Tiere, so bestehen gewiss auch ähnliche Unterschiede zwischen den embryonalen Zellen und den Zellen der ausgewachsenen Tiere, ja Braus hat gezeigt, dass bei der Kröte das embryonale Eiweiss

verschieden ist von dem ausgewachsenen Eiweiss, so dass man hier die Artspezifität durch Präzipitinreaktion nicht mehr erkennen kann¹⁾. Dazu kommt noch, dass für eine günstige Reaktion das Verhältnis zwischen Präzipitinserum und Eiweisslösung ein Optimum haben muss. Auch der Ueberschuss an Präzipitinserum kann die Reaktion hemmen, dies wurde aber bei unseren Versuchen durch progressive Verdünnung ausgeglichen. Der Ueberschuss an Präzipität vermag die Reaktion direkt aufzuheben, ebenso wie die zu geringe Konzentration an passenden Rezeptoren. Wir haben uns auch an den Eiweissgehalt von 1:1000 nicht sklavisch gehalten. Waren z. B. nicht viel Geschwulstzellen darin, und es kam uns bei der Analyse des Tumors viel auf das Resultat an, so wurde auch mit einem Eiweissgehalt von 2:1000 gearbeitet und mit diesem Eiweissgehalt nun sämtliche Reaktionen und Kontrolproben angestellt.

Treten deutliche Trübungen auf, so werden die auf Seite 320 angegebenen Kontrollen angestellt. Wenn diese alle negativ ausfallen, dann ist es kein Zweifel, dass es sich um eine artspezifische Trübung gehandelt hat. Wir haben ferner positive Resultate durch einen zweiten Versuch bestätigt, und zwar haben wir diesen oft nach 8 oder 14 Tagen oder nach einigen Wochen wiederholt. Einige Male haben wir die Bestätigung auch in der Weise wiederholt, dass, wenn wir an einem Tumor Reaktion mit Hühnerantiserum, welches z. B. vom Hunde hergestellt wurde, erzielt hatten, wir dann unsere Kontrolversuche anstellten mit einem Antiserum, welches vom Kaninchen herrührte, oder war ein Tumor auf Kaninchen gespritzt worden und gab z. B. Trübung mit Eiweiss aus Hühnerembryonen, so wurde der Tumor nochmals auf Hunde gespritzt und das Resultat mit den zugehörigen Kontrollen wiederholt. Das eine ist nach unseren Versuchen sicher, dass es Tumoren gibt, die artspezifische Trübungen geben. Aber wie v. Dungern in seinem Vortrag ganz richtig bemerkt, und was mir schon andere vor ihm eingeworfen haben, und ich mir auch selbst gesagt habe, ist der Nachweis von solchen Antigenen, die z. B. Verwandtschaft zu Hühnereiweiss haben, noch nicht für die Fremdartigkeit der Tumorzellen beweisend. Um dies letztere zu beweisen, dazu gehört, dass die Geschwulst mehr Hühnereiweiss enthält als Menscheneiweiss, bzw. dass in dem Geschwulstextrakt die Präzipitation mit Hühnerantiserum stärker ausfällt als die Präzipitation mit einem gleichstarken Antimenschenserum, oder wenn wir mit diesen Tumoren ein Antitumorserum herstellen, so muss dasselbe Hühnereiweiss stärker fällen als Menscheneiweiss. Solche Geschwülste gibt es. Ich habe immer empfohlen, dass man für die Analyse der Tumoren sehr zellreiche Geschwülste nehmen soll, Geschwülste, die auf dem mikroskopischen Durchschnitt

1) Archiv für Entwicklungsmechanik. Bd. 22. 1906.

viel mehr Geschwulstzellen zeigen als Stroma. Das genügt aber noch nicht, man muss auch solche Geschwülste passend auswählen. So ist es mir bis jetzt nicht gelungen, in Mammacarcinomen oder Uteruscarcinomen vom Menschen Hühnereiweiss nachzuweisen; ebensowenig ist es mir gelungen, im Mammacarcinom von Hunden oder in Nierentumoren vom Rind oder in Hautcarcinomen von Hunden. Ich habe auch in meinen Arbeiten angegeben, dass man sich an Carcinome des menschlichen Digestionsstraktus halten soll. Ich empfehle, zellreiche Geschwülste des Magens oder zellreiche Metastasen dieser Geschwülste zu untersuchen; man wird wenigstens von diesen Tumoren nicht viele untersuchen müssen, ohne ein brauchbares positives Resultat zu bekommen. (Natürlich gibt es auch Magencarcinome, in denen keine Spur von Hühnereiweiss enthalten ist. Im letzten Jahre hatte ich Gelegenheit sechs Magencarcinome zu untersuchen bei Patienten, welche mir angaben, dass sie in keiner Form rohe Eier gegessen hatten. Viermal habe ich das Blutserum der Krebskranken untersucht und zweimal habe ich die Geschwülste selbst analysiert: in keinem Falle fand ich eine Reaktion auf Hühnereiweiss. Diesen Fällen bin ich deswegen mit grossem Interesse nachgegangen, weil hier eine Möglichkeit bestand, die Richtigkeit meiner Theorie zu kontrollieren. Hätten nämlich diese Fälle ein positives Resultat gegeben, so müsste letzteres natürlich anders erklärt werden als durch Implantation von embryonalen Hühnerzellen. Gerade der Umstand, dass sich die Reaktion statistisch sehr ungleich verteilt, z. B. bei Mammacarcinom, bei Uteruscarcinom, bei Tiercarcinomen die Reaktion auf Hühnereiweiss im allgemeinen fehlt, welche bei menschlichem Magencarcinom häufig vorhanden ist, hat mich im Laufe der Zeit immer mehr davon überzeugt, dass die Reaktion bei Krebs dort nicht vorkommt, wo nicht embryonale Hühnerzellen eingeführt werden.) Wenn man die Schwierigkeiten, welche der analytischen, biochemischen Untersuchung der Tumoren entgegenstehen, überblickt, so muss sich wohl jeder objektiv Denkende selbst sagen, dass negative Resultate in dieser Sache im allgemeinen nichts beweisen können. Beweisend können nur positive Resultate sein, und um solche zu erhalten, muss man eine gewisse Ausdauer in der Untersuchung haben, man muss aber auch die Fälle nach bestimmten Gesichtspunkten hin auswählen. Will man der Natur hinter die Kulissen sehen, so stimme ich mit dem Gesichtspunkt überein, welchen der Chef des Herrn v. Dungern, Exzellenz Czerny (Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 5. S. 27) angeführt hat: „dass es in der Natur keinen Zufall gibt, und dass wir gerade exzeptionellen Fällen nachspüren sollen“.

Es gibt noch einen dritten Beweis, dass das Carcinom auf Zellparasitismus beruht, und zwar ohne dass wir zu wissen brauchen, wo die Zellen herkommen. So ist mir z. B. der Nachweis gelungen bei einem malignen Nierentumor vom Rind und einem malignen Mammatumor vom

Hunde. Ich gebe hier die mikroskopischen Abbildungen dieser beiden Geschwülste¹⁾. Man sieht, dass in beiden die Zellformen gleich sind, man sieht auch, dass die Verteilung zwischen Geschwulstzellen und Stroma in beiden Tumoren annähernd dieselbe ist, etwa 1:1. Stellte man z. B. ein Antiserum her durch Einspritzung des Nierentumors vom Rind auf Hund, so fällte dieses Antiserum den Mammatumor vom Hund bei der Präzipitinreaktion. Dasselbe war aber auch der Fall, wenn wir den Mammatumor auf Hund selbst spritzten; wir konnten damit den Nierentumor des Rindes ausfällen. Dass diese Tumoren wirklich auf Zellparasitismus beruhen, das liess sich dadurch nachweisen, dass sie sich quantitativ ausfällten. Wurde der Nierentumor vom Rind auf Hund gespritzt und dieses Antiserum versetzt mit dem Extrakt aus dem Nierentumor, welches $\frac{1}{2}$ pM. Eiweiss hatte, in progressiver Verdünnung 1:2, 1:5, 1:10, so war die Intensität der Fällung fast die gleiche, als wenn man dieses Antiserum in gleichen Portionen versetzte mit dem Extrakt aus dem Mammatumor vom Hund bei einem Eiweissgehalt von 1:1000. In letzteren Proben war die Präzipitation eine Spur geringer. Der Versuch also lehrt folgendes: in dem Antiserum gegen den Nierentumor sind zwei Präzipitine vorhanden, eins gegen Rindereiweiss, ein zweites gegen Tumoreiweiss; beide Präzipitine sind annähernd gleich stark, bzw. ist das Präzipitin gegen Tumoreiweiss etwas schwächer. Bringen wir dann den Gehalt an Antigenen in den Extrakten auf denselben Prozentsatz, so erhalten wir bei beiden Tumoren annähernd dieselbe Intensität der Fällung. Ich glaube, dass auch diese dritte Methode ein guter Beweis dafür ist, dass es Geschwülste gibt, die auf nichts anderem als auf Zellparasitismus beruhen können.

Wenn ich meine Erfahrungen über Nachweis von spezifischen Antigenen in malignen Geschwülsten nochmals zusammenfasse, so erscheint mir folgendes als Hauptsache: 1. Grosser Zellreichtum der Geschwülste. 2. Eine bestimmte Auswahl solcher Geschwülste. 3. Extraktion der Gewebe mit Glyzerin, um nichtspezifische Stoffe herauszuschaffen, welche schwache Reaktionen verdecken. Es kommt dadurch auch Blut und Lymphe heraus, was nur günstig ist.

Prüft man von diesem Standpunkt aus die Untersuchungen einiger Autoren, z. B. Ranzi's (Langenbecks Archiv, Bd. 84, Heft 1), so wird man sich über deren negative Resultate nicht wundern.

Ich komme nun noch auf einige weitere Einwände zu sprechen, die v. Dungern gegen die Deutung meiner Präzipitinreaktionen macht, und zwar sind dies folgende: v. Dungern führt an (S. 49 seiner

1) Siehe Tafel IX. Fig. 1 ist der Rindertumor, Fig. 4 derselbe bei stärkerer Vergrösserung; Fig. 2 ist der Hundetumor, Fig. 3 derselbe bei stärkerer Vergrösserung.

Arbeit); dass er von zwei Fällen von Mammacarcinom, welche er auf Hühnereiweiss untersuchte, negative Resultate erhalten hat. Das Ergebnis stimmt mit meinen Resultaten überein, weil ich in keinem Falle von Mammacarcinom, weder vom Menschen noch vom Hund, jemals positive Reaktion auf Hühnereiweiss erhalten habe. Auch mehrere Fälle von Uteruscarcinom — wie ich hier einfügen will — reagierten nicht auf Hühnereiweiss, mit Ausnahme eines einzigen Falles von Zylinderzellen-carcinom des Corpus uteri vom Menschen, welcher eine zweifelhafte Reaktion gab. — Dann hat v. Dungern fünf Versuche vorgenommen mit Blutserum von Geschwulstkranken (S. 51), und zwar waren dies ein Mammacarcinom und ein Uteruscarcinom, ein Rektumcarcinom, ein Magencarcinom und ein Melanosarkom. Diese Sera wurden angesetzt mit Hühnerleberextrakt und Schafserum; die Reaktion war negativ. Dass die Reaktionen mit Schafserum negativ gewesen sind, wundert mich nicht, denn es ist eine Reaktion, die nur in seltenen Fällen positiv ausfällt. Es bleiben also eigentlich nur zwei Versuche, das Magencarcinom und das Rektumcarcinom, welche mit Hühnerleberextrakt unter Umständen hätten Reaktion geben können; wenn diese zwei Versuche negativ gewesen sind, so vermag das nichts zu beweisen. Nun bringt v. Dungern noch einige theoretische Einwände gegen meine Befunde; er führt an, dass ich in vier Fällen mit der Präzipitinreaktion sowohl Reaktion auf Hühnereiweiss als auf Schweineeiweiss erhalten habe, auf Hühnereiweiss allerdings stärker. Der Befund ist nicht richtig mitgeteilt, auf Eiweiss aus ausgewachsenem Huhn oder Schwein, und zwar in diesem Falle auf Huhn- bzw. Schweinsleberextrakt zugleich, habe ich in keinem Falle positive Reaktion gehabt, sondern nur gleichzeitige Reaktionen auf Eiweiss von Hühnerembryonen und Schweineembryonen, was immerhin doch etwas anderes ist. Die embryonalen Eiweisse sind unter sich doch nicht so sehr verschieden und die chemische Differenzierung bildet sich im Laufe der Entwicklung immer mehr aus. Wir fanden die gleiche Reaktion, wenn wir ein Präzipitinserum gegen embryonales Hühnereiweiss herstellten. Wir fanden, dass dieses Serum auch embryonales Schweineeiweiss etwas fällte, wenn auch weniger stark wie embryonales Hühnereiweiss. Ich habe das auch in meiner Arbeit in der Berliner klinischen Wochenschrift, 1905, No. 29—30, angegeben. Auch wenn wir embryonales Hühnereiweiss Kaninchen einspritzten und die hämolytische Reaktion anstellten, zeigte sich, dass dann das Antiserum Hühnerblutkörperchen stärker löste, es löste aber auch Schweineblutkörperchen verstärkt. Wenn also v. Dungern schreibt, dass dieser Befund durch meine Hypothese gar nicht zu erklären ist, so wiederhole ich, was ich schon früher gesagt habe, dass dieser Befund geradezu eine Stütze für meine Hypothese ist. Endlich führt v. Dungern gegen mich ins Feld, dass ich in einem Falle gleich starke Trübung bekommen

habe mit Hühnerembryonen und Schweineembryonen, und keine Trübung mit Eiweiss aus ausgewachsenem Huhn oder ausgewachsenem Schwein. Er führt gegen mich an, dass die embryonalen Gewebe nach den Untersuchungen von Rössle keine anderen Rezeptoren besitzen als die der erwachsenen Tiere. Dass dies Gesetz nicht in dem Umfange gilt, wie v. Dungern annimmt, das wissen wir jetzt auch aus den neueren Untersuchungen von Braus über Amphibienlarven. Das müsste ja ganz ausserordentlich merkwürdig zugehen, wenn embryonales Eiweiss und das Eiweiss der ausgewachsenen Tiere, was doch in ganz anderem Grade in den Organen differenziert ist, ganz die gleichen Rezeptorengruppen in gleicher Anzahl haben sollten. Diese Ansicht v. Dungerns wäre schon a priori äusserst unwahrscheinlich. Die Embryonen und die ausgewachsenen Tiere derselben Art haben nur gewisse artspezifische Gruppen gemeinsam, und die Embryonen verschiedener Tiere unter sich, namentlich in frühen Stadien, werden gewiss auch eine Anzahl Rezeptoren embryonalen Eiweisses gemeinsam haben. Wir können ja sogar bei erwachsenen Tieren, wo die Differenzierungen viel weitergehend sind, gemeinsame Gruppen in dem Organeiweiss verschiedener Spezies nachweisen, so dass man direkte Organpräzipitine, z. B. für Leber und Hirn, herstellen kann, welche die Organe verschiedener Tiere spezifisch präzipitieren. Wenn wir also annehmen — und ganz zweifellos sind die Sachen so —, dass die Embryonen früher Stadien gewisse gemeinsame Rezeptoren haben, und dass diese Embryonen wieder gemeinsame Rezeptoren haben mit dem ausgewachsenen Eiweiss ihrer eigenen Art, so sind meine Befunde ohne weiteres verständlich, und die Differenzen erklären sich daraus, dass einmal die einen und einmal die anderen Gruppen von Rezeptoren überwiegen. Ausserdem möchte ich noch an das erinnern, was ich schon in meiner hämolytischen Arbeit im Archiv für Chirurgie, Bd. 80, S. 115, gesagt habe: „dass man bei allen diesen Reaktionen neben der Artspezifität berücksichtigen muss, dass noch andere eigentümliche biochemische Beziehungen bestehen, die der Artverwandtschaft nicht ohne weiteres entsprechen, aber doch dem Eiweiss der einzelnen Spezies zukommen.“ Was den Fall anbetrifft (No. 94 meiner Tabelle, Berl. klin. Wochenschr., 1905, No. 29—30), welcher eine gleich starke Reaktion auf embryonales Hühner- und Schweineeiweiss gab, hingegen keine Reaktion auf Eiweiss von Hühner- oder Schweineleberextrakt vom ausgewachsenen Tier, so habe ich gar nicht behauptet, dass dieser Fall etwa von Hühnerembryonen oder von Schweineembryonen herrührt; vielleicht ist das nur eine heterologe Reaktion, und liegt hier ein anderes embryonales Eiweiss vor, welches ich nicht kenne, und bei dem allgemeine embryonale Rezeptoren vorhanden sind, die in diesem Falle mit Hühner- und Schweineembryonen Trübungen erzeugen, weil das die einzigen embryonalen Eiweisse sind, die wir damit geprüft haben. Wir

müssten noch eine ganze Anzahl anderer embryonaler Eiweisse kontrollieren, um diese Frage entscheiden zu können. Es ist möglich, dass wir ein drittes embryonales Eiweiss finden, welches stärker gefällt wird, als die beiden geprüften, und dass dadurch vielleicht die Frage entschieden werden könnte.

Fasst man alles zusammen, so können unsere Präzipitine-Untersuchungen, die ich an über 50 malignen Geschwülsten und 200 Geschwulstkranken mit Dr. Illing zusammen ausgeführt habe, durch v. Dungerns Arbeit nicht widerlegt werden, denn

1. sind die v. Dungernschen Versuche an Zahl sehr gering und tragen dabei nicht einmal den von mir angegebenen Gesichtspunkten der Auswahl der Fälle Rechnung. Seine Resultate sind auch lediglich negativer Natur, wodurch doch positive Befunde nicht aufgehoben werden können;

2. sind die theoretischen Einwände v. Dungerns derart, dass sie nicht sowohl gegen meine Theorie als vielmehr schon sich gegen Tatsachen richten, welche ganz unabhängig von irgend einer Carcinomtheorie bestehen und als solche durch Beobachtung nachgewiesen werden können, wie z. B. der Einwand, dass die Glycerinextraktionsmethode nach unserer Vorschrift keine streng artspezifischen Reaktionen gibt, dass embryonale Eiweisse verschiedener Tiere keine gemeinsamen Rezeptoren haben, dass die Rezeptorengruppen in dem embryonalen Eiweiss und in dem Eiweiss ausgewachsener Tiere an Zahl die gleichen sind; das sind die Prämissen, auf welchen die v. Dungernsche Kritik meiner Präzipitinuntersuchungen beruht. Diese Prämissen sind aber nicht richtig.

Ich verlasse nun die Präzipitinmethode und wende mich zur Hämolyse. v. Dungern beginnt seine Kritik meiner Hämolysemethode damit, dass er die Art und Weise, wie ich die Versuche vorgenommen habe, als ungeeignet bezeichnet, um sichere vergleichende Resultate zu erhalten. Ich habe nämlich nicht, wie es „bei allen Hämolysinversuchen üblich ist“, mit der geringsten totallösenden Dose gearbeitet, sondern nur den Grad der partiellen Lösung in Prozenten nach einer gewissen Zeit bestimmt. Die Methode, die hämolytische Kraft eines Serums zu messen durch die geringste totallösende Dose, ist im Laboratorium gebräuchlich, wie ich ebenfalls sehr wohl weiss, und hier ist sie auch angebracht. Hier handelt es sich um hämolytische Reaktionen, die das hundert- bis tausendfache event. des normalen Lösungsvermögens übersteigen, es handelt sich hier um gesunde Tiere, welche mit reinen Erythrozyten injiziert worden sind, und von welchen man diejenigen mit der kräftigsten Reaktion auswählt. Würden wir hier die hämolytische Kraft des Serums nach meinem Verfahren be-

stimmen, so gebe ich zu, dass dies ganz ungeeignet ist. Wir würden nach meiner Methode nur erfahren, dass hier ein Serum, welches viel stärker als ein normales ist, vorliegt, aber nicht viel mehr. Ganz anders verhält sich aber die Sache, wenn ich die hämolytische Kraft des Serums bei einem Geschwulstkranken prüfe. Würde ich hier die hämolytische Kraft durch die totallösende Dose bestimmen, so würde das Verfahren sehr kompliziert werden und praktisch kaum durchführbar sein, da wir etwa 10—20 mal mehr Proben anstellen müssten. Uebrigens prüfen wir auch andere ähnliche Stoffe, z. B. das Pepsin klinisch in gleicher Weise, nämlich durch die Menge Eiweiss, welche in einer bestimmten Zeit gelöst wird.

Wodurch unterscheidet sich überhaupt ein Serum mit solchem spezifischen Hämolysin von demjenigen, welches bloss allgemeine, nicht spezifische Hämolysine enthält?

Es unterscheidet sich erstens dadurch, dass es mehr von dem betreffenden Hämoglobin löst, und zweitens dadurch, dass die Reaktion schneller erfolgt. Das spezifische Hämolysin also beschleunigt die Reaktion. Diese Beschleunigung kann ich nun mit meiner Methode besser erkennen; sie zeigt mir an, dass mit diesem Serum etwas Besonderes los ist, und dass hier ein Serum vorliegt, welches näher verfolgt werden soll. Wenn ich die Methode der minimalen totallösenden Dose anwenden würde, so würde mich diese auch nicht davon dispensieren, bei jedem einzelnen Fall eine Kontroluntersuchung anzustellen mit normalem menschlichen Blutserum. Die Blutkörperchen derselben Tierart lösen sich bei den verschiedenen Individuen dieser Tierart ungleich, so dass z. B. Hühnerblutkörperchen, welche unter denselben Bedingungen von dem einen Serum gar nicht gelöst werden, von einem andern Tiere total gelöst werden. Wenn ich sehr starke hämolytische Sera habe, dann macht die individuelle Löslichkeit der Erythrozyten nicht mehr so viel aus; wenn ich aber schwache spezifische Hämolysine habe, dann komme ich bei diesen nicht um eine Kontroluntersuchung herum und muss die Lösungsfähigkeit der Blutkörperchen immer mitbestimmen. Man würde auch ausserdem bei der Methode der minimalen totallösenden Dose nichts Wesentliches gewinnen für die Unterscheidung des spezifischen Serums gegenüber dem normalen, weil eben, wenn die spezifischen Hämolysine nicht sehr stark sind, die individuellen Schwankungen überwiegen müssen, und das wird sowohl der Fall sein bei meiner Methode als auch bei der Methode der Bestimmung der geringsten totallösenden Dose. Bei der ganzen Kontroverse sind die Hauptpunkte nach meiner Auffassung folgende: bekanntlich entsteht die Hämolyse durch Zusammenwirken zweier Stoffe, Komplement und Immunkörper. Das Komplement ist nicht spezifisch, es kann unter Umständen auch vermehrt sein, ohne dass Antikörperbildung besteht. So kann z. B. nach Probe IIa eine starke Hämolyse mitunter auftreten, und eine Reaktion

vorgetäuscht werden, ohne dass die spezifischen Antikörper vermehrt sind. Um diese nicht spezifischen Komplemente wegzuschaffen, gibt es 3 Wege.

1. Erwärmung des Serums auf 56° und nachheriger Zusatz eines bekannten Komplementes, z. B. eines normalen Menschenserums in gleicher Dose zu sämtlichen Proben. Ich habe auch mit diesem Verfahren charakteristische Ausschläge bei Carcinomatösen erhalten. Es ist aber im allgemeinen nicht günstig, weil inaktivierte Sera hemmend wirken.
2. Trennung des Immunkörpers vom Komplement durch Bindung in der Kälte und nachheriger Zusatz eines passenden Komplementes. Auf diesem Prinzip beruht meine Probe IIb. Diese hat sich mir bewährt; ihre Resultate gehen parallel mit dem 3. Verfahren, der Bestimmung der minimalen total-lösenden Dose.
3. v. Dungern hält diese Methode allein für einwandfrei. Er hat aber leider keine Untersuchungen, die Carcinomfrage betreffend, damit ausgeführt. Auch mit diesem dritten Verfahren erhält man bei Krebskranken sehr gute Ausschläge — wir haben eine Serie Paralleluntersuchungen mit dem 2. und 3. Verfahren angestellt — es ist aber umständlicher als Probe IIb. Wer aber die Zeit hat und Kontrolluntersuchungen damit anstellen will, dem kann man es empfehlen. Dass dieses 3. Verfahren mit dem zweiten in seinen Resultaten im allgemeinen parallel geht, liegt daran, dass das Komplement wie ein Ferment, in seiner Wirkung mit der Quadratwurzel der Konzentration, der Immunkörper aber direkt proportional der Konzentration abnimmt. Das Komplement nimmt also viel langsamer ab und, wenn es in stärkeren Konzentrationen in genügender Menge vorhanden ist, dann ist bei progressiven Verdünnungen immer ein Ueberschuss vorhanden, so dass ein Aufhören der Wirkung nur von der Konzentration des Immunkörpers abhängen kann.

Wenn v. Dungern sagt: „Die Art und Weise, mit der Kelling seine Hämolysinversuche anstellt, ist schon ungeeignet, um sichere vergleichbare Resultate zu erhalten“, so hätte er Recht, wenn ich nur Probe IIa benutzte. Ich kontrolliere aber doch das Resultat durch Probe IIb, deren Ausfall in erster Linie von der Menge des Immunkörpers selbst abhängt.

v. Dungern wendet gegen mein Verfahren der Bestimmung des Grades der partiellen Lösung in Prozenten des gelösten Hämoglobins ein, dass man dabei verlangen müsse, dass ein starker Ausschlag vorhanden ist, der durch die individuellen Schwankungen im Gehalt natürlicher Hämolysine nicht mehr erklärt werden kann. Ich kann das zugeben, denn es gibt derartige Fälle genug, welche solchen starken Ausschlag zeigen; ich habe auch angegeben, welche Fälle sich dazu besonders eignen, nämlich Pyloruscarcinome bei jugendlichen Individuen, welche nach Gastroenterostomie gut zugenommen haben. Man wird von solchen Fällen nicht allzuvielen zu prüfen haben, ohne einen zu finden, der derartige Reaktion gibt. Ich finde aber leider unter den Dungenerschen Fällen nicht einen

einzigem solchen Fall. Ausserdem ist die Dungere'sche Forderung doch nicht ganz berechtigt; selbst wenn der Ausschlag nicht stärker wäre als wie die individuellen Schwankungen im Gehalt an natürlichen Hämolytinen, so könnte solcher Ausschlag doch etwas beweisen, nämlich dann, wenn die individuellen Ausschläge wechselnd sind, während derjenige bei den Geschwulstkranken konstant bleibt. In der Tat ist beides der Fall. v. Dungere kann das aber nach seinen Versuchen, deren Zeitraum sich auf 1—2 Tage erstreckte, nicht wissen. Aus letzterem Umstande erklären sich auch einige weitere Einwände v. Dungere's gegen meine hämolytische Methode. Er bemängelt, dass ich auf das Vorhandensein von fremdartigem Gewebe im Organismus auch dann geschlossen hätte, „wenn das Serum eine bestimmte Blutart stärker auflöste als die anderen Blutarten“ (S. 52). v. Dungere gibt richtig an, dass der neue spezifisch hervorgerufene Immunkörper zu den zahlreichen schon vorhandenen natürlichen Hämolytinen hinzutritt. Er sagt, man müsste, um diese Art der Beurteilung zu rechtfertigen, die Hilfhypothese machen, dass bei den bösartigen Geschwülsten neben der Erzeugung des spezifischen Hämolytins eine Abnahme der verschiedensten natürlichen Hämolytine erfolgt. Das ist aber gar keine Hilfhypothese, das ist eine Tatsache, die man mitunter beobachten kann und als solche einfach hinnehmen muss. Dazu braucht man gar keine Geschwulstkranken, das kann man auch an Tieren feststellen, die man zum Zwecke der biochemischen Reaktion benutzt. Ich habe z. B. mitunter bei Kaninchen und bei Hunden gefunden, dass, wenn man ihnen eine spezifische Eiweissart injiziert, z. B. Hühnerleber, dann das Lösungsvermögen für Hühnerblutkörperchen gesteigert wird, während die Hämolytine für die andern Blutkörperchen vermindert sein können. Das letztere muss aber nicht der Fall sein, sie können auch gleichstark bleiben.¹⁾ Wenn v. Dungere schreibt, dass die Verminderung des allgemeinen Lösungsvermögens im vollen Gegensatz steht zu meiner Behauptung, dass gerade die Erhöhung des allgemeinen Lösungsvermögens für maligne Geschwülste auch beweisend sein soll, so

1) Beispiele:

Gleichbleiben des allgemeinen Lösungsvermögens, Steigerung des spezifischen.

Schweineleber auf Hund gespritzt:

$\frac{1}{10}$ ccm Serum, 5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung. Probe IIa.

Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
4 Stunden	6	2	7	33 pCt.

Normales Serum zur Kontrolle (Probe IIa):

Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
4 Stunden	7	5	7	22 pCt.

steht dies in gar keinem Gegensatz zu der vorigen Tatsache, nämlich deswegen nicht, weil beide Tatsachen vorkommen. Die Erhöhung ist allerdings häufiger. Man kann sich auch an Tieren von der Steigerung des allgemeinen Lösungsverhältnisses überzeugen, wenn man ihnen z. B. embryonales Hühnereiweiss einspritzt; es tritt dann unter Umständen eine Steigerung der zahlreichen natürlichen Hämolytine ein und ausserdem kommt noch eine spezifische Spitze heraus. Man vergleiche auch Langenbecks Archiv. Bd. 80. S. 110. Fig. 6. In Uebereinstimmung damit fand z. B. Brezina (Münchener med. Wochenschrift. 1907. No. 28), dass Versuchstiere bei Injektion einer Tierblutart fast immer Zunahme des lytischen Vermögens auch gegen andere Blutarten zeigen. Ich will aber auf die Steigerung des allgemeinen Lösungsvermögens später nochmals zurückkommen. Ehe ich meine neuen Zahlen bringe, muss ich noch einige theoretische Einwände v. Dungerns vorwegnehmen. Erstens bemerkt er, dass ich dieselben Ausschläge auch bei Leukämie und perniziöser Anämie gefunden habe, und fragt: „Sollen wir denn hier ohne weiteres annehmen, dass fremdartige Zellen im Organismus als Parasiten leben?“ Wir wollen das ganz sicher nicht ohne weiteres annehmen, und das ist auch von mir nicht

Zu Anmerkung S. 332:

Schafleber auf Hund gespritzt (Probe IIa):

$\frac{1}{10}$ cem Serum, 5proz. Blutkörperchenaufschwemmung.

Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
4 Stunden	45	12	22	42 pCt.

Normales Hundeserum zur Kontrolle:

Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
4 Stunden	10	12	20	22 pCt.

Sinken des allgemeinen Lösungsvermögens, Steigen des speziellen.

Hühnerembryonen auf Kaninchen. Probe IIa.

Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
4 Stunden	0	66	0	33 pCt.

Normales Kaninchenserum zur Kontrolle:

Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
4 Stunden	15	5	20	25 pCt.

Geschwulstkranke mit gleichem Verhalten:

Magen-Lebercarcinom (Fall 93). Probe IIa.

Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
3 Stunden	20	80	20	5pCt.

Normales Menscheneserum Kontrolle:

Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
3 Stunden	33	30	33	40 pCt.

geschehen, sondern ich habe erst empirisch festgestellt, dass diese Blutkrankheiten dieselbe Reaktion wie maligne Geschwülste geben, und daraus schloss ich, dass sie zu den Geschwulstkrankheiten gehören. Dabei befinde ich mich in guter Gesellschaft, fasst doch z. B. Hellin die perniziöse Anämie als Krebs der Erythroblastenzellen auf (Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 4. S. 618), und die Leukämie bezeichnet mein erklärter Gegner Ribbert in seiner neuesten Arbeit (Deutsche med. Wochenschrift. 1907. No. 9) direkt als Geschwulstkrankheit. Funck (Berliner klin. Wochenschrift. 1907. No. 29. S. 923), welcher sonst nicht auf meinem Standpunkt steht, rechnet trotzdem aus anderen Gründen die malignen Blutkrankheiten zu den Geschwulstkrankheiten. Mögen nun die Geschwulstkrankheiten eine Ursache haben wie sie wollen, so müssen auch die beiden Blutkrankheiten, wenn man sie zu ihnen rechnet, die gleiche Ursache haben. Ein zweiter Einwurf v. Dungerns betrifft das kallöse Ulcus des Magens, und er bezeichnet es als „eine durch nichts bewiesene Hypothese“, dass dieses Ulcus mit Geschwulstbildung etwas zu tun habe. Ich habe in zwei Fällen von sogenanntem kallösen Magenulcus, also Ulcus mit harten wallartigen Rändern, starke positive Reaktion einmal auf Huhn, und bei dem anderen Falle auf Schwein gefunden. Diese Fälle hatten Geschwülste, die deutlich palpabel waren, welche bei Luftaufblähung dem Magen angehörten (nicht etwa mit Pankreas oder Leber irgendwie verwachsen waren). Die Patienten hatten Erscheinungen von Magengeschwür, und die Geschwülste verschwanden ohne Operation im Laufe einiger Monate (Langenbecks Archiv. Bd. 80. Fall 51 u. 99).

Warum zeigt nun ein Magenulcus die Beschaffenheit eines kallösen Ulcus und ein anderes nicht? Mit irgendeiner Bakterieninfektion des Ulcus hängt das nicht zusammen, wie wir durch die mikroskopischen Untersuchungen wissen. Die Chirurgen wissen, dass diese kallösen Ulcera den Geschwülsten sehr nahe stehen. Sie wissen, dass diese Ulcera manchmal mikroskopisch garnicht als maligne Tumoren zu erkennen sind, und die Patienten trotzdem an Rezidiven zugrunde gehen. Wir haben bis jetzt kein anderes Mittel, um sie von den Tumoren zu unterscheiden, als den klinischen Verlauf. Bilden sie sich zurück, so hält man sie für kallöses Ulcus, wachsen sie weiter, so nennt man sie Geschwülste. Woher das kallöse Ulcus kommt, hat bis jetzt noch niemand erklärt. Meine Hypothese aber, dass es sich hier um denselben Vorgang wie bei der Tumorbildung handelt, welche aber nicht so bösartigen Charakter hat, diese Hypothese, zu welcher ich erst durch die positiven Reaktionen gekommen bin, gibt eine Erklärung dafür: dass die Annahme falsch ist, wird man doch nicht eher sagen können, bis jemand bewiesen hat, dass die kallösen Ulcera eine andere Ursache haben müssen.

v. Dungern hat nun meine hämolytische Methode in folgender Weise nachgeprüft: Er nahm 5 proz. Aufschwemmung in 0,8 proz. Kochsalzlösung und zwar von 2 Hühnern, 1 Rind, 1 Schwein und 1 Kaninchen. Dazu wurden 6 menschliche Normalsera getan, weiter das Serum eines Tuberkulösen, eines Magenkarzinomkranken, eines Melanosarkomkranken, eines Mischzellensarkomkranken und $\frac{1}{40}$ Normalsalzsäure. Ich bringe jetzt noch einmal die Resultate v. Dungen's, und zwar für die Probe IIa, in übersichtlicher Form zusammengestellt.

Tabelle A.

	H ₁	H ₂	R	Sw.	Kan.	H ₁	H ₂	R	Sw.	Kan.	H ₁	H ₂	R	Sw.	Kan.
NS ₁	80	80	25	25	100	55	55	0	0	75	0	0	?	?	?
NS ₂	80	80	75	30	97	55	55	30	15	52	0	0	Spur	0	35
NS ₃	50	50	25	15	92	30	30	0	0	50	0	0	?	?	30
NS ₄	100	100	Spur	0	78	95	95	0	?	40	80	80	?	?	15
NS ₅	95	95	75	10	50	85	85	60	0	47	50	50	Spur	?	14
NS ₆	80	80	55	15	50	55	55	15	0	40	0	0	Spur	?	15
Tuberk.	100	?	0	?	100	92	?	?	?	100	88	?	?	?	95
Mg.-Carc.	85	75	50	Spur	60	65	55	10	?	8	20	Spur	?	?	0
Mel.-Sark.	85	100	40	0	60	70	85	0	?	25	20	45	?	?	5
Mischzellen - Sark.	100	?	60	?	95	98	?	16	?	80	88	?	?	?	40
$\frac{1}{40}$ H.Cl.	?	?	100	100	?	100	?	65	55	?	0	?	Spur	Spur	?

$\frac{2}{10}$

$\frac{1}{10}$

$\frac{1}{20}$ ccm

Zur Besprechung der v. Dungen'schen Resultate, die eine Nachprüfung meiner hämolytischen Methode sein sollen, muss ich einleitend folgendes bemerken: Ich habe nirgends in meinen Arbeiten empfohlen, 0,8 proz. Kochsalzlösung zu nehmen. Ich habe ausdrücklich gesagt, dass ich bei allen meinen Untersuchungen 1 proz. Kochsalzlösung benutzt habe, und dass ich diese Lösung, obwohl sie hypertonisch ist, durch die ganze Untersuchungsreihe beibehalten habe (S. 84 u. 88 meiner Arbeit). Es ist von vornherein klar, wenn man die Kochsalzlösung auf 0,8 pCt. herabsetzt, dass man dann andere Werte bekommt. Von den Mengen Serum, die v. Dungen benutzt hat, haben für meine Methode nur Interesse $\frac{1}{10}$ ccm und $\frac{1}{20}$ ccm. $\frac{2}{10}$ ccm und noch mehr zu nehmen, habe ich als Methode garnicht empfohlen, höchstens als orientierende Probe gelegentlich erwähnt (l. c. S. 90). Es bleiben also demnach im Ganzen 110 einzelne Versuche, von diesen sind nach der v. Dungen'schen Tabelle etwa 30 Werte nicht bestimmt, sodass die Tabelle also höchstens zu $\frac{3}{4}$ als vollzählig gelten kann. Was ferner Kaninchenblut anbetrifft, so habe ich garnicht empfohlen, dasselbe zu nehmen, ich kann also auch garnicht wissen, wie Menschenserum darauf

wirkt, und die damit erhaltenen Werte können meiner Methode auch nicht in die Schuhe geschoben werden, da selbstverständlich das Verhalten des Kaninchenblutes vorher auszuprobieren gewesen wäre, ehe man hätte meine Werte darauf übertragen dürfen. Wenn wir also diese Werte, was durchaus berechtigt ist, abziehen, so bleiben nach meiner Methode im ganzen 88 Versuche, von denen aber 28 Werte nicht angegeben sind. Bei den Resultaten v. Dungerns zeigten sich so grosse Differenzen, dass sich Dr. Illing der Mühe nochmals unterzog, eine Reihe von Versuchen nach den v. Dungen'schen Versuchsbedingungen, nämlich 0,8 prozentige Kochsalzlösung und 2 Stunden Exposition im Brütöfen bei 37° C. auszuführen. v. Dungen hat seine Proben ausserdem noch 15 Stunden im Eisschrank stehen lassen, wodurch die Werte etwas ausgeglichen werden. Wir haben dies aber absichtlich unterlassen, schon aus dem Grunde, weil die Blutproben, wenn sie 15 Stunden im Eisschrank stehen, sedimentieren, und zwar setzen die einzelnen Blutarten ungleich ab, wodurch der Gang der Hämolyse ungleich ungünstig beeinflusst wird; ausserdem wollten wir aber auch den vollen Wert der Differenzen kennen lernen. Wir hatten ja auch durch den Ausschlag der Differenzen garnichts zu befürchten, denn ich habe ja nirgends empfohlen, meine Werte auf 0,8 proz. Kochsalzlösung und 2 Stunden Expositionszeit zu übertragen (vgl. l. c. S. 89 u. 94). Wir haben aber eine ganze Reihe von Untersuchungen mehr gemacht wie v. Dungen.

Ich bringe jetzt die Zahlen unserer Untersuchungen (Tabelle B).

Es handelt sich hier um 5 proz. Aufschwemmungen von ausgewaschenen Blutkörperchen in 0,8 proz. Kochsalzlösung; die hinzugesetzte Menge des Serums beträgt $\frac{1}{10}$ ccm.

Bei v. Dungen handelt es sich um zehn verschiedene Personen, davon 6 normale, und um 4 Tierarten, von denen nur das Blut vom Huhn gewechselt wurde, also um 5 einzelne Tiere. Bei meinen Versuchen handelt es sich im ganzen um 22 verschiedene Personen, darunter 6 zweifellos normale. Wir haben 4 verschiedene Tierblutarten verwendet, die aber 7 mal gewechselt wurden, also das Blut von 28 einzelnen Tieren. Ich glaube, man wird berechtigterweise nicht behaupten können, dass unsere Versuche nicht umfangreicher wären als die von Dungen'schen Versuche. Man vergleiche nun die v. Dungen'sche Tabelle A mit $\frac{1}{10}$ ccm Serum mit unserer Tabelle B, und man wird sehen, dass sich solche Differenzen, wie bei v. Dungen, hier nicht finden. Man muss die Tabelle nun so lesen, dass man die Werte, welche von dem gleichen Tierblut, z. T. Schaf, Huhn, Rind, Schwein, und welche von demselben Versuchstage herrühren, untereinander vergleicht. Es fragt sich nun, wie die Differenzen bei v. Dungen zu erklären sind. Dies ist für jemanden, der bei den Versuchen nicht dabei gewesen ist, nicht sicher möglich. Ich bin hier nur auf Ver-

Tabelle B.

Nummer	Name	Geschlecht	Schaf	Huhn	Rind	Schwein	Datum des Versuchs	Datum der Schlachtung	Datum der Blutentnahme beim Menschen	Diagnose
325	E. R.	M.	35	60	45	55	5. 3. 07.	5. 3. 07.	5. 3. 07.	Cystitis purulenta.
327	J. M.	M.	45	70	20	50	5. 3. 07.	5. 3. 07.	5. 3. 07.	Normal.
$\frac{1}{20}$ ccm $\frac{1}{40}$ H.Cl.			45	60	45	50	5. 3. 07.	5. 3. 07.		
207	R. E.	M.	45	60	62	50	7. 3. 07.	7. 3. 07.	5. 3. 07.	Colonearc.-Rezidiv.
336	A. H.	Fr.	25	33	55	30	7. 3. 07.	7. 3. 07.	6. 3. 07.	Normal.
337	M. B.	M.	25	33	55	30	7. 3. 07.	7. 3. 07.	7. 3. 07.	Chron. Magenkatarrh.
$\frac{1}{20}$ ccm $\frac{1}{40}$ H.Cl.			25	33	55	45	7. 3. 07.	7. 3. 07.		
338	C. v. O.	Fr.	10	20	10	5	12. 3. 07.	12. 3. 07.	10. 3. 07.	Chron. Nephritis.
205b	P. Sch.	M.	10	35	35	5	12. 3. 07.	12. 3. 07.	11. 3. 07.	Peritonealtuberkulose.
339	M. H.	Fr.	20	20	10	33	12. 3. 07.	12. 3. 07.	12. 3. 07.	Normal.
$\frac{1}{20}$ ccm $\frac{1}{40}$ H.Cl.			20	20	35	10	12. 3. 07.	12. 3. 07.	12. 3. 07.	
235	H. G.	Fr.	40	33	45	28	13. 3. 07.	12. 3. 07.	12. 3. 07.	Normal.
340	F. L.	M.	55	66	35	28	13. 3. 07.	12. 3. 07.	12. 3. 07.	Magencarcinom.
339	M. H.	Fr.	50	33	40	28	13. 3. 07.	12. 3. 07.	12. 3. 07.	Normal.
$\frac{1}{20}$ ccm $\frac{1}{40}$ H.Cl.			50	33	40	28	13. 3. 07.	12. 3. 07.		
341	R. A.	Fr.	50	33	65	65	14. 3. 07.	14. 3. 07.	13. 3. 07.	Magencarcinom.
342	R. B.	Fr.	55	45	65	60	14. 3. 07.	14. 3. 07.	13. 3. 07.	Uteruscarcinom.
235	H. G.	Fr.	50	33	65	65	14. 3. 07.	14. 3. 07.	12. 3. 07.	Normal.
$\frac{1}{20}$ ccm $\frac{1}{40}$ H.Cl.			55	50	50	60	14. 3. 07.	14. 3. 07.		
304	K. T.	M.	55	55	50	55	20. 3. 07.	20. 3. 07.	19. 3. 07.	Magencarcinom.
344	P. H.	Fr.	55	33	40	40	20. 3. 07.	20. 3. 07.	19. 3. 07.	Ulcus ventriculi.
345	B. L.	Fr.	40	20	50	45	20. 3. 07.	20. 3. 07.	19. 3. 07.	Magencarcinom.
$\frac{1}{20}$ ccm $\frac{1}{40}$ H.Cl.			40	33	50	45	20. 3. 07.	20. 3. 07.		
326	L. H.	M.	50	35	55	45	21. 3. 07.	21. 3. 07.	21. 3. 07.	Leukämie.
346	H. H.	Fr.	45	40	50	35	21. 3. 07.	21. 3. 07.	21. 3. 07.	Normal.
347	G. Z.	Fr.	45	35	50	45	21. 3. 07.	21. 3. 07.	21. 3. 07.	Colitis.
348	G. M.	M.	40	40	50	35	21. 3. 07.	21. 3. 07.	21. 3. 07.	Herzfehler.
$\frac{1}{20}$ ccm $\frac{1}{40}$ H.Cl.			40	35	50	55	21. 3. 07.	21. 3. 07.		
349	H. Pf.	M.	50	40	60	60	26. 3. 07.	26. 3. 07.	25. 3. 07.	Chron. Nephritis.
350	H. E.	M.	65	60	65	50	26. 3. 07.	26. 3. 07.	25. 3. 07.	Magencarcinom.
351	F. G.	Fr.	50	33	60	50	26. 3. 07.	26. 3. 07.	25. 3. 07.	Normal.
$\frac{1}{20}$ ccm $\frac{1}{40}$ H.Cl.			65	60	65	60	26. 3. 07.	26. 3. 07.		

mutungen angewiesen, welche Faktoren wohl unter Umständen einmal vorliegen könnten. Ich nehme an, dass v. Dungerns Proben austitriert worden sind, wie ich es auf S. 90 in Langenbecks Archiv, Bd. 80, angegeben habe. Ein zweites zulässiges Verfahren ist, den Grad der Hämolyse nach dem restierenden roten Bodensatz im Hämatokrit zu bestimmen. Hingegen ist die Bestimmung durch das Hämoglobinometer ohne Berücksichtigung des restierenden hämoglobinhaltigen Bodensatzes unsicher, weil

durch die Hämolyse Bleichungen des Farbstoffes eintreten können. — Es vergrößert die Herabsetzung des Kochsalzgehaltes die Ausschläge. Das ist aber nach unseren Tabellen nicht sehr ausgesprochen der Fall. So gibt z. B. auf unserer Tabelle B, No. 340 einen Ausschlag von 33 pCt. für Huhn. Der Fall betrifft zwar ein Magencarcinom, aber wir hatten mit demselben bei 1 proz. Kochsalzlösung und 4 Stunden Expositionszeit keine Reaktion erzielt. Ebenso löste z. B. No. 327 von Huhn deutlich mehr als von Schaf, Rind und Schwein. Hingegen bei 4 Stunden Expositionszeit bei 1 proz. Kochsalzlösung betrug an demselben Versuchstage die Zahlen für Schaf 40, für Huhn 32, Rind 45 und Schwein 50. Die Herabsetzung des Kochsalzgehaltes allein scheint mir demnach alle Differenzen nicht erklären zu können. Es kommt — wenn auch nicht als Regel — vor, dass man bei einem normalen Serum einen überraschenden Ausschlag bekommt, der nicht spezifisch ist und welcher, wenn man die Untersuchung zu anderen Zeiten wiederholt, verschwindet. Ich verweise z. B. auf Fall No. 235, den ich in der Tabelle C zu verfolgen bitte. Dieser löste am 1. März 1907 von Rind auffälligerweise 95 pCt., aber am 13. März ist das Lösungsverhältnis für Rind ganz normal, ebenso wie es vorher zweimal gewesen war am 23. Juli 1906.

Wir haben noch mehrere Fälle mit solchen nicht spezifischen Ausschlägen beobachtet und dabei versucht festzustellen, welche Stoffe hier vorliegen. Diese Stoffe sind nicht kochbeständig. Sie haben ferner nicht den Charakter von Immunkörpern; es geht dies daraus hervor, dass bei Probe IIb die Ausschläge sich sehr vermindern, sogar fast fehlen können. Umgekehrt werden bei Carcinom die Ausschläge IIb, wenn sie von dem spezifischen Immunkörper herrühren — und andere sind nicht beweisend — nicht geringer, im Gegenteil sie treten oft deutlicher hervor. Ganz dasselbe gilt bei der Kontrolle mit der total-lösenden Minimaldosis. Die nicht spezifischen, von fermentartigen Stoffen herrührenden Ausschläge verschwinden, die spezifischen, von Immunkörpern herrührenden Ausschläge bleiben bestehen und werden nicht selten verstärkt.

Da bei v. Dungerns Versuchen die Kontrolle mit Probe IIb fehlt, vermag ich nicht zu sagen, ob sich seine Differenzen so erklären, ich vermute es aber.

Solche nicht spezifischen Ausschläge treten leichter auf, wenn das menschliche Serum am Tage der Blutentnahme untersucht wird, als 24 Stunden später. Ich habe empfohlen (Langenbecks Archiv, S. 91), das Tierblut frisch, das Menschenblut aber vom Tage vorher zur Untersuchung zu verwenden. Ob dieser Faktor bei v. Dungerns Werten mitspielt, weiss ich nicht, er hat über diese Punkte nichts angegeben. Man vergleiche Tabelle C, 235b vom 1. 3. 07; ferner könnte ich dies Faktum noch durch einige Fälle meiner anderen Tabellen belegen.

Das Serum wird nach 24 Stunden etwas schwächer, aber stabiler, wie schon früher andere Untersucher gefunden haben.

Ferner ist es mir bei meinen Untersuchungen vorgekommen, dass trotz grösster Vorsicht meinerseits durch die Assistenz Chemikalien ins Blut hineingebracht worden sind¹⁾; es kann z. B. passieren, dass die Kanüle aus Versehen in Karbol- oder ähnlicher Lösung liegt, anstatt in steriler Kochsalzlösung, oder dass das Blut über den mit Benzin gereinigten Arm herabläuft und solches Blut aufgefangen wird (wir benutzen nur Blut, das aus der Kanüle selbst abtropft), oder dass die Blutproben in einen Raum gestellt werden, in welchem sich chemische Dämpfe befinden. Alle diese Fälle sind bei uns vorgekommen, und ich weiss, dass sie Ausschläge vorgetäuscht haben. Solche chemische Substanzen lösen z. B. nicht alle Blutkörperchen gleichmässig, sondern es gibt Erythrozyten, in welche sie viel leichter hindiffundieren können und wo dann artspezifische Ausschläge vorgetäuscht werden. Was schliesslich den Fall von Tuberkulose betrifft, so wäre es ja möglich, dass es sich um eine Tuberkulose mit starker Mischinfektion durch Eiterkokken gehandelt hat; Eiterkokken bilden Hämolytine und diese können ja auch unter Umständen einzelne Tierblutkörperchen stärker lösen wie andere. Ich habe in meiner Differentialdiagnose gegen Carcinom angegeben, dass Fälle von reiner Tuberkulose, wie Lungenspitzen-tuberkulose, Peritonealtuberkulose, Coecumtuberkulose, keine Reaktion geben. Wie sich Infektionskrankheiten verhalten, weiss ich nicht, wie ich das ja auch angegeben habe; sie spielen aber bei der Differentialdiagnose gegen Carcinom eine untergeordnete Rolle. Ich werde auf diesen Punkt noch weiter unten zurückkommen.

Ich gehe jetzt über zur Besprechung der Kontroverse über die Berechnung der Werte. Wenn wir die totallösende Minimaldosis bestimmen, so rechnen wir natürlich nach Quotienten, d. h. das betreffende Serum ist so und so viel mal stärker als ein Normalserum. Bei der Bestimmung des Grades der partiellen Lösung in der ersten Zeit der hämolytischen Wirkung ist dies Verfahren unbrauchbar; das einfachste Verfahren ist hier das Rechnen nach Differenzen, wie ich es angewendet habe. Es gibt an, wieviel das betr. Serum mehr löst, unter den angegebenen Bedingungen, als ein normales. v. Dungern berechnet seine Resultate nach den von mir für 1 proz. Kochsalzlösung und 4 Stunden Expositionszeit angegebenen Werten und findet, dass dann meine Werte für 0,8 proz. Kochsalzlösung und 2 Stunden Expositionszeit nicht

1) Anmerkung: Auch bei der Narkose wird das Blut durch das Narkotikum geschädigt, so dass es häufig Autolyse zeigt; ich vermeide solches Blut nach Möglichkeit und entnehme das Blut immer vormittags vor der Hauptmahlzeit, so dass die Versuchsbedingungen bei allen Fällen nach Möglichkeit gleich sind.

passen. Hier muss ich prinzipiell opponieren, weil die Anwendung des gleichen Massstabes auf veränderte Versuchsbedingungen nicht als zulässig gelten kann.

Was nun die Methode anbetrifft, nach welcher ich meine Werte berechne, so sagt v. Dungern, dass dem subjektiven Ermessen ein weiter Spielraum gegeben ist. Er gibt an, dass ich auf meine Berechnung dadurch gekommen bin, dass ich die verschiedenartigen Lösungsverhältnisse der einzelnen Blutarten im benutzten Normalserum allein auf die verschiedene Resistenz der Blutkörperchen zurückführe, und zwar deshalb, weil die relativen Lösungsverhältnisse in diesem Normalserum ähnlich sind wie in $\frac{1}{40}$ Normalsalzsäure. Diese Annahme v. Dungeners ist aber nicht richtig. Ich weiss ebenfalls sehr wohl, dass die Resistenz der Blutkörperchen einem bestimmten Blutserumhämolyse gegenüber durchaus nicht proportional ist der Resistenz einer bestimmten chemischen Substanz gegenüber; aber da nun einmal die Resistenz der Blutkörperchen individuell verschieden ist, so bleibt eben garnichts anderes übrig, als diese Resistenz zu bestimmen. Wir haben fast immer ein normales menschliches Serum zu Hilfe genommen und die Werte danach berechnet. Wenn ich aber die Resistenz nicht nur einem normalen menschlichen Serum gegenüber, sondern gleichzeitig noch gegen eine chemische Lösung bestimme, so erfahre ich doch noch etwas mehr über diese Resistenz. Das Beste würde sein, wenn man ein bestimmtes Normalserum von bekannter Zusammensetzung hätte oder ein Gemisch von solchen, vielleicht das Serum von einem Versuchsaffen oder Mischserum von solchen; das ist aber für praktische Aerzte undurchführbar. Wie wünschenswert es wäre, Erythrozyten der Tiere mit konstanten Resistenzverhältnissen zu haben, habe ich schon in meiner Arbeit in Langenbecks Archiv angegeben, auch ausgeführt, wie dies für grosse Institute zu erreichen ist (l. c. S. 93).

Nun bringt v. Dungern eines meiner Beispiele (S. 53), bei dem ein normales menschliches Serum, und zwar $\frac{1}{10}$ ccm davon von Schaf 45, von Huhn 0, von Rind 33 und von Schwein 10 pCt. löste; hingegen ein carcinomatöses Serum $\frac{1}{10}$ ccm von Schaf 2, von Huhn 23, von Rind 2 und von Schwein 2 pCt.; $\frac{1}{20}$ ccm von $\frac{1}{40}$ Normalsalzsäure löste von Schaf 70, von Huhn 0, von Rind 40 und von Schwein 25 pCt. Ich zog daraus den Schluss, dass das Carcinomserum positiv für Huhn war um mindestens 20 pCt. v. Dungern meint, dass man mit demselben Rechte entnehmen könne, dass der gesunde Mensch ein Carcinom habe, da sein Serum Schaf- und Rinderblut spezifisch löst. Dieser Schluss ist aber ganz unzulässig, da man die Dinge nicht einfach umkehren kann und ein Krebsserum als Norm hinstellen, nach welchem man ein gesundes zu messen hat.

Man denke sich nur den Dungenerschen Schluss auf ein anderes Bei-

spiel übertragen: ein Tuberkulöser habe 39° Temperatur und ein dagegen gemessener Normaler 37° Temperatur. Man kann dann wohl sagen, der Tuberkulöse habe eine Temperatursteigerung von 2 Grad, nicht aber der Normale habe eine subnormale Temperatur von -2 Grad.

Wenn ein carcinomatöses Serum von allen Blutarten weniger löst, und zwar auffällig viel weniger als ein normales menschliches Serum und weniger als eine chemische Lösung, mit welcher man die durchschnittliche Resistenz der Blutkörperchen ungefähr taxieren kann, dagegen aber von den am schwersten löslichen Blutkörperchen mehr löst, und zwar nicht nur mehr als wie von den übrigen Blutarten, sondern auch mehr wie ein normales Serum, so liegt hier doch ein spezifisches, positives Lösungsvermögen vor. Ich habe übrigens in meiner nachfolgenden Tabelle C bei den positiven Fällen überall angegeben, wie ich sie berechnet habe, und der Leser kann sich dann selbst davon überzeugen, ob meine Art der Berechnung den Verhältnissen angepasst ist. Die Art, wie v. Dungern meinen Massstab auf seine bei veränderter Methodik erhaltenen Werte anwendet, stimmt auch nicht mit dem Verfahren überein, wie ich es durchgeführt habe. So schreibt er auf S. 56: „Nach der Kellingschen Methode II kann man schliesslich jedes der untersuchten Sera als positiv für Huhn bezeichnen“. — Die Berechnung v. Dungeners kann man aber nur dann anwenden, wenn sich alle Blutarten ziemlich gleichmässig lösen gegen ein normales Serum, was allerdings mitunter vorkommt. Lösen sie sich aber so ungleich wie bei von Dungern, nämlich Schwein 0, Huhn über 50 pCt. und mehr gegen ein normales menschliches Serum, so muss man den Normalwert für jede Tierblutkörperchenart getrennt bestimmen, z. B. kann sie betragen für Huhn 50 pCt., für Schwein 0 usw. Es löse z. B. ein Normalserum von Schaf 50, von Huhn 0, von Rind 60, von Schwein 70, und ein Krebsserum von Schaf 30, Huhn 40, Rind 40, Schwein 50. So rechnet v. Dungern für das Normalserum unter Zugrundelegung von Huhn z. B. Schaf 50 +, Rind 60 +, Schwein 70 +, und für das Krebsserum: Schaf 10 —, Rind 0, Schwein 10 +, auf Hühnerblut bezogen. Rechnet man nun anstatt gegen Huhn, gegen Schaf, Schwein oder Rind, so kommt man wieder zu ganz anderen Werten. Eine Berechnung nach Differenzen lässt sich aber in folgender Weise durchführen, wie z. B. für das Krebsserum: Schaf -20 (nämlich 20 weniger als beim Normalserum), Huhn $+40$ (gegen 0 beim Normalserum), Rind -20 (gegen 60 beim Normalserum), Schwein -20 (gegen 70 beim Normalserum). Es gibt Huhn $+60$ gegen das durchschnittliche Lösungsvermögen für die übrigen Tierblutkörperchen (vergleiche Langenbecks Archiv, Bd. 80, S. 122). Natürlich gibt es nun auch Fälle, wo die Rechnung nicht so einfach ist, und wo man für das durchschnittliche Lösungsvermögen einen mittleren Wert abschätzen muss; in solchen Fällen rechne ich dann den positiven Ausschlag lieber etwas niedriger,

man läuft dann nicht Gefahr, grössere Fehler machen zu können. Für die Diagnose habe ich übrigens empfohlen, nach absoluten Differenzen zu rechnen, d. h. das Krebsserum soll von der betreffenden Tierblutart 50 pCt. mehr lösen als ein Normalserum, l. c. S. 94 und 104.

Wenn v. Dungern auf Grund seiner Nachprüfung zu dem Schlusse kommt, dass er vom serologischen Standpunkt aus die Beweiskraft meiner Untersuchungen bestreiten muss, — im Referat steht: „Die Anschauungen Kellings vom serologischen Standpunkt aus unbedingt ablehnen muss“, — so bin ich veranlasst, noch auf einen weiteren, viel wesentlicheren Mangel seiner Untersuchung hinzuweisen. Ich habe angegeben (vergl. Langenbecks Archiv. Bd. 80. S. 88, 94, 103 und 104), dass man bei positiven Fällen eine Kontrolprobe anstellen soll, die ich IIb genannt habe, und welche darin besteht, dass man die Menge des Immunkörpers speziell und unabhängig vom Ferment bestimmt. Es wäre mir sehr interessant gewesen, zu hören, wie die v. Dungernschen Fälle darauf reagiert hätten, und wenn er diese Fälle nach meinen Angaben zur Diagnose hätte benutzen wollen, so hätte er auch die Kontrolprobe billigerweise machen müssen; ich finde aber keine einzige derartige Kontrolprobe in seinen Angaben. Es hätten mindestens diejenigen Fälle, welche positive Reaktion zeigten, in dieser Weise nachgeprüft werden müssen. Ferner halte ich von meinen Experimenten diejenigen für sehr wesentlich, bei denen ich durch Einspritzen von Tumormasse in Tiere spezifische hämolytische Lösungsvermögen erzielt habe; auch von diesen Versuchen ist keiner angestellt worden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das von v. Dungern angewendete Verfahren nicht dem Verfahren entspricht, welches ich beschrieben habe; weder der Kochsalzgehalt, noch die Expositionszeit entspricht meiner Vorschrift. Es ist ferner nicht statthaft, auf die veränderten Versuchsbedingungen meinen Massstab zu übertragen. Es fehlen ferner die von mir angegebenen Kontrolbestimmungen, welche die Menge des Ambozeptors allein bestimmen, und es fehlt auch die experimentelle Kontrolle an Tieren mit Einspritzen von Tumormassen. Wenn v. Dungern sagt, dass die individuellen Schwankungen im Gehalt an natürlichen Hämolytinen schon bei normalen Menschen ebenso grosse sind, wie diejenigen, welche nach meinen Untersuchungen für maligne Geschwülste charakteristisch sein sollen, so hätte er wohl auch bei seiner Versuchsanordnung sich vom Gegenteil überzeugen können. Er hätte aber anstatt eines Falles von Magencarcinom eine grössere Anzahl von Carcinomen des Verdauungstraktus prüfen müssen und nicht weniger Tumoren nehmen sollen, als er normale Sera zur Bestimmung der individuellen Schwankungen verwendet hat. Wenn v. Dungern bei

seinen Versuchen zu dem Resultat kommt, dass die Artverschiedenheit des malignen Geschwulstgewebes durch meine Untersuchungen keineswegs erwiesen ist, so glaube ich auf Grund meiner Untersuchungen mit grösserem Rechte behaupten zu dürfen, dass durch seine Untersuchungen meine Angaben nicht widerlegt worden sind.

Ich habe eine Tabelle zusammengestellt von 133 Fällen, welche nach meinen Angaben nach Probe IIa untersucht worden sind (Tabelle C). Man kann sich überzeugen, dass auch zwischen starken Ausschlägen nach dieser Probe und der Geschwulstbildung Beziehungen bestehen.

Zu Tabelle C habe ich noch folgendes zu bemerken. Die Tabelle umfasst 132 neue Fälle und zwei alte Fälle (No. 204 u. 207), welche schon in der Tabelle in Langenbecks Archiv, Bd. 80, S. 126 aufgeführt sind. Unter diesen 134 Fällen sind 40 Carcinome des Magendarmtrakts, 6 Uteruscarcinome, 4 Mammacarcinome, 1 Mediastinaltumor, 1 maligner Halsdrüsentumor, 1 maligner Tumor des Nasenrachenraumes, 1 Bauchdeckentumor und 1 Fall von Mycosis fungoides. Die Untersuchungen sind sämtlich von Herrn Dr. Illing ausgeführt worden. Alle Fälle, welche wir mit dieser hämolytischen Methode IIa während dieser Zeit untersucht haben, sind lückenlos in der Tabelle enthalten. Wenn einige Nummern fehlen, so liegt das daran, dass mit diesen Fällen andere Untersuchungen, wie z. B. Komplementablenkung, angestellt worden sind. Die Fälle sind auch nicht zu dem Zwecke zusammengestellt worden, damit sie positive Reaktionen demonstrieren. Dass es Fälle mit spezifisch hämolytischer Reaktion gibt, das wusste ich schon längst, und wir hätten uns nicht die Mühe genommen, noch 132 weitere Fälle zu untersuchen, bloss um uns wieder von der gleichen Tatsache zu überzeugen. Der Zweck der Untersuchung war vielmehr ein anderer, nämlich Carcinomfälle zu finden, welche hämolytisch nicht artspezifisch reagieren, um anderen Krebsquellen nachzugehen. Wenn man annimmt, dass es Carcinome gibt, die auf Parasitismus von artfremden Zellen, z. B. Hühnerzellen, beruhen, so würde eine negative Reaktion gegen Hühnereiweiss bzw. gegen Hühnerblutkörperchen, noch nichts dagegen beweisen, denn es gibt verschiedene Gründe, weshalb eine solche Reaktion nicht eintreten kann. Zum Beispiel wenn im Tumor keine Nekrose ist, so ist es fraglich, ob die Stoffwechselprodukte allein dazu genügen. Ferner können auch die Gegenstoffe durch die Stoffe des Tumors neutralisiert werden. Weiter gibt es Individuen, welche schlecht Antikörper bilden. Schliesslich gibt es Zellen, namentlich von niederen Tieren, welche schlecht als Antigene wirken. Wir haben die Tabelle nun so benutzt, dass wir diejenigen Fälle, welche positive artspezifische Ausschläge gaben, für die Untersuchung nach weiteren Krebsquellen ausgeschaltet haben. Hier und da war auch ein rein diagnostischer Grund vorhanden, weswegen wir die

Nummer	Name	Alter	Geschlecht	Expos.-Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein	Reaktion	
									allgemeine	spezielle
226	O. K.	57	M.	4	25	35	66	20	0	0
227	E. L.	62	Fr.	4	60	75	75	95	0	+ H. 40 % + Sw. 75 %
¹ / ₄₀ HCl				4	55	15	65	66	—	—
225 a	E. R.	53	M.	3	15	30	10	60	0	+ H. 27 %
224	A. K.	65	M.	3	20	35	15	66	0	+ H. 30 %
223	E. G.	40	M.	3	3	3	0	60	0	0
228	H. Sch.	34	Fr.	3	5	3	0	66	0	0
229 a	V. K.	64	M.	3	33	15	40	25	0	0
230	G. F.	22	M.	3	33	15	32	25	0	0
231	N. P.	48	Fr.	3	30	15	30	27	0	0
204	A. T.	47	M.	3	45	20	42	38	0	0
232	A. R.	61	M.	3	33	15	33	35	0	0
¹ / ₄₀ HCl				3	60	10	60	33		
233	H. H.	52	M.	3 ¹ / ₂	25	20	20	25	0	0
¹ / ₄₀ HCl				3 ¹ / ₂	25	20	20	25		
234	F. Sch.	42	Fr.	3 ¹ / ₄	23	30	20	20	0	0
235 a	H. G.	28	Fr.	3 ¹ / ₄	23	30	20	30	0	0
¹ / ₄₀ HCl				3 ¹ / ₄	25	33	20	30		
236	E. G.	41	M.	3	34	30	33	40	0	0
235 b	H. G.	28	Fr.	3	32	33	33	30	0	0
¹ / ₄₀ HCl				3	30	28	35	25		
220	M. R.	52	Fr.	3	33	25	—	25	0	0
229 b	V. K.	64	M.	3	20	40	—	30	0	0
207 a	R. E.	26	M.	3	30	40	—	35	0	0
¹ / ₄₀ HCl				3	23	25	—	30		
237	E. C.	31	M.	3	10	10	10	10	0	0
212	E. S.	30	Fr.	3	15	15	10	10	0	0
238 a	E. K.	46	M.	3	23	92	15	20	0	+ H. 77 %
¹ / ₄₀ HCl				3	15	15	10	10		
239	E. Sch.	43	M.	3	30	20	—	15	0	0
240	E. F.	30	Fr.	3	50	45	—	35	+ 20 %	0
¹ / ₄₀ HCl				3	20	20	—	10		
241	M. Sch.	41	M.	3 ¹ / ₂	0	0	10	5	0	0
242	E. F.	42	Fr.	3 ¹ / ₂	0	0	5	7	0	0
¹ / ₄₀ HCl				3 ¹ / ₂	10	33	5	0		
243	E. B.	25	M.	3	15	20	20	—	0	0
238 b	E. K.	46	M.	3	15	20	20	—	0	0
¹ / ₄₀ HCl				3	25	30	20	—		

belle C.

Datum des Versuchs	Datum der menschlichen Blutentnahme	Datum d. Tierblutentnahme	Klinische Diagnose	Besondere Bemerkungen
28. 6. 06	27. 6.	28. 6.	chronische Gastritis	
28. 6. 06	27. 6.	28. 6.	Oesophaguscarcinom	nach IIb Sw. + 75 %
28. 6. 06		28. 6.		
5. 7. 06	4. 7.	5. 7.	Magencarcinom	reseziert am 4. 7. 06, polymorphzelliges Carcinom
5. 7. 06	4. 7.	5. 7.	do.	beide nach IIb für H. + 30%
5. 7. 06	5. 7.	5. 7.	do.	gleichm. infiltrierende Form
5. 7. 06	5. 7.	5. 7.	Gallensteine, sonst normal	Operationsdiagnose
18. 7. 06	17. 7.	18. 7.	Pyloruscarcinom	Gastroenterostomie 28. 7.
18. 7. 06	17. 7.	18. 7.	normal	
18. 7. 06	17. 7.	18. 7.	Uterusmyom	
18. 7. 06	17. 7.	18. 7.	grosszellig. Carcin. simpl.	Magenresektion 30. 5. 06
18. 7. 06	17. 7.	18. 7.	knollig. Carcin. d. Kardia	Gastroenterostomie
18. 7. 06		18. 7.		
19. 7. 06	19. 7.	18. 7.	Magencarcinom	palpabler Tumor
19. 7. 06		18. 7.		
23. 7. 06	22. 7.	22. 7.	Uteruscarcinom	alveoläres Carcinom mit polyedrischen Zellen
23. 7. 06	22. 7.	23. 7.	normal	
23. 7. 06		23. 7.		
24. 7. 06	23. 7.	23. 7.	Hämophilie	
24. 7. 06	22. 7.	23. 7.	normal	
24. 7. 06		23. 7.		
29. 7. 06	28. 7.	29. 7.	Gallensteine, sonst normal	Operationsdiagnose
29. 7. 06	28. 7.	28. 7.	Pyloruscarcinom	Gastroenterostomie 28. 7.
29. 7. 06	28. 7.	29. 7.	zylinderzell. Carc. d. Kolon	Resektion 30. 6. 06
29. 7. 06		29. 7.		
4. 8. 06	4. 8.	4. 8.	malign. Halsdrüsentumor	Carcinoma simplex
4. 8. 06	4. 8.	4. 8.	normal	
4. 8. 06	4. 8.	4. 8.	Tumor am Pankreas, Blutung im Darm	starke Abmagerung, Fettstühle. IIb H. + 30 %
4. 8. 06		4. 8.		
12. 8. 06	11. 8.	12. 8.	chronische Appendicitis	Operationsdiagnose
12. 8. 06	11. 8.	12. 8.	malign. Tumor des Nasen- und Rachenraumes	dasselbe bei IIb
12. 8. 06		12. 8.		
23. 8. 06	22. 8.	23. 8.	Neurasthenie, sonst gesund	
23. 8. 06	22. 8.	23. 8.	Uterus, Portiotumor	Spindel- u. Rundzellensarkom
23. 8. 06		23. 8.		
26. 8. 06	25. 8.	26. 8.	Leistenbruch, sonst gesund	
26. 8. 06	25. 8.	25. 8.	s. 238a. Pankreastumor	nach $\frac{1}{2}$ Jahre Fettstühle und 2 bis 3 % Zucker im Urin. IIb keine Reaktion. Exitus am 25. 10. 07
26. 8. 06		25. 8.		

Nummer	Name	Alter	Geschlecht	Expos.-Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein	Reaktion	
									allgemeine	spezielle
244	A. F.	48	M.	3	33	60	30	33	0	+ H. 55 %
245 a	H. R.	18	Fr.	3	25	5	20	25	0	0
246	H. W.	47	M.	3	25	2	30	25	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	25	2	20	25		
247	A. K.	61	Fr.	$3\frac{1}{2}$	35	80	35	35	0	0
245 b	H. R.	19	Fr.	$3\frac{1}{2}$	45	80	35	33	0	0
249	F. H.	61	M.	$3\frac{1}{2}$	35	80	35	33	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				$3\frac{1}{2}$	45	95	35	35		
250	H. K.	59	Fr.	3	60	20	10	5	0?	0?
251	W. Sch.	59	Fr.	3	60	20	10	5	0?	0?
$\frac{1}{40}$ HCl				3	60	20	10	5		
252	J. K.	57	Fr.	3	65	80	25	50	0?	0?
$\frac{1}{40}$ HCl				3	65	80	25	50		
253	E. K.	28	Fr.	3	50	60	30	35	0?	0?
254	E. D.	81	Fr.	3	40	45	30	20	0?	0?
$\frac{1}{40}$ HCl				3	60	50	40	30	0	0
255	F. Z.	50	Fr.	$3\frac{1}{2}$	15	35	35	50	0?	0?
$\frac{1}{40}$ HCl				$3\frac{1}{2}$	40	40	60	40		
256 a	A. G.	50	M.	3	50	25	50	55	0	0
257	K. B.	30	M.	3	50	25	50	55	0	0
258	F. F.	47	Fr.	3	66	45	60	85	+ 15 %	+ Sw. 30 %
$\frac{1}{40}$ HCl				3	33	33	60	80		
259	E. W.	25	Fr.	4	20	8	15	35	0	0
260	T. G.	57	M.	4	33	20	10	18	0	0
261	M. F.	56	M.	4	20	20	5	18	0	0
262 a	N. K.	61	Fr.	4	33	33	25	33	0	0
263	F. F.	45	M.	4	20	20	25	0	0	0
265	E. W.	53	M.	3	10	5	20	5	0	0
266 a	G. R.	23	Fr.	3	10	0	10	5	0	0
267	Th. U.	48	Fr.	3	20	5	5	20	0	0
266 b	G. R.	23	Fr.	3	15	10	0	20	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	35	33	35	50		
268	H. E.	50	Fr.	3	33	30	20	20	0	0
269 b	M. P.	43	M.	3	20	30	20	25	0	0
270 a	H. G.	26	Fr.	3	5	30	25	20	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	33	30	50	30		

Datum des Versuchs	Datum der menschlichen Blutentnahme	Datum d. Tierblutentnahme	Klinische Diagnose	Besondere Bemerkungen
5. 9. 06	4. 9.	5. 9.	Tumor am Pylorus	Gastroenterostomie 4. 9. Nach
5. 9. 06	4. 9.	5. 9.	Neurose, sonst gesund	IIb H. + 55 %
5. 9. 06	4. 9.	5. 9.	Magencarcinom	Res. Carcinoma simplex
5. 9. 06		5. 9.		
6. 9. 06	6. 9.	6. 9.	Uteruscarcinom	
6. 9. 06	4. 9.	6. 9.	Neurose, sonst gesund	
6. 9. 06	6. 9.	6. 9.	Magencarcinom	palpabel
6. 9. 06		6. 9.		
10. 9. 06	10. 9.	10. 9.	Carcin. ventr.	palpabel
10. 9. 06	10. 9.	10. 9.	Magencarcinom	gleichm. infiltrierende Form Operationsdiagnose
10. 9. 06		10. 9.		
11. 9. 06	11. 9.	11. 9.	Magencarcinom	faustgrosser Tumor, sehr elender Patient
11. 9. 06		11. 9.		
20. 9. 06	19. 9.	20. 9.	Mammacarcinom	Carcinoma simplex
20. 9. 06	19. 9.	20. 9.	do.	alveoläres, polymorphzelliges Carcinom
20. 9. 06		20. 9.		
3. 10. 06	2. 10.	3. 10.	Mycosis fungoides	
3. 10. 06		3. 10.		
14. 10. 06	13. 10.	13. 10.	Pseudo-Leucaem. lienalis	
14. 10. 06	13. 10.	13. 10.	Neuralgie, sonst gesund	
14. 10. 06	13. 10.	13. 10.	Carc. simplex Mammæ	IIb nicht angestellt
14. 10. 06		13. 10.		
18. 10. 06	17. 10.	18. 10.	Atonie des Magens, sonst gesund	
18. 10. 06	17. 10.	18. 10.	chronische Gastritis	
18. 10. 06	17. 10.	18. 10.	Leber- u. Magencarcinom, Aszites	sehr elend, später Sektion Carcinoma simplex
18. 10. 06	17. 10.	18. 10.	Magencarcinom, apfelgr.	Gastroenterostomie 21. 11.
18. 10. 06	17. 10.	18. 10.	zylinderzelliges Magen- carcinom, Aszites	sehr elend, später Sektion
23. 10. 06	23. 10.	23. 10.	polyedr.-tubul. Magencarc.	Resektion
23. 10. 06	23. 10.	23. 10.	normal	
24. 10. 06	23. 10.	23. 10.	Leberechinokokkus	Operation
24. 10. 06	23. 10.	23. 10.	normal	
24. 10. 06		23. 10.		
29. 10. 06	29. 10.	29. 10.	Diabetes	
29. 10. 06	29. 10.	29. 10.	Ulkus und Pylorus ohne Drüsen	Gastroenterostomie
29. 10. 06		29. 10.	normal	
29. 10. 06	29. 10.	29. 10.		

Nummer	Name	Alter	Geschlecht	Expos.-Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein	Reaktion	
									allgemeine	spezielle
272	L. O.	53	M.	3	50	55	25	30	0	+ H. 25 %?
256 b	A. G.	50	M.	3	30	30	25	30	0	0
270 b	H. G.	26	Fr.	3	30	30	25	30	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	40	30	30	30	0	0
273	H. M.	51	M.	3	33	25	20	25	0	0
274	A. St.	40	M.	3	25	25	20	25	0	0
262 b	N. K.	61	Fr.	3	27	25	20	27	0	0
275	F. H.	30	Fr.	3	25	25	20	25	0	0
276	F. R.	30	Fr.	3	25	30	5	30	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	33	33	35	28	0	0
277	W. F.	43	Fr.	3	32	50	—	35	0	0
278	F. E.	30	Fr.	3	33	60	—	35	0	0
279 a	W. Sch.	39	M.	3	45	60	—	35	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	33	60	—	60	0	0
280	A. H.	45	M.	3	20	10	20	15	0	0
279 b	W. Sch.	39	M.	3	20	10	25	15	0	0
281	W. Z.	65	M.	3	20	10	20	15	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	30	20	30	20		
282	H. F.	62	Fr.	3	—	10	15	10	0	0
283	A. Th.	68	M.	3	—	10	18	10	0	0
284 a	H. Sch.	62	M.	3	—	18	15	10	0	0
285	C. Sch.	51	Fr.	3	—	18	20	10	0	0
286 a	J. M.	62	Fr.	3	—	40	40	40	+ 20 %	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3		15	20	20	0	0
287	B. F.	58	Fr.	3	20	30	—	25	0	0
288	F. K.	52	Fr.	3	18	25	—	20	0	0
289	R. W.	45	M.	3	20	30	—	25	0	0
290	E. G.	23	Fr.	3	25	33	—	30	0	0
291 a	E. E.	53	Fr.	3	27	50	—	50	+ 20 %?	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	35	33	—	30		
292	E. E.	61	Fr.	$2\frac{1}{2}$	20	15	—	0	0	0
293	F. Sch.	34	Fr.	$2\frac{1}{2}$	33	10	—	15	0	0
256 c	A. G.	50	M.	$2\frac{1}{2}$	33	0	—	0	0	0
294 a	E. W.	60	M.	$2\frac{1}{2}$	20	15	—	15	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				$2\frac{1}{2}$	33	15	—	15		
256 d	A. G.	50	M.	$3\frac{1}{2}$	25	66	20	15	0	0
294 b	E. W.	60	M.	$3\frac{1}{2}$	35	80	35	35	+ 15 %	0
266 c	G. R.	23	Fr.	$3\frac{1}{2}$	20	65	25	20	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				$3\frac{1}{2}$	20	65	20	20		
295	A. W.	25	M.	3	5	10	3	10	0	0
291 b	E. E.	53	Fr.	3	8	15	10	10	0	0
296	M. U.	63	Fr.	3	2	3	2	2	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	4	5	5	5		

Datum des Versuchs	Datum der menschlichen Blutentnahme	Datum d. Tierblutentnahme	Klinische Diagnose	Besondere Bemerkungen
30. 10. 06	30. 10.	30. 10.	glockenförm. Carc. d. Kard.	Gastroenterostomie. IIb H.
30. 10. 06	30. 10.	30. 10.	s. 256 a, Pseudoleukämie	+ 25 %
30. 10. 06	30. 10.	30. 10.	normal	
30. 10. 06		30. 10.		
5. 11. 06	5. 11.	5. 11.	chronische Gastritis	
5. 11. 06	5. 11.	5. 11.	Gastroptose	
5. 11. 06	5. 11.	5. 11.	Magen carcinom	Gastroenterostomie 21. 11.
5. 11. 06	5. 11.	5. 11.	Mammacarcinom	
5. 11. 06	5. 11.	5. 11.	normal	
5. 11. 06		5. 11.		
11. 11. 06	10. 11.	11. 11.	Lebertuberkulose	Operation. Probeexzision. Mikro-
11. 11. 06	10. 11.	11. 11.	Gallensteine; sonst normal	skopie
11. 11. 06	10. 11.	11. 11.	chronische Dysenterie	Operationsdiagnose
11. 11. 06	10. 11.	11. 11.		
17. 11. 06	16. 11.	17. 11.	Gallensteine	
17. 11. 06	16. 11.	17. 11.	chronische Dysenterie	
17. 11. 06	16. 11.	17. 11.	eitrige Cystitis, Prostata-	
			hypertrophie	
17. 11. 06		17. 11.		
24. 11. 06	23. 11.	24. 11.	Gallensteine	Operationsdiagnose
24. 11. 06	23. 11.	24. 11.	Magen carcinom, apfel-	
			grosser Tumor	
24. 11. 06	24. 11.	24. 11.	Magen carcinom (simpl.)	Jejunostomie
			gleichm. infiltrier. Form	
24. 11. 06	24. 11.	24. 11.	Leber- u. Magen carcin.	
24. 11. 06	24. 11.	24. 11.	Magen carcinom	mikroskopische Diagnose s.
24. 11. 06		24. 11.		286 b
28. 11. 06	28. 11.	28. 11.	Gallensteine	
28. 11. 06	28. 11.	28. 11.	Uterus carcinom, Cervix	
28. 11. 06	28. 11.	28. 11.	Magenkatarrh	
28. 11. 06	28. 11.	28. 11.	normal	
28. 11. 06			eitrige Lungentuberkulose	
28. 11. 06		28. 11.		
12. 12. 06	11. 12.	12. 12.	faustgr. Magen carcinom	sehr elend
12. 12. 06	11. 12.	12. 12.	Ulcus ventr.	Operationsdiagnose
12. 12. 06	11. 12.	12. 12.	Pseudoleukämie	
12. 12. 06	11. 12.	12. 12.	Fremdkörper verschluckt	2½ Tage Hunger u. Durst
12. 12. 06		12. 12.		
13. 12. 06	11. 12.	12. 12.	Pseudoleukämie	
13. 12. 06	11. 12.	12. 12.	siehe 294 a	nach IIb + 12 % allgemein
13. 12. 06	11. 12.	12. 12.	siehe 266 a, normal	
13. 12. 06		12. 12.		
19. 12. 06	19. 12.	19. 12.	normal	
19. 12. 06	19. 12.	19. 12.	siehe 291 a	
19. 12. 06	19. 12.	19. 12.	Leberechinokokken	Operation
19. 12. 06		19. 12.		

Nummer	Name	Alter	Geschlecht	Expos.-Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein	Reaktion	
									allgemeine	spezielle
225 b	E. R.	53	M.	3 $\frac{1}{2}$	50	50	35	50	+ 40 %	0
298	B. Z.	50	Fr.	3 $\frac{1}{2}$	5	10	0	10	0	0
299	M. M.	32	M.	3 $\frac{1}{2}$	15	15	15	0	0	0
300	A. B.	56	M.	3 $\frac{1}{2}$	0	8	0	10	0	0
301	H. T.	57	M.	3 $\frac{1}{2}$	5	10	15	12	0	0
207 b	B. E.	26	M.	3 $\frac{1}{2}$	25	50	40	20	+ 10 %	+ H. 30 %
302	F. R.	45	M.	3 $\frac{1}{2}$	15	20	30	20	0	0
303	E. R.	33	M.	3 $\frac{1}{2}$	10	20	30	10	0	0
304 a	K. T.	38	M.	3 $\frac{1}{2}$	15	10	30	15	0	0
305	D. R.	60	Fr.	3 $\frac{1}{2}$	15	20	30	15	0	0
306	F. W.	38	M.	3 $\frac{1}{2}$	15	20	30	15	0	0
307	H. B.	36	Fr.	3	10	10	5	8	0	0
308 a	O. R.	25	M.	3	15	10	10	3	0	0
262 c	N. K.	61	M.	3	5	5	10	30	0	+ Sw. 25 ?
269 b	M. P.	43	M.	3	12	12	10	5	0	0
286 b	J. M.	62	Fr.	3	40	35	40	35	+ 15 %	0
308 b	O. R.	25	M.	3	25	20	25	20	0	0
309	H. B.	24	M.	3 $\frac{1}{2}$	35	25	33	33	0	0
310	H. S.	30	M.	3 $\frac{1}{2}$	35	25	33	33	0	0
311 a	F. E.	18	Fr.	3 $\frac{1}{2}$	35	25	35	25	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3 $\frac{1}{2}$	30	15	33	33		
312 a	C. K.	49	M.	2 $\frac{1}{2}$	15	15	25	25	0	+ H. u. Sw. 10 % ?
311 b	H. S.	18	Fr.	2 $\frac{1}{2}$	15	7	25	10	0	0
313	P. P.	28	M.	3	5	25	10	20	0	0
314	H. Seh.	32	M.	3	30	30	35	20	0	0
284 b	H. Seh.	62	M.	3	30	35	35	20	0	0
312 b	C. K.	49	M.	3	20	40	35	35	0	+ H. u. Sw. 10 % ?
$\frac{1}{40}$ HCl				3	5	8	3	10		
315 a	A. P.	50	M.	3	5	5	5	5	0	0
316	H. H.	17	Fr.	3	5	5	3	10	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	5	8	3	10		
317	O. H.	56	M.	3	35	33	20	15	0	0
318	J. Seh.	50	M.	3	35	20	25	10	0	0
319	F. B.	45	Fr.	3	35	20	25	15	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				3	35	18	20	10		
320	G. A.	59	M.	2 $\frac{1}{2}$	20	10	5	5	0	0
321	E. Seh.	52	M.	2 $\frac{1}{2}$	10	5	10	2	0	0
322	A. H.	28	Fr.	2 $\frac{1}{2}$	10	5	10	10	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				2 $\frac{1}{2}$	10	5	10	5		
323	K. K.	40	M.	3	30	10	20	40	0	0
238 c	E. K.	46	M.	3	35	7	20	45	0	0

Datum des Versuchs	Datum der menschlichen Blutentnahme	Datum d. Tierblutentnahme	Klinische Diagnose	Besondere Bemerkungen
3. 1. 07	3. 1.	3. 1.	Magencarcinom, Rezidiv normal	Exitus 28. 2. Nach IIb do.
3. 1. 07	3. 1.	3. 1.	Lungentuberk. ohne Fieber	
3. 1. 07	3. 1.	3. 1.	Lebercirrhose mit Ikterus	
3. 1. 07	3. 1.	3. 1.	Diabetes	
4. 1. 07	3. 1.	4. 1.	Koloncarcinom, Rezidiv	Zylinderzellencarc. IIb do.
4. 1. 07	3. 1.	4. 1.	Magencarcinom	Operationsdiagnose, Gastroenterostomie
4. 1. 07	3. 1.	4. 1.	Ulcus pylori	
4. 1. 07	3. 1.	4. 1.	Pyloruscarcinom	Gastroenterostomie 8. 1. 07
4. 1. 07	3. 1.	4. 1.	Darmtuberkulose	
4. 1. 07	3. 1.	4. 1.	normal	
8. 1. 07	7. 1.	8. 1.	Ulcus ventr.	
8. 1. 07	7. 1.	8. 1.	normal	
8. 1. 07	7. 1.	8. 1.	Magencarcinom	Gastroenterostomie. IIb do.
8. 1. 07	7. 1.	8. 1.	siehe 269a	do.
8. 1. 07	8. 1.	8. 1.	grosszell. tubul. Carcin. mit polyedrischen Zellen	Blut aus dem Herzen der Leiche 5 Std. n. d. Tode
8. 1. 07	8. 1.	8. 1.	siehe 308a	
14. 1. 07	14. 1.	14. 1.	Kolon- u. Lungentuberkul.	
14. 1. 07	14. 1.	14. 1.	chronische Appendicitis	
14. 1. 07	14. 1.	14. 1.	normal	
14. 1. 07	14. 1.	14. 1.		
15. 1. 07	15. 1.	15. 1.	Gallertcarcin. d. Magens	sehr elend
16. 1. 07	15. 1.	16. 1.	normal	
19. 1. 07	17. 1.	18. 1.	Fistula ani	
19. 1. 07	17. 1.	18. 1.	normal	
19. 1. 07	17. 1.	18. 1.	Magencarcinom	Jejunostomie
19. 1. 07	17. 1.	18. 1.	Gallertcarcin. d. Magens	
19. 1. 07	17. 1.	18. 1.		
24. 1. 07	23. 1.	24. 1.	Oesophaguscarcinom	
24. 1. 07	23. 1.	24. 1.	normal	
24. 1. 07	23. 1.	24. 1.		
30. 1. 07	29. 1.	29. 1.	Magencarcinom	
30. 1. 07	29. 1.	29. 1.	Neurasthenie	
30. 1. 07	29. 1.	29. 1.	Portiocarcinom (Uterus)	Alveoläres Carcinom mit polyedrischen Zellen
30. 1. 07		29. 1.		
6. 2. 07	5. 2.	6. 2.	Ulcus ventr., später gesund	
6. 2. 07	5. 2.	6. 2.	Oesophaguscarcinom	
6. 2. 07	5. 2.	6. 2.	Gravidität, 3. Mon. gesund	
6. 2. 07	5. 2.	6. 2.		
8. 2. 07	7. 2.	8. 2.	gesund	
8. 2. 07	7. 2.	8. 2.	Pankreasleiden, Diabetes, Fettstühle	kein Tumor mehr palpabel, s. 238b

Nummer	Name	Alter	Geschlecht	Expos.-Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein	Reaktion	
									allgemeine	spezielle
325 a	E. R.	58	M.	3	35	40	35	33	0	+ H. 20 %
326 a	L. H.	52	M.	3	40	55	40	50	0	+ H. 25 %?
327 a	J. M.	23	M.	3	20	20	30	40	0	0
328	A. H.	53	Fr.	3	50	5	5	33	0	0
329	J. L.	68	M.	3	60	45	40	55	+ 15 %	+ H. 40 %
330	A. M.	60	Fr.	3	50	5	30	33	0	0
331 a	A. L.	46	Fr.	3	60	45	40	55	+ 15 %	+ H. 40 %
266 b	G. R.	23	Fr.	3	50	10	30	20	0	0
332	J. L.	40	Fr.	3	50	15	5	33	0	0
315 b	A. P.	50	M.	3	50	2	5	33	0	0
304 b	K. T.	38	M.	3	50	33	40	35	0	+ H. 30 %
333	F. J.	58	Fr.	3	50	33	40	35	0	+ H. 30 %
331 b	A. L.	46	Fr.	3	50	33	60	100	0	+ H. 30 % + Sw. 65 %
235 c	H. G.	28	Fr.	3	50	2	95	30	0	+ R.?
325 b	E. R.	58	M.	3	35	50	55	55	0	+ H. 20 %
327 b	J. M.	23	M.	3	40	32	45	50	0	0
207 c	R. E.	26	M.	3	50	65	65	65	+ 15 %	+ H. 30 %
336	A. H.	27	Fr.	4	35	35	35	50	0	0
337	M. B.	48	M.	4	35	35	50	30	0	0
¹ / ₄₀ HCl				4	35	35	50	55		
338	C. v. O.	61	Fr.	4	20	20	40	23	0	0
205	P. Sch.	34	M.	4	20	33	50	33	0	0
339 a	M. H.	20	Fr.	4	15	35	50	33	0	0
¹ / ₄₀ HCl				4	20	25	5	25	0	0
235 d	H. G.	28	Fr.	4	55	66	50	60	0	0
340 a	F. L.	59	M.	4	55	66	50	55	0	0
339 b	M. H.	20	Fr.	4	66	66	40	60	0	0
¹ / ₄₀ HCl				4	55	66	50	55		
341	R. A.	60	Fr.	4	75	66	82	66	0	+ H. 33 %
342	R. B.	42	Fr.	4	75	33	82	66	0	0
235 e	H. G.	28	Fr.	4	80	33	80	66	0	0
¹ / ₄₀ HCl				4	80	35	80	66		
297	O. W.	60	M.	4	40	35	50	35	0	0
343	A. M.	46	Fr.	4	50	35	50	35	0	0
340 b	F. L.	59	M.	4	35	40	50	55	0	0
304 c	K. T.	38	M.	4	60	95	25	70	0	+ H. 25 %
344	P. H.	40	Fr.	4	60	70	35	80	0	0
345	B. L.	45	Fr.	4	60	70	35	70	0	0
¹ / ₄₀ HCl				4	65	90	35	70		

Datum des Versuchs	Datum der menschlichen Blutentnahme	Datum d. Tierblutentnahme	Klinische Diagnose	Besondere Bemerkungen
18. 2. 07	18. 2.	18. 2.	eitrige Cystitis	
18. 2. 07	18. 2.	18. 2.	lienale Leukämie	I Ib do.
18. 2. 07	18. 2.	18. 2.	gesund	
22. 2. 07	21. 2.	21. 2.	Gallensteine	Operation
22. 2. 07	21. 2.	21. 2.	Pyloruscarcinom	I Ib do.
22. 2. 07	21. 2.	21. 2.	Gallensteine	
22. 2. 07	21. 2.	21. 2.	Mediastinaltumor	Venenstauung, Schluckbeschwerden, Diagnose der Röntgenoskopie. I Ib + H. 40 %
22. 2. 07	21. 2.	21. 2.	normal	Gastroenterostomie
22. 2. 07	21. 2.	21. 2.	Magencarcinom	Perforation i. d. Trachea v. 3 Tagen, seitdem ohne Nahrung und Getränke
22. 2. 07	21. 2.	21. 2.	Oesophaguscarcinom	
1. 3. 07	28. 2.	28. 2.	Tumor ventriculi	Gastroenterostomie, Pat. hat gut zugenommen. I Ib do.
1. 3. 07	28. 2.	28. 2.	Carcin. simplex ventr.	Gastroenterostomie. I Ib do.
1. 3. 07	28. 2.	28. 2.	Mediastinaltumor	I Ib + H. 30 %
1. 3. 07	28. 2.	28. 2.	normal	
5. 3. 07	5. 3.	5. 3.	eitrige Cystitis	
5. 3. 07	5. 3.	5. 3.	normal	
5. 3. 07	5. 3.	5. 3.	Koloncarcinom, Recidiv	
7. 3. 07	6. 3.	7. 3.	normal	
7. 3. 07	7. 3.	7. 3.	chronischer Magenkatarrh	
7. 3. 07		7. 3.		
12. 3. 07	11. 3.	12. 3.	chronische Nephritis	
12. 3. 07	11. 3.	12. 3.	Peritonealtuberkulose	
12. 3. 07	11. 3.	12. 3.	normal	
12. 3. 07		12. 3.		
13. 3. 07	12. 3.	12. 3.	normal	
13. 3. 07	12. 3.	12. 3.	Magencarcinom	m. grossen polyedrisch. Zell.
13. 3. 07	12. 3.	12. 3.	normal	
13. 3. 07		12. 3.		
14. 3. 07	13. 3.	14. 3.	Magencarcinom	I Ib do.
14. 3. 07	13. 3.	14. 3.	Uteruscarcinom	alveolär, m. polyedrisch. Zell.
14. 3. 07	13. 3.	14. 3.	normal	
14. 3. 07		14. 3.		
19. 3. 07	18. 3.	19. 3.	chronische Gastritis	
19. 3. 07	18. 3.	19. 3.	normal	
19. 3. 07	18. 3.	19. 3.	Magencarcinom	
20. 3. 07	19. 3.	20. 3.	Magencarcinom	Gastroenterostomie. I Ib do.
20. 3. 07	19. 3.	20. 3.	Ulcus ventriculi	
20. 3. 07	19. 3.	20. 3.	Magencarcinom	
20. 3. 07		20. 3.		

Nummer	Name	Alter	Geschlecht	Expos.-Zeit	Schaf	Huhn	Rind	Schwein	Reaktion	
									allgemeine	spezielle
326 b	L. H.	52	M.	4	50	50	25	35	0	0
346	H. H.	36	Fr.	4	60	40	25	40	0	0
347	G. Z.	27	Fr.	4	60	45	50	30	0	0
348	G. M.	33	M.	4	50	45	50	40	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				4	50	45	25	40		
349	H. Pf.	37	M.	4	45	30	33	30	0	0
350	H. E.	64	M.	4	60	60	50	53	+ 15 %	+ H. 30 %
351	F. G.	25	Fr.	4	45	33	33	30	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				4	40	60	50	55		
352	A. B.	46	M.	4	—	90	0	60	0	+ H. 85 %
353	B. Sch.	53	Fr.	4	—	90	5	3	0	+ H. 85 %
354	H. G.	28	M.	4	—	28	2	60	0	+ Sw. 60 %
355	E. N.	28	M.	4	—	5	5	0	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				4	—	40	0	0		
356	A. R.	57	M.	4	15	0	0	0	0	0
357	C. N.	49	Fr.	4	20	42	0	2	0	+ H. 40 %
358	E. S.	39	M.	4	40	0	0	8	0	0
$\frac{1}{40}$ HCl				4	5	0	0	0		

Untersuchung ausgeführt haben, und einige Fälle wurden untersucht, um die Konstanz der Reaktion zu prüfen. Ich hatte garnicht die Absicht, diese Tabelle zu veröffentlichen; die Untersuchungen dienten vielmehr zur Orientierung für weitere Nachforschungen, und ich habe sie nur hier eingefügt als Gegenstück auf die v. Dungen'schen Untersuchungen. Die Tabelle zeigt, dass seine Schlüsse mit unseren Resultaten nicht im Einklang stehen. Man muss die Tabelle nun so lesen, dass man die Werte, welche von demselben Versuchstage herrühren, miteinander vergleicht. Die Versuche des gleichen Tages sind durch Zwischenräume von den anderen Versuchen geschieden. Von den Versuchen eines Versuchstages muss man die Werte von derselben Tierblutart, wie Schaf, Huhn, Rind und Schwein, untereinander vergleichen. Man muss also bei Schaf, Huhn usw. die Werte senkrecht herunterlesen. Dann vergleiche man die Werte mit den Werten, welche ein normales menschliches Serum gibt, und mit denen, welche $\frac{1}{20}$ ccm von $\frac{1}{40}$ N. HCl gibt. Ich berechne die Werte gegen das normale Blutserum und benutze $\frac{1}{40}$ HCl nur zur Kontrolle. Löst sich nämlich das betreffende Tierblut in dieser $\frac{1}{40}$ HCl-Lösung sehr leicht, so hat der positive Ausschlag bei Carcinom weniger Bedeutung, als wenn sich das Tierblut schwer löst. Wie ich die Werte berechne, ist in der Reaktion, allgemeine

Datum des Versuchs	Datum der menschlichen Blutentnahme	Datum d. Tierblutentnahme	Klinische Diagnose	Besondere Bemerkungen
21. 3. 07	21. 3.	21. 3.	lienale Leukämie	
21. 3. 07	21. 3.	21. 3.	normal	
21. 3. 07	21. 3.	21. 3.	Cholelithiasis	
21. 3. 07	21. 3.	21. 3.	Herzfehler	
21. 3. 07		21. 3.		
26. 3. 07	25. 3.	26. 3.	chronische Nephritis	
26. 3. 07	25. 3.	26. 3.	Pyloruscarcinom	
26. 3. 07	25. 3.	26. 3.	normal	
26. 3. 07		26. 3.		
27. 3. 07	26. 3.	27. 3.	Magen carcinom	Operat., polymorphzell. Carc. IIb do. + H.
27. 3. 07	26. 3.	27. 3.	Pyloruscarcinom	Operation, zylinderzell. Carc. IIb do. + H.
27. 3. 07	26. 3.	27. 3.	Bauchdeckencarcinom	Operation. IIb do. + Sw.
27. 3. 07	26. 3.	27. 3.	normal	
29. 3. 07	28. 3.	29. 3.	Ulcus ventr.	später geheilt
29. 3. 07	28. 3.	29. 3.	Carcinoma ventriculi	Operation, Adenocarcinom.
29. 3. 07	28. 3.	29. 3.	normal	Nach IIb H. negativ

und spezielle, angegeben; ich habe Differenzen bis zu 25 pCt. im allgemeinen ausser Betracht gelassen. Man muss aber auch kleinere Werte, etwa 20 pCt., registrieren, wenn man sich überzeugen will, ob eine gewisse Krebsquelle in Frage kommen kann. Dieser Ausschlag hat namentlich dann mehr Bedeutung, wenn er sich bei einer Wiederholung des Versuches konstant zeigt.

Zur Bewertung der erhaltenen Resultate ist noch folgendes auszuführen: Wenn man z. B. die Tiere mit Schaf- oder Hühnerleber spritzt, so erhält man dadurch spezifische hämolytische Reaktionen. Die erhaltenen Resultate sind häufig aber auch nicht viel stärker als etwa 30 pCt. Ausschlag bei IIa und IIb, und trotzdem wird es doch keinem Menschen einfallen, zu bestreiten, dass hier spezifische hämolytische Ausschläge vorliegen. Ich möchte hierfür auf einige Beispiele in der Anmerkung auf S. 333 hinweisen.

Ferner ist wichtig, dass die spezifischen hämolytischen Reaktionen auf komplexen Hämolysinen beruhen. Sie sind nicht etwa durch nicht zusammengesetzte koktostabile Hämolysine, wie sie Korschun und Morgenroth in Organen gefunden haben, bedingt. Wir haben uns durch eine Reihe von Kontrollversuchen davon überzeugt, welche sehr einfach anzustellen sind. Die eine Probe, IIa, ist in der gewöhnlichen Weise

angestellt worden: $\frac{1}{10}$ ccm Serum auf 1 ccm 5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung. Nun wurden Kontrolproben angestellt, indem die abzentrifugierten Sedimente der Blutkörperchen (von 1 ccm 5 proz. Lösung) überschüttet wurden mit 1 ccm Kochsalzlösung + $\frac{1}{10}$ ccm Blutserum, welche Lösung aber vorher $\frac{1}{4}$ Stunde abgekocht war; dann blieb die spezifische Hämolyse aus, zum Beispiel:

F. J. Carcinoma ventriculi. Probe IIa. Tabelle C, Fall 333.					
	Zeit (Stunden)	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
	3	50	33	40	35
gekocht	3	40	0	66	35
A. L. Mediastinaltumor. Probe IIa. Tabelle C, Fall 331.					
	Zeit (Stunden)	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
	3	50	35	60	100
gekocht	3	40	0	60	35
Schafleber auf Hund gespritzt, IIa.					
	Zeit (Stunden)	Schaf	Rind	Schwein	
	3	60	5	35	
gekocht	3	30	30	35	

Ein weiterer Beweis des zusammengesetzten Charakters der spezifischen Hämolyse ergibt sich aus der in Langenbecks Archiv, Bd. 80, S. 88 beschriebenen Probe IIb, bei welcher der Ambozeptor in der Kälte an die Blutkörperchen gebunden wird, und dann a's passendes Komplement das Blutserum derjenigen Tierblutart, welche für den Versuch benutzt wurde, hinzugefügt wurde.

Für die Diagnose muss man stets die Kontrolprobe von IIb machen, da der Immunkörper viel spezifischer ist, als das Ferment. Warum ich die Probe IIa nicht gänzlich bei meinen Untersuchungen weglasse, liegt daran, dass man bei IIa bei Carcinom oft noch Ausschläge bekommt, wo IIb negativ ausfällt. Verfolgt man solche Fälle eine Zeit lang, so zeigt sich, dass bei besserem Ernährungszustand gleichsinnige Ausschläge auch nach Probe IIb auftreten. Dabei ist es gleichgültig, ob der bessere Ernährungszustand vorher bestand oder später auftritt, wie z. B. nach Palliativoperationen. Ich erfahre also nach der Probe IIa, in welche biochemische Gruppe der Carcinomfall wahrscheinlich gehört.

Noch zwei diagnostisch wichtige Punkte muss ich besprechen in bezug auf die hämolytische Untersuchung des Blutserums Carcinomatöser. Der erste Punkt betrifft die Eiterung. Wir wissen, dass Eiterkokken Hämolyse enthalten, und es ist verständlich, dass diese Hämolyse nicht auf alle Tierblutarten gleich intensiv wirken werden, so dass also hier spezifische Reaktionen vorgetäuscht werden könnten. Wir haben es nun neuer-

dings uns zur Regel gemacht, bei der diagnostischen Verwertung der hämolytischen Reaktion fieberhafte eitrige Prozesse auszuschalten. Uebrigens geben durchaus nicht alle Fälle von eitrigem Prozessen hämolytische Reaktionen. Ich habe bei 6 Kaninchen durch Eiterinjektionen subkutane Abszesse erzeugt und das hämolytische Lösungsvermögen vorher und nachher bestimmt im Vergleich zu normalen Kontrolltieren; es war durch die Eiterung wenig verändert, im ganzen eher etwas vermindert. Der zweite Punkt betrifft die Steigerung des allgemeinen Lösungsvermögens. Beispiele von solcher allgemeinen Steigerung sind ja in der Tab. C vorhanden, sie lassen sich aber auch experimentell erzeugen. So wurde z. B. ein Magentumor, welcher eine allgemeine Steigerung des Lösungsvermögens beim Menschen hervorgerufen hatte, einem Hunde eingespritzt, und dieser Versuch zeigte, dass dadurch eine Steigerung des Lösungsvermögens zu erzielen war. Der Tumor betraf ein Carcinoma simplex des Magens mit Lebermetastasen. Es wurden für den Versuch zwei gleichalte und gleichgrosse Dackelhunde ausgesucht und vorher durch mehrmalige Blutuntersuchung festgestellt, dass die hämolytische Kraft dieser beiden Hunde fast ganz dieselbe war. Dann wurde der eine Hund 8 Wochen lang mit dem Magencarcinom gespritzt und dann die hämolytische Kraft des Blutserums wieder bestimmt und verglichen mit der hämolytischen Kraft des nicht gespritzten Dackelhundes. Es wurden zwei Versuche angestellt, einer nach 6 Wochen und einer nach 8 Wochen Injektion; der gespritzte Hund hatte eine Steigerung des Lösungsvermögens um 20 pCt. erhalten und zwar nach Probe IIa und IIb.

Die Steigerung des Lösungsvermögens bei unseren Carcinomkranken hängt nicht etwa mit Leukozytose zusammen; es war sogar die Leukozytenzahl bei unseren Kranken mitunter trotz deutlicher Steigerung des allgemeinen Lösungsvermögens deutlich herabgesetzt. Ein Faktor, welcher das allgemeine Lösungsvermögen steigern kann, ist die plötzliche Nahrungsentziehung. Ich erinnere an einen Fall aus der Tabelle C, No. 294b, wo der Patient zwei Tage Hunger und Durst leiden musste, weil infolge eines verschluckten grossen Fleischbissens eine Verstopfung der Cardia eingetreten war.

Eine Anzahl Untersuchungen an Tieren lehrten uns, dass man das Gleiche auch bei Tieren durch Hunger hervorrufen kann, doch gelingt es nicht immer. Füttert man z. B. von 2 Ratten oder Kaninchen das eine der beiden Tiere regelmässig, während man dem andern 2 Tage lang Nahrung und Getränk entzieht, und vergleicht dann das Lösungsvermögen der Blutsera des gesättigten Tieres mit dem des Hungertieres, so findet man, dass eine Steigerung von etwa 20 pCt. bei dem Hungertiere eintreten kann, z. B.:

2 Meerschweinchen, nach Probe IIa, 3 Stunden: 37° C.

a) Mit Hunger:	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
	35	35	30	30
b) Ohne Hunger:	25	15	15	17
	also durch Hunger etwa 10—15 pCt. Steigerung.			

2 Ratten, nach Probe IIa. 3 Stunden bei 37° C.

a) Mit Hunger:	Schaf	Huhn	Rind	Schwein
	50	40	30	35
b) Ohne Hunger:	20	30	18	18
	also durch Hunger 10—15 pCt. Steigerung.			

Die Steigerung kann nur Probe IIa betreffen, mitunter aber IIa und IIb gleichzeitig.

Ich glaube hingegen, dass, wenn der Körper schon sehr abgemagert ist, dann die Nahrungsentziehung nicht mehr eine Steigerung des Lösungsvermögens hervorrufen kann (vergl. Fall 315b). Wie die Sache zusammenhängt, das lasse ich dahingestellt, wahrscheinlich doch mit dem Zerfall des Körpereiwisses. Ich lasse auch dahingestellt, wie die Steigerung des allgemeinen Lösungsvermögens bei Geschwulstkranken, welche nicht gehungert und gedurstet haben, zustandekommt, vielleicht auch auf gleiche Weise durch Zerfall des Körpereiwisses. Ich habe mir nun zur Regel gemacht, dass ich bei Deutung der Reaktion zu diagnostischen Zwecken mich durch die Anamnese davon überzeuge, dass keine plötzliche Nahrungsentziehung bei dem betreffenden Patienten stattgefunden hat.

Je mehr wir die Methode gebrauchen werden und je mehr Krankheiten wir dagegen prüfen werden, umso mehr werden wir die Differenzialdiagnose ausbauen müssen. Es ist von vornherein wahrscheinlich, dass derselbe Effekt durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann, die man im Laufe der Zeit zu trennen lernen wird. Zum Beispiel könnte man Hämolsine, wie sie durch verschiedene Kokken hervorgerufen werden, erkennen durch spezifische Antihämolsine dieser Kokken (vergl. Deutsche med. Wochenschrift. 1907. No. 14. Arndt).

Einen weiteren Fortschritt werden wir machen können durch strengere mathematische Behandlung der Hämolsinmethoden. Die Versuche würden aber dann umfangreicher werden und für den praktischen Arzt kaum durchführbar.

Ich bin durch meine weiteren Versuche von meinem früheren Standpunkte nicht abgekommen, habe im Gegenteil immer und immer wieder erfahren, dass man mit Hilfe der hämolysischen und der Präzipitin-Methode imstande ist, die Diagnose okkulten Krebse zu stellen, sodass man sie unter günstigeren Bedingungen zur Operation bringen kann. An dieser

Tatsache vermag die Polemik meiner Gegner nichts zu ändern. Wenn es möglich wäre, mehr Mitarbeiter zu gewinnen, die sich im positiven Sinne an dieser Sache beteiligen, so würden sich schon in bezug auf die Diagnose des Carcinoms weitere Fortschritte erzielen lassen. Ich bin kein spezialistischer Serologe, der sich von früh bis abends mit diesen Fragen im Laboratorium beschäftigen kann. Ich kann als praktischer Arzt mich damit nur in geringem Umfang befassen. Die Hauptaufgabe wird sein, die Fehlerquellen auszuschalten, nicht aber wegen einiger Fehlerquellen, die schliesslich bei jeder Methode, namentlich im Anfang, unvermeidlich sind, die ganze Sache zu stürzen, welche nicht nur ätiologisch, sondern auch in diagnostischer Beziehung uns brauchbare Aufschlüsse in betreff der Krebskrankheit zu geben imstande ist.

Ich habe mir bei meinen Arbeiten, abgesehen von der ätiologischen Frage, auch noch ein praktisches Ziel gesetzt. Auf praktischem Gebiete können wir auch Fortschritte machen, ganz unabhängig davon, wie sich die Entstehung des Krebses auch verhalten möge. Es ist für alle Untersucher — auf welchem Standpunkte sie auch stehen mögen — nicht zweifelhaft, dass sich die Geschwulstzellen chemisch von den Körperzellen unterscheiden. Wir haben nun kein feineres Reagens auf gewisse Differenzen des Eiweisses als die biochemischen Reaktionen. Mit den Krebsgeschwülsten selbst die Reaktion anzustellen, das ist aus verschiedenen Gründen nicht günstig: einmal wegen Mangels an Material, und zweitens, weil die Krebsgeschwülste kein reines Krebs-eiweiss enthalten, sondern mit menschlichem Gewebe-eiweiss reichlich vermischt sind. Man kann also auch voraussetzungslos rein empirisch versuchen, festzustellen, ob man nicht durch Zusammenbringen von Serum des Geschwulstträgers mit einer Reihe der Eiweissarten verschiedener Tiere bestimmte Reaktionen erzielen kann, ob sich nicht Verwandtschaften finden zwischen dem Geschwulsteiweiss und verschiedenen anderen Eiweissarten. Man darf aber nicht von der Annahme ausgehen, wie es manche Forscher tun, dass die Krebszellen als solche ein spezifisches Eiweiss haben, was ihnen allen gemeinsam zukommt. Das ist weder anzunehmen, wenn man auf dem Boden steht, dass die Krebszellen menschliche Zellen sind, denn da handelt es sich eben um Zellen verschiedener Organe mit gewissen Abänderungen, noch ist das zu erwarten, wenn man annimmt, dass die Krebszelle eine körperfremde Zelle ist, weil eben doch dann in die verschiedenen Organe verschiedene Zellen verschiedener Tiere hineinkommen. Wie sich auch die Sache verhalten möge, die Diagnose okkulten Krebses lässt sich auf dem angegebenen Wege zum Zwecke früherer Operation ermöglichen, und es ist wahrscheinlich, dass man auch auf diesem Wege passende Stoffe finden wird, um beim Krebskranken durch aktive oder passive Immunisierung gegen seine Geschwulstkrankheit vorzugehen. Besonders aussichtsvoll erscheint mir

die Immunisierung resezierter Fälle gegen Rezidive Ich sehe keinen Grund ein, warum nicht auch ein Forscher, der ätiologisch auf einen anderen Standpunkt steht, praktisch daran mitarbeiten könnte.

Zum Schluss habe ich noch die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Ellenberger bestens zu danken für die Erlaubnis, die Untersuchungen in seinem Institute fortführen zu dürfen. Ich danke ferner meinem früheren Mitarbeiter, Herrn Dr. Illing, derzeitigem I. Assistenten am pathologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin, für seine ausdauernde Mitarbeit. Ferner danke ich den Herren, welche mich durch Ueberlassung einiger interessanter Fälle unterstützt haben, den Herren Geheimrat Dr. Rupprecht, Oberarzt Dr. Werther, Dr. Grossmann und Dr. Hübler.
