6. Mischtumoren, die durch Impfung einer künstlichen Mischung von Carcinom und Sarkom der Maus auf der Maus und auf der Ratte erzeugt wurden.

Prof. Dr. **Gustav Spiess** (Frankfurt a. M.):

Experimentelle Heilversuche an Mäusecarcinomen.

Meine Herren! Wenn ich mir erlaube, heute an dieser Stelle über Versuche zu berichten, die sich die Heilung des Krebses zum Ziele gesetzt haben, so bin ich mir vollkommen bewusst, dass dies nur in der objektivsten Weise geschehen darf, um nicht Hoffnungen zu erwecken, die zur Zeit noch jeder Berechtigung entbehren.

Andererseits aber sind die Beobachtungen, die ich an Krebskranken machte, so merkwürdig, sind die Resultate der Tierversuche so auffallend, dass ich mich wohl für berechtigt halten durfte, in diesem Kreise das Wort zu ergreifen.

Die Versuche, welche ich Ihnen mitteilen werde, sind die Fortsetzung, der Weiterausbau der Untersuchungen über den Einfluss der Anästhesie auf Entzündungsprozesse, über welche ich Anfang dieses Jahres berichten konnte. (Münch. med. Wochenschrift. 1906. No. 8.)

Ich konnte damals zeigen, dass durch Anästhesierung, d. h. durch Aufhebung der vom Entzündungsherde ausgehenden, in den zentripetalen sensiblen Nerven verlaufenden Reize, die Reflexe auf die Vasomotoren unterdrückt werden können; dass dadurch das Auftreten der reflektorischen Hyperämie verhindert wird und dass es entweder gar nicht zu Entzündung kommt, oder, wenn eine solche bestand, dieselbe rasch zurückgeht.

Die günstigen Erfolge einer diesen Gesichtspunkten Rechnung tragenden Therapie zeigten sich aber nicht nur bei den einfachen Entzündungsformen, sondern auch z. B. bei den schweren Formen der Kehlkopftuberkulose — hier allerdings meist nur in Verbindung mit chirurgischen Massnahmen — weiterhin gelang es aber auch bei einer gutartigen Tumormform, wie sie die Kehlkopfpapillome darstellen, eine sehr günstige Beeinflussung zu erzielen.

Diese wegen ihrer Neigung zu Rezidiven besonders ausgezeichneten Tumoren, die früher oft jahrelang jeder Therapie trotzten, werden durch lokale Injektionen anästhesierender Mittel derart günstig beeinflusst, dass Rezidive viel seltener, oft überhaupt gar nicht mehr auftreten. Die endolaryngeale, chirurgische Behandlung war dabei die gleiche wie früher geblieben.

Auch diesen Erfolg erkläre ich dadurch, dass der das Wachstum bedingende Reiz im Stimmbande anästhesiert wird und die reflektorische Hyperämie unterdrückt. Ich glaube an die Richtigkeit dieser Auffassung

um so mehr, als ich nur zu oft gesehen habe, wie jede stärkere Reizung — wie sie besonders die Galvanokaustik darstellt — eine Hyperämie erzeugt und oft eine rapide Verschlimmerung herbeiführt.

Die gleiche Beobachtung kann man auch bei den malignen Tumoren am Stimmbande machen. Ein kleines Carcinom wächst hier, wenn es in Ruhe gelassen wird, oft in Monaten nur um ein Minimum. Sobald es aber durch therapeutische Massnahmen, in erster Linie wieder durch Galvanokaustik gereizt wird, sobald auf solche Weise die Blutzufuhr zum Tumor gesteigert wird, wächst derselbe ganz unvergleichlich viel rascher.

Solche praktischen Erfahrungen brachten mich auf den Gedanken, dass das Wachstum der benignen wie der malignen Tumoren, in Analogie mit den Vorgängen bei der Entzündung, abhängig sein sollte von der Menge des zugeführten Blutes. Der von der Tumorzelle ausgehende Reiz führt reflektorisch zu Hyperämie, welche erst die Vorbedingung für ein weiteres Wachstum abgibt.

Gelänge es nun diese Vorbedingung auszuschalten, gelänge es dadurch dem Tumor die Nahrung zu entziehen, so müsste derselbe nicht nur in seinem Wachstum eingehalten werden, er müsste sich vielmehr zurückbilden und schliesslich absterben.

Mit Anästheticis ist dies bei der Entzündung sicher zu erreichen, bei gutartigen Tumoren scheint es ebenfalls zu gelingen; es kam jetzt nur noch darauf an, die Wirkung auf maligne, in erster Linie Krebstumoren festzustellen.

Diesem Bestreben galten die Tierversuche, an welchen ich jetzt seit fast zwei Jahren im Königlichen Institut für experimentelle Therapie arbeite.

Herr Geheimrat Ehrlich hatte die grosse Liebenswürdigkeit, mir Krebstumoren zur Verfügung zu stellen und möchte ich ihm an dieser Stelle meinen ganz besonderen Dank dafür aussprechen.

Die Anästhesierungen geschahen in der Weise, dass die anästhesierenden Lösungen in den Tumor selbst eingespritzt wurden. Es wurde jedoch dabei so verfahren, dass die Injektionsnadel nicht direkt durch die den Tumor bedeckende Haut eingestochen wurde, sondern etwa 2 cm weit davon entfernt und unter der Haut bis in den Tumor vorgeschoben wurde. Die Injektion erfolgte genau so wie die Impfung vorgenommen worden war, von der rechten hinteren Schenkelbeuge nach dem rechten Vorderbein.

Dies Verfahren bot nicht nur den Vortheil, dass bei vollkommen steriler Lösung und ausgeglühter Injektionsnadel die Möglichkeit einer Infizierung des Tumors auf das Mindestmass beschränkt wurde, sie ermöglichte es auch, dass die Injektionsflüssigkeit nicht so leicht durch den Stichkanal abfliessen konnte, sondern unvermindert im Tumor aufgespeichert blieb.

Herr Präparator Göldner hatte die Freundlichkeit, die Injektionen in der exaktesten Weise auszuführen.

Diese Injektionen wurden jeden zweiten oder dritten Tag, bisweilen auch zwei Tage hintereinander ausgeführt und am dritten Tage eine Pause gemacht. Das Befinden der Versuchstiere musste über die Häufigkeit entscheiden. Die Quantität der injizierten Flüssigkeit betrug durchschnittlich $\frac{1}{2}$ ccm. Häufigere Injektionen, wie sie vielleicht zur Erlangung einer Daueranästhesie wünschenswert erschienen wären, waren ausgeschlossen, da die Versuchstiere sie nicht vertrugen.

Als Anästhetica wurden 3 Mittel verwandt, welche mir die Höchster Farbwerke zur Verfügung gestellt hatten: erstens Nirvanin, dann ein Präparat mit der Fabriknummer 376 und drittens No. 337.

Präparat 376 ist in der Zwischenzeit als Novocain in den Handel gekommen, während Präparat 337 nicht im Handel ist, da es nach den pharmakologischen Untersuchungen keine wesentlichen Vorteile vor Novocain haben soll, aber etwas giftiger ist. Dies Präparat ist das salzsaure Salz des Paraamidobenzoylpiperidyläthanol.

Nach den bisherigen Untersuchungen sollen sich diese Präparate durch vollkommene Reizlosigkeit im Gewebe auszeichnen; es sollen ihnen baktericide oder sonstige etwa ätzende Wirkungen fehlen, sie sollen allein anästhesierende Eigenschaften besitzen.

Nach einer grösseren Reihe von Vorversuchen wurden 10 Mäuse, welche mit einem Krebstumor 4 geimpft waren, mit den drei Mitteln behandelt. 4 Mäuse mit No. 376 (Novocain), 4 Mäuse mit No. 337 und 2 Mäuse mit Nirvanin.

War an den mit Nirvanin injizierten Mäusen eine Beeinflussung makroskopisch nicht zu erkennen, so war eine solche bei den mit 376 behandelten deutlich wahrzunehmen. Die Tumoren wuchsen allerdings ziemlich beträchtlich, zeigten aber auffallend starke Nekrosenbildung und Verkalkung. Zum Teil begannen sich die Tumoren schon etwas von der Unterlage abzuheben und abzustossen. Zu einer Heilung kam es jedoch nicht; dagegen sind von den vier mit 337 gespritzten Mäusen zwei geheilt worden, indem die Tumoren sich vollständig abstiessen, eine dritte Maus starb leider, bevor die Abstossung vollendet war. Der Tumor hängt, wie Sie an dem hier neben aufgestellten Präparate sehen können, nur noch mit dünner Brücke dem Körper an. Die vierte Maus war aus unbekannter Ursache gleich nach der ersten Injektion gestorben.

Sämtliche 6 Kontrolltiere sind eingegangen und zeigten recht grosse Tumoren.

Aus diesen ersten Versuchen hat sich die bedeutende Ueberlegenheit der Präparate 376 und 337 über Nirvanin ergeben, und wieder von 337 über Novocain. Ich habe daher mit wenig Ausnahmen später nur Prä-

parat 337 zu den Injektionen verwandt, und zwar $1\frac{1}{2}$ ccm einer 0,5 proz. Lösung.

Es würde zu weit führen, auf die Einzelheiten der Versuchsreihen näher einzugehen; ich will Ihnen nur einen Gesamtüberblick geben.

Im ganzen wurden — Vorversuche und Kontrollen nicht mitgerechnet — 78 Mäuse der Behandlung unterworfen.

Die Versuchstiere waren mit den verschiedensten Krebsstämmen und verschiedenen Generationen einzelner Stämme geimpft worden und zeigten alle gut entwickelte Tumoren. Ihre Grösse schwankte von Erbsen- bis Haselnussgrösse.

Das Gesamtergebnis der Behandlung, ohne Rücksicht auf Art und Charakter des Krebses, ist folgendes:

Nach Abzug von 4 Tieren, welche bei der Berechnung ausscheiden, sind von 74 behandelten Krebsmäusen 52 günstig beeinflusst worden; und zwar sind **22 vollständig geheilt** worden, 16 zeigten sehr starke, 14 schwächere, aber deutlich günstige Beeinflussung.

Der Heilverlauf bei den einzelnen Tumoren war nicht immer der gleiche. Kleine Tumoren wurden bisweilen resorbiert; grössere nur selten, sie zeigten dagegen Verkäsung, Nekrosenbildung und Verkalkungen. Zuweilen brachen sie nach aussen durch, zeigten rasch eintrocknende Ulzerationen, zuweilen hoben sie sich von der Unterlage ab und stiessen sich in toto ab.

Das oben erwähnte Gesamtergebnis stellt sich aber wesentlich anders, wenn man die einzelnen Tumorstämme für sich berücksichtigt. Um es kurz zu sagen: je maligner der Charakter des Tumors war, um so ungünstiger war das Resultat; je gutartiger, um so besser.

Ob diese Erfolge allein durch die anästhesierenden Eigenschaften der Mittel erzielt wurden, was ich allerdings glaube, oder ob Infiltrationsanästhesie dabei im Spiele ist oder mechanische Wirkung, will ich nicht weiter erörtern. Mir kommt es heute nur darauf an, Ihnen kurz die Resultate mitzuteilen.

Die sehr bösartigen, sehr rasch wachsenden Carcinome oder Sarkome konnten nur ganz ausnahmsweise noch geheilt werden, wenn sie auch deutlich die günstige Beeinflussung erkennen liessen. Dagegen gelang es bei den langsam wachsenden Tumoren in hohem Prozentsatz, Heilung zu erreichen.

Bei einem Tumor 54, 12 sind alle sechs Mäuse, also 100 pCt., bei einem Tumor 42, 21 von 14 Mäusen 12, also 85 pCt. geheilt worden und leben zum Teil heute noch. Bei sämtlichen Kontrollen sind die Tumoren bis zum Tode stark gewachsen.

Was nun die Heilung anbetrifft, so könnte man daran denken, dass es sich hier um Selbstheilungen handeln könnte, wie sie bei Impfcarcinomen nicht selten auftreten.

Wich auch der Heilverlauf von dem der Selbstheilungen im wesentlichen bedeutend ab, und schienen auch die Kontrollen durch das starke Wachstum ihrer Tumoren, das stets zum Tode führte, gegen Selbstheilung zu sprechen, so war dieser Einwand damit doch noch nicht widerlegt.

Solche Selbstheilungen würden jedoch für die Tiere, in der Mehrzahl wenigstens, den Erfolg gehabt haben, dass sie gegen Neuimpfungen mit Krebs eine Immunität aufweisen müssten.

Die Frage liess sich daher am besten durch den Ausfall erneuter Krebsimpfung entscheiden.

Von 11 lebenden geheilten Mäusen wurden 5 mit Carcinomtumor 11 und 6 mit Sarkomtumor 7 wiedergeimpft. Sämtliche 11 Tumoren gingen an und erzeugten gut wachsende Geschwülste.

Um Selbstheilung konnte es sich also nicht handeln, es musste vielmehr angenommen werden, dass die Heilung der speziellen Behandlung zu danken war.

Auch diese Tumoren wurden der gleichen Behandlung unterworfen. Von den 5 Krebsmäusen erlag eine einem stark wachsenden Tumor, die anderen 4 waren nach vier Wochen **zum zweiten Male geheilt** und leben. Von den 6 Sarkommäusen starben 3 an enormen Geschwülsten, während die 3 anderen **geheilt** wurden. Zwei von diesen blieben am Leben.

Es war dies das erste Mal, dass es gelungen ist, auch die sehr rasch wachsenden Sarkome zur Heilung zu bringen. Dieser Erfolg lässt vermuten, dass die vorhergegangene Heilung einen gewissen Grad von Immunität erzeugt hat, wofür auch die kürzere Heilungsdauer sprechen könnte.

Diese 6 zum **zweiten Male geheilten** Mäuse wurden nach Verlauf von 6 Wochen einer dritten Impfung mit Carcinomtumor 11 unterworfen.

Bei 5 Mäusen war die Impfung positiv ausgefallen, bei einer negativ. Ob Immunität jetzt hier vorliegt, wird die nächste Impfung entscheiden.

Zum dritten Male wurde mit den Injektionen begonnen, zum dritten Male ist es gelungen, dem Wachstum der Tumoren Einhalt zu tun, **zum dritten Male** sind die Tiere **geheilt**.

Dr. H. Hübner (Hautkrankenstation des städtischen Krankenhauses zu Frankfurt a. M., Oberarzt Dr. K. Herxheimer):

Ueber die Röntgentherapie der Hautcarcinome mit Demonstration behandelter Fälle aus dem Lichtheil institute der Hautkrankenstation.

Meine Herren! Einer Aufforderung des Herrn Geheimrat Ehrlich folgend und im Auftrag des Herrn Oberarztes Dr. Herxheimer werde ich