

## IX. Kritik der Versuche des Herrn Prof. Bruns über die Wirkung des Krebsserums.

Von Prof. Dr. Rudolf Emmerich und Dr. Hermann Scholl.

Unsere Mittheilungen in No. 17 dieser Wochenschrift „Klinische Erfahrungen über die Heilung des Krebses durch Krebsserum (Erysipelserum)“ hat das gleichzeitige Vorgehen einiger Vertreter der operativen Chirurgie gegen uns veranlasst, auf dessen Motive wir, soweit sie uns bekannt geworden sind, an anderer Stelle zurückkommen werden.

Einer derselben, Herr Prof. Dr. Bruns, stellte Ende des vorigen Jahres an uns das Ersuchen, ihm Erysipelserum zu Untersuchungen über die Wirkung desselben bei Krebs und Sarkom zu überlassen.

Diesem Anerbieten haben wir nach Möglichkeit entsprochen, zugleich aber auch an Herrn Prof. Bruns die Bitte gerichtet, uns über die Wirksamkeit jeder einzelnen Serumsendung Bericht zu erstatten, weil jede aus einem anderen, in ganz bestimmter Weise vorbehandelten Schafe gewonnen war; denn nur auf diesem Wege konnten wir Anhaltspunkte über die beste Art der Vorbehandlung der Schafe und die beste Methode zur Gewinnung wirksamen Serums erhalten. Dies war einzig und allein der Zweck dieser Vorversuche, deren Heilresultat naturnothwendig ein sehr verschiedenartiges und vielfach auch ein ganz negatives sein musste. Herr Prof. Dr. Bruns hat uns trotz dieser Abmachung bis jetzt — abgesehen von einigen Telegrammen, in denen um weitere Serumsendung gebeten wurde — ganz ohne detaillirte Nachricht gelassen. Nur einmal traf ein Brief von demselben ein, in welchem er mittheilte, dass er bei einem Brustkrebs ein entschiedenes Kleinerwerden des Tumors erzielt habe.

Die betreffende Stelle aus einem an uns gerichteten Briefe des Herrn Prof. Bruns vom 21. Februar 1895 lautet wörtlich: „Besten Dank für Ihre letzte Sendung — aber das Quantum Serum war viel zu klein. Ich habe ursprünglich mit vier Fällen angefangen,

aber leider ging immer das Serum aus, wenn Reaction eintrat und Wirkung in Aussicht stand! Da die folgende Sendung wieder anderes Serum brachte, musste vorsichtshalber wieder mit kleinen Dosen angefangen werden, und dadurch schien eine gewisse Immunisirung einzutreten.

Ich habe bei einem inoperablen Mammacarcinom einen **entschiedenen Rückgang** beobachtet, aber die Einspritzung musste leider wegen Mangels an Serum ausgesetzt werden.“

Von dieser entschiedenen Rückbildung eines inoperablen Brustkrebses wird bezeichnender Weise in der Publication des Herrn Prof. Bruns (diese Wochenschrift No. 20) nichts erwähnt. Ja es scheint dieser mit günstigem Erfolg durch das Serum behandelte Fall unter den in No. 20 dieser Wochenschrift beschriebenen Fällen gar nicht aufgenommen zu sein. Ferner spricht Herr Prof. Bruns in seiner Abhandlung kein Wort darüber, dass ihm das Serum leider immer ausgegangen ist, wenn Reaction eintrat und Wirkung in Aussicht stand! Unter diesen Umständen war bei den Versuchen von Bruns überhaupt kein Erfolg zu erwarten, und es ist geradezu merkwürdig, dass trotzdem in einem Falle von inoperablem Brustkrebs ein „entschiedener Rückgang“ erzielt wurde, zumal bei jeder neuen Serumsendung immer wieder mit kleinen Dosen angefangen wurde, wodurch eine gewisse Immunisirung eintrat.

Das sind aber nicht die einzigen Gründe der Misserfolge des Herrn Prof. Bruns; wir werden weiter unten noch andere namhaft machen.

Das Resultat unserer Bemühungen, durch den Vergleich der Krankengeschichten mit der Art der Vorbehandlung der Schafe die beste Methode der Serumgewinnung zu ermitteln, wäre jedenfalls infolge des Schweigens des Herrn Prof. Bruns ein vollkommen negatives und unsere vielen und angestrengten, auf die Herstellung verschiedener Serumarten gerichteten Arbeiten nutzlos gewesen, wenn wir uns nicht selbst der Mühe unterzogen hätten, Krebs- und Sarkomkranke mit verschiedenen Serumsorten unentgeltlich zu behandeln. Aus unseren diesbezüglichen ausführlichen Notizen ersehen wir, dass Herr Prof. Bruns nur zwei Sendungen von wirksamem Serum erhalten hat, während die übrigen Sendungen, sowohl gegen Milzbrand (bei Thieren), als gegen Krebs (des Menschen), infolge einer späterhin als ungeeignet befundenen Gewinnungsmethode vollständig unwirksam waren, insofern sie weder Reactionsercheinungen, noch antiparasitäre und resorptive Wirkungen verursachten. Es handelte sich bei den Versuchen von Bruns nur um Vorversuche, die nothwendiger Weise theilweise ein negatives Resultat ergeben mussten; denn die Schafe, von welchen sowohl das Herrn Prof. Bruns überschickte, als das von uns zu Heilversuchen benützte Serum herrührte, waren in sehr verschiedener Weise vorbehandelt.

Es lag also nach den oben mitgetheilten Thatsachen in der Natur der Sache, dass nicht jedes an Herrn Prof. Bruns überschickte Serum wirksam sein konnte, es mussten sich im Gegentheil — und das wusste Herr Prof. Bruns — grosse Verschiedenheiten in der Wirksamkeit bei diesen Vorversuchen herausstellen. Nichtsdestoweniger schweigt Herr Prof. Bruns hierüber und stellt die Sache so dar, als hätte es sich bei seinen Untersuchungen nicht um Vorversuche über die Gewinnung wirksamen Serums, sondern um die Prüfung eines vollendeten Productes gehandelt.

Während wir nun mit genau denselben Serumsorten, von denen auch Prof. Bruns Proben erhalten hatte, keinerlei oder nur ganz belanglose ungünstige Nebenerscheinungen bei Injectionen in die Krebstumoren beobachteten und mit zwei derselben auch günstige Erfolge erzielten, berichtet Prof. Bruns gerade das Gegentheil: Er beobachtete nicht nur keine Heilerfolge, sondern lediglich höchst ungünstige Nebenerscheinungen, wie Dyspnoe, Cyanose des Gesichts, Erbrechen, Pulsbeschleunigung, hohes, bis acht Tage dauerndes Fieber mit äusserst heftigen Gliederschmerzen und bedeutenden Störungen des Allgemeinbefindens. Von allen diesen höchst bedenklichen und bedrohlichen Erscheinungen beobachteten wir, die wir mehr Kranke als Bruns behandelt und auch grössere Dosen (bis 20 cem auf einmal) injicirt haben, gar nichts.

Die höchste durch Serum selbst verursachte Temperatursteigerung war bei unseren Kranken 38,8° C von nur mehrstündiger Dauer, und von Nebenerscheinungen wurden lediglich leichte ziehende Schmerzen in den Geschwülsten, vorübergehende Verminderung des Appetits (bei grossen Dosen) und sonst nichts beobachtet. Mehrere Kranke mit sehr grossen Tumoren wurden von uns ambulant behandelt, und dieselben mussten häufig unmittelbar nach der Injection von 10—18 cem Serum einen halbstündigen Weg bis zu ihrer Wohnung zurücklegen.

Wie erklärt sich dieser auffallende Unterschied in der Wirkung desselben Serums bei Bruns in Tübingen und bei uns in München?

<sup>1)</sup> Centralblatt für Bacteriologie 1890.

<sup>2)</sup> Annales Suisses des sciences médicales 1894.

Wir stehen keinen Augenblick an zu erklären, dass, wenn das Krebsserum Wirkungen hätte, wie sie Professor Bruns beschreibt, wir die Ersten wären, welche dessen Anwendung perhorresciren würden. Ja wir würden entschieden verlangen, dass die Anwendung einer derartigen nutzlosen, aber gefährlichen Giftbrühe sofort polizeilich zu verbieten sei!

Wir selbst müssten uns die schwersten Gewissensbisse machen, wenn wir uns sagen müssten, dass wir die Schuld an den namenlosen Leiden tragen, welche Herr Prof. Bruns seinen Patienten durch die Serumanwendung verursacht hat.

Aber die von Bruns mitgetheilten Krankengeschichten geben sowohl den Schlüssel zur Erklärung der Erfolglosigkeit seiner Bemühungen, als auch einen klaren Aufschluss über die Ursache der von ihm beobachteten und von ihm verschuldeten, ungünstigen Nebenerscheinungen.

Herr Prof. Bruns ist vollkommen im Recht, wenn er behauptet, dass die von ihm beobachteten, höchst bedenklichen Nebenerscheinungen wenigstens zum Theil auf einen nicht sterilen Zustand des von ihm benützten Serums zurückzuführen sind. Die Infection des Serums muss aber durch Bruns selbst oder einen seiner Assistenten erfolgt sein. Das Blutserum unserer Schafe wird nämlich nicht nur durch controllirte und sterilisirte Chamberland-Filter filtrirt, sondern auch durch Ausaat von  $\frac{1}{4}$ ,  $\frac{1}{2}$  und 1 cem in Bouillonproben auf Sterilität geprüft, und wir haben bis jetzt nur solche Proben, welche diese Prüfung auf Sterilität bestanden haben, an andere abgegeben.

Herr Prof. Bruns hat von uns stets vollkommen klar filtrirtes, glanzhelles, bakterienfreies Serum erhalten. Wenn bei einigen Proben nachträglich, wie Bruns erwähnt, ein flockiger Niederschlag eingetreten ist, so konnte dies nur durch unzureichende Aufbewahrung und Infection verursacht sein.

Nachdem das Serum auf Sterilität geprüft ist, wird dasselbe noch mit sterilisirten Pipetten in die sterilisirten Fläschchen übertragen, und dabei kann es allerdings vorkommen, dass in eine Probe von mehreren Hundert einmal ein Luftkeim gelangt. Dies macht sich aber bald durch eine augenfällige Veränderung des Serums (Trübung, Bodensatz oder Hautbildung und dergl.) bemerklich, und solches Serum darf natürlich nicht verwendet werden. Hierher gehört der von Dr. Isidor Freymuth in dieser Wochenschrift No. 24 beschriebene Fall, bei welchem sich eine Serumprobe nach fünfmonatlichem Stehen angeblich als infectirt erwiesen hat. Das Krebsserum, welchem bisher keine Desinfectionsmittel zugesetzt waren, ist nicht dazu bestimmt, Monate hindurch aufbewahrt zu werden.

Das Blutserum stellt eine für die Entwicklung von Mikroorganismen geeignete Nährlösung dar, und es müssen bei der Entnahme von Serum aus den Fläschchen die gleichen Vorsichtsmaassregeln eingehalten werden, wie dies bei bacteriologischen Arbeiten (z. B. Uebertragung von Reinculturen auf frische Nährsubstrate u. s. w.) nöthig ist. Vor dem Oeffnen des Serumfläschchens muss der Verschlussstöpsel flambirt und müssen etwa daran haftende Keime zerstört werden. Geschieht dies nicht, dann können schon beim Oeffnen des Stöpsels keimbeladene Stäubchen in das Serum fallen, und die bacteriologische Untersuchung kann in diesem Falle das Vorhandensein von Bakterien ergeben, obgleich das Serum thatsächlich steril war. Die zur Entnahme des Serums bestimmte Hohladel nebst Spritze muss durch Kochen in Wasser sterilisirt sein. (Die Spritze selbst soll nicht in das Serum getaucht werden, weil sonst zu leicht von der Hand aus eine Infection erfolgt.) Das Serumfläschchen muss beim Oeffnen schräg gehalten werden, damit keine Keime aus der Luft in dasselbe fallen können, und der Stöpsel muss vor dem Verschliessen des einmal geöffneten Fläschchens gut flambirt werden.

Diese Vorsichtsmaassregeln werden dem Praktiker pedantisch erscheinen, aber sie sind nach der bacteriologischen Erfahrung nöthig.

Es ist uns unerklärlich, wie Bruns es wagen konnte, Serum, welches eine flockige Trübung zeigte, den Kranken zu injiciren, zumal wir ihn eindringlich darauf aufmerksam gemacht hatten, dass nur vollkommen klares, glanzhelles Serum, welches weder eine Trübung, noch einen Niederschlag und dergl. erkennen lasse, eingespritzt werden dürfe.

Da wir selber von den gleichen Serumsorten, welche Herrn Prof. Bruns zugegangen waren, noch viel grössere Mengen bei unseren Kranken verwendeten, aber keine einzige der von Bruns erwähnten bedenklichen Nebenerscheinungen beobachteten, so können dieselben bei den Tübinger Kranken nur durch die Verwendung infectirten Serums erklärt werden. Namentlich die Kopfschmerzen, die mehr als acht Tage anhaltenden Schmerzen in allen Muskeln und Gelenken, das achttägige hohe Fieber von  $40,4^{\circ}\text{C}$  u. s. w. können

nur durch die Einspritzung infectirten und verdorbenen Serums erklärt werden. Ausserdem ist aber durch Bruns unzweifelhaft noch ein zweiter Fehler öfters gemacht worden, der allerdings bedrohliche Erscheinungen verursachen kann, nämlich die Injection von Serum in die Blutgefässe, anstatt in das parenchymatöse Gewebe. Nur durch die fehlerhafte Injection, d. h. die Einspritzung in Blutgefässe, können die unmittelbar nach der Injection von Bruns bei Fall 4 beobachteten „bedrohlichen Erscheinungen“: „schwere Athemnoth, dunkle Cyanose des Gesichts, schwache, unregelmässige und sehr frequente Herzaction“ erklärt werden. Das Gleiche gilt für Fall 5 und 6, bei denen „alsbald“ nach der Injection von nur 1—2 resp. 2—3 cem Serum Anfälle von Dyspnoe mit röchelndem Athem, Cyanose des Gesichts, ausserordentliche Beschleunigung des Pulses und Erbrechen“ auftraten. Dass die einzige Ursache dieser Erscheinungen die direkte Einführung von Serum in den Blutkreislauf ist, geht aus dem sofortigen Auftreten derselben bestimmt hervor. Derartige ist uns bei unseren vielen Kranken niemals vorgekommen. Dagegen berichtet uns ein Arzt, Dr. Bauer, dass er einmal bei der Behandlung eines inoperablen Sarkomfalles, wegen einer Verletzung der Hand, die Injection des Serums einem Studenten der Medicin überlassen musste, welcher dieselbe vor seinen Augen ausführte. Der Kranke hatte schon öfters 8 und 12 cem Serum ohne nennenswerthe Beschwerden ertragen. Diesmal aber trat nach der Injection von nur 4 cem Serum etwas Blut aus der im Tumor steckenden Hohladel, und schon nach ein bis zwei Minuten stellte sich Dyspnoe, starke Cyanose des Gesichts und Pulsbeschleunigung ein, also dieselben Erscheinungen, welche Bruns so häufig begegneten. Die Ursache war, wie uns der Arzt selbst schrieb, die Injection in Blutgefässe, denn der Kranke hatte ja viel grössere Mengen des gleichen Serums bei subcutaner Injection sehr gut ertragen und ertrug sie auch in der Folge vortrefflich. Diese ungünstigen Zufälle, welche übrigens nach fünf bis zehn Minuten vorübergehen, treten bekanntlich bei der direkten Injection einer jeden Flüssigkeit ins Blut auf, und sie lassen sich leicht und sicher vermeiden.

Zu diesem Zwecke sticht man die mit Serum gefüllte Hohladel in den Tumor ein und überzeugt sich, ob kein Blut in derselben sichtbar wird; alsdann injicirt man zunächst nur circa  $\frac{1}{4}$  cem Serum und sieht zu, ob klares Serum ohne Blutbeimischung ausfließt, worauf man den ganzen Inhalt der Spritze einspritzt. Es ist gut, grosse Spritzen von 5—10 cem zu verwenden, um das häufige Abnehmen und Füllen derselben zu vermeiden.

Um nicht missverstanden zu werden, heben wir hervor, dass wir Herrn Prof. Bruns keinen Vorwurf daraus machen, dass es in seiner Studienzeit noch keine bacteriologische Schule gab. Wer mit reinem Heilserum „Heilversuche“ machen will, muss aber bacteriologische Schulung besitzen. Da dies leider bei vielen praktischen Aerzten nicht der Fall ist, so werden wir von nun ab, um ähnliche „bedrohliche Erscheinungen“, wie sie Prof. Bruns beobachtete, bei den armen Kranken zu verhüten, dem Serum die notwendige Menge Carbonsäure zusetzen, wie dies von Behring in richtiger Würdigung der leider noch bestehenden Verhältnisse von vornherein geschehen ist. Wir selbst werden bei unseren Patienten in München vor wie nach carbonsäurefreies Heilserum verwenden.

Wir geben zu, dass es einem jeden einmal passiren kann, dass er anstatt unter die Haut, in eine Vene injicirt. Wenn dies aber so häufig und bei ein und demselben Fall mehrmals nach einander geschieht, so ist klar, dass von einer solchen „Behandlung“ kein Erfolg zu erwarten ist, besonders dann, wenn, wie dies Herrn Prof. Bruns gleichfalls öfters passirte, die Serumbehandlung infolge des Mangels an Serum gerade dann unterbrochen wird, „wenn Reaction einzutreten beginnt und Wirkung in Aussicht steht“. Diese wichtige Thatsache, von welcher uns Herr Prof. Bruns brieflich Mittheilung machte, lässt derselbe in seiner Abhandlung charakteristischer Weise gleichfalls unerwähnt.

Wenn Herr Prof. Bruns seine Abhandlung in der Befürchtung geschrieben hat, es könnte durch die Serumbehandlung die rechtzeitige Operation maligner Tumoren unterlassen werden, so müssen wir dieselbe als ganz unbegründet bezeichnen. Wir schätzen den Werth der frühzeitigen und ausgiebigen Operation so hoch, dass wir die Ausführung in keinem Falle auch nur um einen Tag verzögern, sondern nach Gelegenheit selbst veranlassen werden. Wir rathen jedoch andererseits, in allen Fällen, bei welchen die sofortige Operation nicht dringend nöthig erscheint, eine Vor- und Nachbehandlung mit Serum vorzunehmen, um die nach Operationen so häufig auftretenden Recidive zu verhüten.

Zum Schluss fassen wir nochmals die einzelnen Punkte zusammen, welche geeignet sind, die Objectivität und Beweiskraft der von Bruns über Krebsbehandlung mit Erysipelserum gemachten Mittheilungen in Frage zu stellen und die vollständige Werthlosigkeit derselben darzuthun:

1. Herr Prof. Bruns verschweigt in seiner Mittheilung über seine Versuche mit Krebsserum, dass er bei einem Fall von Brustkrebs einen „entschiedenen“ Rückgang der Geschwulst beobachtet, sowie dass er das Serum „D“ als wirksam befunden hat.

2. Herr Prof. Bruns unterlässt es mitzutheilen, dass er zu viel Fälle mit zu wenig Serum behandelt hat, so dass ihm (wie er uns selbst schrieb) „das Serum gerade dann ausging, wenn Reaction eintrat und Wirkung in Aussicht stand“.

3. Herr Prof. Bruns verschweigt, dass es sich bei seinen Untersuchungen um Vorversuche und lediglich um die Entscheidung der Frage gehandelt hat, welche von den verschiedenen Herstellungsmethoden des Serums die beste ist und welche werthlos sind.

4. Herr Prof. Bruns hat unzweifelhaft in einigen Fällen inficirtes, verdorbenes Serum angewendet.

5. Herr Prof. Bruns hat das Serum sehr oft in Blutgefäße, anstatt in das Gewebe der malignen Tumoren injicirt, wodurch nicht nur ein Heilungsvorgang unmöglich gemacht, sondern auch der Zustand der Kranken verschlimmert werden musste.

Im Hinblick auf diese Thatsachen bleibt es den Lesern überlassen zu entscheiden, ob Herr Prof. Bruns seinen Bericht wirklich sine ira abgefasst hat oder ob hierbei Interessen im Spiele waren, die besser unerörtert bleiben.

Wir bedauern, dass das Vorgehen des Herrn Prof. Bruns unserer guten Sache ungemein viel schaden wird. Wir begnügen uns aber mit der obigen Richtigstellung seiner Behauptungen; denn „wenn die Wahrheit aus dem Thatbestande der Dinge spricht, braucht man nicht ihr mit Worten gleich zu Hülfe zu kommen: die Zeit wird ihr zu tausend Zungen verhelfen.“