No. 29.

Berlin, den 18. Juli 1907.

33. Jahrgang.

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Berlin. Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Einspritzung von artfremdem Blut.

Von Prof. Dr. August Bier.

Die folgenden Untersuchungen sind noch unfertig und haben zu keinen eindeutigen praktischen Ergebnissen geführt. Ich würde deshalb diese kurze Mitteilung nicht machen, wenn nicht neuerdings über Versuche berichtet wäre, die sich auf ganz ähnlichem Gebiete bewegen, nämlich durch fermentative Einflüsse bösartige Geschwülste zu zerstören.¹⁾

Ich habe solche Versuche schon vor sieben Jahren begonnen und in einer 1901 erschienenen Abhandlung²⁾ am Schlusse kurz mitgeteilt, daß ich an inoperablen, bösartigen Geschwülsten bemerkenswerte Beobachtungen gemacht habe. Ich versprach, darüber ein anderes Mal zu berichten. Ich hatte damals den Kranken fremdartiges Blut (Lammblut) teils in die Venen infundiert, teils in die Nähe der Geschwulst subkutan eingespritzt. Besonders in einem Fall von ausgedehnter Sarkomatose der Baucheingeweide eines Kindes sah ich die Sarkomknoten sich beträchtlich verkleinern, was allerdings den Tod des Kranken nicht verhinderte.

Ich habe dann diese Versuche längere Zeit ruhen lassen und sie im vorigen Jahre in größerem Umfange bei bösartigen Geschwülsten wieder aufgenommen. Sie bilden nur einen Teil ausgedehnter Untersuchungen über die künstliche Erzeugung von Fieber und Entzündung, die durch meine Uebersiedlung nach Berlin zeitweilig unterbrochen sind, die ich aber in Kürze wieder aufnehmen werde und die noch eine längere Arbeit erfordern. Sie sollen unter anderm auch zeigen, daß Fieber und Entzündung zusammengehören, insbesondere, was den beiden gemeinsamen, chemischen Prozeß anlangt. Man kann im allgemeinen sagen: Ein Stoff, der, in den Kreislauf eingeführt, Fieber erzeugt, macht, lokal in die Gewebe gebracht — vorausgesetzt, daß es gelingt, ihn dort festzuhalten —, Entzündung, und umgekehrt. Man kann sich dieser Eigenschaft sogar bedienen, um Mittel für den einen oder andern Zweck ausfindig zu machen.

Zum Verständnis der folgenden Auseinandersetzungen muß

1) v. Leyden und Bergell, Ueber Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 23. — 2) Bier, Die Transfusion von Blut, insbesondere von fremdartigem Blut, und ihre Verwendbarkeit zu Heilzwecken, von neuen Gesichtspunkten betrachtet. Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 15.

ich auf die örtlichen und allgemeinen Erscheinungen bei der Injektion von fremdartigem Blut kurz eingehen. Da ich in letzter Zeit das Blut niemals mehr in den Kreislauf, sondern immer nur in die Gewebe eingespritzt habe, so beschränkte ich mich auf die hierbei eintretenden Veränderungen. Um eine starke Wirkung zu erzielen, benutzte ich bei bösartigen Geschwülsten vorwiegend das beim Menschen bedeutende örtliche und allgemeine Erscheinungen hervorrufende Schweineblut.

Spritzt man einem Menschen in das subkutane oder in sonstige Gewebe 10–20 ccm unter aseptischen Vorsichtsmaßregeln aufgefangenes, faserstoffreies Schweineblut, so entsteht regelmäßig nach einigen Stunden an der Injektionsstelle eine Entzündung, die zunimmt und nach einem bis drei Tagen ihren Höhepunkt erreicht, um dann allmählich abzuklingen. Ferner pflegt eine geringe, flüchtige Fiebersteigerung einzutreten, die oft mit Frösteln eingeleitet wird.

Mit der Wiederholung der Einspritzung erhöhen sich in der Regel bei dem für das fremdartige Blut hämolytisch gewordenen Menschen entzündliche und fieberhafte Reaktion und lassen sich mit kleineren Mengen von Blut hervorrufen. Insbesondere die Entzündung kann man so durch Wiederholung und Dosierung der eingespritzten Blutmengen von den mildesten bis zu den heftigsten Graden beliebig hervorrufen.

Das bei mehreren anderen Krankheiten von mir gebrauchte Lammblut wirkt im Anfang wesentlich milder. Aber mit der zunehmenden Hämolyse des Empfängers nehmen auch hier Entzündungs- und Fieberreaktion zu. Dauernde Schädigungen der behandelten Menschen habe ich bei zahlreichen Injektionen nicht beobachtet und glaube, daß die vorsichtige Injektion artfremden Blutes das unschädlichste Mittel ist, um Fieber und Entzündung beim Menschen hervorzurufen. Wie mit jeder Entzündung, so geht auch mit unserer künstlichen ein lebhafter Lösungs- und Einschmelzungsprozeß einher. Ja, bei der Injektion von artfremdem Blut ist dieser besonders stark zu erwarten, weil schon die Reagensglasversuche zeigen, daß dieses Blut nicht nur selbst aufgelöst wird, sondern auch andererseits Blut des Empfängers auflöst. Ferner ist doch das Blut in letzter Linie der Träger und Erzeuger der bei Krankheiten im Körper tätigen Fermente und hat sich mir bei meinen Versuchen als das wirksamste erwiesen, z. B. wirksamer als der auch von mir benutzte, mit Zellen gemischte Presssaft von artfremden Lebern, den ich in mehreren Fällen zur Injektion bei Carcinomen — teils rein, teils mit Blut vermengt — gebraucht habe.

Dem eingespritzten Blute fehlen, da es defibriniert ist, sehr wesentliche Bestandteile, z. B. die Leukocyten. Aber diese liefert, wie ein Blick in die erste, noch mitzuteilende Krankengeschichte lehrt, in reichlicher Menge der Körper des Empfängers¹⁾.

Will man die heftigen Temperatursteigerungen und sichtbaren, schweren Entzündungserscheinungen vermeiden, so verwendet man der Reihe nach verschiedene artfremde Blutsorten, damit nicht der Körper des Empfängers für eine hämolytisch wird, und geringere Mengen von artfremden Blut. So kann man Entzündung erzeugen, ohne die für den Empfänger unangenehmen Begleiterscheinungen.

Auf normale Gewebe scheint das artfremde Blut keinen erkennbaren auflösenden Einfluß auszuüben, wohl aber auf pathologische, unter anderem auch auf das Carcinomgewebe. Ich habe das Schweineblut bei der Behandlung inoperabler Carcinome teils in die Geschwulst selbst, teils in ihre Umgebung eingespritzt. Es wirkt auf die Geschwulst sehr verschieden ein. Fast ausnahmslos beschränkt es bei geschwürigen Carcinomen sofort ganz auffallend die Absonderung und die Jauchung. Weniger wirkte es bei unserem Carcinom schmerzstillend, während bei anderen schmerzhaften Krankheiten die Injektion von fremdem Blut häufig sofort die Schmerzen beseitigte. (Es ist dies nichts Spezifisches; denn, wie ich schon oft betont habe, macht die Entzündung als solche nicht Schmerzen, sondern lindert sie.²⁾ Die alte Auffassung, daß die Entzündung Schmerzen hervorriefe, war ein grober Beobachtungsfehler.) Es liegt dies wohl darin, daß die teilweise recht schmerzhaften Carcinome, die ich behandelte, die Schmerzen durch Umwachsen großer Nervenstämmen hervorriefen.

Das Wachstum der Carcinome wurde durch die Blutinjektionen zum Teil gar nicht beeinflusst; hier handelt es sich meist um Narbencarcinome. Andere zerfielen mit großer Schnelligkeit in ihrem Innern nekrotisch, wieder andere bildeten sich so zurück, daß ich glaubte, sie seien der Heilung nahe, bis ihr Wiederwachsen oder die mikroskopische Untersuchung mich lehrte, daß dies ein Irrtum war. Nur in einem Falle von Lupuscarcinom, der vom 31. Oktober bis 27. Dezember 1906 in der chirurgischen Klinik in Bonn mit vier Injektionen von Schweineblut behandelt wurde, gelang es uns nach langer Beobachtung nicht mehr, mikroskopisch noch Carcinom nachzuweisen. Aber auch dieser Fall ist nicht beweisend. Denn einmal war er lange Zeit vorher mit Röntgenlicht behandelt. Wenn dies auch in einem halben Jahre nicht vermocht hatte, das Leiden zu heilen, so wäre doch möglich, daß die Wirkung des Lichtes verspätet eingetreten wäre. Dann blieb noch ein kleines Geschwür bestehen, in dem bei mehrfachen Untersuchungen zwar kein Carcinomgewebe mehr gefunden wurde, aber möglicherweise sich später doch wieder einstellen wird. Ich verfüge also über keinen einzigen einwandfreien, durch Bluteinspritzung geheilten Fall von bösartiger Geschwulst. Wohl aber wurden mehrere dadurch in sehr auffälliger Weise beeinflusst. Weit aus am deutlichsten die beiden folgenden Fälle:

Ein 78jähriger Ackerer wurde am 27. Dezember 1906 ins Johannis-hospital in Bonn aufgenommen. Er gab an, daß er zuerst vor einem Jahre ein stetig wachsendes Geschwür an der linken Wange bemerkt habe.

Fast die ganze linke Wange war von einem Tumor mit hartem, erhabenem Rande eingenommen. Der Tumor griff nach innen auf den Nasenrücken über, sodaß er von der Mittellinie noch 1 cm entfernt war, vom Mundwinkel blieb er 2 cm entfernt, nach oben reichte er bis ins untere Augenlid hinein. In seiner Mitte saß ein 6 cm langes, 2 cm breites, sehr tiefes Geschwür mit unregelmäßig zerfressenem Grunde. Das Geschwür griff auf den Oberkiefer über, die ganze Geschwulst saß fest und unbeweglich auf dem Knochen. Ich hielt den Tumor für inoperabel, da man bei dem 78jährigen Manne nicht nur die halbe Nase und die äußere Wand des Oberkiefers, sondern auch das untere Augenlid und die ganze Wange hätte entfernen müssen.

Vom 7. Januar bis 19. Februar 1907 wurde im ganzen viermal Schweineblut in die unmittelbare Umgebung des Tumors einge-

spritzt. Da der Kranke jedesmal eine sehr starke lokale und allgemeine Reaktion bekam, so wurde die Menge von 10 ccm nicht überschritten.

Die Injektionen übten einen merkwürdigen Einfluß aus: Die Geschwulst verschwand vollständig, die aufgeworfenen, harten Geschwürsränder wurden flach, weich und unterminiert. Nur am Nasenrücken fand sich in der Ausdehnung von 1 cm noch etwas verhärteter Rand, an einer Stelle, wo die Blutinjektion nur schwer auszuführen war. Das Geschwür blieb in annähernd alter Ausdehnung bestehen, aber es verschwand sein höckeriger, zerfressener Grund. Es nahm völlig das Aussehen einer gut und kräftig granulierenden Wunde an. Ein sehr erfahrener Chirurg, dem ich das Geschwür in diesem Zustande zeigte, beantwortete meine Frage, ob dies ein Carcinom sein könne, mit nein. Ein kleiner Teil des Geschwürs überhäutete sich. An anderen Stellen wucherte auch vom Rande her Epithel, das aber immer wieder zerfiel, wenn es einige Millimeter vorgeschritten war. Ich machte zweimal den Versuch, das Geschwür durch Transplantation von Epidermis, die von anderen Personen entnommen war, zu decken. Das erstemal wurde auf die Granulationen, das zweitemal auf die frische Wundfläche nach sorgfältiger Schabung der Granulationen transplantiert. Beide Transplantationen mißlangen.

Im Pathologischen Institute in Bonn wurde eine genaue Untersuchung der Granulationen und ausgeschnittener Randstückchen ausgeführt. Sie ergab: I. bei einem Präparat aus der Mitte des Geschwürs: Es findet sich außerordentlich reichliches, junges Bindegewebe mit sehr starker, zelliger Infiltration. Das Granulationsgewebe enthält sehr zahlreiche Leukocyten und Plasmazellen. Daneben findet sich sehr wenig Epithel, das ziemlich gleichmäßig in kleinen Nestern und Strängen das Granulationsgewebe durchwächst. Stellenweise sieht man einzelne Epithelzellen von entzündlichen Infiltraten umgeben, zum Teil sich schlecht färbend. Man hat den Eindruck, daß einzelne Carcinomzellen abgelöst werden und in dem entzündlich infiltrierten Gewebe zugrunde gehen.

II. In einem ausgeschnittenen Stückchen aus dem Geschwürsrande vom Augenlid: Man sieht ein sehr kleinalveoläres Carcinom mit gut erhaltenen Zellen. Alle Carcinomester schwimmen förmlich in Granulationsgewebe und ungeheuren Mengen von Plasmazellen, Lymphocyten und vereinzelt Leukocyten. Die entzündliche Infiltration ist kolossal stark.

III. In einem ausgeschnittenen Stückchen aus dem erwähnten, noch leicht verhärteten Geschwürsrande am Nasenrücken: Es findet sich sehr viel stark verhorntes Tumorepithel, an die Haut sich anschließend. Das wenige Bindegewebe, das daneben zu sehen ist, ist stark zellig infiltriert.

Also auch dies anscheinend ganz rein und kräftig granulierende Geschwür enthielt noch spärliches Carcinomgewebe, obwohl für die makroskopische Betrachtung der eigentliche Tumor ganz verschwunden erschien. Der Mann wurde am 15. März auf seinen Wunsch nach Hause entlassen. Ich habe nichts wieder von ihm in Erfahrung bringen können.

Einen ähnlichen mikroskopischen Befund machten wir bei einem Manne, der an einem inoperablen Carcinom der Lippe und des Unterkiefers litt und dessen ganzer Mundboden in eine steinharte Carcinommasse umgewandelt war. Auch hier stand die ungeheure Bindegewebswucherung auf Kosten des ursprünglich viel reichhaltigeren Epithels mit sehr starker Entzündung, im Vordergrund. Hand in Hand damit ging eine Besserung der klinischen Erscheinungen, die aber nicht so augenfällig war wie in dem vorigen Falle.

Der folgende Fall gibt ein Beispiel von raschem Zerfall einer Geschwulst infolge von Bluteinspritzungen:

Fall 2. Ein 65jähriger Schmied wurde am 28. Januar 1907 mit einer großen Geschwulst am Halse aufgenommen. Es war ein sehr elender, aufs äußerste abgemagerter Mann. An der linken Halsseite, unmittelbar oberhalb des Schlüsselbeins beginnend, ragte eine faustgroße Geschwulst vor. Die Haut über ihr war blaurot verfärbt und mit ihr verwachsen. An einer haselnußgroßen Stelle hatte die Geschwulst die Haut durchbrochen. Der Tumor saß fest und unverschieblich auf der Unterlage und ließ sich nach der Tiefe des Halses hin als steinharte Masse verfolgen. Es bestanden heftige Atem- und Schluckbeschwerden. Weil der Kranke fast keine Nahrung mehr schlucken konnte und zahlreiche Erstickungsanfälle hatte, so mußten unter Schleimscher Infiltrationsanästhesie die Tracheotomie und die Gastrostomie ausgeführt werden.

Aus der Geschwulst wurde ein Stück zur Probeuntersuchung entfernt. Sie ergab Carcinom mit wohl erhaltenen Zellen.

Nach zwei Injektionen von Schweineblut von 15 und 11 ccm in die Umgebung der Geschwulst trat unter erheblichen entzündlichen Erscheinungen eine totale Veränderung der Geschwulst ein. Während sie früher steinhart war, fühlt sie sich jetzt gänzlich weich

¹⁾ Der bei vielen Krankheiten vorkommenden Auflösung von roten Blutkörperchen wird meines Erachtens nach nicht die nötige Bedeutung beigemessen. Man sieht sie als eine durch die Krankheit bewirkte Schädigung an. Ich habe im Gegenteil die Überzeugung, daß vielfach diese Auflösung für die Beseitigung der Krankheitsursache eine Rolle spielt, die man jetzt allzu einseitig den Leukocyten und dem Serum zuschreibt.
²⁾ Siehe meine Abhandlung: Hyperämie als Heilmittel. 5. Auflage. Leipzig 1907. S. 120, 134 ff.; 299.

an. Sie schien zu zerfallen und zu nekrotisieren. Ich umschnitt am 15. Februar 1907 unter Schleichscher Infiltrationsanästhesie die blaurot verfärbte und verdünnte, deckende Haut und hob mit einem Handgriff die ganze, von außen fühlbare, nekrotische Geschwulstmasse ohne jede Mühe heraus. In der großen, zurückbleibenden Höhle hatte meine Faust Platz. Die Blutung wurde durch Tamponade gestillt. Der Kranke starb am Abend desselben Tages.

Die Sektion ergab, daß das Carcinom von der Schilddrüse ausgegangen war. In der Tiefe fand sich noch reichliches Carcinomgewebe, das auf die Wirbelsäule überging und die Speiseröhre ringförmig umwachsen hatte.

Der beschriebene, mit der Hand herausgeholte Tumor zeigte mikroskopisch ungeheure Nekrosen. Das Epithel war nur erhalten in der Umgebung der Blutgefäße, die es als schmaler Mantel umhüllte; zwischen diesen Epithelzellen fanden sich hin und wieder Leukocyten.

Die Präparate von dem sitzengebliebenen Grund der Geschwulst zeigen einen sehr zelligen Tumor, dessen Epithel teilweise gut erhalten ist und zahlreiche Mitosen aufweist. Daneben findet sich ausgedehnte zellige Nekrose.

Es war also in diesem Fall durch zwei Blutinjektionen eine fast vollständige Nekrose des Anteils der Geschwulst, der für die Einspritzungen erreichbar war und der noch kurz vorher bei der Probeinzision durchweg lebendige Zellen aufwies, eingetreten. Wir sehen hier also ähnliche Vorgänge sich abspielen, wie v. Leyden und Bergell bei der Einspritzung ihres Leberfermentes bei drei Carcinomen eintreten sahen. Ich bemerke dabei, daß es sich hier keineswegs um eine Vereiterung oder Verjauchung der Geschwulst handelte; es war eine völlig trockene Nekrose.

In diesen beiden Fällen lernen wir zwei ganz verschiedene Einflüsse der Bluteinspritzung kennen: in dem letzten ungeheueren Nekrose von Geschwulstmassen, in dem ersten Erdrückung des Carcinomgewebes durch eine heftige, entzündliche Infiltration und Bindegewebsneubildung.

Ob es jemals gelingen wird, auf diese oder ähnliche Weise bösartige Geschwülste zu heilen oder zu bessern, erscheint zweifelhaft. Jedenfalls berechtigen solche Veränderungen, wie sie in den beiden Krankengeschichten beschrieben sind, zu weiteren Versuchen. Ich rate aber, dieselben vor der Hand noch nicht nachzumachen, nicht nur weil die praktischen Ergebnisse bis jetzt noch nicht ermutigend sind, sondern auch, weil bei der Technik der Einspritzungen allerlei zu beobachten ist, um dem behandelten Menschen nicht Schaden zuzufügen. Hierüber werde ich später einmal berichten, wenn ich in dieser Frage erst klar sehe.

Gegenwärtig ist Herr Dr. Sticker in der hiesigen Klinik damit beschäftigt, den Einfluß des fremdartigen Blutes auf die übertragbaren Sarkome der Hunde zu studieren.

Von gutartigen Neubildungen habe ich bisher drei schwere Fälle von Prostatahypertrophie mit Harnverhaltung durch Einspritzung von artfremdem Blut behandelt, wie es scheint mit sehr gutem Einfluß auf die Wiederherstellung der Harnentleerung. Indessen muß ich auch hier erst weitere Erfahrungen sammeln, um ein zutreffendes Urteil fällen zu können. Ich konnte mich nicht dazu entschließen, auch andere gutartige Tumoren (z. B. Strumen) der Behandlung zu unterziehen, die wir operativ leicht und fast gefahrlos zu beseitigen vermögen.