

II.

Die interne Behandlung des Krebses mit Antituman (chondroitinschwefelsaurem Natrium).

Von

Prof. Dr. R. Oestreich,
Prosektor des Königin Augusta-Hospitals in Berlin.

Die jüngst erschienene Arbeit Blumenthals („Innere Behandlung und Fürsorge bei Krebskranken“. Vortrag, gehalten am 28. Mai 1910. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 10. Heft 1) enthält eine kritische Uebersicht über sämtliche neueren Methoden interner Behandlung der Krebskrankheit des Menschen. Nachdem ich vor kurzem über einen neuen Versuch dieser Art in einer kleineren Mitteilung („Ein neuer Versuch der Behandlung des Krebses“. Berliner klinische Wochenschrift. 1910. Nr. 37. 12. Sept.) berichtet habe, halte ich es nunmehr für nötig, ausführlicher darzulegen, welche Gründe mich dazu geführt haben und wie das Verhalten einzelner Fälle sich unter dieser Behandlung gestaltet hat; zugleich wird es erforderlich sein, einige allgemeine Gesichtspunkte zu berühren.

Wenn im Folgenden von Krebs gesprochen wird, so ist nur der echte (Epithel-) Krebs damit gemeint; andere bösartige Geschwülste (z. B. Sarkome), ferner sog. Endothelkrebse u. ä. kommen nicht in Betracht.

Ich darf wohl noch einmal darauf hinweisen, dass das Prinzip dieser neuen Behandlungsmethode aus einzelnen Tatsachen, welche sich durch die Sektion der an Krebs Verstorbenen feststellen lassen, abgeleitet ist, und muss daher zunächst auf diese anatomischen Befunde eingehen.

Der pathologisch-anatomische Zustand der an Krebs gestorbenen Menschen erweist sich bei der Leichenöffnung, wie bekannt, zwar als ein sehr verschiedenartiger: die Art der Primärgeschwulst, die Metastasenbildung, die Beschaffenheit der von Krebs nicht befallenen Organe und Gewebe (Herz, Milz, Haut, Muskulatur u. a. m.) wechseln vielfach. Jedoch kehren einzelne Tatsachen zu oft wieder, als dass es sich um reine Zufälligkeiten handeln könnte: ich verweise z. B. auf die sehr häufige metastatische Erkrankung der Leber. Es ist wohl nicht zweifelhaft, dass bei vorgeschrittenem Krebs Krebszellen mit dem Blut zu allen Stellen des Körpers

gelangen (vergl. die nicht seltenen zahlreichen Knochenmetastasen); wenn daher ein Organ, die Leber, eine derartige auffallende Disposition für die Entstehung metastatischer Knoten besitzt, kann nicht allein der anatomische Bau und die Anordnung des Kreislaufs eine genügende Erklärung für diese Erscheinung liefern, es müssen auch chemische Momente die Ansiedlung und Entwicklung der eingeführten Zellen begünstigen. Ausserdem ist der Umstand bemerkenswert, dass der Transport in dem Blute die Krebszellen nicht schädigt, und weist mit Notwendigkeit auf chemische Vorgänge hin. Die Fähigkeit der Krebszellen, in fremde Gewebe einzudringen und sie zu zerstören, kann gleichfalls nicht durch die Mechanik allein erklärt werden, hierzu bedarf es der Annahme chemischer, fermentativer Prozesse. Wie zäh die Krebszellen am fremden Ort, fern von ihrer Ursprungsstätte, ihre chemische Eigenart, z. B. die der Sekretion, festhalten, ist bekannt. Wo daher trotz der überall möglichen Invasion der Krebszellen Verschiedenheiten, Besonderheiten festzustellen sind, dürften neben den mechanischen Verhältnissen der Verschleppung chemische Zustände der betroffenen Gewebe zu berücksichtigen sein.

Es muss an dieser Stelle auch auf die Krebskachexie hingewiesen werden, welche einer Giftwirkung, also ebenfalls chemischen Produkten der Krebszellen, ihren Ursprung verdankt.

Ich verweise besonders auf die Arbeiten Neubergs, vor allem auf „Chemische Pathologie der Krebse und Dyskrasie“. Vortrag, gehalten am 24. Mai 1910. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 10. Heft 1.

Im Folgenden möchte ich noch auf einige Tatsachen aufmerksam machen, deren Deutung nur auf chemischem Wege möglich sein dürfte.

Bekanntlich färbt der Ikterus nicht alle Gewebe des Körpers gleichmässig, es bestehen vielmehr auffallende Unterschiede; einzelne Teile, z. B. die weisse Substanz des Gehirns, werden gar nicht gelb, andere Teile dagegen, Leber, Nieren, Haut, nehmen die Farbe sehr an. Bei ikterischen Krebskranken wird das Krebsgewebe bedeutend weniger gefärbt als das umgebende Organewebe. Dafür müssen chemische Gründe massgebend sein.

Dass die Milz ausserordentlich selten an metastatischem Krebs erkrankt, kann nicht in mangelnder Zufuhr von Krebszellen begründet sein; hier muss der Boden für eine weitere Entwicklung eingeschleppter Zellen vermöge seiner chemischen Beschaffenheit ungeeignet sein. Auch die Gehirns substanz muss ungünstige chemische Bedingungen für dorthin verschlagene Krebszellen bieten. Die ungemein seltene Krebsmetastase in der Herzmuskulatur kann nicht dem Fehlen von Krebszellen zugeschrieben werden, im Blute befindliche Krebszellen gelangen gewiss in die Herzmuskulatur, entwickeln sich jedoch dort nicht leicht weiter.

Derjenige Magenkrebs, welcher vom Pylorus seinen Ausgang nimmt, breitet sich oft genug weit in den Magen hinein aus, geht aber sehr selten

über den Pylorusring hinweg ins Duodenum über; es dürfte schwer sein, diese Beobachtung auf mechanischem Wege zu erklären. Dass der eigentliche Fundus des Magens bedeutend weniger zu krebsiger Erkrankung neigt als die übrigen Teile des Magens, ist bekannt und kann wohl nur auf chemische Verschiedenheiten bezogen werden.

Der Oesophaguskrebs verschont fast immer die ihm unmittelbar anliegende Aortenwand, während er in der Regel in die benachbarte Lunge hineinwächst. Innerhalb krebsiger Lymphdrüsenpakete der Achselhöhle, der Inguinalgegend, des Retroperitonealgebietes bleibt die Arterienwand unverändert.

Der im Innern des Kehlkopfes beginnende Krebs durchwächst den Knorpel nicht; Rippenknorpel und Intervertebralknorpel besitzen dem andringenden Krebs gegenüber eine auffallende Widerstandsfähigkeit.

Die genannten Beispiele mögen genügen; alle diese Beobachtungen weisen nach meiner Meinung darauf hin, dass einzelne Gewebe vermöge ihrer chemischen Zusammensetzung für eine Ansiedlung und weitere Vermehrung dorthin gebrachter Krebszellen keinen günstigen Boden abgeben, die in diesen Geweben enthaltenen Stoffe müssen der Entwicklung der Krebszellen und den von ihnen produzierten Giften entgegenwirken; denn es muss als sicher gelten, dass lebenskräftige und entwicklungsfähige Krebszellen mit dem Blute überall hinkommen können.

Aus diesen Erwägungen heraus entstand nun der Plan eines neuen Verfahrens der Behandlung, der Bekämpfung des Krebses, indem jene natürliche Immunität einiger Gewebe ausgenutzt werden sollte. Mancherlei Möglichkeiten boten sich dem Versuch dar: das sehr ausgeprägte refraktäre Verhalten des Knorpels und der Arterienwand veranlasste mich zunächst, die darin enthaltenen Substanzen in Frage zu ziehen. Aus diesen wählte ich die Chondroitinschwefelsäure, weil sie ein charakteristischer Bestandteil der Arterienwand und des Knorpels ist; ich erinnerte mich dabei, dass bei Krebskranken relativ selten Amyloid auftritt, dessen eine Komponente, wie ja bekannt, die Chondroitinschwefelsäure ist. Ich beschloss, dem krebsskranken Körper chondroitinschwefelsaures Natrium (Antituman-Riedel) zuzuführen, damit das Blut und die Säfte und somit alle Gewebe durch ihren Gehalt an Chondroitinschwefelsäure vielleicht in den Stand gesetzt würden, gleich wie der Knorpel und die Arterienwand, die Entwicklung des Krebses zu hemmen. Es handelte sich nur um einen Versuch, und die Erfahrung musste lehren, ob die besprochene Voraussetzung zutraf. Daher ging ich nicht etwa darauf aus, eine Heilwirkung zu erzielen; es sollte allein festgestellt werden, ob durch die Behandlung mit Chondroitinschwefelsäure (Antituman) irgend eine Art Einwirkung auf den krebsskranken Körper oder auf die Krebsgeschwulst ausgeübt wird.

Für die anzustellenden Versuche konnte nur der Mensch in Frage kommen, denn alles vorher Besprochene bezieht sich allein auf den Menschen. Tierversuche, sei es mit positivem, sei es mit negativem Ergebnis, hätten angesichts der Verschiedenheit des menschlichen und des tierischen Krebses keinerlei sichere Folgerung auf den Menschen zugelassen; unbedingt musste eine Probe am Menschen selbst gemacht werden. Dies konnte unbedenklich geschehen, da die Substanz in geeigneter Dosierung ungefährlich ist; ich darf gleich hinzufügen, dass dies durch die Erfahrung auch fernerhin bestätigt worden ist. Wie aus dem Folgenden ersichtlich werden wird, vermag das von mir empfohlene Präparat (Antituman) ohne Zweifel eine Wirkung auf die Krebsgeschwulst selbst als auch auf den krebskranken Körper auszuüben. Bevor ich die diesbezüglichen Beobachtungen genauer bespreche, muss ich kurz auf die Chondroitinschwefelsäure eingehen.

Die **Chondroitinschwefelsäure** ist zuerst aus dem Knorpel durch Mörner¹⁾ isoliert, damals noch als Chondroitsäure bezeichnet und als gepaarte Schwefelsäure erkannt worden. Schmiedeberg²⁾ erforschte die Konstitution dieser Säure, gab ihr erst den Namen „Chondroitinschwefelsäure“ und teilte eine Methode mit, um sie aus der knorpeligen Nasenscheidewand des Schweines rein darzustellen. Mörner³⁾ untersuchte viele Teile auf ihren Gehalt an Chondroitinschwefelsäure, fand sie in allen Knorpelarten (auch in Knorpelgeschwülsten) und in der Arterienwand, jedoch nicht im Blute, nicht in der Milz und Leber, nicht im Knochen; in der Niere und im Harn⁴⁾ wies er Chondroitinschwefelsäure nach. Neue und wichtige Ausblicke schienen sich zu eröffnen, als Oddi⁵⁾ die Chondroitinschwefelsäure in der Amyloidleber und somit als einen Bestandteil, eine Komponente des Amyloids nachwies; dieser Befund wurde durch Krawkow⁶⁾ bestätigt. Oddi gewann durch eine verbesserte Methodik grössere Mengen reiner Chondroitinschwefelsäure (er erhielt aus dem Nasenknorpel von 800 Schweinen etwa 300 g chondroitinschwefelsaures Natrium) und ging nun daran, zu versuchen, ob etwa durch Zufuhr von Chondroitinschwefel-

1) Mörner, Chemische Studien über den Trachealknorpel. Skandinav. Archiv f. Physiol. 1889. Bd. 1. S. 210.

2) Schmiedeberg, Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Archiv f. experim. Pathol. 1891. Bd. 28. S. 354.

3) Mörner, Einige Beobachtungen über die Verbreitung der Chondroitinschwefelsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1894. Bd. 20. S. 357.

4) Mörner, Untersuchungen über die Proteinstoffe und die eiweissfällenden Substanzen des normalen Menschenharns. Skandinav. Archiv f. Physiol. 1895. Bd. 6. S. 332.

5) Oddi, Archiv f. exp. Pathol. 1894. Bd. 33. S. 376.

6) Krawkow, Archiv f. experim. Pathol. 1897. Bd. 40. S. 185.

säure Amyloid künstlich hervorgebracht werden könne. Diese Versuche schlugen ebenso wie die gleichen späteren Kettners¹⁾ gänzlich fehl, lieferten aber vorzügliche Grundlagen, um zu beurteilen, wie die Einbringung der Chondroitinschwefelsäure in den Körper wirkt und welche Dosierung gewählt werden muss. Oddi experimentierte am Kaninchen und am Hund, chondroitinschwefelsaures Natrium wurde teils verfüttert, teils intravenös injiziert. An der Injektionsstelle bestand keine Neigung zu Eiterung; für Kaninchen erwies sich eine Dosis von 3 g und darüber als gefährlich und geeignet, den Tod herbeizuführen, 3 g intravenös gegeben, jeden 2. Tag wiederholt, töteten nach der 5. Injektion, 4 g, ebenso gegeben, töteten bereits nach der 2. Injektion. Ein Hund von 7 kg erhielt 47 Tage lang täglich 3 g Chondroitinschwefelsäure in Wasser aufgelöst mit der Schlundsonde in den Magen; ausser einer geringen Wirkung auf den Darm wurde nichts Besonderes beobachtet, Oddi fand reichliche Mengen Chondroitinschwefelsäure im Harn, auch in der Leber, in den Muskeln, in den Nieren und im Kot; die Chondroitinschwefelsäure gelangt demnach mit dem Blute zu den verschiedenen Organen und wird durch den Harn und den Kot wieder ausgeschieden. Kettner arbeitete, wie schon erwähnt, in der gleichen Richtung, seine Fütterungsversuche an Kaninchen erstreckten sich über eine längere Zeit (bis zu einem Monat); die einzelnen Kaninchen erhielten täglich bis zu 5 g, in einem Monat bis zu 150 g. Der Darm blieb unverändert, Amyloid entstand nirgends. Aus Gründen, welche in der Arbeit Kettners nachzulesen sind, wurde den Tieren zugleich Salzsäure gegeben. Alle diese Versuchstiere magerten ab, schliesslich starben sie sämtlich, selbst diejenigen, welche nur Salzsäure und keine Chondroitinschwefelsäure bekommen hatten, an sogen. Säurevergiftung. Nach Kettners Ansicht wird die Chondroitinschwefelsäure weder durch den Magensaft noch durch den Pankreassaft erheblich zerlegt.

Als Neuberg auf der 7. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft (Berlin 1904) sein umfassendes Referat über Amyloid erstattete, gab er eine Uebersicht über die Chemie des Amyloids, besprach zugleich die Chondroitinschwefelsäure (cf. Ss. 20, 21, 22, 26) und wies darauf hin, dass Amyloid durch Einführung von Chondroitinschwefelsäure nicht erzeugt werden kann. Danach besteht also keine Gefahr, dass therapeutisch dem Körper einverleibte Chondroitinschwefelsäure etwa eine amyloide Erkrankung hervorbringen könne. Nach Pons²⁾ beträgt die tägliche (24stündige) Ausscheidung der Chondroitinschwefelsäure im Harn des gesunden Menschen 0,08—0,09 g; er bezeichnet

1) Kettner, Archiv f. experim. Pathol. 1902. Bd. 47. S. 178.

2) Pons, Quantitative Untersuchung über die Ausscheidung der Chondroitinschwefelsäure. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 1907. Bd. 9. S. 393.

die Chondroitinschwefelsäure als ein Produkt des intermediären Stoffwechsels, als ein Abfallsprodukt. Intravenös injizierte Chondroitinschwefelsäure wird zum Teil durch den Harn ausgeschieden; sie wird zunächst vom Blute aus über die gesamten Organe verteilt, dann allmählich vom Blute durch den Harn ausgeschieden. Diese Ausscheidung findet in abnehmendem Maasse noch Tage und Wochen nachher statt. Verfütterte Chondroitinschwefelsäure wird z. T. durch den Harn, z. T. durch den Kot aus dem Körper entfernt. Kaninchen, denen Pons 1 und 3 g Chondroitinschwefelsäure injizierte, vertrugen dies ohne jeden Nachteil.

Aus den mitgeteilten Angaben ist ersichtlich, dass Chondroitinschwefelsäure im gesunden Körper (Knorpel, Arterienwand, Harn) enthalten ist; künstliche Zufuhr in geeigneter Dosierung ist ungefährlich und bringt die Chondroitinschwefelsäure mit dem Blute zu allen Organen und Geweben. Es wird dadurch eine Bedingung erfüllt, welche für meine Versuche unerlässlich ist. Eine etwa gefährlich werdende Aufspeicherung der eingebrachten Chondroitinschwefelsäure ist nicht zu fürchten, weil eine dauernde Ausscheidung der Substanz erfolgt. Ich habe für meine Versuche die subkutane Injektion gewählt; längere Zeit (einen Monat und darüber) wird dem Körper täglich Chondroitinschwefelsäure einverleibt, auf diese Weise gelingt es, den etwa schon bestehenden Gehalt einzelner Teile an Chondroitinschwefelsäure zu steigern und dorthin, wo sie gar nicht vorhanden ist, etwas davon zu bringen. Nach Schluss der Injektionsbehandlung dauert die Wirkung noch an, wie aus der vorher erwähnten nachträglichen Ausscheidung erkennbar ist.

Was nun die Dosierung betrifft, so waren folgende Erwägungen massgebend. Zur Entscheidung wurde verwertet:

a) der Gehalt des Knorpels und der Arterienwand an Chondroitinschwefelsäure,

b) die Tierversuche (Oddi, Kettner, Pons),

c) der Gehalt des normalen Harns an Chondroitinschwefelsäure.

a) Wie vorhin mitgeteilt, lassen sich aus 800 Nasenknorpeln des Schweins etwa 300 g chondroitinschwefelsaures Natrium gewinnen. Jeder einzelne Knorpel wiegt 10—20 g, im Mittel 15 g, 800 Knorpel also 12000 g. Aus 12000 g Knorpel wurden 300 g chondroitinschwefelsaures Natrium hergestellt, aus 120 g 3 g. Der Knorpel enthält demnach ungefähr 2—3 pCt. Chondroitinschwefelsäure. Da es nun allein darauf ankam, den Gehalt der Gewebe, des Blutes an Chondroitinschwefelsäure ein wenig zu steigern, da ferner Zellen bereits auf eine äusserst geringfügige Aenderung der umgebenden Flüssigkeit reagieren, wurde die Dosis zunächst auf 0,1 g täglich festgesetzt.

b) Die schon besprochenen Tierversuche (Oddi, Kettner, Pons) liessen einen Einwand gegen die derart bemessene Dosis nicht erkennen.

c) Die tägliche Ausscheidungsgrösse im Harn beträgt nicht ganz 0,1 g, so dass auch hieraus ein Bedenken gegen die von mir vorgeschlagene Dosierung nicht abgeleitet werden konnte.

Es ist leicht möglich und wahrscheinlich, dass diese Dosis um ein Beträchtliches gesteigert werden kann und alsdann intensivere Einwirkungen bemerkbar werden, als ich sie im Folgenden schildern werde.

Das nach Schmiedeberg und Oddi hergestellte chondroitinschwefelsaure Natrium ist ein weisses Pulver; 5 g wurden in 200 Aq. destill. aufgelöst und zur Injektion 4 ccm der Lösung (= 0,1 g chondroitinschwefelsaures Natrium) genommen. Die zur Verwendung kommende Lösung wird im Wasserbade sterilisiert. Zum Vergleich und zur genaueren Erforschung wurden einige Male auch nicht sterilisierte Lösungen verwendet. Die Wirkung war die gleiche und die Injektionsstellen blieben durchaus frei von Eiterung. Trotzdem möchte ich empfehlen, stets nur sterilisierte Lösungen zu gebrauchen.

Aus der vorher gegebenen Begründung dieser Antitumantherapie ergibt sich, dass es unnötig ist, in die Geschwulst selbst oder in ihre Nähe einzuspritzen, die subkutane Injektion erfüllt an jeder Stelle des Körpers (Oberschenkel, Bauch, Brust) den gewünschten Zweck, am besten geeignet sind diejenigen Orte, welche recht grosse Falten erheben lassen. Es sei hier noch einmal hervorgehoben, dass ebenso wie bei den Tierversuchen in keinem einzigen Falle Infektion oder Eiterung der Einstichstelle eingetreten ist. Ueber eigenartige Reaktionserscheinungen an der Applikationsstelle wird später berichtet, ich komme dann auf die Frage der Schmerzhaftigkeit wieder zurück. Damit die Injektion nicht unnötig Schmerzen bereite, wurde 0,5 g β -Eukain der angegebenen Lösung hinzugefügt; um dem Eindruck zu begegnen, es könne vielleicht ein Teil der Wirkung dem Eukain zufallen, sei ausdrücklich betont, dass Lösungen ohne Eukain-Zusatz die gleiche Wirkung gezeigt haben.

Im Beginn wurde täglich erst einmal, dann zweimal 0,1 g injiziert und die Dosis noch weiter, bis auf das Doppelte gesteigert. Wie weit man mit der Erhöhung der Einzeldosis gehen kann, ist noch nicht sicher; ich möchte jedenfalls zur Vorsicht raten, weil in einzelnen Fällen ein offenbar gesteigerter Zerfall der Neubildung eintrat und daher schwer zu übersehende Folgen sich anschliessen können.

Die mit Antituman behandelten Fälle waren sämtlich inoperabel und galten als gänzlich verloren. Die folgende Mitteilung der erzielten Ergebnisse soll vor allem zunächst den Beweis erbringen, dass das chondroitinschwefelsaure Natrium (Antituman) tatsächlich überhaupt auf den Krebs selbst und den krebskranken Körper einwirkt.

Als mit den Versuchen angefangen wurde, war mein Standpunkt nicht etwa optimistisch, sondern im Gegenteil skeptisch und völlig negativ; erst durch zwingende Beweisgründe wurde ich genötigt, diesen einmal eingenommenen Standpunkt aufzugeben. Es handelte sich zuerst allein um objektive, wissenschaftliche Prüfung der Wirkung des Antitumans überhaupt, von einer Heilung konnte bei der Art der Fälle zuerst nicht die Rede sein. Wie aus der weiteren Darlegung ersichtlich, lässt sich aber aus der ermittelten Wirkung des Antituman die Hoffnung ableiten, dass ein therapeutischer Einfluss erreicht werden kann.

Die ersten Einspritzungen dienten eigentlich mehr der Erprobung der Dosis und vor allem der Feststellung, dass der kranke Körper durch das Präparat keinerlei Schaden erleidet. Ich erachte es daher für zwecklos, einfach die Zahl der Gespritzten zusammenzustellen. Ferner sind verschiedene Fälle insofern für die wissenschaftliche Beurteilung unvollständig, unzureichend beobachtet, weil sie das Krankenhaus auf ihren Wunsch verliessen und dadurch der weiteren Prüfung entzogen wurden. Gerade diese Fälle gingen gewöhnlich „gebessert“ heraus und würden eine ev. Statistik zu einer recht günstigen gestalten; auch aus diesem Grunde lege ich keinen Wert auf einfache, nicht näher erläuterte Zahlenangaben. Viel besser und objektiver erscheint es mir, aus einzelnen, kritisch besprochenen, mitzuteilenden Fällen die entsprechenden Folgerungen abzuleiten.

Die ausserordentliche Verschiedenheit des klinischen Verlaufs der Krebskrankheit ist bekannt; es ist absolut nicht vorauszusehen, wie es gehen wird, und daher sehr schwer zu beurteilen, ob ein Mittel gewirkt hat. Das Einzige, was sicher feststeht, falls operative Behandlung versagt, ist der schliessliche tödliche Ausgang; wann dieser eintritt, ist nicht vorherzusagen. Die Verschiedenheit der einzelnen Krebsformen lässt ein gleichmässiges Ergebnis irgendwelcher therapeutischer Versuche nicht erwarten.

Zur Nachprüfung rate ich ausser Antituman kein anderes Medikament (z. B. nicht Salzsäure bei Magenkrebs) zu geben, eine etwa vorgenommene Operation, z. B. die Anlegung einer Gastroenterostomie, stört insofern, als sie an sich, wie bekannt, einen günstigen Einfluss auf den Verlauf herbeiführen kann.

Ausser den zu besprechenden, von mir als reaktive Vorgänge bezeichneten Erscheinungen sind schädliche Wirkungen des Antituman nicht ermittelt worden. Magen, Darm, Harn, Blut boten während und nach der Behandlung nichts Besonderes dar. Da nach den vorher besprochenen Versuchen die Ausscheidung der Substanz mit dem Harn geschieht, sei jedenfalls bei kranken Nieren besondere Vorsicht empfohlen.

Gleich den Ergebnissen der Tierversuche wurde beim Menschen in keinem Falle Amyloid festgestellt; die Mitteilungen Oddis und Kettners treffen daher auf den Menschen zu. Insofern liefern die Versuche mit

Antituman eine wichtige Ergänzung zur Pathogenese des menschlichen Amyloids.

Die im Folgenden geschilderten Erscheinungen sind tatsächlich aufgetreten; dass sie immer auftreten müssen, kann ich nicht sagen.

Die im Verlaufe der Antituman-Behandlung auftretenden **Veränderungen des Allgemeinzustandes** beziehen sich auf die Temperatur, die Herz-tätigkeit und den Puls und das Körpergewicht, treten nicht sofort am ersten Tage, gewöhnlich jedoch im Laufe der ersten Woche auf.

Die Temperatur steigt von 38,0—39,0°, um dann wieder zu sinken; welche Ursache dieser Temperatursteigerung zu Grunde liegt, vermag ich nicht sicher anzugeben.¹⁾ Die Pulsbeschleunigung verhält sich der Temperatur entsprechend. In einigen Fällen schwerer allgemeiner Carcinose wurde eine auffallende Steigerung der Pulsfrequenz selbst ohne Temperaturerhöhung als eine Folge der Injektionen beobachtet.

Sobald nach einer vermeintlichen Totalexstirpation irgend eines Krebses nun auf Antituman-Behandlung Pulssteigerung ohne Temperaturerhöhung eintrat, war dies jedesmal, wie sich später herausstellte, ein Zeichen dafür, dass doch bereits innere Metastasen vorlagen.

Fall 1. Frau L., 48 Jahre alt (Abteilung des Geheimrat Prof. Dr. Ewald.) Aufgenommen 19. März 1910, gestorben 18. November 1910. Gespritzt vom 29. März bis 20. April 1910.

Anamnese: Patientin gebar 3mal, die Kinder starben sehr früh. Bis Weihnachten 1909 fühlte sie sich stets wohl. Um diese Zeit traten Magenbeschwerden auf, die sich in heftigem Schmerzgefühl nach dem Essen und in plötzlichem Erbrechen äusserten. Kein Blut erbrochen. Seit Weihnachten nahm das Körpergewicht der Patientin ständig ab, der Appetit verschlechterte sich. Ende Februar begab sie sich in ärztliche Behandlung.

Status: Patientin von blassem Aussehen, etwas verfallen, sichtbare Schleimhäute sehr blass. Zunge stark belegt. Ernährungszustand bedeutend reduziert. Puls frequent, klein, aber regelmässig. Lungen ohne Besonderheiten. Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, innerhalb der Mammillarlinie. Herzdämpfung normal, Aktion etwas erregt; über der Basis deutliches systolisches blasendes Geräusch.

Abdomen leicht vorgetrieben. Kein Aszites. Keine Oedeme. Inguinaldrüsen beiderseits leicht geschwollen; andere Drüsen nicht erreichbar. Im oberen Epigastrium, besonders auf der rechten Seite ist ein kleinflaum grosser, harter, bei stärkerem Druck empfindlicher Tumor zu fühlen, der bei tiefer Inspiration etwas beweglich ist.

Leber ohne Besonderheiten. Milz perkussorisch nachweisbar, nicht palpabel.

Der Tumor verschwindet auch bei aufgeblähtem Magen nicht; er ist deutlich

1) Entweder handelt es sich um eine einfache chemische Wirkung oder, was viel wahrscheinlicher ist, um einen fermentativen Vorgang.

palpabel. Die grosse Kurvatur reicht zweifingerbreit unter den Nabel nach abwärts. Im Mageninhalt und Stuhl Blut.

Urin enthält wenig Eiweiss, Zucker (1,2 pCt.), kein Azeton, keine Azetessigsäure.

Die Temperatur betrug stets $37,0^{\circ}$ und darunter. Nur am 19. März einmalige Steigerung auf $39,2^{\circ}$ und am 22. März auf $38,5^{\circ}$, später am 20. Juni $38,7^{\circ}$. Am 29. März wurde mit den Injektionen begonnen. (subkutan, Oberschenkel).

29. März. Temp. 36,1. 36,5.

30. März. Temp. 36,3. 36,7.

31. März. Temp. 36,1. 37,1.

1. April. Temp. 36,0. 37,1.

Starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

2. April. Temp. 36,4. 37,6.

Schmerzen in der Magengegend nachts.

3. April. Temp. 36,8. 37,7.

4. April. Temp. 36,2. 37,6.

Schmerzen an der Injektionsstelle.

5. April. Temp. 36,4. 38,2.

Patientin klagt sehr über heftige Schmerzen, die an der Einstichstelle eintreten, die manchmal unmittelbar nach der Injektion, manchmal erst später beginnen. An der Einstichstelle selbst keine Rötung oder Schwellung.

6. April. Temp. 36,6. 38,5.

7. April. Temp. 36,0. 37,7.

8. April. Temp. 36,9. 38,1.

9. April. Temp. 36,9. 38,2.

Am 10. April ab Temperatur wieder 37° und darunter.

14. April. Injektion in die Bauchhaut, sehr schmerzhaft.

19. April und 20. April. Wühlen im Tumor etwa 4 Stunden nach der Injektion.

Mit dem 20. April wurden die Injektionen eingestellt.

1. Juni 1910. Befund wenig verändert. Schmerzen in der Magengegend.

4. August. Patientin verfällt immer mehr.

18. November. Exitus.

Sektion 19. November 1910.

Carcinoma ventriculi, metastatic. gl. epigastr., hepatis. Atrophia fusca cordis et hepatis.

Thrombosis venae femoralis utriusque.

Septischer Infarkt des rechten Unterlappens. Gallensteine.

Sehr magere weibliche Leiche. Fettgewebe gelbbraun, dünn.

Herz klein, braun, intakte Klappen. Mässige Sklerose der Aorta.

Lungen blass, im rechten Unterlappen Infarkt, welcher im Zentrum eitrig ist.

Das Blut ist dünn, wässrig, wenig Gerinnsel.

In beiden Venae femorales Thromben.

Milz klein, atrophisch.

Im Magen an der kleinen Kurvatur Carcinom, ulzeriert. Die dem Magen unmittelbar anliegenden Drüsen krebsig.

Leber braun, mit einzelnen metastatischen Krebsknoten.

Uterus klein, nach links verlagert, auf der linken Seite perimetritische Stränge.

In der Gallenblase Gallensteine.

Darmschleimhaut blass, nicht atrophisch.

Mikroskopische Untersuchung: Adenocarcinomatöse Struktur. Umfangreiche Degenerationsherde. Vielfach starke Durchsetzung mit Leukozyten.

Epikrise:

In der ersten Woche der Antitumanbehandlung Temperatursteigerung bis zu 38,5.

Wiederholt Schmerzen an der Injektionsstelle.

An den beiden letzten Tagen der Antitumanbehandlung nach den Einspritzungen „Wühlen“ im Tumor.

Ich möchte in diesem Falle nur auf die Temperatursteigerung in der ersten Woche der Antitumanbehandlung hinweisen. Auf die Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle gehe ich später ein. Ob sonst ein Einfluss der Behandlung auf den Verlauf der Krankheit stattgefunden hat, ist nicht sicher zu sagen. Eine örtliche Einwirkung des Antitumans auf die Geschwulst kann aus jenem nach den Injektionen beobachteten „Wühlen“ im Tumor vermutet werden.

Fall 2. Frau R., 31 Jahre alt. (Geheimrat Prof. Dr. F. Krause.) Aufgenommen 21. Januar 1910, gestorben 11. März 1910. Carcinoma recti inoperabile, das im Becken ganz festsitzt. Man erreicht mit dem Finger gerade die unterste Tumorkuppe. Ausgesprochene Kachexie.

15. Februar bis 7. März. Injektionen mit Antituman, ohne besondere Schmerzen. Nach Beginn der Injektionen wiederholte Temperatursteigerungen auf 38,2, 38,1, 38,5, 38,4, 38,8, vor den Injektionen stets unter 38,0, nur am 24. und 30. Januar 38,1 und 38,3. Puls zwischen 120 und 140.

11. März 1910. Exitus.

Sektion 12. März. Lymphdrüsen im Mesenterium geschwollen, feucht, graurot. Peritoneum glatt, glänzend. Retroperitoneale Lymphdrüsen rot, weich.

Rektum mit Kreuzbein fest verwachsen.

Unterster Teil des Rektums stark verengt, daselbst zirkuläre Krebsgeschwulst, zum Teil ulzeriert und zerfallen, in grosser Ausdehnung gelblich gefärbt.

Uterus ziemlich gross; Adnexa mit Rektum verwachsen. Im Douglas'schen Raume Metastasen.

Herzmuskulatur gelblich gefleckt. Auf den Segeln der Mitrals weissliche Verrukositäten.

Beide Lungen durchsetzt mit zahlreichen kleinen Krebsknoten.

Leber blass bräunlich, mit sehr deutlicher azinöser Zeichnung.

Milz blass, klein, atrophisch.

Sehr starker Grad postmortaler Erweichung des Fundus und des Oesophagus.

Niere blass graugelb, mit zahlreichen Einziehungen, Amyloidreaktion negativ.

Carcinoma recti. Metastasen in Nieren und Lungen. Schwellung der retroperitonealen Lymphdrüsen. Chronische Nephritis interstit. et parenchymatosa. Anaemia. Endocarditis verrucosa mitralis.

Mikroskopischer Befund: Frische Schwellung der retroperitonealen und mesenterialen Lymphdrüsen.

Sehr starke Leukozyteninfiltration, viel fettige Degeneration und Nekrose innerhalb des Tumors.

Epikrise: Nach Beginn der Antitumanbehandlung Temperatursteigerungen und Erhöhung der Pulsfrequenz.

Starke regressive Veränderungen der Geschwulst selbst.

„Es macht klinisch fast den Eindruck, als ob die Injektionen den Kräfteverfall beschleunigt haben.“

Die alsbald nach Beginn der Injektionen einsetzenden Temperatursteigerungen, der zugleich beschleunigte Kräfteverfall, die makroskopisch und mikroskopisch nachweisbaren Merkmale starken Zerfalls können ohne Zwang als eine Einwirkung des Antitumans aufgefasst werden, ein zeitlicher Zusammenhang liegt sicher vor. Ein solcher, vielleicht künstlich gesteigerter Zerfall einer Geschwulst könnte einen Weg zur Heilung bedeuten, birgt aber auch grosse Gefahren in sich.

Fall 3. Chauffeur K. M., 46 Jahre alt. (Geheimrat Prof. Dr. Ewald.) Aufgenommen 7. Dezember 1909, entlassen 19. Januar 1910. Carcinoma ventriculi inoperabile ad curvaturam maiorem. Gespritzt vom 16. Dezember 1909 bis 19. Januar 1910.

Anamnese: Seit diesem Sommer bemerkte Patient starke Abnahme des Gewichts und Verlust der Kräfte. Druck in der Magengegend, sehr selten etwas Erbrechen ohne Blut, Appetit relativ gut.

Status: Grosser, ziemlich stark abgemagerter, blass aussehender Mann. Herz und Lungen ohne Besonderheiten. Im linken Epigastrium eine handteller-grosse harte, platte Resistenz mit ziemlich scharfem, unterem Rand, die auf Druck mässig schmerzhaft ist. Keine ausgesprochenen Drüsenschwellungen. Kein Aszites. Leber, Milz nicht palpabel.

Keine Oedeme. Urin frei von Zucker und Eiweiss.

17. Dezember 1909. Seit gestern bekommt Patient Antituman in die Abdominalhaut; die Einstichstellen lagen rechts und links am Rippenbogen.

Nach der zweiten Einspritzung verspürte Patient starke Schmerzen, welche aber nicht an der Einstichstelle, sondern mehr diffus im Leibe gewesen sein sollen.

Vor der zweiten Einspritzung leichte Temperaturerhöhung ($37,6^{\circ}$).

18. Dezember. Patient gibt an, dass an den Injektionsstellen zirka 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden ein mässiges Brennen auftritt. Nach 12 Stunden sind die Stellen objektiv völlig reizlos.

1. Januar 1910. Es macht den Eindruck, als ob die Einspritzungen von gutem Einfluss sind. Patient hat seit 10 Tagen sehr guten Appetit, sieht besser aus und hat seit Beginn der Injektionskur 4 kg zugenommen, ist fast den ganzen Tag ausser Bett.

Die Resistenz im linken Epigastrium besteht weiter, doch scheint die Druckempfindlichkeit derselben abzunehmen.

14. Januar. Patient klagt über brennende Schmerzen im Epigastrium, die sich jedesmal einige Zeit nach der Einspritzung ein-

stellen, eine Stunde lang ziemlich heftig andauern, und dann im Laufe des Tages allmählich abklingen. Offenbar stehen sie in ursächlicher Beziehung zu den Injektionen.

17. Januar. Da Patient am vorhergehenden Tage keine Einspritzung bekommen hat, haben die Schmerzen aufgehört.

18. Januar. Die Schmerzen haben sich noch gestern nach der Injektion eingestellt, ebenso heute.

19. Januar. Patient will das Krankenhaus verlassen, weil er sich subjektiv wohl fühlt. Er sieht gut aus, hat eine frische Gesichtsfarbe und durchaus nicht angegriffenen Gesichtsausdruck. Der Appetit soll gut sein. Hat keine Beschwerden nach dem Essen, täglich zweimal Stuhl. Die Haut und Resistenz in der linken oberen Bauchgegend ist unverändert, indolent bei Druck. Drüenschwellungen sind ausser sehr geringfügiger Schwellung der Inguinaldrüsen nicht vorhanden. Mit $5\frac{1}{2}$ kg Gewichtszunahme in $6\frac{1}{2}$ Wochen entlassen.¹⁾

Epikrise: Keine nennenswerte Beeinflussung der Temperatur. Gewichtszunahme. Durch die Injektionen verursachte Schmerzanfälle im Geschwulstgebiet.

Die offenbar von den Injektionen abhängigen Schmerzanfälle im Geschwulstgebiet führen zu der Annahme, dass das Antituman irgend eine Art örtlicher (lokaler) Einwirkung (Reaktion) in dem Tumor selbst auslöst. Die während der Behandlung eingetretene Steigerung des Körpergewichts braucht nicht durch das Antituman verursacht zu sein, spricht aber einwandfrei dafür, dass ein schädlicher Einfluss des Antituman nicht bestanden hat.

Fall 4. M. W., Arbeiter, 22 Jahre alt. (Geheimrat Prof. Krause). Aufgenommen 5. Oktober 1910, entlassen 31. November 1910. Gespritzt vom 20. Oktober 1910 bis zum 28. November 1910.

Anamnese: Vor 3 Jahren im Augusta-Hospital Operation wegen Nierenstein. Vor 5 Wochen erkrankt mit Magenbeschwerden, häufigem Aufstossen, saurem Geschmack im Munde, Schmerzen in der Magengegend und öfterem Erbrechen nach der Nahrungsaufnahme. In letzter Zeit erheblicher Rückgang des Körpergewichts und des Kräftezustandes; beim Schlucken grösserer härterer Bissen Beschwerden in der Magengegend.

Status (5. Oktober 1910): Grosser, schwächlicher, dürrig ernährter Mann von blassgelblicher Hautfarbe. Innere Organe sonst ohne Besonderheiten. Unter dem linken Rippenbogen und dem Schwertfortsatz fühlt man eine grosse, mässig druckempfindliche und harte Geschwulst, die anscheinend dem Magen angehört und sich palpatorisch gut nach unten abgrenzen lässt. Schwellung der inguinalen Lymphdrüsen und der paramammillaren Lymphdrüsen. Der Stuhl enthält Blut.

Chemischer Magenbefund spricht für Carcinom.

Operation 8. Oktober: Kleine Kurvatur und Pars cardiaca des Magens ist in eine harte Geschwulstmasse verwandelt, deren Ausdehnung eine Exstirpation

1) Patient ist, wie verlautet, einige Monate später in einem anderen Krankenhause gestorben.

unmöglich erscheinen lässt. In der Nähe des Magens mehrere krebsige Drüsenknoten. Wundnaht.

18. Oktober. Normaler Wundverlauf. Entfernung der Nähte. Wunde per primam geheilt.

20. Oktober. Beginn der Injektionskur mit Antituman. Zweistündliche Messung von Puls und Temperatur. Wöchentliche Kontrolle des Körpergewichts.

24. Oktober. Die Einspritzungen werden subkutan an der Aussenseite des Oberschenkels vorgenommen und ohne örtliche Reaktion gut vertragen; sie sind nicht schmerzhafter als gewöhnliche Morphin- etc. Injektionen.

28. November. Beendigung der Injektionskur, es wurden täglich mit Ausnahme der Sonntage anfangs eine, in den letzten 8 Tagen zwei Spitzen verabfolgt.

Puls und Temperatur zeigten keine merkliche Beeinflussung. Anfangs wurde einige Male über ziehende Schmerzen in der Geschwulstgegend bald nach der Einspritzung geklagt. Das Druckgefühl in der Magengegend soll nachgelassen haben, Aufstossen ist nur vereinzelt und Erbrechen nach der Nahrungsaufnahme ein Mal in den ersten Tagen der Kur aufgetreten.

Patient fühlt sich subjektiv wohl, war die ganze Zeit über ausser Bett. Appetit ist befriedigend.

Das nach der Operation auf $48\frac{1}{2}$ kg zurückgegangene Körpergewicht beträgt bei der Entlassung $50\frac{1}{2}$ kg (Anfangsgewicht).

Betastung der Magengegend, die nicht mehr als schmerzhaft bezeichnet wird, ergibt denselben Befund wie bei der Aufnahme.

30. November Entlassung.

Epikrise: Vorgeschrittenes inoperables Magencarcinom. Während der Antitumanbehandlung einige Male ziehende Schmerzen im Injektionsgebiet. Körpergewicht nicht wesentlich verändert.¹⁾

Auch in diesem Falle spricht das Verhalten des Körpergewichts mindestens dafür, dass ein ungünstiger Einfluss des Antituman nicht bemerkt worden ist. Die im Beginn der Behandlung zu beobachtenden „ziehenden Schmerzen“ in der Geschwulstgegend weisen wiederum auf eine Beziehung des Antituman zur Geschwulst hin.

Wie bereits aus den besprochenen Fällen ersichtlich, treten während der Antituman-Behandlung neben den allgemeinen Symptomen (Temperatur, Puls, Körpergewicht) örtliche Erscheinungen teils an der Injektionsstelle, teils im Gebiet der Geschwulst selbst auf.

Fall 5. M. W., Frau, 41 Jahre alt. (Geheimrat Prof. Ewald). Carcinoma ventriculi. Aufgenommen 16. März 1910, entlassen 23. April 1910. Gespritzt vom 29. März bis 23. April 1910.

Anamnese: Patientin gebar 4mal, jedes Kind starb jedoch in den ersten Lebensjahren. Bei der 4. Geburt bekam Patientin vorübergehende Schmerzen in

1) Patient ist am 29. März 1911 gestorben. Die Sektion ergab ulzeröses Magencarcinom mit Lebermetastasen. Mikroskopisch: Adenocarcinom, sehr stark mit polynukleären Leukozyten infiltriert.

der Seite. Vor 8 Wochen bekam Patientin Beschwerden, die in Druckgefühl in der Magengegend und in Erbrechen, das nach Genuss von etwas schwer verdaulichen Speisen auftrat, bestanden. Das erste Erbrechen sah grünlich aus, sonst bestand es aus unverdauten Speiseresten.

Status: Patientin mit blassem Aussehen, stark reduzierter Ernährungszustand. Gesichtsfarbe und sichtbare Schleimhäute blass. Gebiss sehr defekt. Zunge ohne Besonderheiten. Lunge und Herz ohne Abweichung. Abdomen weich, nicht aufgetrieben. Kein Aszites. Keine Oedeme. Nirgends Drüsenschwellungen nachweisbar. In der Magengegend und im Bereich der vorderen Magenwand fühlt man einen harten, in querer Richtung verlaufenden und bis unter den linken Rippenbogen reichenden Tumor, der nach stärkerem Druck empfindlich ist. Er ist bei der Atmung beweglich und bei aufgeblähtem Magen, dessen grosse Krümmung ein Finger breit bis unter den Nabel reicht, weiter palpabel.

Im Stuhl Blut.

Chemischer Magenbefund spricht für Carcinom.

Urin ist frei von Zucker und Eiweiss.

Injektionskur vom 29. März bis 23. April. In den ersten Tagen, namentlich 4. und 5. Tag Temperatur etwas höher als sonst in der übrigen Zeit.

29. März an der Injektionsstelle Brennen.

4. April. Schüttelfrost.

5. April. Patientin hat bis jetzt 6 Einspritzungen bekommen; klagt sehr über heftige Schmerzen, die an der Einstichstelle auftreten, manchmal unmittelbar nach der Injektion, manchmal erst später, auch nachts. Dazu kommen öfter neuralgiforme Schmerzen in dem ganzen betreffenden Bein. An den Einstichstellen selbst keinerlei Rötung und Schwellung.

Später ertrug Patientin die Injektionen besser, klagte nicht mehr über Schmerzen.

23. März. Patientin hat nur 1 Pfund in 5 Wochen abgenommen. Auf ihren dringlichen Wunsch wird sie in poliklinische Behandlung entlassen; sie fühlt sich überhaupt wohler, hat kein Erbrechen mehr. Der Magen ist öfter ausgespült worden.

Patientin ist nicht wiedergekommen.

Epikrise: Im Beginn der Behandlung heftige Schmerzen an der Injektionsstelle und an der betreffenden Extremität und geringe Veränderungen der Temperatur (mit Schüttelfrost). Das Körpergewicht ist während der Beobachtungszeit nur um 1 Pfund verringert worden.

Besonders auffallend sind die offenbar durch das Antituman hervorgerufenen heftigen Schmerzen an den Injektionsstellen und an der betreffenden Extremität, trotzdem die verwendete Lösung Eukain enthielt. Die gleiche Erscheinung hat sich bei einzelnen Fällen wiederholt, ohne dass eine Ursache aufzufinden war. Es darf daher vielleicht die Frage erörtert werden, ob diese Schmerzen eine örtliche Reizung oder etwa eine Art Stichreaktion darstellen.

Fall 6. C. H., Witwe, 65 Jahre alt. (Geheimrat Prof. Krause.) Aufgenommen 26. November 1909. Gestorben 14. Januar 1910. Carcinoma ventriculi curvaturae parvae inoperabile.

Morgens und abends Injektion von Antituman.

Nach der neunten Injektion (16. Dezember) so heftige Schmerzen mit Würgen und Erbrechen, dass Morphinum gegeben und mit den Injektionen ausgesetzt werden muss. Sitz der Schmerzen in der Magengegend, gürtelförmig bis in den Rücken gehend.

Erbrechen sanguinolent. Dasselbe hört auch nach Sistierung der Antituman-Injektionen nicht auf, auch nicht nach Magenspülungen. Die Injektionen werden wieder eine Woche hindurch fortgesetzt. Wegen des dauernden Erbrechens

7. Januar 1910. Laparotomie. Grosser Tumor an der kleinen Kurvatur; ein noch grösseres Carcinom hinter dem Magen auf der Wirbelsäule, durch das die Dünndarmschlingen so verbunden sind, dass es nicht gelingt, eine Schlinge zur Gastroenterostomie zu benutzen.

14. Januar. Exitus letalis.

Die Injektionen haben am 11. Dezember 1909 begonnen. In der ersten Woche der Behandlung geringe Steigerung der Temperatur.

Sektion (15. Januar). Sehr magere weibliche Leiche. Magen sehr gross, vertikal, reicht bis handbreit unter Nabelhöhe. In der rechten Seite des Abdomens vielfache Verwachsungen. Dünndarmschlingen leer, liegen zum grössten Teil im kleinen Becken.

Herz klein, gelbbraun, intakte Klappen. Sklerose der Aorta.

Lungen lufthaltig, anämisch.

Im Zwerchfell mehrere harte, weisse Krebsknoten.

Halsorgane ohne Besonderheiten.

Milz klein, atrophisch, mit altem Infarkt.

Im Gebiet der kleinen Kurvatur ein fünfmarkstückgrosses Geschwür mit wallartigem Rande; in der Umgebung krebsige Infiltration. Die Krebsmassen sind sämtlich derb und grauweiss, nirgends besonders gerötet.

Im Geschwürsgrunde rötlich-succulente Masse, welche sich als eröffnete Dünndarmschlinge erweist (gleichsam natürlich entstandene Gastroenterostomia retrocolica posterior).

Einzelne retroperitoneale Lymphdrüsen zeigen eine fleckige, rötliche und gelbliche Beschaffenheit.

Beckenorgane frei von Geschwulstbildung. Gallenblase mit Steinen gefüllt.

Ulcus carcinomatosum curvaturae minoris. Krebsmetastasen der retroperitonealen Lymphdrüsen und im Mesenterium. Arteriosklerose.

Retroperitoneale Lymphdrüsen (mikroskopisch): Reste von lymphatischem Gewebe, viel Tumor, Adenocarcinom, wenig Stroma.

Die nicht ulzerierten Peritonealmetastasen und die Zwerchfellmetastasen zeigen viel Degeneration und Nekrose der Krebszellen und eine sehr starke Durchsetzung mit polynukleären Leukozyten.

Epikrise: Inoperabler Magenkrebs. Nach Beginn der Injektionen heftige Schmerzen in der Geschwulst, so dass die Antituman-Behandlung unterbrochen werden muss. Geringe Steigerung der Temperatur in der ersten Woche. Starke regressive Veränderungen in den Geschwulstknoten.

Dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Antituman-Injektionen und den Schmerzen in der Geschwulst besteht, kann

kaum bezweifelt werden, um so weniger, als die gleiche Erscheinung wiederholt beobachtet wurde (vgl. z. B. Fall 3). Wenn man die auffallend starken histologischen Veränderungen in der Geschwulst dazu nimmt, so erscheint es nicht völlig ungerechtfertigt, an eine Beeinflussung der Geschwulst durch das Antituman zu denken. Dazu kommt, dass in dem Falle einer kutan gelegenen Metastase (rezidivierendes Mammacarcinom, unvollständig beobachtet) während der Antituman-Injektionen eine deutliche Rötung des Randes eintrat.

Fall 7. K. J., 41 Jahre alt (Geheimrat Prof. Dr. Ewald). Aufgenommen 26. Oktober 1910, gestorben 8. Dezember 1910. Carcinoma ventriculi. Gespritzt vom 1. November bis 15. November, dann wegen andauernder Schmerzen in der Geschwulst eingestellt.

Anamnese: 1901 hatte Patient 14 Tage lang Brechdurchfall. 1909 hatte Patient eine Entzündung des Auges. Seit dem 9. Juli hat Patient, nachdem er schon vorher öfter heftige Schmerzen über der Brust und über den Rücken hatte, Vollgefühl im Magen und Drücken nach dem Essen. Der Appetit war im Anfang schlecht, hat sich aber nach ärztlicher Behandlung gebessert. Stuhl ist ganz gut. Erbrechen hat Patient nie. Eine Zeitlang hatte Patient oft Zustände, als ob etwas heraus wollte und nicht konnte; Patient hat es dann zurückgedrückt, jetzt kommt es nur selten. Patient hat seit Beginn seines Leidens 20 Pfund abgenommen. Seit drei Wochen hat Patient Reissen im linken Gesäss, welches angeblich ins Kreuz und Bauch ausstrahlt.

Patient gibt noch an, dass, wenn er Birnen isst, er nach dem Schlucken das Gefühl hätte, als wenn es nicht recht herunter will. Widerwillen gegen Fleisch besteht nicht.

Status: Etwas abgemagerter Patient. Herz normal begrenzt. Töne rein, Aktion regelmässig.

Spitzenstoss ziemlich stark. Pulsieren der Karotiden. Lunge ohne Besonderheiten.

Im linken Epigastrium, etwa in der Hälfte zwischen Proc. ensiformis und Nabel, 3 bis 4 cm nach links von der Medianlinie eine undeutlich begrenzte, härtliche Resistenz zu palpieren, die auf Druck schmerzt. Inguinaldrüsen beiderseits etwas vergrössert, fühlen sich hart an. Linke Supraklavikulardrüsen stark vergrössert, hart. Am linken Glutaeus findet sich ein starker Ischiadikusdruckpunkt. Ein starker Schmerzpunkt findet sich in der Höhe des zweiten Lendenwirbels, etwas nach links davon; der Schmerz scheint bei Druck auf den Knochen (Rippe) ausgelöst zu werden. Pupillenreflexe, Sehnenreflexe normal.

Harn enthielt etwas Eiweiss, keinen Zucker.

Magenuntersuchung. Keine Rückstände. Pf. wenig gut chymifiziert. Schleim reichlich vorhanden.

Congo —, L —, A 0,5. Kein Blut. Mikroskopisch: Hefe, lange Bazillen.

30. Oktober. Patient hat trotz Morphium wegen heftiger Schmerzen im Leib nicht geschlafen.

1. November. Beginn der Antitumanbehandlung. Patient leidet immer noch an heftigen Schmerzen, die er im Unterleib lokalisiert und die ins Kreuz ausstrahlen.

2., 3., 4., 5. November Injektionen. Patient hat gleich nach der Injektion heftige Schmerzen, die aber bald an Intensität verlieren. Die vorher geschilderten Schmerzen sind die gleichen.

Am 4. November Temperatursteigerung (38,2).

7. November. 6 Stunden nach der Injektion Schmerzen in der Tumorgegend.

8. November. Temperatursteigung (38,1).

12. November. Temperatur 37,7.

15. November. Injektionen wegen andauernder Schmerzen eingestellt.

20. November. Patient fühlt sich ohne Injektionen wohler und klagt weniger über Schmerzen.

5. Dezember. Patient wird zusehends schwächer. Kachektisches Aussehen in letzter Zeit sehr deutlich. Stomatitis aphthosa.

8. Dezember. Sektion verweigert. Nur kleines Leberstück zur mikroskopischen Untersuchung überlassen.

Mikroskopischer Befund: Adenocarcinom, sehr zahlreich. Innerhalb der Alveolen vielfach reichliche Infiltration mit Leukozyten und Degeneration der Krebszellen.

Epikrise: Antitumanbehandlung nur 11 Tage. Patient hat nach Schluss der Injektionen noch 4 Wochen gelebt. Während der Injektionen Schmerzen und Temperatursteigerung.

In dem vorliegenden Falle hat nur eine kurze Behandlung mit Antituman stattgefunden. Wieder sind Schmerzanfälle im Tumorgebiet aufgetreten, welche mit dem Aufhören der Injektionen verschwunden sind. Steigerung der Temperatur ist an manchen Tagen festgestellt worden.

Fall 8. W. S., 44 jähriger Mann. (Geheimrat Prof. Krause.) Aufgenommen 19. Mai 1910, gestorben 20. Juli 1910. Mammakrebs.

Ende Januar 1910 war Patient im Augusta-Hospital an einem rezidivierenden Mammacarcinom operiert worden. Jetzt kommt er wieder, mit starken Stuhlbeschwerden, augenscheinlich auf Metastasen beruhend. Es stellt sich bald Aszites ein, der mehrmalige Bauchpunktion nötig macht.

Punktionsflüssigkeit jedesmal 3 bis 4 Liter, nicht sanguinolent.

Injektionen von Antituman, täglich zwei Spritzen, doch wird öfter einen Tag wegen der Schmerzen (im Tumorgebiet) ausgesetzt. Im ganzen 17 Spritzen. Keine Temperaturveränderung.

Gestorben 20. Juli 1910.

Sektion 22. Juli. In der Bauchhöhle viel trübe, wässrige Flüssigkeit. Auf dem Peritoneum viele gelbgraue Geschwulstknoten. Auf dem Perikard gleichfalls Geschwulstknoten.

Die rechte Mamma fehlt (wegen Carcinom entfernt). Rechte Pleura schwielig, weissgrau, mit Geschwulst infiltriert. Innerhalb der rechten Lunge Geschwulstknoten. Linke Lunge blutreich, ödematös.

Herz mit intakten Klappen, rechter Ventrikel dilatiert. Muskulatur gelbgrau. Milz klein.

Nieren blutreich, mit einzelnen kleinen Knoten. Kalkinfarkte.

Leber braunrot, gross, Kapsel verdickt, krebsig.

Harnblase, Rektumschleimhaut frei von Geschwulstbildung.

Netz dick, kurz, krebsig.

Carcinoma metastaticum peritonei, pleurae dextrae, pericardii. Ascites. Dilatatio et Degeneratio adiposa cordis.

Mikroskopischer Befund: Zellreiches Carcinom. Zellen klein, kubisch mit rundlichen Kernen.

Die Lebermetastasen, die krebsige Infiltration der Leberkapsel und anderer Stellen des Peritoneums zeigen viel eingelagerte polynukleäre Leukozyten.

Epikrise: Durch die Injektionen verursachte erhebliche Schmerzen. Mikroskopischer Befund nicht zu verwerten, da offenbar sehr starke Entzündung des Peritoneums dabei.

Auch in diesem Falle hat das Antituman zu Schmerzen und infolgedessen zum zeitweisen Aussetzen der Injektionen Veranlassung gegeben. Es kann nach diesem und den vorausgegangenen Beispielen kaum noch bezweifelt werden, dass das Antituman im Geschwulstgebiet Schmerzen auszulösen vermag und dabei, wie ich wohl möglichst vorsichtig behaupten darf, irgend eine örtliche Wirkung auf die Geschwulst ausübt. Sobald sehr viele Metastasen vorhanden sind, ist die Lokalisation der verursachten Schmerzen natürlich eine vielfache, ungenaue.

Der mikroskopische Befund dieses Falles ist nicht verwertbar, da das Peritoneum stark entzündet war. Ob in dieser Beziehung ein Zusammenhang mit den Injektionen besteht, ist nicht zu sagen.

Fall 9. J. K., 33 Jahre alter Zimmermann. (Geheimrat Prof. Dr. Ewald.) Aufgenommen 25. Oktober 1910, gestorben 10. November 1910. Carcinoma pylori.

Anamnese: Pat. ausser Influenza vor mehreren Jahren, sonst nie krank gewesen. Vor ungefähr vier Wochen bemerkte Patient, dass er nach dem Schlucken von Speisen ein Völlegefühl in der Brust und im Magen bekam, und dass darauf die Speisen wieder herauskamen. Dies ging bei allen Speisen so, bei festen und bei flüssigen. Magenschmerzen waren und sind nicht vorhanden. Obstipation besteht. Patient hat auf nichts Appetit, dagegen grosses Trockenheitsgefühl im Munde und Durst. Patient glaubt an Gewicht abgenommen zu haben.

Status: Magerer Patient. Herz, Lungen, Leber, Milz ohne Besonderheiten. Abdomen stark eingesunken, nirgends Druckschmerzhaftigkeit, nirgends ein Tumor palpabel, keine peristaltische Bewegung zu sehen.

Drüsen entsprechend der Magerkeit des Patienten überall gut palpabel, aber nirgends abnorm vergrößert oder verhärtet.

Metallsonde gleitet in einer Entfernung von 43 cm (von der Zahnreihe) über ein leicht zu überwindendes Hindernis. Magenbefund spricht für Carcinom.

Harn frei von Zucker und Eiweiss.

28. Oktober. Patient wird gespült. Dauernd grosse Rückstände. Häufig nachts Schmerzen.

1.—6. November. Beginn der Antitumanbehandlung. Keine Reaktion.

8. November. Delirium.

10. November. Exitus.

Sektion 11. November. Carcinoma et Stenosis pylori. Marasmus. Bronchopneumonia multiplex. Fettige Degeneration des Herzens. Geringe Arteriosklerose.

Herz braungelb, intakte Klappen. Aorta mit wenigen sklerotischen Herden. In beiden Unterlappen zahlreiche pneumonische Herde, rechts mehr als links.

Magen stark erweitert, am Pylorus ringförmiges walnussgrosses zum Teil ulzeröses Carcinom. Starke Verengerung des Pylorus. Metastasen in den benachbarten Lymphdrüsen. Kleine Kurvatur etwas verkürzt.

Milz klein, blutreich.

Mikroskopischer Befund: Adenocarcinom. Teils drüsige, teils solide Zellhaufen. An einzelnen Stellen, namentlich in den metastatisch erkrankten Lymphdrüsen ausserordentlich starke Durchsetzung des Krebszellenhaufen mit polynukleären und polymorphkernigen Leukozyten.

Epikrise: Patient ist eigentlich sterbend gewesen, als er mit Antituman behandelt wurde. Dieser Fall kann nur zur Beantwortung der Frage dienen, ob bereits in den ersten Tagen der Behandlung in der Geschwulst selbst mikroskopisch nachweisbare reaktive Vorgänge eintreten.

Die vorgefundenen mikroskopischen Veränderungen können als ein Zeichen örtlicher Einwirkung des Antituman aufgefasst werden. Diese Annahme wird durch den folgenden Fall (10) gestützt.

Fall 10. Frau G., Näherin, 46 Jahre alt. (Geheimrat Prof. Dr. Krause). Aufgenommen 4. März 1910, gestorben 13. April 1910. Vor 2 Jahren vaginale Uterusexstirpation wegen Carcinoms. Jetzt Leibschmerzen, Magenbeschwerden, Kachexie. In der Pylorusgegend klein apfelgrosser, fühlbarer Tumor, der dem Magen anzugehören scheint. Keine freie Salzsäure. Keine Rückstände, bisweilen Erbrechen. In Urin kein Zucker, Spuren Albumen. An der vaginalen Narbe kleines lokales Rezidiv. Leistendrüsen vergrössert.

Da es sich um einen inoperablen Fall handelt, Injektion mit Antituman, erst täglich 0,1, dann 0,2. Diese Injektionen werden gut vertragen, machen weder lokal noch sonstige Beschwerden und Schmerzen.

Kachexie schreitet schnell fort. 13. April Exitus. Die Injektionen geschahen vom 9. März bis 6. April. Puls 90—110. Temperatur unverändert.

Sektion nicht gestattet. Nur Bauchhöhle besichtigt. Im Becken kindskopfgrosse, zum Teil zerfallene Geschwulstmasse. Metastasen auf dem Peritoneum, besonders in der Nabelgegend und um den Pylorus herum.

Vielfache Verwachsungen der Darmschlingen unter einander. Das Innere des Magens ist frei von Geschwulstbildung. Magenschleimhaut mit Schleim bedeckt, schiefrig gefärbt.

Der Durchschnitt der Geschwülste ist überall gelblich-weiss, sehr weich, zerfliesslich.

Carcinoma recidivum pelvicum, metastaticum multiplex.

Mikroskopischer Befund: In allen Schnitten sehr viel Nekrose und ausserordentlich reichliche Leukozyteninfiltration.

Epikrise. Vollständige Injektionskur, im Anschluss daran bald Exitus.

Es ist nicht möglich, mit Sicherheit zu sagen, dass die vorgefundenen auffallenden makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen der Ge-

schwulst dieses Falles in Beziehung zu den Injektionen stehen. Jedoch gibt die wiederholte Feststellung des gleichen pathologischen Zustandes nach der Antituman-Behandlung und die bereits besprochene kaum zu bezweifelnde klinische Wirkung des Antitumans auf die Geschwulst selbst ein Recht, an einen derartigen Zusammenhang zu denken.

Die vorgelegten Beispiele mögen genügen, um zu zeigen, mit welchen tatsächlichen Beobachtungen ich die Annahme einer Wirkung des Antitumans auf die Krebsgeschwulst und den krebskranken Körper begründe. Ich glaube daher, dass die Voraussetzung, unter welcher diese Versuche begonnen worden sind, keine unrichtige gewesen, und dass in dem Antituman eine Substanz gefunden ist, welche irgend eine Art Affinität zu der Krebsgeschwulst besitzt. Es steht dahin, ob das Mittel vielleicht einen diagnostischen Wert gewinnen kann.

Es dürfte daher ohne weiteres gerechtfertigt sein, das Antituman weiterhin zur Behandlung Krebskranker zu verwenden. Die anatomischen Veränderungen infolge der Antituman-Injektion sind derartige, dass Hoffnung auf günstige therapeutische Ergebnisse besteht. Vielleicht ist noch an der Dosierung, an der Einteilung der Injektionen manches zu verbessern; jedenfalls ist für eine derartige weitere Untersuchung eine genügende Grundlage gegeben.

Ich muss vor allem dazu raten, inoperable Fälle und solche, welche operiert worden sind, nach erfolgter Wundheilung, mit Antituman zu behandeln. Man sei dabei aber stets dessen eingedenk, dass, selbst wenn wirklich ein Einfluss auf die Krebsgeschwulst ausgeübt würde, der durch den Krebs bereits zerstörte Organteil verloren ist.
