

mag der nachstehende Versuch zeigen, der nach halbjähriger dauernder Benutzung eines solchen Apparates im Praktikum ausgeführt wurde. Während der Messungen befand sich das Leitfähigkeitsgefäß in einem Thermostaten mit elektrischer Heizung und Regulierung bei einer Temperatur von $22,0^{\circ}$. Gegeben waren 20 ccm einer 0,04855 n. Pikrinsäure. Diese wurde auf das für das Leitfähigkeitsgefäß zweckmäßige Volumen, etwa 100 ccm verdünnt. Es ergaben sich folgende, der jeweiligen Leitfähigkeit entsprechende Brückenablesungen:

Zugabe von ccm NaOH 0,0816 n.	Brückenablesungen:
5,00	61,38
3,00	52,32
1,05	48,70
0,45	46,36
0,50	44,12
0,25	42,73
0,25	41,39
0,25	40,18
0,25	38,90
0,25	36,87
0,25	35,10
0,25	33,41
0,25	32,81
0,25	33,72
0,25	34,92
0,25	35,12?
0,25	37,26
0,25	38,43
0,50	40,32
0,50	42,15
1,00	45,10
1,00	48,39
3,00	56,29
5,00	63,22

Trägt man diese Zahlenwerte in ein Koordinatensystem ein, das als Abszisse Kubikzentimeter zugesetzter NaOH und als Ordinate die entsprechenden Brückenablesungen enthält, so ergibt sich Fig. 4.

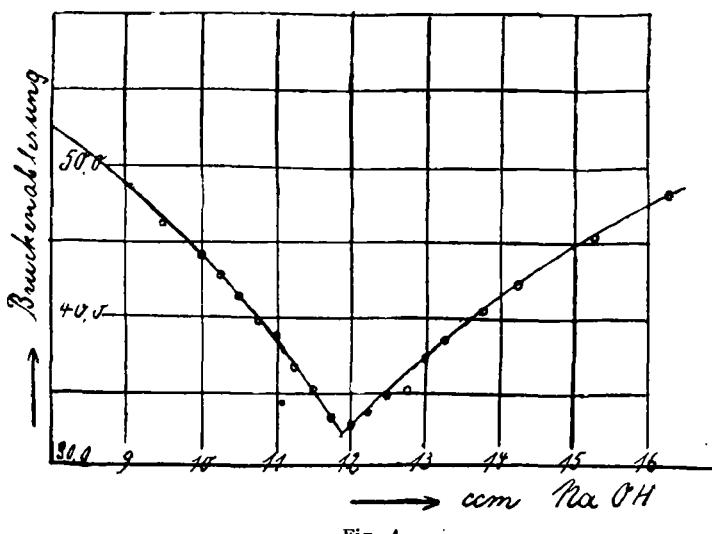


Fig. 4.

Der Schnittpunkt beider Kurven wird daraus zu 11,89 extrapoliert. Berechnet man die Kubikzentimeterzahl Natronlauge, die zur Neutralisation nötig war, so ergibt sich 11,90. Die Messung ist also ausreichend.

Und es erscheint somit der Schluss auf fast unbegrenzte Haltbarkeit derartiger Elektroden berechtigt. Er wird auch durch Messungen von spezifischen Leitfähigkeiten unterstützt.

Zu diesen Bestimmungen ist dem in Fig. 3 wiedergegebenen Apparat der in Fig. 5 gezeichnete vorzuziehen, und zwar deswegen, weil bei diesem letzteren eine Veränderung der Widerstandskapazität des Gefäßes kaum eintreten kann, denn das Glanzplatinhäutchen ist einer Verletzung weniger ausgesetzt, und eine Verschiebung der relativen Stellung des die Elektroden tragenden Röhrchens zu den Gefäßwandungen ist so gut wie ausgeschlossen.

In seinem oberen Teil ist der Apparat ebenso gebaut wie der in Fig. 3 beschriebene. Es ist daher auf seine nochmälige Wiedergabe in der Fig. 5 verzichtet. Dagegen ist der untere Teil in der Weise verfeinert, daß der eine der beiden Glasrohrzweige (A) wesentlich länger bleibt als der andere und nach üblicher Einschmelzung der Platindrähtchen derart umgebogen wird, daß die beiden Enden der Zweigrohre einander gegenüberstehen, wie das aus Fig. 5 deutlich hervorgeht. Überzieht man jetzt von den Platindrähtchen aus nur die inneren

einander gegenüberliegenden Wandungen der beiden Glasrohrzweige und wählt außerdem ein Gefäß von der Weite, daß die äußeren, nicht mit Glanzplatin bedeckten Seiten der Zweigrohre die Gefäßwandungen gerade berühren, und von der Tiefe, daß die äußeren Wandungen des längeren Zweigrohres auf den Boden des Gefäßes aufstoßen, so ist dem Ganzen damit eine Stabilität gegeben, die kaum übertragen werden kann. Dieser Vorteil trat deutlich zutage in der absoluten Konstanz der Widerstandskapazität. Der folgende Versuch mag das zeigen:

Mitte September 1921 wurde von mir mit einem solchen Gefäß eine $1/50$ n. Chlorkaliumlösung untersucht. Die Versuchstemperatur war $21,00^{\circ}$ ¹³⁾. Es wurden sechs Widerstandsmessungen ausgeführt. Bei einem Rheostatenwiderstand von 100 Ω ergab sich so im Mittel eine Ablesung auf der Kohlrauschschen Walzenbrücke (zum Leitfähigkeitsgefäß mit Lösung gehörig) von 4,890 Skalenteilen.

Nachdem das Leitfähigkeitsgefäß im Praktikum vielfach benutzt worden war, wurde im März 1922 analog den eben beschriebenen Messungen eine sorgfältige Messungsreihe mit $1/50$ n. Chlorkaliumlösung bei genau der gleichen Temperatur ausgeführt.

Es ergab sich als Mittel aus fünf Messungen eine Brückenablesung von 4,888 Skalenteilen, also innerhalb der Ablesefehler dasselbe wie vor einem halben Jahr. (Schluß folgt.)

Die serologische Carcinomdiagnose.

Von G. WESENBERG, Elberfeld.

Vorgetragen auf der Hauptversammlung in Hamburg am 9. Juni in der Fachgruppe für medizin.-pharmazeut. Chemie.

Eingeg. 13./6. 1922.

Wohl selten hat eine Entdeckung eine solche Anzahl von Veröffentlichungen und einen solchen Widerstreit der Meinungen ausgelöst wie die Abderhaldensche Reaktion („A. R.“) und die damit verbundene Frage der Abwehrfermente. Abderhalden ging von der bekannten Tatsache aus, daß der tierische Körper gegenüber artfremdem Eiweiß sich nicht gleichgültig verhält; dieses wirkt gewissermaßen als Fremdkörper, und daher bemüht sich der Organismus es für sich nutzbar oder möglichst unschädlich zu machen; im Darmkanal geschieht dies durch weitgehenden Abbau der Eiweißkörper, so daß die entstehenden Bruchstücke ihrer Artspezifität verlustig gehen und dann den Zellen zum Aufbau neuen Materials oder als Kraftquelle dienen. Dieser Verdauungsvorgang ist nun nicht nur auf den Magen-Darmkanal beschränkt, sondern auch jede einzelne Körperzelle kann in gewissem Sinne verdauen, d. h. Aufspaltungen bewirken; es sei besonders an die weißen Blutkörperchen erinnert. Es sind Fernente, die diesen Abbau bewirken. Wird nun fremdes Eiweiß, sei es artfremd oder wenn auch körpereigen, nur plasmafremd, dem Körper parenteral, d. h. unter Umgehung des Magen-Darmkanals, zugeführt, so wird es von dem Organismus ebenfalls abgebaut durch Fermente, denen Abderhalden daher die Bezeichnung „Abwehrfermente“ gegeben hat¹⁴⁾.

Da nun während der Schwangerschaft es häufig zur Abtrennung von Zellen der Chorionzotten kommt, die dann im mütterlichen Blute kreisend angetroffen werden, so muß der Körper auch gegen diese nötigenfalls Abwehrfermente bilden, um sie zur Auflösung zu bringen und sie so unschädlich zu machen. Aber auch die in der Placenta entstehenden Stoffwechselprodukte müssen wohl als Fremdkörper betrachtet und so einem Abbau zugeführt werden. Und in der Tat: es gelang Abderhalden schon etwa 8 Tage nach der Befruchtung im mütterlichen Blute Abwehrfermente nachzuweisen, die Placentaeiweiß abbauen.

Ganz entsprechend wie die Placenta wirken nun auch etwaige Tumoren, wie Carcinome und Sarkome, auslösend auf die Bildung von Abwehrfermenten.

Gehen wir nun erst kurz auf den von Abderhalden eingeschlagenen Weg des Nachweises dieser Fermente ein, die also die genuinen Eiweißkörper in niedere Formen überführen. Bringt man z. B. die entsprechend vorbehandelte Placenta (d. i. den Mutterkuchen), die nach dem Ausbluten, Zerkleinern und Auswaschen durch Erhitzen geronnen und dann durch Auskochen von löslichen Anteilen, besonders löslichen Eiweißkörpern sorgfältig befreit ist, mit dem Blutserum einer Schwangeren zusammen, unter strenger Ausschaltung von jeglicher Bakterienentwicklung, so sind in der Mischung z. B. nach 24stündigem Stehen bei 37° lösliche Eiweißabbauprodukte (Peptone u. a.) entstanden. Zu ihrem Nachweis empfahl Abderhalden anfangs besonders das Dialysierverfahren, bei dem in kleinen Dialysierhülsen das „Organeiweiß“, wie das eben erwähnte, jeweils benutzte Eiweiß allgemein bezeichnet wird, mit dem zu prüfenden Serum der Dialyse gegen destilliertes Wasser, beide unter Toluol, unterworfen wird. Im Dialysat werden dann die Abbauprodukte durch die Biuretreaktion oder schärfer durch die

¹³⁾ Im Leitfähigkeitsgefäß selbst befand sich ein in Zehntelgrade geteiltes Thermometer, dessen Hauptquecksilbermasse mit den Elektroden in gleicher Höhe lag. $1/100$ Grade konnten noch gut geschätzt werden.

¹⁴⁾ Vgl. E. Abderhalden, Abwehrfermente, Springer, Berlin, wo sich das ganze Schrifttum findet, ferner seine zahlreichen Veröffentlichungen, namentlich in der Zeitschrift Fermentforschung, B. 1—5 [1914—1922].



Fig. 5.

Ninhydrinreaktion²⁾ nachgewiesen; auch die Mikrostickstoffbestimmung ist dafür geeignet.

Da das Dialysierverfahren eine besonders empfindliche und nicht ganz leichte Technik erfordert, bei der namentlich auch die ständige Prüfung und Eichung der Hülsen umständlich ist, so hat Abderhalden auch die Verwendung von gefärbtem Organeiweiß vorgeschlagen, das beim Abbau den Farbstoff in Lösung gehen läßt, ganz entsprechend dem von Grützner zum Nachweis von Pepsin empfohlenen Carminfibrin. An optischen Methoden ist die Polarisation unter Verwendung von Organpepton und das Interferometer (namentlich von P. Hirsch³⁾) herangezogen worden. Auch durch das Mikroskop hat neuerdings Abderhalden den stattfindenden Abbau nachweisen können, wie seine schönen Photogramme im letzten Band (Bd. 5) der „Fermentforschung“ darstellen.

Die Nachprüfung des Abderhaldenschen Verfahrens zur Erkennung der Schwangerschaft durch zahlreiche Prüfer hat zum Teil die Bestätigung der Zuverlässigkeit ergeben, zum Teil aber auch zu einer glatten Ablehnung des Verfahrens geführt; bei den letzteren Ergebnissen muß aber die Schwierigkeit der Herstellung einwandfreien oder brauchbaren Placentaeiweißes und der ganzen Probeanstellung berücksichtigt werden, bei der Fehler nur zu leicht unterlaufen können. Auch das Serum muß „nüchtern“ und steril entnommen werden und völlig hämaglobinfrei sein. Für die allgemeine Laboratoriumspraxis hat das Verfahren wohl immer noch zu viele Fehlermöglichkeiten.

Wie vorher bereits erwähnt, veranlassen im Körper bestehende Tumoren (Carcinome und Sarkome usw.) ebenfalls die Bildung von abbauenden Fermenten, und zwar von spezifischer Art, indem ein Serum eines Carcinomatösen nur Carcinomeiweiß, nicht aber auch Sarkomeiweiß abbaut und entsprechend umgekehrt; Placentaeiweiß wird nur von dem Serum einer Schwangeren, nicht aber von dem einer Carcinomatösen abgebaut. Ich selbst habe eine ganze Anzahl Seren von Carcinomatösen oder Carcinomverdächtigen, ferner von Sarkomträgern und auch zur Kontrolle von Carcinomfreien auf ihre abbauende Wirkung gegen Carcinom- oder Sarkomeiweiß, zum Teil auch gegen Placentaeiweiß, untersucht und kann, ohne hier auf Einzelheiten einzugehen, sagen, daß die „A. R.“ in den meisten Fällen im Sinne der Angaben Abderhaldens ausgefallen ist.

Abderhalden ging dann weiter und wollte die durch parenterale Einverleibung von fremden Eiweißkörpern im Tier gewonnenen Abwehrfermente gewissermaßen zur passiven Immunisierung nutzbar machen; werden z. B. Kaninchen mit Carcinomzellen des Menschen durch Einspritzungen unter die Haut vorbehandelt, so gewinnt ihr Serum die Eigenschaft, Carcinomeiweiß abzubauen. Während der Carcinomkranken im allgemeinen durch die Bildung von Abwehrfermenten sich gegen die Entwicklung des Carcinoms bis zu einem gewissen Grade zu wehren versucht, verschwinden diese Abwehrfermente bei dem Fortschreiten der Krankheit mehr und mehr, so daß sie schließlich im Zustande des Kräfteverfalls (der Kachexie) völlig fehlen. Abderhalden wollte daher durch die Zufuhr von im Tierkörper vorgebildeten Abwehrfermenten den menschlichen Körper im Kampfe gegen die ihn zerstörenden Zellen unterstützen.

Trotz der Ungunst der Verhältnisse und trotz der ungeheuer geringen Aussicht auf Erfolg hielten es die Farbenfabriken vorm. Friedrich Bayer & Co. für ihre Pflicht, im Frühjahr 1916 dem Vorschlag Abderhaldens Folge zu geben, die Versuche im großen aufzunehmen und der Wissenschaft Carcinomsera für die praktische Anwendung bei Kranken zur Verfügung zu stellen. Anfangs arbeitete ich mit Pferden, deren Haltung aber schließlich durch die ungeheueren Schwierigkeiten der Futterbeschaffung usw. unmöglich wurde; dann mußten längere Zeit Hammel benutzt werden, bis die Verhältnisse die Rückkehr zu Pferden gestatteten. Schwierigkeiten machte und macht zurzeit auch heute noch die Beschaffung zur Vorbehandlung geeigneten Carcinommaterials, das praktisch steril sein muß, also möglichst bald nach der Operation zur Verarbeitung kommen muß. Selbstverständlich finden nur solche Geschwülste Verwendung, deren Natur durch eingehende histologische Untersuchung sicher festgestellt ist, da der mikroskopische Befund mitunter durchaus nicht mit der Angabe des Operateurs übereinstimmt und auch nur die mikroskopische Untersuchung eine etwa vorhandene tuberkulöse Erkrankung usw. erkennen läßt, die natürlich den Tumor für unsere Zwecke unbrauchbar macht.

Die nach geeigneter Vorbehandlung der Tiere gewonnenen Sera bauen nun meist spezifisch die zur Vorbehandlung benutzten Carcinom- oder Sarkomgewebe ab, enthalten also die spezifischen Abwehrfermente. Diese sind im Serum längere Zeit nachweisbar; gegen die üblichen Konservierungsmittel (Phenol, Kresol) sind sie recht empfindlich, so daß diese nicht anwendbar sind. Hammel ergeben im allgemeinen weniger kräftig abbauende Sera als Pferde.

Die an verschiedensten Kliniken vorgenommene Prüfung der Sera zu Heilzwecken ergab neben völligem Versagen in einigen

²⁾ Ninhydrin (Triketohydrindenhydrat $C_6H_{10}CO_3(OH)_2$, (Ruhemann)

gibt mit Pepton und ähnlichen Körpern gekocht eine Violettfärbung.

³⁾ „Fermentforschung“ 1914, Bd. I, H. 1, S. 33. Ebenda die späteren Bände.

Fällen auffallend gute Erfolge, so gingen mehrere Speiseröhrenkrebsen in ihrer Ausdehnung nach mehrfacher Einspritzung (intramuskulär oder intravenös je 10—20 ccm) zurück, so daß die Nahrungsaufnahme und damit Hebung des Allgemeinbefindens wieder ermöglicht wurde; auch einige Mastdarmkrebsen zeigten auffallende Besserung infolge Einschmelzung des Tumors. Endgültige Heilungen wurden aber wohl kaum beobachtet, da natürlich nur aussichtslose, einer sonstigen Behandlung (Operation, Bestrahlung) nicht mehr zugängliche Fälle zur Serumbehandlung kamen⁴⁾.

Bei der Anwendung der Sera wurden von den verschiedenen Prüfern das Auftreten von aseptischen Infiltrationen der Umgebung der Einstichstelle beobachtet. Auch Abderhalden⁵⁾ hatte schon 1914 auf das Auftreten von schweren Lokalscheinungen bei Tieren („Rötung, Schwellung, oft Ödeme“) sowie einer „prachtvollen Hautreaktion“ hingewiesen. Ohne Kenntnis dieser mehr gelegentlichen Mitteilung Abderhaldens ging O. Boyksen⁶⁾ der von ihm an seinen Patienten beobachteten Erscheinung nach und baute sie zu einer Intrakutanreaktion zur Krebsdiagnose aus. Er beschreibt die Reaktion, die ich daher als „Abderhalden-Boyksensche Kutanreaktion“ bezeichnen möchte, wie folgt:

„Spritze man einem Kranken intrakutan eine Quaddel des Serums ein, so tritt im Bereich der Quaddel, die etwa einen Umfang von 8—10 mm hat, offenbar durch Gefäßschädigung eine kapilläre Blutung in die obersten Schichten der Cutis ein. Die öfter pechschwarzen, deutlich erhabenen Kreise sind außerordentlich charakteristisch. Der dunkelverfärbte Hautkreis ist meist von einem schmalen, 3 mm breiten, roten Hof umgeben. Die Reaktion tritt bereits nach sechs Stunden ein und hat nach zwölf Stunden ihren Höhepunkt erreicht, um langsam innerhalb der nächsten zwei Tage abzuklingen.“

Die Stärke der kapillären Blutung im Bereich der Quaddel schwankte zwischen einer dunkelrosa Verfärbung der Haut und einer dunkelschwarzen Blutung.

Schmerzen und Spannungsgefühl im Bereich der Impfstelle hielten sich in mäßigen Grenzen. Außer leichter Temperatursteigerung bis 37,5° wurden keine Störungen des Allgemeinbefindens festgestellt.

Ganz anders pflegte der carcinomfreie Mensch auf die Impfung mit diesem Serum zu antworten. In 28 Kontrollversuchen (10 gesunde und 18 Kranke mit chirurgischer Tuberkulose) fehlte die charakteristische, durch Gefäßschädigung entstandene Kapillarblutung vollkommen. In der bestimmten Zeit trat um die jeweilige Impfstelle ein diffuses, flächenhaftes Erythem mit ziemlich starker Schwellung des Unterhautzellengewebes auf. Die subjektiven Beschwerden waren im allgemeinen die gleichen wie bei Carcinom. Nach 24—48 Stunden waren das Erythem und die Schwellung meist verschwunden, die Einstichwunde kaum zu sehen.“

Gelegentlich tritt auch bei carcinomfreien Kontrollpersonen eine Reaktion auf, die als positiv bezeichnet werden muß; ob es sich in diesen Fällen um das Vorhandensein von kleinen ruhenden „latenten“ Carcinomherden handelt, ähnlich wie es ja auch bei der Tuberkulinreaktion oft der Fall ist, mag dahingestellt bleiben.

Zu ganz ähnlichen Ergebnissen sind W. Drügg (l. c.) sowie R. Wigand⁷⁾, Vorschütz⁸⁾, und eine ganze Reihe anderer Untersucher gekommen. Es darf nicht verschwiegen werden, daß vor allem Träger von adenogenen Carcinomen mit Seren reagieren, die von Tieren nach Vorbehandlung mit Adeno-Carcinomen stammen, während andere Sera zum Teil unsicher wirken, zum Teil versagen.

Die „Farbenfabriken“ beschränken sich vorläufig darauf, zwei Arten von Seren den Kliniken zu Versuchszwecken zur Verfügung zu stellen — im Handel sind die Sera überhaupt noch nicht —, die eine nach Vorbehandlung mit den verschiedenen Formen der Carcinome des Magen-Darmkanals, die andere mit denen des weiblichen Genitalapparates — in beiden Fällen handelt es sich jetzt um Pferdesera. Ein sicherer Weg zur Erzielung stets brauchbarer Sera, so wie zu ihrer Beurteilung im Laboratoriumsversuch ist bisher noch nicht gefunden worden, da der Abbauversuch allein noch keinen sicheren Rückschluß auf die Brauchbarkeit für die spezifische Kutanreaktion gibt. Hierüber, wie über viele andere Fragen, müssen wir noch von weiteren Versuchen, die noch lange nicht als abgeschlossen gelten können, Aufschluß erhoffen; so ist z. B. die nächstliegende Frage noch nicht geklärt, wie es kommt, daß ein Antiserum — denn ein solches ist nach seiner ganzen Herstellungsweise unser Serum doch — Erscheinungen auslöst, die wir sonst nur bei Antigenen zu beobachten gewohnt sind.

Sollten die Versuche mit dem „Krebsdiagnostikum“ die Kenntnis von dem Wesen des Carcinoms auch nur etwas weiter bringen, und, wie zu erwarten steht, später namentlich auch die Frühdiagnose, die bei dieser fürchterlichen Krankheit von größter Bedeutung ist, mit Sicherheit ermöglichen, so würden die Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. darin allein den schönsten Lohn für ihre Arbeit und Aufwendung erblicken.

[A. 139.]

⁴⁾ Zum Beispiel O. Boyksen, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 4 u. Zentralbl. f. Chirurg. 1919, Nr. 51. — W. Drügg, Zentralbl. f. Chirurg. 1920, Nr. 39.

⁵⁾ Abderhalden u. Grigoresca, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 22.

⁶⁾ Zentralbl. f. innere Medizin Nr. 46, 1920.

⁷⁾ Bisher unveröffentlichter Vortrag in Düsseldorf.