



**DAS WESEN**

**DER KREBSKRANKHEIT**

**UND IHRE KAUSALE BEHANDLUNG**

VON

**DR. RUDOLF ROOSEN · KÖLN**



1 9 3 1

---

**VERLAG VON CURT KABITZSCH · LEIPZIG**

*MWB*  
*54.3*

# Isaminblautherapie der bösartigen Geschwülste

Von Dr. **Rudolf Roosen**, Köln

38 Seiten. 1930. gr. 8°. K

RM 4.—, Vorzugspreis\*) RM 3.40

\*) Für Abonnenten oder bei Mindestabnahme von 4 verschiedenen Heften der Sammlung (Würzburger Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der Medizin, N. F. Band VI, Heft 5)

Um die gesicherten Isaminblauwirkungen, wie sie aus den gleichmäßigen Ergebnissen verschiedener Beobachter unschwer abzuleiten sind, weiteren Ärztekreisen zugänglich zu machen, ist eine zusammenfassende Übersicht und eine vergleichsweise Betrachtung der bisher erschienenen Veröffentlichungen erforderlich. Die verschiedenen Arbeiten haben zu der Feststellung geführt, daß die wichtigsten Eigenschaften, die ein Krebsheilmittel besitzen muß, beim Isaminblau so weit vorhanden sind, daß seiner Anwendung beim Menschen ein Grund nicht mehr entgegensteht. Übrigens beschränken sich die Indikationen zur Isaminblautherapie keineswegs auf die bösartigen Geschwülste (Tuberkulöse Drüsen, Leukämien, lupöse Herde).

Die Schrift weist nach, daß in dem Isaminblau ein wirkliches Krebsheilmittel zur Verfügung steht und erleichtert solchen Ärzten, denen die bisherigen Ergebnisse der Therapie zu einer Nachprüfung und Anwendung genügen, die Einführung in die Behandlungsmethode.

**Schweizerische Medizinische Wochenschrift:** Wenn über ein neues Mittel gegen Karzinom berichtet wird, dann ist die Sache sicher einiges Interesse wert; geschieht es gerade noch in so ausführlicher Weise, wie Roosen es in der vorliegenden Schrift tut, so muß man näher darauf eingehen. Sympathisch wirkt der Aufsatz durch die große Selbstkritik des Autors.

## Krebsbekämpfung

Jahrbuch des Reichsausschusses für Krebsbekämpfung 1930. Unter Redaktion von Regierungs- und Baurat a. D. **Felix Grüneisen**, herausgegeben vom Reichsausschuß für Krebsbekämpfung, Berlin

VI, 106 Seiten mit 7 Formularen und 1 Merkblatt im Text sowie 3 Merkblätter am Schluß des Bandes\*. 1931. 8°. RM 4.20

\* Einzelbezug von 2 Merkblättern, betitelt: 1. Der Krebs der Frauen; 2. Der Krebs ist heilbar. Preise pro Merkblatt (nicht gemischt): Einzel 3 Pf.; 100 Stück RM 2.—; 500 Stück RM 9.—; 1000 Stück RM 17.—.

**Aus dem Vorwort:** Der Reichsausschuß für Krebsbekämpfung hat im vergangenen Jahr seine Tätigkeit aufgenommen. Eine große Anzahl von amtlichen Stellen, Organisationen und Verbänden haben sich neuerdings mit der Frage der Bekämpfung des Krebses befaßt. Es erschien deshalb zweckmäßig, neben der umfangreichen medizinischen Literatur über den Krebs in Büchern und Zeitschriften einen Beitrag zu den organisatorischen Fragen der Krebsbekämpfung zu bringen, der sich bemüht, die bisher in Deutschland gesammelten Erfahrungen auf diesem Gebiet zusammenzutragen.

Das mit K bezeichnete Werk erschien in der Verlagsabteilung Curt Kabitzsch

---

**JOHANN AMBROSIUS BARTH · VERLAG · LEIPZIG**

DAS WESEN  
DER KREBSKRANKHEIT UND IHRE  
KAUSALE BEHANDLUNG

VON  
DR. RUDOLF ROSEN · KÖLN

19



31

---

VERLAG VON CURT KABITZSCH · LEIPZIG

Alle Rechte,  
insbesondere das der Übersetzung, vorbehalten  
Printed in Germany

Druck der Offizin Haag-Drugulin AG. in Leipzig

## **Vorwort**

Die Beobachtung des abgeänderten Verlaufs der Krebskrankheit unter dem Einfluß der Isaminblautherapie führte zu der Kenntnis einer Eigenschaft der Krebszelle, die bisher unbekannt war. Auf dieser neuen Kenntnis aufbauend, wurde die Krestheorie entwickelt, die in dieser Arbeit beschrieben ist. Als kausal wirkende Behandlungsmethode der Krebserkrankung ist die Isaminblautherapie geschildert, vorzugsweise die Ergebnisse ihrer vermehrten Anwendung in letzter Zeit und die Möglichkeit ihres weiteren Ausbaus. Eine Beschreibung ihrer Entstehung und Begründung wurde unterlassen, da diese in meiner Monographie: „Die Isaminblautherapie der bösartigen Geschwülste“ in den Würzburger Abhandlungen (Band 26, Heft 5, Leipzig 1930, Curt Kabitzsch) schon ausführlich vorliegt.



## Inhaltsverzeichnis

1. Vermehrter Quellungsdruck der Krebszelle als exogener Faktor der Krebskrankheit .....	7
2. Verringerter Quellungsdruck der Organzellen als endogener Faktor der Krebskrankheit .....	12
3. Die Quellungstheorie erklärt: .....	13
a) Weshalb wirbellose Tiere nicht an Krebs erkranken .....	13
b) Weshalb Erysipel Hautkrebs im Wachstum hemmt .....	14
c) Die Entstehung von Chorionepitheliom .....	14
d) Den Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten ..	15
e) Die aerobe Glycolyse der Krebszelle und ihr autonomes Wachstum ..	16
f) Den Unterschied zwischen embryonalen Zellen und Krebszellen bezüglich ihrer Fähigkeit zur Geschwulstbildung .....	18
g) Die Entstehung von Teerkrebs bei den Versuchstieren .....	20
h) Die auffallenden Transplantationsergebnisse bei den Roustumoren ..	22
i) Die klinischen Symptome der Krebskrankheit .....	22
k) Das präkanzeröse Stadium .....	23
l) Die Möglichkeiten einer kausalen Krebstherapie .....	24
m) Die Sarkomentstehung .....	27
4. Die Unterschätzung der medikamentösen Krebstherapie und die Möglichkeit zur Abhilfe .....	27
5. Über die Berechtigung einer sachverständigen Kritik .....	30
6. Erfahrungen mit der Isaminblautherapie durch Bernhardt .....	32
7. Erfahrungen mit der Isaminblau-Strahlentherapie durch Cramer .....	35
8. Erfahrungen mit der Isaminblau-Wismut-Yatrentherapie durch Zadik ..	37
9. Kritik dieser Kombinationstherapien .....	38
10. Erfahrungen mit der Isaminblautherapie durch andere Autoren .....	40
11. Weiterer Ausbau der Isaminblautherapie .....	40
12. Isaminblau und Mäuseimpftumoren .....	42
13. Verstärkte Isaminblauwirkung durch Tumordiathermie .....	43
14. Erklärung der Isaminblauwirkung .....	45
15. Fehler der bisherigen Isaminblauanwendung .....	47
16. Zweckmäßige Form der Isaminblauanwendung .....	48
17. Intratumorale, peritumorale und intraperitoneale Isaminblauinjektion ..	51
18. Isaminblau und Krebsprophylaxe .....	54
19. Hautverfärbung durch Isaminblau .....	54
20. Technik der Behandlung und Bezugsquellen .....	55
21. Literatur .....	55



## 1. Vermehrter Quellungsdruck der Krebszelle als exogener Faktor der Krebskrankheit

Solange keine andere Einheit als die Zelle als Träger des Lebens erkannt ist, muß das Wesen der Krebskrankheit in der Eigenart der Krebszelle begründet liegen. Aber nicht ausschließlich in ihr, sondern, wie noch ausführlich geschildert werden muß, in der Beschaffenheit der übrigen Zellen des erkrankten Organs und in den Beziehungen dieser beiden Zellarten zueinander. Seit es eine wissenschaftliche Krebsforschung gibt, hat man, in den letzten Jahren mit gutem Erfolg, die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Krebszelle erforscht und manche Eigenschaft erkannt, die sie von anderen Zellen unterscheidet. Wichtig ist es zu betonen, daß man fast ausschließlich den experimentellen Weg zu dem geschilderten Zweck gewählt hat, in der Voraussetzung, daß nur dieser allein oder nur er ganz bevorzugt geeignet sei, einwandfreie Ergebnisse zu liefern. Aber diese Annahme ist unrichtig. Auch die Logik, das folgerichtige Denken, bei bewußtem Verzicht auf jedes Experiment muß, wenn sie überhaupt zu Ergebnissen führt, zu richtigen Ergebnissen führen. Denn die Logik gilt unbegrenzt. Geht man von dieser Seite an das Krebsproblem heran, so ist es erforderlich, wenn man nicht ins Uferlose geraten will, diejenigen Eigenschaften logisch zu erschließen, die das Wesen der Krebskrankheit ausmachen, unter Vernachlässigung aller anderen, die zwar vorhanden, aber zum Verständnis der Erkrankung entbehrlich sind. Dabei wird sich zeigen, daß keine der vielen experimentell gefundenen Eigenschaften der Krebszelle das Wesen der Krebskrankheit klärt, und daß die Eigenschaften, die dazu imstande und nicht zu entbehren sind, logisch erschlossen werden können. Es gibt eine Eigenschaft, die die Krebskrankheit, alle bösartigen und alle gutartigen Geschwülste gemeinsam haben. Und diese Eigenschaft gilt es zu erforschen, will man den Kern des Krebsproblems erkennen. Es ist die Fähigkeit bestimmter Organzellen zur Geschwulstbildung, d. h. ihre Eigenschaft, innerhalb eines Verbandes ruhender Zellen ihr Volumen dauernd zu vergrößern in der Weise, daß eine Volumzunahme des erkrankten Organs resultiert. Mit einer Massenzunahme des erkrankten Organs ist der Geschwulstbegriff untrennbar verknüpft. Deshalb kann eine Krebstheorie, die, trotz Zellwucherungen, eine Massenzunahme des erkrankten Organs ausschließt, unter keinen Umständen richtig sein. Die modernste Forschung hat eine derartige irrtümliche Theorie der Krebsentstehung aufgestellt. Verführt durch auffallende und überraschende Ergebnisse experimenteller Krebsforschung und ohne ihre Resultate in ihrer

Bedeutung für das Geschwulstwachstum genügend kritisch zu prüfen, hat man eine Theorie geschaffen, nach der die Krebskrankheit ohne Massenzunahme des befallenen Organs ablaufen würde. Aber das Auffallende und Überraschende braucht auch in der Krebsforschung nicht das Wesentliche zu sein. Mit dieser unrichtigen Theorie ist die Vorstellung gemeint, daß die Krebszellen deshalb zur Geschwulstbildung fähig seien, weil sie mittels bestimmter Fermente das angrenzende normale Gewebe zerstören und dadurch den zur Zellvermehrung nötigen Raum finden, ein Vorgang, der als Heterolyse bezeichnet wird und beim Wachstum der Krebszellen in der Gewebekultur erkannt wurde. Diese Annahme kann nicht richtig sein. Denn das folgerichtige Denken läßt erkennen, daß eine Geschwulst, eine Massenzunahme, nicht durch Defektausfüllung allein entstehen kann. Würden die Geschwulstzellen nur so viel an Masse zunehmen, wie sie angrenzendes Gewebe zerstört haben, so könnte keine Geschwulst entstehen, die immer ein Mehr von Neubildung über zerstörtes Gewebe voraussetzt. Und dieses Mehr, dieses Überwiegen des neugebildeten Gewebes über das zerstörte, bleibt bei dieser Theorie unbegreiflich. Aber durch eine andere Eigenschaft der Krebszelle und nur durch diese, wird eine Geschwulstentstehung verständlich. Es ist die früher von mir geschilderte Eigenschaft der Krebszelle, einen gesteigerten Quellungsdruck zu besitzen. Durch diesen kann die Krebszelle angrenzendes Gewebe verdrängen und sich Raum zur Zellvermehrung schaffen. Diese Vorstellung der Verdrängung angrenzenden Gewebes durch Geschwulstzellen ist schon so alt, wie es eine wissenschaftliche Krebsforschung gibt. Sie zieht sich wie ein roter Faden durch alle Abhandlungen, die das Krebswachstum betreffen, bis in die neueste Zeit hinein, in der sie — sehr zu Unrecht — von der Annahme spezifischer Fermenttätigkeit und Heterolyse als Wachstumsursache in den Hintergrund gedrängt wurde. Eine klare Vorstellung der Wachstumsbedingungen der Krebszellen ist nur durch eine eindeutige physikalische Erklärung ihrer Verdrängungsfähigkeit zu gewinnen. Eine Zelle kann nur dann eine andere Zelle von der Stelle verdrängen, wenn sie einen Druck auf sie ausübt von genügender Größe, daß er den Gegendruck dieser Zelle überwiegt. Auch diese Kenntnis ist nicht neu. Der Ausdruck „gesteigerter Wachstumsdruck“ der Krebszellen ist allgemein gebräuchlich. Aber mit der Prägung dieses Ausdrucks war das Interesse für diese Erscheinung bisher erschöpft. Diesen Wachstumsdruck näher zu präzisieren, ihn möglichst physikalisch zu definieren, hat man bisher keinen Anlaß gefunden, obwohl eine schärfere Präzision allein aus therapeutischen Gründen von großer Wichtigkeit ist. Denn auf die Frage: Wie läßt sich dieser gesteigerte Wachstumsdruck zu therapeutischen Zwecken verringern, wird sich so leicht keine Antwort finden lassen. Definiert man dagegen, wie es der Wirklichkeit entspricht, den gesteigerten Wachstumsdruck als gesteigerten Quellungsdruck der Zellkolloide, so ist die gestellte Frage leicht zu beantworten: Durch alle aus der Kolloidchemie bekannten, beim Menschen anwendbaren Substanzen und Eingriffe, die die

Quellung von Kolloiden verringern. Berücksichtigt man, daß das Zellprotoplasma ein Gemisch kolloidaler Substanzen ist, daß die tierische Zelle keine feste Zellmembran besitzt, so kann unter den Drücken, die in den Zellen bis zu der hier erforderlichen Stärke gesteigert werden können und daher in diesem Zusammenhang allein interessieren, nur der Quellungsdruck des Zellprotoplasmas in Betracht kommen. Die Ursache der Verdrängungsfähigkeit der Geschwulstzellen, d. h. der eigentliche exogene Faktor, liegt in dem Überwiegen des Quellungsdrucks der Krebszellen über den Quellungsdruck der benachbarten Zellen und Gewebe, und die letzte Ursache jeder Geschwulst-erkrankung ist die Druckdifferenz zwischen benachbarten Zellen eines Organs. Eine vermehrte Quellung isolierter Organzellen kann als Ursache der Geschwulstbildung nur dann als richtig anerkannt werden, wenn alle Symptome der Krebskrankheit durch diese Voraussetzung erklärt werden. Für die Geschwulstbildung trifft dies nach den obigen Ausführungen zu, weil die Krebszellen durch die Verdrängungsfähigkeit Raum zur Volumzunahme, zur Zellteilung und -vermehrung finden, ohne daß Gewebeseinschmelzungen stattfinden brauchen, so daß sich das Gesamtvolumen des erkrankten Organs vergrößert. Vergegenwärtigt man sich das Bild eines Mammakarzinoms, eines Gesichtskarzinoms im letzten Stadium, die großen Ulzerationen, die tiefen kraterförmigen Geschwüre, die Eigenschaft der Geschwulstzellen, Arterienwände, selbst Knochen zu durchwachsen, so drängt sich die Frage nach der Kraftquelle auf, die die Krebszelle zu diesen erstaunlichen Leistungen befähigt. Durch die Annahme eines vermehrten Quellungsdrucks ist diese Fähigkeit der Krebszellen ohne Schwierigkeit erklärt.

Bei der Quellung von Kolloiden, auch Protoplasmakolloiden, wird kinetische Energie frei, die sich bei Widerständen gegen den Quellungsvorgang als Druckwirkung, als Quellungsdruck äußert. Welche außerordentlichen Kräfte durch Quellung gebildet werden, beweisen die Druckmessungen z. B. an quellenden Erbsen, die einen Druck von mehr als 2500 Atmosphären erzeugen. Die Druckwirkung des Laminariastiftes ist jedem Arzt bekannt. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß die Felsblöcke, aus denen die Pyramiden erbaut sind, von den Ägyptern aus den Felsen des Niltals durch Quellungswirkung trockenen Holzes gesprengt wurden.

Die starke Quellungsfähigkeit trockenen Holzes erfüllte in früheren Zeiten den gleichen Zweck, dem heute die modernen Sprengkörper dienen. Es ist also nicht erstaunlich, daß die geschilderten hochgradigen Veränderungen und Druckwirkungen während des Ablaufs der Krebskrankheit Quellungswirkungen darstellen.

Wollte man die überragende Bedeutung des gesteigerten Quellungsdrucks der Zellen als Ursache einer Geschwulstbildung experimentell beweisen, so müßte gezeigt werden, daß Zellen nur durch Wasseraufnahme, ohne Stoffaufnahme, ohne abgeänderten Chemismus zu Geschwülsten auswachsen können. Diese Beweisführung ist möglich. Es gibt expansiv, sogar destruierend

wachsende Geschwülste, die dadurch entstehen, daß Zellen ihren Wassergehalt erhöhen, quellen und infolge ihres erhöhten Quellungsdruckes benachbartes Gewebe verdrängen. Stoffwechseländerungen, Zellteilungen, abgeänderte Fermentfähigkeit sind bei diesem Vorgang nicht nachgewiesen. Es handelt sich um die hyperhydrischen Geschwülste bei den Pflanzen. Hält man geeignete Pflanzen in einem mit Wasserdampf gesättigten Raum, so daß die Rindenzellen kein Wasser abdunsten können, so steigt, da die Wasserrzufuhr aus der Wurzel nicht aufhört, ihr Wassergehalt. Sie wachsen bei sinkendem Gehalt an Trockensubstanz zu langen Schläuchen aus, ohne daß Zellteilungen einzutreten brauchen, verdrängen und sprengen benachbartes Gewebe, so daß umfangreiche Wundflächen entstehen. Der oben geforderte Beweis ist durch diese hyperhydrischen Geschwülste der Pflanzen geliefert, wobei es in diesem Zusammenhang gleichgültig ist, ob man die Geschwülste als gutartige oder bösartige Veränderungen anerkennt. Nachdem dieser erhöhte Quellungsdruck als unentbehrliche Eigenschaft der Krebszellen logisch erschlossen wurde, ist es jetzt die Aufgabe zu prüfen, ob beim Ablauf der Krebskrankheit dieser vermehrte Quellungsdruck feststellbar ist. Alle Hinweise in der Literatur auf den gesteigerten Wachstumsdruck der Krebszellen können hier angeführt werden, nachdem die vermehrte Zellquellung als die Ursache dieses Wachstumsdrucks erkannt wurde. Derartige Hinweise gibt es so zahlreich in der Krebsliteratur und sind jedem Arzt aus seinen histologischen Studien so sehr vertraut, daß eine ausführliche Aufzählung sich erübrigt. Es soll nur, um ein besonders eindrucksvolles Beispiel zu geben, folgende Stelle aus „Borst“ zitiert werden: „Nach erfolgtem Einbruch (der Krebszellen) in die Gefäße werden diese von den wuchernden Geschwulstzellen oft enorm ausgedehnt.“

Dieses Beispiel ist deshalb sehr kennzeichnend, weil das Krebswachstum innerhalb der Gefäße und gegen die Gefäßwand durch vorherige Zellschmelzungen nicht vorbereitet sein kann und weil es gleichzeitig zeigt, daß der Quellungsdruck verhältnismäßig weniger Krebszellen genügt, den sicher nicht geringen Dehnungswiderstand der Gefäße zu überwinden.

Der erhöhte Quellungsdruck der Krebszellen ist verursacht durch ihre vermehrte Quellung, d. h. vermehrte Wasseraufnahme. Steht dieser voraussetzende hohe Wassergehalt der Krebszellen mit den Ergebnissen der experimentellen Krebsforschung in Einklang, ist eine zur Sicherung dieser Krebsstheorie entscheidende Frage. Es liegen zahlreiche Untersuchungen über den Wassergehalt der Krebszellen vor, und übereinstimmend führen sie zu dem gleichen Ergebnis einer Steigerung. Am meisten sind die Untersuchungen von Watermann bekannt geworden, der nicht nur den hohen Wassergehalt der Krebszellen betont, sondern auch die Verringerung des elektrischen Widerstandes und der Polarisationsspannung der Krebszellen durch ihre vermehrte Quellung erklärt. Ferner die Untersuchungen von Cramer, der den Wassergehalt ruhender und wachsender Zellen vergleicht und eben-

falls den hohen Wassergehalt der Krebszellen erwähnt. Die Berechtigung dieser Quellungstheorie der Krebskrankheit verlangt den Nachweis, daß im Organismus die Bedingungen zu Quellungssteigerungen von Zellen vorhanden sein können und daß die Ursache dieser Quellungssteigerung mit den aus Klinik und Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen über die Krebsursache übereinstimmt. Nach den heutigen Vorstellungen entwickelt sich ein Spontantumor entweder aus einem versprengten Embryonalkeim, als Folge einer chronischen Entzündung oder als Folge eines chronischen Reizes geeigneter Art, Stärke und Dauer. Der versprengte Embryonalkeim, die Zelle im chronisch entzündeten und im chronisch gereizten Gebiet haben als gemeinsame Eigenschaft einen gegen die Norm erhöhten Wassergehalt. Jede lokale Entzündung führt durch Vermehrung des Säuregehalts im Gewebe zu einer Quellung der Gewebeskolloide. Jede regenerierende Zelle, wie sie im Reizgebiet vorhanden ist, besitzt, ebenfalls von Cramer nachgewiesen, einen gesteigerten Wassergehalt, entsprechend der allgemein gültigen Erfahrung, daß tätige Zellen wasserreicher als ruhende sind. Der Wassergehalt der Zellen und Gewebe nimmt mit zunehmendem Alter ab. Den höchsten Wassergehalt besitzen die embryonalen Zellen. Ungenügende Sauerstoffversorgung der Gewebe führt zu unvollkommener Verbrennung, zu sauren Stoffwechselprodukten und kann dadurch die Ursache einer Säurequellung von Zellen sein. Es ist wichtig, diese Möglichkeit zu betonen, weil im eigentlichen Krebsalter, das auch das Alter der fortschreitenden Arteriosklerose ist, häufig mit lokaler ungenügender Sauerstoffversorgung zu rechnen ist, mit den geschilderten Folgen der Säurequellung isolierter Zellen, der Ausbildung von Druckdifferenzen zwischen benachbarten Zellen, der eigentlichen Ursache der Krebsentstehung. Diese Steigerung des Quellungsdrucks ist in diesem Zusammenhang wohl die wichtigste, aber nicht die einzige Folge einer Zellquellung. Genannt seien noch die Vergrößerung der Zelloberfläche, die Verringerung der Oberflächenspannung, erleichterte Zellpermeabilität und erleichterte Zellteilung, außerdem ein abgeänderter Zellchemismus und -stoffwechsel.

Alle diese abgeänderten Eigenschaften der Krebszelle sind der Krebsforschung schon lange bekannt. E. Bauer hat die verringerte Oberflächenspannung mit der Folge einer erleichterten Zellteilung als eigentliche Krebsursache erklärt. Insofern mit Recht, als diese verringerte Oberflächenspannung und erhöhte Permeabilität bei der Krebszelle vorhanden sind und bei der Krebsentstehung eine wichtige Rolle spielen. Insofern mit Unrecht, als diese beiden Eigenschaften die Krebszelle nicht charakterisieren. Denn eine erleichterte Zellteilung isolierter Zellen in einem Organ kann nur zahlreiche, aber immer kleiner werdende Zellen entstehen lassen, da allen Tochterzellen zusammen nicht mehr Raum als der Mutterzelle zur Verfügung steht. Sie allein genügt nicht als Ursache einer Geschwulst, einer Volumzunahme eines Organs. Nur durch einen gesteigerten, raumschaffenden Quellungsdruck, so wie es das Beispiel der hyperhydrischen Geschwülste in einfachster Form

zeigt, selbst ohne Zellteilungen, können Geschwülste entstehen, weshalb diese Eigenschaft ganz in den Vordergrund gestellt werden muß, weil sie die Geschwulstzelle in Wirklichkeit charakterisiert.

Einen erhöhten Wassergehalt des Tumorgewebes nimmt auch Perdue an, deshalb nämlich, weil nach seiner Ansicht die größere Vitalität der Krebszellen an einen hohen Wassergehalt gebunden sein muß. Unabhängig von der Entscheidung, ob diese Auffassung richtig ist, erkennt auch Perdue nicht die Bedeutung, die dem erhöhten Wassergehalt der Krebszelle als Ursache ihres raumschaffenden Quellungsdrucks zukommt. Eine Quellung von Zellen muß auch ihr Volumen vermehren, und die entsprechende Beobachtung, daß Krebszellen sich durch eine besondere Größe auszeichnen, findet man häufig in der Literatur erwähnt. Aber vermehrte Zellquellung führt auch zu erleichteter Zellteilung, die das Wachstum der Krebszelle vorzeitig unterbricht, so daß, wie es der Wirklichkeit entspricht, die Zellvergrößerung keine charakteristische Eigenschaft der Krebszelle ist.

Entsprechend den bisherigen Ausführungen ist die Entstehung einer Geschwulst auf folgende Weise vorstellbar. Entwickelt sich, vielleicht als Folge einer Gewebssäuerung durch ungenügende Blutzufuhr oder aus anderen, noch zu besprechenden Gründen, in einem Organ ein isolierter Herd gequollener Zellen mit vermehrtem Quellungsdruck, der den Quellungsdruck der benachbarten Zellen und Gewebe übertrifft, so werden diese dem Überdruck nachgeben und verdrängt werden. Die gequollenen Zellen, jetzt Geschwulstzellen, haben damit den Raum zu vermehrter Zellteilung gewonnen. Auf diese Art hat sich eine Geschwulst, die man als gutartig bezeichnen würde, in ihren ersten Anfängen gebildet.

## **2. Verringerter Quellungsdruck der Organzellen als endogener Faktor der Krebskrankheit**

Nun genügt aber, wie Klinik und Experiment lehren, zur Krebsentstehung das Vorhandensein des exogenen Faktors allein nicht, sondern eine Geschwulst bildet sich erst dann, wenn eine Disposition, der endogene Faktor, gleichzeitig besteht. Über die Art des endogenen Faktors ist bisher nichts Sicheres bekannt. Man weiß, daß er mit fortschreitendem Lebensalter zunimmt und daß Allgemeinschädigungen des Organismus ihn entstehen lassen. Aber diese Kenntnis vermittelt keine Vorstellung von eigentlichen Wesen des endogenen Faktors oder durch welche Eigenschaften sich die Zellen und Gewebe, die dem endogenen Faktor unterliegen, von anderen, nicht betroffenen unterscheiden. Diese Frage müßte beantwortet werden können, wenn der Begriff des endogenen Faktors einen wirklichen und verwertbaren Sinn erlangen soll. Die experimentelle Forschung hat dieses Rätsel nicht gelöst. Vielleicht gelingt es auch hier dem logischen, folgerichtigen Denken, ein besseres Ergebnis zu erzielen. Zur Lösung dieser Auf-

gabe muß man sich daran erinnern, daß nach den Beobachtungen der Klinik und des Tierexperiments zwischen exogenem und endogenem Faktor eine zahlenmäßige Beziehung besteht, in dem Sinn, daß, je ausgeprägter der endogene Faktor ist, der exogene um so geringer entwickelt zu sein braucht, um zur Krebserkrankung zu führen. In dieser Richtung ist das vorzeitige Entstehen von Krebserkrankung bei erblich disponierten Menschen zu deuten, noch deutlicher das regelmäßige Auftreten von Spontankrebs bei erblich belasteten Versuchstieren, auf solch geringe äußere Reize hin, die beim nicht-belasteten Tier eine Geschwulstbildung nicht auslösen. Besteht also diese zahlenmäßige Beziehung zwischen exogenem und endogenem Faktor zu Recht, so muß sich auch der endogene Faktor auf den Wassergehalt der Organzellen beziehen; und ist der exogene Faktor als der erhöhte Quellungsdruck der Krebszellen erkannt, so besteht keine andere Möglichkeit als für den endogenen einen verringerten Quellungsdruck der Organzellen in Anspruch zu nehmen. Es muß sich bei beiden Faktoren um eine gleiche Größe handeln, die sich nur durch die Art ihres Vorzeichens voneinander unterscheiden. Um diese Annahme zu stützen, muß unter den Ergebnissen klinischer und experimenteller Krebsforschung Umschau gehalten werden, ob diese Erweiterung der Krebs-theorie mit den bisher gefundenen Tatsachen übereinstimmt. Die sicherste Beobachtung über den endogenen Faktor ist die, daß er mit fortschreitendem Lebensalter zunimmt. Eine gleich sichere Beobachtung ist, daß ebenfalls mit fortschreitendem Lebensalter der Wassergehalt der Zellen und Gewebe und damit ihr Quellungsdruck sinkt. Diese Parallelität ist auffallend und als Stütze obiger Annahme gut geeignet. Daß Allgemeinschädigungen der Versuchstiere ihren endogenen Faktor erhöhen, macht ebenfalls dem Verständnis keine Schwierigkeiten, wenn man berücksichtigt, daß Allgemeinschädigungen den Turgor der Zellen, an dem auch der Quellungsdruck bedeutenden Anteil hat, nicht unbeeinflusst läßt, sondern ihn verringert, d. h. den endogenen Faktor erhöhend, wirkt.

### 3. Die Quellungstheorie erklärt:

#### a) Weshalb wirbellose Tiere nicht an Krebs erkranken

Es ist von Interesse, dieser Frage nach der Bedeutung der Quellungserscheinungen bei den vielen Problemen, die die Geschwülste aufwerfen, noch weiter nachzugehen; z. B. die Frage zu klären, warum wirbellose Tiere im allgemeinen nicht an Krebs erkranken. Zu dem Zweck muß man sich daran erinnern, daß die Gültigkeit des biogenetischen Grundgesetzes, daß die Ontogenie eine Wiederholung der Phylogenie ist, auch für den Wassergehalt der Zellen anerkannt ist und daß die Zellen wirbelloser Tiere einen sehr hohen Wassergehalt besitzen. Aus diesem Grunde kann die Frage dahin erweitert werden: Weshalb erkranken im allgemeinen weder die wirbellosen Tiere noch die Menschen im jugendlichen Alter an Krebs. Aus zwei Gründen: Ein

endogener Faktor, ein verringerter Wassergehalt, ist in diesen beiden Jugendstadien der Individual- und Stammesentwicklung noch nicht ausgebildet, und ein genügend großer exogener Faktor kann gleichfalls nicht entstehen, weil eine solch starke Quellung, wie zur Bildung eines ausreichenden Überdrucks bei fehlendem endogenen Faktor erforderlich wäre, mit der Erhaltung der Zellstruktur nicht mehr vereinbar ist. Daß Sarkome sich häufig bei jugendlichen Individuen entwickeln, steht zu dieser Auffassung nicht im Gegensatz, weil in diesem, zwar noch als jugendlich bezeichneten Lebensalter der Wassergehalt der Zellen schon erheblich gesunken ist. Die relative Gutartigkeit der Krebserkrankung im hohen Greisenalter, in dem der endogene Faktor ganz besonders ausgeprägt ist, scheint den geschilderten Bedingungen der Krebsentstehung zu widersprechen. Aber nur scheinbar. Denn hier macht sich die Eigenschaft der Kolloide, auch der Zellkolloide geltend, infolge ihrer Altersveränderungen ihre Quellungsfähigkeit zu verringern. In diesen Krankheitsfällen ist zwar der endogene Faktor groß, der exogene dagegen nicht ausreichend, um den gewohnten, schnellfortschreitenden Krankheitsablauf zu bedingen. Umgekehrt die besondere Bösartigkeit des Krebses bei verhältnismäßig jungen Menschen, wenn sich bei ihnen eine Krankheit entwickelt. Hier vielleicht ein geringerer endogener Faktor, aber ein umso ausgeprägter exogener der noch stark quellungsfähigen Krebszellen.

#### b) Weshalb Erysipel Hautkrebs im Wachstum hemmt

Es gibt noch weitere Gelegenheiten, die Bedeutung der geschilderten Quellungserscheinungen zu studieren. Es ist eine zwar seltene, aber sichere Beobachtung, daß Hautkrebs, wenn sie durch ein Erysipel kompliziert sind, in ihrem Wachstum gehemmt werden können. Eine Hautentzündung, wie sie durch das Erysipel bedingt wird, führt zu einer Erhöhung des osmotischen und Quellungsdruks in den befallenen Zellen, also zu einer Beseitigung des endogenen Faktors. Der Überdruck der Krebszellen über ihre Umgebung wird aufgehoben, ein weiteres expansives Wachstum aus diesen mechanischen Gründen ist unmöglich geworden. In gleicher Weise sind die Versuchsergebnisse zu deuten, die Kubo beim Studium des Wachstums von Impftumoren im entzündeten Gewebe erhielt. Das Krebsgewebe weicht bei dieser Versuchsanordnung deutlich dem entzündeten Gewebe aus, was auf die obige Art aufs einfachste dadurch zu erklären ist, daß das Krebsgewebe gegen den erhöhten Druck in dem entzündeten Gebiet keinen ausreichenden Überdruck zu expansivem Wachstum besitzt.

#### c) Die Entstehung von Chorionepitheliom

Diese Quellungstheorie scheint vor einer schweren Belastungsprobe zu stehen, wenn man darauf hinweist, daß normalerweise, d. h. in der Gravidität, stark wasserhaltige, fötale Zellen mit dem mütterlichen, schon gealterten Organismus in Beziehung treten, fötale und mütterliche Zellen sich

gegenseitig begrenzen, ohne daß im allgemeinen Störungen auftreten. Dem ist entgegenzuhalten, daß der gravide Uterus zweifellos stark wasserhaltige, mit hohem Quellsdruck begabte Zellen besitzt. Daraufhin gerichtete Untersuchungen sind mir nicht bekannt. Aber daß stark wachsende Zellen wasserreicher sind als ruhende, sogar daß Zellen um so wasserreicher sind, je stärker sie wachsen, ist nach den bisherigen Untersuchungen, besonders den Ergebnissen von Cramer, nicht zu bezweifeln. Es grenzen also stark wasserhaltige fötale und stark wasserhaltige mütterliche Zellen im graviden Uterus aneinander, so daß Quellsdruckdifferenzen zwischen ihnen nicht eintreten. Aber unvermeidbar bilden sich solche verhängnisvollen Druckdifferenzen aus, wenn das Ei sich extrauterin, in der Tube entwickelt. Die Tube, nicht in der Lage, einen hohen Quellsdruck auszubilden, wird von dem fötalen Gewebe perforiert. Diese verhängnisvollen Druckdifferenzen bleiben auch dann im mütterlichen Organismus nicht aus, wenn die fötalen Zellen in den Kreislauf gelangen, verschleppt werden und die Möglichkeit zur Entwicklung finden. Das Chorionepitheliom ist die Folge.

#### d) Den Unterschied zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten

Eine neue Geschwulsttheorie steht auch vor der Aufgabe, den Unterschied zwischen gut- und bösartigen Geschwülsten zu definieren und die Möglichkeit des Übergangs gutartiger Tumoren in bösartige zu begründen. Ist die Druckdifferenz zwischen benachbarten Organzellen zwar ausreichend, um aus den früher geschilderten Gründen eine Geschwulstbildung auszulösen, aber doch nur verhältnismäßig gering, so wird das expansive Wachstum nach einiger Zeit zum Stillstand kommen, da der Widerstand des begrenzenden Gewebes mit fortschreitendem Geschwulstwachstum stark ansteigt. Denn der Widerstand des Gewebes gegen Kompression wächst mit der andauernden Druckwirkung. Auf diese Weise verschiebt sich die Druckdifferenz zu Ungunsten der Geschwulstzellen, und deshalb streben die gutartigen Geschwülste einem Gleichgewichtszustand zu, so wie es der Wirklichkeit entspricht. Anders bei den bösartigen Geschwülsten mit solch hoher Druckdifferenz zwischen den Zellen, daß ein Gleichgewichtszustand nicht erreicht wird, auch deshalb nicht, weil die Krebszellen schon bald an den schwächsten Stellen der Abwehrzone den Zellverband sprengen und dadurch die Möglichkeit zu infiltrativem Wachstum und zur Metastasenbildung finden. Dieses infiltrative Wachstum, die umfassenden Bewegungen um die Abwehrzellen, die jetzt nicht mehr, wie bei den gutartigen Geschwülsten, nur an einer einzigen Grenzfläche, sondern an mehreren Seiten gleichzeitig dem Überdruck der Krebszellen ausgesetzt sind, muß zu weit schwereren Folgen für die Tumorabwehr als bei den gutartigen Geschwülsten führen. Man darf vielleicht zum anschaulichen Vergleich an die katastrophalen Folgen der strategischen Durchbrüche erinnern, im Gegensatz zu den weit weniger nachteilig wirkenden, auch als Verdrängungen aufzufassenden strategischen Rückzugsbewegungen ohne Sprengung des

Verbandes. Nun lehrt sowohl die klinische Beobachtung wie die experimentelle Krebsforschung, besonders die Stoffwechseluntersuchungen von Warburg, Freund und Kaminer, daß scharfe Grenzen zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten nicht bestehen. Nach dieser Quellungstheorie sind alle Grade der Gutartigkeit und Bösartigkeit und alle Übergangsformen zwischen ihnen verständlich, da die zahlenmäßigen Beziehungen zwischen exogenem und endogenem Faktor jede mögliche Abstufung erlauben. Es bietet sich hier eine Gelegenheit zu überlegen, ob, wie es jetzt vielfach behauptet wird, das Karzinom sich den Boden zum Wachstum selbst vorbereitet. Der Begriff der Heterolyse der Krebszellen, ihre Fähigkeit, das angrenzende Gewebe durch Fermenttätigkeit zu zerstören, weist auf diese Annahme hin. Diese Möglichkeit besteht durchaus und ist nach den Ergebnissen aus den Gewebekulturen anzunehmen. Daß diese Heterolyse das Geschwulstwachstum selbst nicht begründen kann, wurde schon früher erwähnt. Aber die Beobachtungen an menschlichen und tierischen Spontantumoren, die doch in erster Linie maßgebend sind, sprechen dafür, daß der endogene Faktor, d. h. der Widerstand gegen die vordringende Geschwulst nicht, oder nicht wesentlich von den Krebszellen selbst beeinflußt wird. Darauf weisen ganz besonders die Versuche der Maud Slye hin, nach denen die Empfänglichkeit zur Krebskrankung bei den Versuchstieren ganz hervorragend konstitutionell und erblich bedingt ist. Würde der Widerstand der Zellen gegen das Krebswachstum durch Fermentwirkung gebrochen, wie die Vorstellung einer Heterolyse annimmt, so könnte dieses vererbare, konstitutionelle Moment, das sich kaum anders als im endogenen Faktor ausdrücken kann, nicht in dieser außerordentlichen Stärke zur Geltung kommen. Im gleichen Sinne sprechen manche Erfahrungen der klinischen Beobachtung, die später noch erwähnt werden sollen.

#### e) Die aerobe Glykolyse der Krebszelle und ihr autonomes Wachstum

Stark im Vordergrund der experimentellen Krebsforschung stehen die Ergebnisse von Warburg von der aeroben Glykolyse der Krebszellen, so sehr, daß diese neue Kenntnis zur Grundlage therapeutischer Maßnahmen gemacht wurde. Läßt sich diese aerobe Glykolyse der Krebszellen mit der Quellungstheorie in Beziehung setzen? Um die Verhältnisse, die zwischen Atmung und Gärung im allgemeinen und bei der Krebszelle im besonderen bestehen, möglichst klar und treffend zu schildern, möchte ich aus der letzten einschlägigen Arbeit von C. Oppenheimer folgende orientierende Sätze zitieren: „In jedem Fall erfolgt zunächst an den Zuckern (der Zelle) ein anoxybiontischer Angriff, es tritt eine „Gärung“ ein. Bleibt es bei der Anoxybiose, so stabilisiert sich dieses System entweder nach den Erscheinungsformen der alkoholischen Gärung, oder als Milchsäure wie in der Tierzelle.“ „Es ist physiologisch gleichgültig, ob die Anoxybiose deswegen persistiert, weil kein Sauerstoff vorhanden ist (Anacrobiose) oder weil die Zelle ihn nicht gebrauchen

kann infolge eines Nichtfunktionierens des Atmungsapparates. Tritt nun an die Stelle der Anoxybiose die Oxybiose, so schlägt die Gärung in Atmung um. Die entstandenen Zwischenprodukte werden zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  total oxydiert. Es hat sich nun herausgestellt, daß zwischen Anoxybiose und Oxybiose auch enge zahlenmäßige Beziehungen obwalten. Der Anfang der Anoxybiose wird durch Eintreten der Atmung stark eingeschränkt.“ „Das will sagen, die Zelle ist darauf eingerichtet, beim Ausbleiben von Sauerstoff ihre energetischen Anforderungen behelfsmäßig durch Gärung zu befriedigen.“ „Tritt also bei äußerlich voller Aerobiose doch neben der Atmung Milchsäure als Produkt des Gärstoffwechsels auf, so ist dies ein Zeichen dafür, daß das Werkzeug der Oxybiose, das Atmungssystem, nicht genügend funktioniert, um die gesamten Produkte der Anoxybiose quantitativ zu oxydieren. Dies ist eben der Fall bei Zellen mit schwachem Atmungssystem (vielen Bakterien, Hefen, roten Blutkörperchen, Tumorzellen).“ „Im allgemeinen ist der Umfang der Zellatmung limitiert nicht durch die Wirkung der Enzyme der Anoxybiose, also die Menge des zur Oxydation bereitgestellten Materials, sondern durch die Aktivierungsgröße des Sauerstoffs. Da diese, also die Fähigkeit des Aktivierungsferments, sehr weitgehend abhängig ist von der normalen Oberflächenstruktur der Zelle, so ist auch für die Zellatmung als allgemeines Phänomen das Erhaltenbleiben der Struktur ausschlaggebend.“

Nach dieser Definition liegen die Zusammenhänge zwischen aerober Glykolyse der Krebszelle und ihrem erhöhten Quellungszustand in folgender Weise klar: Die vermehrte Quellung vergrößert die Zelloberfläche und verändert dadurch die normale Oberflächenstruktur der Zelle. Da die Tätigkeit des Atmungsferments an das Erhaltenbleiben der normalen Oberflächenstruktur gebunden ist, so kann das Atmungsferment in der Krebszelle nicht normal angreifen. Trotz vorhandenen Sauerstoffs tritt keine Oxydation oder nur verringert ein, die Gärung wird nicht unterdrückt und bleibt trotz Sauerstoffanwesenheit bestehen: Durch Quellung bedingte aerobe Glykolyse.

Zu dem gleichen Resultat gelangt man, wenn man zwei Ansichten gegenüberstellt, die ganz unabhängig voneinander bei Arbeiten ganz verschiedenen Inhalts geäußert wurden. Warburg findet diese aerobe Glykolyse nicht nur bei bösartigen Geschwülsten, sondern auch bei manchen anderen Geweben, aber bei diesen nur nach ihrer Ablösung vom Organismus in der Kultur. Er erklärt diese Form der aeroben Glykolyse als durch Schädigung der Zellen infolge ihrer Präparation bedingt; d. h. geschädigte Zellen zeigen aerobe Glykolyse. Katz behauptet auf Grund seiner sehr umfangreichen Quellungsstudien, daß jede Zellquellung, was einleuchtend ist, eine Schädigung der Zelle bedeutet und ihre Lebensdauer verkürzt. Also auch bei dieser Auffassung: Durch Quellung — (Zellschädigung) — bedingte aerobe Glykolyse. Als einen experimentellen Beweis der Richtigkeit dieses Zusammenhangs kann man die Untersuchungen von Lasnitzki verwerten, der fand, daß Kalzium die Glykolyse der Krebszellen hemmt, Kalium sie fördert. Also die

gleiche entgegengesetzte Wirkung wie diese beiden Metalle auch gegensätzlich die Zellquellung beeinflussen. Die Aufdeckung dieser Zusammenhänge ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil durch sie der überragende Wert einer therapeutischen Entquellung der Krebszellen deutlich wird, im Gegensatz zu den therapeutischen Versuchen, die aerobe Glykolyse oder andere Folgezustände der Quellungssteigerung der Krebszellen zu beseitigen. Denn es ist ganz unsicher, nach den bisherigen Beobachtungen sogar unwahrscheinlich, daß eine Änderung nur dieser Folgezustände allein therapeutisch sehr wertvoll ist. Nur die Beseitigung des Quellungsüberdrucks der Krebszelle, der Eigenschaft, die die Krebszelle in Wirklichkeit charakterisiert, kann das Geschwulstwachstum verhindern. Die Beobachtung von Katz, daß Quellung Schädigung der Zelle und Verkürzung ihrer Lebensdauer verursacht, erklärt auch die verkürzte Lebensdauer der Krebszellen auf einfache Weise. Auch die hyperhydrischen Geschwülste, aus stark gequollenen Zellen aufgebaut, zeigen diesen schnellen Zerfall. Es ist nicht erforderlich, um die abgeänderten Stoffwechseleigenschaften der Krebszelle zu begründen, einen selbständigen, von der Quellung unabhängigen, abgeänderten Zellechemismus anzunehmen. Jede Änderung der Protoplasmakolloide muß zwangsläufig auch den Zellstoffwechsel beeinflussen. So können außer der aeroben Glykolyse auch die vermehrte Autolyse, Proteolyse und die anderen Fermentabartungen als Quellungsfolge gedeutet werden.

**f) Den Unterschied zwischen embryonalen Zellen und Krebszellen bezüglich ihrer Fähigkeit zur Geschwulstbildung**

Versucht man eine Anwendung dieser Quellungstheorie auf die Resultate der experimentellen Krebsforschung der letzten Zeit, so erkennt man sehr bald, daß sie zur Deutung mancher Ergebnisse hier nicht ausreicht. Insbesondere muß eine scharfe Abgrenzung der Krebszellen gegen embryonale Zellen gefunden werden. Diese können auf Grund ihres hohen Wassergehaltes, sobald sie gegen Zellen geringeren Quellungsdrucks angrenzen, Geschwulstbildungen veranlassen (Chorionepitheliom). Aber die Unterschiede dieser beiden Zellarten sind doch so erheblich, daß auch ein grundlegender Unterschied in dieser Beziehung zwischen ihnen bestehen muß. Es muß in den Krebszellen außer dem hohen Wassergehalt, den sie mit den embryonalen Zellen gemeinsam haben, noch ein Faktor bestehen, der sie zur Krebsentstehung befähigt, der den embryonalen Zellen fehlt. Ist dieser Faktor zur Krebsentstehung wirklich erforderlich, so muß er beim Ablauf der Krebskrankheit irgendwie in Erscheinung treten. Es ist also notwendig, die Symptome der Krebskrankheit daraufhin kritisch zu prüfen. Diesen Faktor findet man, wenn man die Fähigkeit der Krebszellen zur Metastasenbildung analysiert, d. h. feststellt, daß sie deshalb zur Metastasenbildung fähig sind, weil die sie charakterisierenden Eigenschaften an irreversible Zustandsänderungen in der Zelle gebunden sind. Wären sie es nicht, so würden die Krebszellen, wenn

sie der eigentlichen Krebsursache am Primärherd nicht mehr unterliegen, in den Zustand der normalen Zellen zurückkehren. Will man sich eine Vorstellung darüber machen, welcher Art diese irreversiblen Zustandsänderungen sind, so wird man den wirklichen Verhältnissen wohl nahe kommen, wenn man den in den Krebszellen abgeänderten Kalium-Kalzium-Quotient, zugunsten des quellungsfördernden Kaliums, als materielle Grundlage dieser irreversiblen Zustandsänderungen auffaßt. Daß die Krebszellen Sitz irreversibler Zustandsänderungen sind, darf man deshalb mit Sicherheit voraussetzen, weil keine Einwirkung auf eine kolloidale Substanz, auch das Zellprotoplasma, zu nur reversiblen Veränderungen führt. Ein Teil der Veränderungen, der allerdings sehr gering sein kann, ist immer irreversibel. Wiederholen sich die gleichen Einwirkungen über einen langen Zeitraum, wie es zur Krebsentstehung notwendig ist, so werden diese ursprünglich geringen irreversiblen Zustandsänderungen der Zelle bis zu einer Stärke anwachsen, in der sie sich funktionell bemerkbar machen. In dieser Eigenschaft der Kolloide, durch Beeinflussung stets zu einem Bruchteil irreversibel verändert zu werden, liegt mit Wahrscheinlichkeit eine wichtige Bedingung zur Entstehung chronischer Entzündungen und der Geschwülste. Um diese Annahme erweitert, ist diese Krebstheorie in der Lage, auch der oben genannten Schwierigkeiten Herr zu werden. Der Unterschied zwischen embryonalen und Krebszellen wurde bisher dahin definiert, daß die Krebszellen undifferenzierte Zellen sind und es in allen Generationen bleiben, während die embryonalen Zellen sich mit jeder Zellgeneration weiter ausdifferenzieren. Diese Erklärung ist zweifellos richtig, aber nicht ausreichend, weil sie therapeutischen Zwecken nicht dienstbar gemacht werden kann. Da die Krebstherapie sich nur physikalisch-chemischer Methoden bedient, so ist es vorteilhaft, die Krebsprobleme in möglichst klare physikalisch-chemische Definition aufzulösen. Von diesem Grundsatz ausgehend, würde man die Krebszellen als Organzellen definieren, deren gesteigerter Wassergehalt an irreversible Zustandsänderungen in der Zelle gebunden ist. Den embryonalen Zellen fehlen diese irreversiblen Zustandsänderungen. Sie haben dadurch die Möglichkeit, sich mit jeder Zellgeneration in stärker ausdifferenzierte, d. h. weniger wasserhaltige Zellen umzuwandeln. Die Ergebnisse der Transplantation von Krebs- und Embryonalzellen stehen damit in gutem Einklang. Sobald die embryonalen Zellen nach der Transplantation, infolge ihrer weiteren Differenzierung, ihren Wassergehalt und Quellungsdruck verringern, sind sie zur Überwindung des Gewebswiderstandes, zum expansiven Wachstum, zur Geschwulstbildung nicht mehr fähig. Ganz anders die Krebszellen, die vermöge ihres nichtsinkenden, sogar noch steigenden Wassergehaltes zu Geschwülsten auswachsen können.

Stehen die Ergebnisse aus Klinik und Experiment damit in Einklang? Transplantiert man Embryonalzellen beim Huhn, so entwickelt sich in günstigen Fällen eine Geschwulst geringer Größe und verschwindet wieder nach kurzer Zeit. Es haben sich also die embryonalen Zellen mittels ihres hohen

Quellungsdrucks Raum zur Zellteilung schaffen können. Sobald aber die embryonalen Zellen infolge ihrer Zellteilungen ihren Wassergehalt verringern, weil sie sich mit jeder Zellteilung weiter ausdifferenzieren, sind sie zur Überwindung des steigenden Gewebswiderstandes nicht mehr fähig. Das Geschwulstwachstum stockt, die transplantierten Zellen werden durch Abwehrmaßnahmen im Organismus zerstört oder in den Zellverband eingefügt. Ganz anders transplantierte Krebszellen, die trotz Zellteilungen, weil ihr hoher Wassergehalt irreversibel verankert ist, ihren Quellungsdruck nicht verringern, sogar noch steigern können, so daß auch der mit der Geschwulstvergrößerung wachsende Gewebswiderstand überwunden wird. Es ist von Interesse, ob diese gleichen Verhältnisse, wie sie bei der Transplantation von embryonalen und Krebszellen beim Tier vorliegen, beim Menschen wiedergefunden werden können. Das ist der Fall. Der Transplantation embryonaler Zellen beim Tier entspricht beim Menschen die Verschleppung von Chorionzellen in den mütterlichen Organismus mit der möglichen Folge der Entstehung des Chorionepithelioms. Findet sich nun diese nur bedingte, zeitlich begrenzte Fähigkeit der fötalen Zellen zur Geschwulstentwicklung auch beim Chorionepitheliom? Heilungen von Chorionepitheliom ohne jeden therapeutischen Eingriff kommen zwar selten, aber mit Sicherheit vor. In der Literatur findet man mehrmals diese Beobachtung, die als überraschender Gegensatz zu dem Krankheitsablauf beim eigentlichen Karzinom besonders betont wird. Berücksichtigt man, daß trotz der viel häufigeren Krebserkrankung, Heilungen ohne jeden therapeutischen Eingriff nicht festgestellt sind, so darf man folgern, daß Heilungen beim Chorionepitheliom absolut selten, aber relativ zum Karzinom häufig sind. Auch die fötalen Zellen im mütterlichen Organismus sind in diesen Fällen nach einiger Zeit, infolge ihres sinkenden Quellungsdrucks, zum weiteren expansiven Wachstum nicht mehr fähig und fallen den Abwehrmaßnahmen des Organismus zum Opfer. Es ist ein entsprechender Gegensatz wie bei den Tierversuchen geschildert. Daran ändert auch der Umstand nichts, daß das Chorionepitheliom in den meisten Fällen zum Tode führt. Der klinische Ausgang dieser Geschwulstbildung hängt natürlich von der Lebenswichtigkeit der erkrankten Organe und der Wachstumsdauer und -stärke der Chorionzellen ab, die in den meisten Fällen schon tödliche Zerstörungen bewirkt haben, ehe ihr Quellungsdruck bis zur Wirkungslosigkeit sinkt. Die Bedeutung des endogenen Faktors, des verringerten Quellungsdrucks der Gewebe, macht sich auch beim Chorionepitheliom dadurch bemerkbar, daß, wie die Statistik von Szathmary lehrt, Chorionepitheliomkranke im höheren Alter die größte Sterblichkeitsziffer aufweisen.

#### g) Die Entstehung von Teerkrebs bei den Versuchstieren

Es wurde früher geschildert, daß die Ursache zur Krebsentstehung in der gesteigerten Quellung isolierter Organzellen, in einer Säurequellung

durch ungenügende Blutzufuhr, ferner durch die Säurequellung bei chronisch entzündlichen Prozessen gegeben sein kann. Eine weitere Möglichkeit der Krebsentstehung, die vielleicht nicht weniger häufig eine Rolle spielt, soll unter Zugrundelegung der Quellungstheorie am Beispiel der Teerkrebse der Mäuse geschildert werden. Der wirksame Teerbestandteil ist eine oberflächenaktive, die Oberflächenspannung der Zelle erniedrigende, die Permeabilität erhöhende Substanz. Aber diese Permeabilitäts erleichterung kann nicht allen Substanzen, die in die Zelle eindringen, in gleicher Stärke zugute kommen. Beschränkt man sich, weil es hier am meisten interessiert, auf die Diffusionsfähigkeit von Kalium und Kalzium, so ist zu erwarten, daß das gut diffusible, weil quellend wirkende und sich dadurch den Weg selbst eröffnende Kalium leichter und vermehrt in die Zelle gelangt als das entquellend, sogar fällend wirkende und sich dadurch den Weg versperrende Kalzium. Die erste Folge dieser Permeabilitäts erleichterung ist also eine relative Anreicherung des Kaliums in der Zelle. Da Kalium in der Zelle selbst quellend wirkt, so tritt als weitere Folge der Permeabilitäts erleichterung eine vermehrte Zellquellung ein. Diese wirkt ihrerseits wiederum die Permeabilität erhöhend, mit der gleichen, eben geschilderten bevorzugten Diffusionsmöglichkeit für Kalium. Auf diese Art, durch die gegenseitige Förderung von Permeabilität und Zellquellung, reichert sich Kalium in der Zelle an und zwar in einer im Verhältnis zum Kalzium irreversiblen Bindung. So entstehen stark gequollene Zellen, deren Wassergehalt an irreversible Zustände in der Zelle gebunden ist, d. h. Krebszellen. Diese gegenseitige Förderung von Permeabilität und Quellung mit dem Erfolg einer vermehrten Kaliumanreicherung, Zellquellung und vermehrter Zellteilung ist von Speck in der geschilderten Form als Ursache der willkürlichen Beeinflussung der Furchungsprozesse bei Seeigellarven schon früher in Anspruch genommen worden. Was hier durch Teerwirkung erreicht wird, eine Erhöhung der Zellpermeabilität mit der Folge einer Zellquellung und Drucksteigerung, gilt für alle die Permeabilität der Zellen erhöhenden Substanzen. Auf diese Art läßt sich die Krebsbildung aus den bisher aus Klinik und Experiment bekannten Substanzen und Eingriffen ungezwungen erklären, da alle diese, worauf Speck in seiner neuesten Arbeit hinweist, permeabilitäts erhöhend und die Quellung begünstigend wirken. Davon machen auch Licht-, Röntgen- und Radiumstrahlen keine Ausnahme. Will man die Richtigkeit dieser Vorstellungen an der Casparischen Nekrohormontheorie erproben, so darf man ebenfalls auf Speck verweisen, der in der erwähnten Arbeit auch das Entstehen von oberflächenaktiven Stoffen aus zerstörten Organzellen erwähnt und als Ursache von Permeabilitätssteigerungen betont. Nach Gellhorn ist die Erregbarkeit der Zelle an einen mittleren Permeabilitätszustand gebunden. Die Permeabilitätssteigerung der Krebszelle verhindert demnach eine normale Erregbarkeit, ist also als eine Mitursache des selbständigen, unharmonischen, autonomen Wachstums der Krebszelle zu betrachten.

### **h) Die auffallenden Transplantationsergebnisse bei den Roustumoren**

Eins der auffallendsten Ergebnisse experimenteller Krebsforschung ist die Entstehung von Roustumoren aus sicher zellfreiem Tumorfiltrat. Bisher ist es der experimentellen Krebsforschung nicht geglückt, eine Ursache aufzudecken, die mit den bisherigen Ansichten der Krebsentstehung übereinstimmt. Während bei der Metastasenbildung von Spontantumoren und bei den bekannten Impftumoren der Versuchstiere, die ebenfalls als Metastasen des ursprünglichen Spontantumors aufgefaßt werden können, sich der Tumor aus der verschleppten oder überimpften Zelle durch Zellvermehrung im Wirtsorganismus entwickelt, muß bei der Entstehung der Roustumoren aus zellfreiem Tumorfiltrat angenommen werden, daß keine vermehrungsfähige Zelle übertragen wird, daß die 1. Tumorzelle eine Wirtszelle ist, die durch irgendeinen Bestandteil des Tumorfiltrats infiziert und in eine Geschwulstzelle umgewandelt wird. Also zwei gänzlich verschiedene Entstehungsbedingungen von Geschwülsten, die trotz aller Hypothesen bisher nicht einheitlich erklärt werden konnten. Die Quellungstheorie kann auch dieses Rätsel lösen. Nicht nur die unversehrte Zelle des Roustumors, sondern auch jedes ihrer Bruchstücke, enthält die beiden, die Krebszelle charakterisierenden Faktoren, den gesteigerten Wassergehalt in irreversibler Bindung. Werden solche Zelltrümmer von normalen Zellen phagozytiert, nicht abgebaut, sondern als Baustoff verwertet, so nehmen diese dadurch die Bedingung zur Krebsbildung in sich auf. Sofort erhöht sich ihr Quellungsgrad, und in der oben geschilderten Weise, durch die gegenseitige Förderung von Permeabilität und Zellquellung entwickeln sie sich zu Geschwulstzellen. Da oberflächenaktive Substanzen in der Lage sind, normale, gealterte Körperzellen durch Erhöhung der Permeabilität in Krebszellen, d. h. Zellen mit gesteigertem Wassergehalt in irreversibler Bindung umzuwandeln, so ist es leicht verständlich, daß Embryonalzellen, in gleicher Weise behandelt, sich ebenfalls in Krebszellen umwandeln lassen und zwar, da sie einen hohen Wassergehalt schon besitzen, leichter und in kürzerer Zeit als die gealterten Zellen, die den hohen Wassergehalt erst in längerer Entwicklungszeit ausbilden müssen. Der Entstehung der Roustumoren, der Umwandlung von embryonalen Zellen in Krebszellen, der Bildung von Teerkarzinomen bei den Versuchstieren, aber auch der Entstehung menschlicher Geschwülste liegt der gleiche, geschilderte ursächliche Vorgang zugrunde.

### **1) Die klinischen Symptome der Krebskrankheit**

Noch ein weiteres Problem, das die Krebserkrankung aufrollt, soll hier erörtert werden. Es soll mittels der Quellungstheorie die Ursache untersucht werden für die vollkommene Hilflosigkeit des Organismus der Krebserkrankung gegenüber, die zu den vielen Abwehrmöglichkeiten, die der Organismus sonst zur Verfügung hat, in auffallendem Gegensatz steht. Auch hier gibt die Quellungstheorie einen Hinweis. Der hohe Quellungsdruck der Krebszelle wirkt auf

weite Entfernung auf das umgebende Gewebe ein. Die Schmerzen, die eine Krebsgeschwulst in benachbarten Nervenstämmen auslöst, treten auch dann auf, wenn die Geschwulst den Nervenstamm nicht unmittelbar berührt und schwinden im gleichen Augenblick, in dem sich die Geschwulst nach lokaler Beeinflussung verkleinert. Diese Schmerzen erreichen auch dann eine erhebliche Stärke, wenn zwischen Geschwulst und Nerv noch ein verhältnismäßig großer Zwischenraum besteht. Der Quellungsdruck der Geschwulst kann sich in diesen Fällen deshalb auf solch weite Entfernungen auswirken, weil der Gegendruck des angrenzenden Gewebes infolge seines geringen Quellungsdrucks, hoher endogener Faktor, den Quellungsdruck des Karzinoms nicht aufhebt. Bei gutartigen Geschwülsten, die häufig nicht kleiner als bösartige sind, treten diese Druckschmerzen in entfernt liegenden Nerven im allgemeinen deshalb nicht auf, weil das zwischenliegende Gewebe, wegen seines geringeren endogenen Faktors, seines höheren Quellungsdrucks, den Druck der wachsenden Geschwulst kompensiert. Wenn der Quellungsdruck der Krebsgeschwulst so groß ist, daß er, wie das histologische Bild zeigt, benachbartes Gewebe durch Druckatrophie zerstört, so ist es nicht anders als natürlich, daß auch die zellulären Abwehrmaßnahmen des Organismus durch diesen Druck gelähmt oder gänzlich vernichtet werden. So wäre es durchaus begreiflich, daß die Fähigkeit zur Phagozytose bestimmter Abwehrzellen, selbst ihre Beweglichkeit, durch diesen hohen Außendruck, der auf ihnen lastet, verringert ist und daß die Abscheidung von Sekreten aus ihnen aus dem gleichen Grunde erschwert ist. Erst wenn der Wassergehalt der Krebszellen sinkt, wie durch therapeutische Maßnahmen erreicht wird, können die Abwehrmaßnahmen im Organismus zur Geltung kommen.

#### k) Das präkanzeröse Stadium

Da die Krebszellen sich aus normalen Zellen allmählich, ohne plötzlichen Übergang, ohne Zellmutation entwickeln, so ist die Frage berechtigt, wann in diesem Entwicklungsgang zum erstenmal diese charakteristischen Eigenschaften der Krebszellen auftreten bzw. sich funktionell bemerkbar machen. Geht man diesen Entwicklungsgang rückwärts, so wird man in ein Stadium kommen, in dem die Teilungstendenz der Zellen schon vermehrt, der Quellungsdruck schon erhöht, aber nicht ausreichend ist, benachbartes Gewebe zu verdrängen. Die Folge davon wird eine vermehrte Zellteilung nur an Stellen geringen Widerstandes, d. h. an freien Oberflächen sein. Es ist das als präkanzerös bezeichnete Stadium, in dem sich Epithelhyperplasien, Warzen und Papillome entwickeln. Ob schon bei der einfachen Entzündung die beiden genannten Faktoren angelegt oder wirksam sind, soll an dieser Stelle nicht erörtert werden. Auf jeden Fall ergibt sich aus dieser Erkenntnis die therapeutische Folge, schon in diesem frühen Stadium, im Sinne einer Krebsprophylaxe, solche Behandlungsmethoden einzuleiten, die sich bei der Krebsbehandlung als kausalwirkend bewährt haben.

### 1) Die Möglichkeiten einer kausalen Krebstherapie

Welche Folgen für die Therapie ergeben sich aus der Quellungstheorie? Die selbstverständliche Forderung ist die Beseitigung der Druckdifferenzen, was erreicht werden kann durch Verringerung der erhöhten Quellung der Krebszellen oder der Steigerung der Quellung der begrenzenden Organzellen. Nach den Lehren der Kolloidchemie, deren Gesetze auch die Protoplasma-kolloide unterliegen, wird durch Zufuhr geeigneter Neutralsalze eine Entquellung von Kolloiden erreicht. Die Isaminblautherapie wirkt auf diese Weise auf Tumoren ein. Auch die Strahlen- und Metalltherapie können mit einem gewissen Recht als kausalwirkende Behandlungsmethoden betrachtet werden, insofern sie die Krebszelle mit einer gewissen Elektivität schädigen. Aber diese Elektivität ist nicht vollkommen, und welche der vielen beobachteten Zellveränderungen unter dem Einfluß dieser Behandlungsmethoden die therapeutisch wirksame ist, ist trotz vieler Untersuchungen noch unklar geblieben. Dabei macht es keine Schwierigkeit, als Folge der Strahlen- und Metallwirkung auch eine Verringerung des Quellungsdruckes der Krebszelle anzunehmen, denn die durch Strahlen und Metalle in den Zellen erzeugten Veränderungen, im Sinne einer Protoplasma-Koagulation, bedeuten eine Verringerung seiner Dispersität und seines Lösungszustandes und damit seines Quellungsdruckes. Allerdings mit dem wesentlichen Unterschied gegen die Isaminblauwirkung, der auch in der Therapie deutlich zum Ausdruck kommt, daß die Veränderungen durch Strahlen und Metalle irreversibler, durch Isaminblau im allgemeinen reversibler Natur sind. Die Wirkung der Reizkörper kann man sich entsprechend der geschilderten Quellungstheorie am leichtesten durch Verringerung des endogenen Faktors, durch eine gesteigerte Quellung der Organzellen, als eine Protoplasma-Aktivierung vorstellen. Die Verfolgung dieser Gedankengänge führt zu dem Vorschlag, eine der verschiedenen Verjüngungsmethoden, insofern sie wirklich eine vorübergehende Hebung des Allgemeinbefindens erzielen, zur Ergänzung einer Krebstherapie, zur Beseitigung des endogenen Faktors zu empfehlen. Bekanntlich ist die Kastration in Verbindung mit der Radikaloperation bei Mammakarzinom früher häufig ausgeführt worden. Ein anderer Weg, da die Quellung von Kolloiden stark von der in ihnen herrschenden Reaktion abhängt, liegt in dem Versuch, diese Reaktion so zu beeinflussen, daß die Krebszellen entquellen, die Organzellen quellen, oder, was schon Watermann erwähnt, den Wassergehalt der Krebszellen bis zur Cytolyse zu steigern. Die therapeutischen Bestrebungen, die sich auf die seit einiger Zeit erkannte gesteigerte Wärmeempfindlichkeit der Krebszellen aufbauen, erreichen auf diese Weise ihr Ziel. Eine begrenzte Temperatursteigerung fördert die Quellung von Kolloiden, führt also bei den Zellen mit höherem Quellungsgrad, den Krebszellen, früher zu einer Auflösung ihrer Zellstruktur, zur Cytolyse, als bei den weniger gequollenen normalen Zellen. Also eine ganze Reihe von Möglichkeiten, zu der sich noch hinzugesellen die Zufuhr spezifisch entquellend wirkender Salze,

wie Kalzium und Magnesium, was bekanntlich schon seit längerer Zeit geübt wird oder auch eine Kaliumentziehung. Aber die bisherigen therapeutischen Versuche in dieser Richtung sind nicht ausreichend. Die Zufuhr von Ca und Mg wurde in der Absicht unternommen, das Ca-Defizit in der Krebszelle zu decken, nicht um ihren Quellungsüberdruck zu beseitigen, der bisher unbekannt war. Dieses letztere und lohnendere Ziel erfordert besonders daraufhin gerichtete Untersuchungen, denen zweckmäßig die Hofmeisterschen Reihen der verschiedenen Anionen und Kationen, nach ihrer entquellenden Wirkung geordnet, zugrunde gelegt werden sollte. Es ist durchaus möglich, ein Salz oder eine Salzkombination zu finden, die, vom Blut aus der Geschwulst zugeführt, in gleicher Weise, wie es das Isaminblau erreicht, den erhöhten Wassergehalt der Krebszellen beseitigt, die normalen Zellen dagegen unbeeinflusst läßt, weil, wie für das Isaminblau geschildert wurde, auch die Zellkolloide um so leichter Wasser abgeben, je stärker sie gequollen sind. Unterstützend könnte auch hier wieder eine stärkere Durchblutung des betroffenen Organs, durch vermehrte Zufuhr des Salzes, wirken, vorläufig, solange die ultrakurzen Wellen noch nicht genügend erforscht sind, mittels einer Diathermie des Krankheitsgebietes, wie sie sich bei der Isaminblautherapie schon bewährt hat und in anderer Form, der subaqualen Diathermie nach Rhenisch vielleicht noch bessere Aussichten bietet. Eine Krebstherapie, die sich eine Beseitigung des endogenen Faktors zum Ziel setzt, kann sich auf die Untersuchungen von Scheer stützen, nach denen die Thymusdrüse die Eigenschaft besitzt, den Wassergehalt der Organzellen zu erhöhen. Die Rolle, die die Thymusdrüse schon lange in der Krebstherapie und -ätiologie, auch in den Untersuchungen von Freund und Kaminer spielt, läßt ihre Anwendung zu dem beabsichtigten Zweck gerechtfertigt erscheinen. Aber mit der wichtigen Einschränkung, die für alle Substanzen und Eingriffe gilt, daß bisher keine Handhabe gegeben ist, diese Substanzen ausschließlich an den Organzellen zur Wirkung zu bringen und sie von den Krebszellen fernzuhalten, an denen sie eine vielleicht therapeutisch unerwünschte Wirkung erzielen könnten. Da die Krebserkrankung von der zahlenmäßigen Beziehung zwischen exogenem und endogenem Faktor abhängt, so ist bei jedem therapeutischen Vorschlag zu fragen, in welcher Weise er sich an beiden Faktoren auswirkt, nicht nur an dem einzigen, an dem er wunschgemäß zur Geltung kommen soll. Etwas ausführlicher muß auf den Versuch eingegangen werden, durch Verschiebung der Reaktion im Krankheitsgebiet auf die Krebszelle einzuwirken. Die Grundlage zu den bisherigen therapeutischen Maßnahmen ist die Beobachtung, daß die Reaktion im Blut der Krebskranken häufig etwas nach der alkalischen Seite verschoben ist. Aber die Schlüsse, die daraus gezogen wurden, scheinen etwas übereilt zu sein. Denn diese Blutalkalose wird nicht regelmäßig gefunden, auch Blutazidosen sind mitgeteilt, und man hat die wichtige Beobachtung darüber unterlassen, in welcher Richtung diese Reaktionsverschiebungen bei Karzinomen, in welcher Richtung sie bei

Sarkomen auftreten. Diese Korrektur darf deshalb nicht unterbleiben, weil nach den Untersuchungen von Schade, Epithel und Bindegewebe, die Grundgewebe der Karzinome und Sarkome, sich Reaktionsverschiebungen gegenüber gegensätzlich verhalten, so daß eine Blutalkalose beim Karzinom, wenn überhaupt ein Zusammenhang besteht, anders zu bewerten ist, als beim Zusammentreffen mit Sarkom. Ferner ist die Vorstellung, daß die Änderung der Gewebsreaktion im Krankheitsgebiet alle Zellen im gleichen Sinn beeinflussen würde, nicht berechtigt. Es ist noch nicht einmal sicher, sogar nicht wahrscheinlich, daß die Zellen verschiedener Organe sich Reaktionsverschiebungen gegenüber gleichartig verhalten. Der selbstverständlich verschiedene Aufbau der Zellen verschiedener Organe kann sich in dieser Beziehung in wechsellndem Verhalten auswirken. Dazu kommt, daß eine Reaktionsverschiebung im Außenmedium das Zellinnere nicht im gleichen Sinn zu beeinflussen braucht. Sogar das Gegenteil kommt vor und ist von Gellhorn beschrieben. Wegen der großen Bedeutung dieser Frage für eine Krebstherapie möchte ich einen Teil der Ausführungen Gellhorns hier zitieren:

„Die Sonderstellung, die  $\text{CO}_2$  und  $\text{NH}_3$  unter den Säuren und Alkalien wegen ihrer leichten Permeation einnehmen, läßt sich nach Jakobs sehr schön an der Froschhautmembran demonstrieren. Bildet man nämlich aus dieser einen Sack und füllt in das Innere des Membransackes die folgenden Lösungen ein:

1.  $\text{NaCl} + \text{NaHCO}_3$ .
2.  $\text{NaHCO}_3$ , gesättigt mit  $\text{CO}_2$ ,
3.  $\text{NH}_4\text{Cl} + \text{NH}_3$ .

so findet man, daß wenn alle Lösungen mit Lackmus neutral reagieren, die Außenlösung im Fall 2 rasch sauer, bei 3 alkalisch wird, während sie im 1. Falle neutral bleibt. Man sieht hieraus, wie entscheidend für eine Reaktionsverschiebung in einer Zelle nicht allein die Reaktion des Mediums, sondern seine chemische Zusammensetzung ist, da unter bestimmten Bedingungen aus einer alkalischen Lösung, wenn diese eine leicht permeable Säure enthält, eine Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration in der Zelle eintreten kann, und umgekehrt, aus einem sauren Medium, wenn dieses Ammoniak enthält, ein Umschlag der Zellreaktion nach der alkalischen Seite erfolgen muß. Diese Verhältnisse hat Chambers in sehr eleganten Versuchen an Asteriasiern, die mit Neutralrot gefärbt waren, demonstriert. Wird eine  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, die bekanntlich alkalisch reagiert, in das Protoplasma injiziert, so färbt sich dieses gelb. Verwendet man zur Injektion  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , so färbt es sich rot. Wirken aber die genannten Lösungen von außen auf die intakten Zellen ein, so beobachtete man gerade die umgekehrten Reaktionsverschiebungen im Protoplasma. Es liegt dies daran, daß bei der Einwirkung von außen lediglich das bei der hydrolytischen Dissoziation aus  $\text{NH}_4\text{Cl}$  entstehende  $\text{NH}_3$  bzw. das in gleicher Weise aus  $\text{NaHCO}_3$  gebildete  $\text{CO}_2$  permeiert.“

Die Verhältnisse liegen also nicht so einfach wie bisher als Grundlage therapeutischer Maßnahmen angenommen wurde, und wenn man auf diesem, allerdings aussichtsreichem Wege weiterkommen will, wird man für jede Geschwulstart besonders prüfen müssen, welche Substanzen im Außenmedium eine Entquellung der Krebszellen oder, was wohl praktisch von geringerer Bedeutung sein wird, eine Quellung der Orgazellen im Gefolge haben.

#### m) Die Sarkomentstehung

Die Bezeichnung „Krebs“ wurde hier als Sammelbegriff für bösartige Geschwülste überhaupt gebraucht, vorzugsweise für das eigentliche Karzinom. Mit dieser Quellungstheorie eine Erklärung zu versuchen, aus welchem Grunde sich in einem Organ in dem einen Falle ein Karzinom, im anderen ein Sarkom entwickelt, ist deshalb verfrüht, weil genügend zahlreiche und gesicherte Beobachtungen, wie sie für die Karzinomentstehung bekannt sind, für das Sarkom noch nicht vorliegen. Ich möchte mich deshalb darauf beschränken, nur einzelne Faktoren anzuführen, die in diesem Zusammenhang interessieren, ohne sie zu einer eigentlichen Hypothese der Sarkomentstehung zu verknüpfen. Die Grundlage dazu bietet das gegensätzliche Verhalten von Epithel- und Bindegewebe gegen Säure und Alkali. Nach den Untersuchungen von Schade wirkt Säure quellend auf das Epithel, entquellend auf Bindegewebe, Alkali läßt Epithel entquellen und Bindegewebe quellen. Auf diese Art ist die Möglichkeit zur Ausbildung von Druckdifferenzen zwischen Epithel und Bindegewebe leicht gegeben. Karzinom entsteht häufig an Stellen ungenügender Sauerstoffversorgung mit der Folge einer Gewebssäuerung. Sarkom soll vorzugsweise in hyperämischen Bezirken entstehen, also an solchen Stellen mit vermehrtem Zufluß des leicht alkalisch reagierenden Blutes.

Die Symptome der menschlichen Krebserkrankung, die auffallendsten Ergebnisse experimenteller Krebsforschung lassen sich, wie gezeigt, mittels dieser Quellungstheorie einleuchtend begründen und begreifen. Da die Krebszellen nach dieser Theorie nur durch zwei Eigenschaften charakterisiert sind, die aus den Symptomen der Krebskrankheit logisch zu schließen sind und keine Eigenschaft in ihnen vorausgesetzt wird, die logischerweise entbehrt werden könnte, so muß diese Quellungstheorie in ihren Grundzügen zutreffen.

#### 4. Die Unterschätzung der medikamentösen Krebstherapie und die Möglichkeit zur Abhilfe

Bevor die Isaminblautherapie als kausal wirkendes Krebsmittel begründet und ausführlich beschrieben werden soll, müssen noch einige Fragen erörtert werden, die nicht nur diese Therapie, sondern die medikamentöse Therapie überhaupt betreffen.

Nach einer schon älteren Mitteilung des Deutschen Zentralkomitees zur

Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit genießt ein großer Teil aller Krebskranken, nach Werner jährlich 10000 in Deutschland, keine ausreichende ärztliche Behandlung. Gemeint ist keine ausreichende operative und Strahlenbehandlung. Die Ursache dieses Mißstandes wird in der Hauptsache in ungenügender körperlicher Selbstbeobachtung vieler Kranken, ihrer Unkenntnis des schleichenden, schmerzlosen Krankheitsbeginns mit Recht gesucht. Durch eine erweiterte Aufklärung und Propaganda hofft man eine Besserung, ein vermehrtes Interesse des Publikums, eine frühere Inanspruchnahme des Arztes zu erzielen. Berücksichtigt man, daß die medikamentöse Krebsbehandlung in den letzten Jahren bemerkenswerte Erfolge erzielt hat, daß Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen, die auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung aussichtsreich sind, daß durch operative und Strahlentherapie, trotz ihrer verbesserten Resultate, die größte Mehrzahl der Krankheitsfälle nicht geheilt wird und in das letzte Stadium gerät, in dem nur noch die medikamentöse Therapie anwendbar ist, so darf man behaupten, daß nicht nur 10000 Krebskranke jährlich in Deutschland, sondern die größte Mehrzahl aller Krebskranken überhaupt nicht ausreichend, dem heutigen Stand der Krebsforschung nicht entsprechend ärztlich behandelt werden.

Denn diese medikamentöse Therapie wird nur von einem geringen Teil der Ärzte angewandt. Die meisten beschränken sich in diesem sog. inoperablen Stadium auf die Anwendung narkotischer Mittel, so daß diesen Kranken die medikamentöse Krebstherapie überhaupt nicht zugute kommt. Auch dieser Mißstand ist ein wirkliches Krebsproblem, wichtig genug, auch nach seiner Ursache zu fahnden, um sie zu beseitigen. Ein Teil der Ärzte weiß von diesen Methoden noch nichts, ein anderer, der darüber liest oder von ihnen hört, lehnt ihre Anwendung ab, weil ein bisher noch nicht ausrottbares Mißtrauen gegen jede medikamentöse Krebstherapie ihn an einer besseren Einsicht hindert. Wie weit diese fehlerhafte Einstellung geht, dafür findet sich ein Beispiel krassester Art, das bisher auf keinen Widerspruch gestoßen ist, in dem bekannten Buch von Liek: „Der Arzt und seine Sendung“, noch in der Ausgabe von 1929. Liek schreibt zu diesem Thema der medikamentösen Krebsheilmittel: „Als Mann der Wissenschaft halte ich diese Mittel bisher trotz aller dicken Arbeiten, Vorträge, Lichtbilder, Krankengeschichten für lauter Unsinn und Selbsttäuschung.“ Dieses Urteil, das fremde Arbeitsleistung in so sehr bedauerlichem Ausmaß unterschätzt und die eigene Urteilskraft in noch unberechtigterem Maße überschätzt, gibt ein leider wahrheitsgetreues Bild der unzeitgemäßen Einstellung eines großen Teils der Ärzteschaft zur medikamentösen Krebsbehandlung. Keine Art der Krebsfürsorge kann an dieser unzeitgemäßen Einstellung weiter Ärztekreise zur medikamentösen Krebsbehandlung achtlos vorübergehen. Die Ursache zu dieser unberechtigten Zurückhaltung, die zu der sonst durchaus modernen Einstellung der heutigen Ärztegeneration in einem auffallenden Gegensatz steht,

liegt in der Unmöglichkeit für jeden, für das Krebsproblem nicht speziell interessierten Arzt, sich über den heutigen Stand der medikamentösen Krebstherapie so ausreichend zu unterrichten, wie zur erfolgreichen Anwendung dieser Behandlungsmethoden erforderlich ist. Die einschlägigen Arbeiten erscheinen an den verschiedensten, häufig nur schwer zugänglichen Stellen; die wenigen zusammenfassenden Referate geben wegen ihrer Kürze kein anschauliches Bild und vermitteln nicht die Kenntnis der Anwendungsweise der Methode, ihrer Anzeigen und Gegenanzeigen. Die Zeitschrift für Krebsforschung, in erster Linie dazu bestimmt, die Fortschritte der medikamentösen Therapie zu verbreiten, wird von der großen Mehrzahl der medizinischen Wochenschriften und Zeitschriften, trotz ihres sonstigen großen Referatenteils, fast ausnahmslos nicht referiert. Auf diese Art, durch die Unmöglichkeit die Krebsliteratur ausreichend zu übersehen, ist der Standpunkt der Ärzte zur medikamentösen Krebstherapie rückständig geworden, und so ist die bedauerliche Tatsache verständlich, daß die, wenn auch nur bescheidenen, aber doch verwertbaren und auf keinen Fall entbehrlichen Fortschritte der medikamentösen Krebstherapie den Krebskranken in dem beschwerdereichsten Stadium ihrer Erkrankung, in dem sie ärztlicher Fürsorge am meisten bedürftig sind, nicht zugute kommen. Erkennt man diese Begründung des geschilderten Mißstandes an, so wird man für eine nahe Zukunft keine Besserung erwarten, wenn nicht außergewöhnliche Maßnahmen ergriffen werden. Entsprechend der Bedeutung dieses Problems sind alle derartigen außergewöhnlichen Maßnahmen auf diesem schwierigen Gebiet berechtigt und sie sind um so dringender geboten, wenn sie mit einfachen Mitteln durchgeführt werden können. Eine derartige Maßnahme, einfach, wirksam und kaum mit Unkosten verknüpft, ist die Ausarbeitung eines ausführlichen Exposés über den gegenwärtigen Stand der medikamentösen Krebstherapie durch die zuständige Medizinalbehörde und die Zusendung dieses Exposés an alle Ärzte in gleicher Weise, wie es seit langem bei den Infektionskrankheiten, in Epidemiezeiten, üblich ist. Erfahren die Ärzte auf diese Weise von ihnen maßgebender und unparteiisch erscheinender Seite, daß es auch im fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung, wenn Operation und Strahlenbehandlung versagen, aussichtsreiche und mit Sicherheit unschädliche Behandlungsmethoden gibt, über deren Wirkungsweise sie sich in diesem Exposé leicht orientieren können, so werden sie diese Methoden nicht länger wie bisher ablehnen. Sie werden sie mit um so größerem Interesse anwenden, wenn dieses Exposé nicht nur sachlich erschöpfend, sondern auch mit einem gesunden Optimismus abgefaßt ist und sich fernhält von einer aus den Enttäuschungen früherer Zeiten hergeleiteten Resignation. Da aus naheliegenden Gründen das Problem der Bekämpfung im fortgeschrittenen Stadium mit dem Problem der Bekämpfung des Kurpfuschertums aufs engste verknüpft ist, so würde auf diese einfache Weise auch auf diesem letzteren Gebiet nützliche Arbeit geleistet werden.

### 5. Über die Berechtigung einer sachverständigen Kritik

In einer Besprechung meiner Monographie „Die Isaminblautherapie der bösartigen Geschwülste“ in der „Deutschen Zeitschrift für Chirurgie“ wird mir der Vorwurf gemacht, in dieser Schrift nur die Arbeiten aufgenommen zu haben, die die Isaminblautherapie günstig beurteilen, die Arbeit dagegen mit entgegengesetztem Ergebnis verschwiegen zu haben. Mit dieser letzteren ist die Veröffentlichung von G. Schmidt aus der Münchener Chirurgischen Klinik 1923 gemeint. In meiner ersten Arbeit zur Isaminblautherapie, die dem Referenten vielleicht nicht bekannt war, habe ich ausgeführt, daß ich die Ergebnisse meiner Isaminblau-Studien an der Münchener Chirurgischen Klinik und anderer chirurgischen Kliniken deshalb nicht veröffentlichen würde, weil die Ansichten der Kliniken und meine eigenen über die erzielten Ergebnisse nicht übereinstimmten. Während die Münchener Chirurgische Klinik sich von Heilerfolgen des Isaminblaus überhaupt nicht überzeugen konnte, war es mir wegen der besseren Kenntnis seiner Wirkung nicht schwer, die während der Behandlung auftretende Rückbildung des Tumors, die auch von der Klinik beobachtet, aber anders gedeutet wurde, als Isaminblauwirkung in Anspruch zu nehmen. Meine damals ausgesprochene Hoffnung, daß eine zukünftige Nachprüfung der Therapie von anderer Seite den Irrtum der Klinik erweisen würde, ist glücklicherweise, wie die folgenden Ausführungen zeigen werden, in Erfüllung gegangen. Aus dieser Meinungsverschiedenheit zwischen der Klinik und mir darf man die Folgerung ziehen, daß ein neu empfohlenes Medikament auch dann den behaupteten Heilwert besitzen kann, wenn, wie damals Schmidt schrieb, alle Ärzte der Klinik übereinstimmend von der Erfolglosigkeit überzeugt waren, die Folge also, daß die Größe einer Klinik und die große Zahl der an ihr beschäftigten Ärzte keine ausreichende Bürgschaft für die Richtigkeit ihrer wissenschaftlichen Behauptungen ist. Für jeden, der die Geschichte der Medizin und Naturwissenschaften kennt, ist dieses keine neue, sondern eine uralte, aber noch nicht überlebte Erkenntnis. Es ist nützlich, sie möglichst oft zu erwähnen, weil immer wieder, so auch in jüngster Zeit, von neuem gegen sie verstoßen wird. Sachverständige für solche Wissensgebiete, die lehrbuchmäßig festliegen, kann es naturgemäß geben und darf man anerkennen, wobei als Einschränkung allerdings nicht verschwiegen werden darf, daß selbst auf diesen anerkannten Gebieten die Ansichten der Sachverständigen häufig entgegengesetzt gerichtet sind. Handelt es sich dagegen um neuartige Gedankengänge, von einzelnen erdacht und begründet, mit vorläufig noch unbekanntem Auswirkungen, so ist eine endgültige sachverständige Beurteilung in diesem frühen Stadium naturgemäß unmöglich. Neuartige, besonders originelle, vom üblichen abweichende Gedankengänge sind so sehr an die eigenartige geistige Einstellung des betreffenden Begründers geknüpft, daß andere Personen mit gänzlich anderer geistiger Einstellung, diesen neuen Vorstellungen häufig nicht folgen können, auf keinen Fall ihnen ein übergeordnetes, sog. Sachverständigenurteil zuge-

sprochen werden darf. Auf diese, durch die verschiedene geistige Einstellung der Ärzte begründete Unmöglichkeit einer übergeordneten, sachverständigen Kritik irgendeiner Instanz muß deshalb hingewiesen werden, weil das Zentralkomitee für Krebsforschung in einer seiner letzten Sitzungen den wenig glücklichen Beschluß gefaßt hat, Arbeiten zur Krebstherapie zur Aufnahme in wissenschaftlichen Zeitschriften nur dann zu empfehlen, wenn eine bestätigende Prüfung einer Klinik vorliegt. Aus den geschilderten Gründen, wegen der offenbaren Unmöglichkeit, irgendeiner Einzelperson, einer Klinik oder einem Institut eine maßgebende sachverständige Meinung zusprechen zu können, würde die praktische Durchführung dieses Beschlusses vielleicht manche wertvolle, d. h. originelle Arbeit unterdrücken. Berücksichtigt man, daß in der Krebstherapie noch alles in Fluß und nichts abgeschlossen ist, so darf man ohne Übertreibung behaupten, daß es für Fragen der Krebstherapie Sachverständige nicht gibt und eine Zensur wissenschaftlicher Arbeiten in keiner Weise berechtigt ist. Daß diese Gefahr, die von der Überschätzung sog. sachverständiger Urteile neuen Gedankengängen gegenüber droht, auch in der Neuzeit noch nicht beseitigt ist, möchte ich mit zwei Beispielen belegen, die, in der Tagespresse zitiert, nicht weniger auffallend und lehrreich sind als die Fehlurteile, die aus der Geschichte der Naturwissenschaften allgemein bekannt sind. In der Kölnischen Zeitung vom 10. Febr. 1931 schreibt Prof. O. Baschin (Berlin) zu Filchner's Forschungsreise: „Wir kennen Expeditionen, die große Erfolge aufzuweisen hatten, obwohl sie von den ersten Autoritäten als aussichtslos abgelehnt worden waren. Frithjof Nansen, der bedeutendste Polarforscher der Neuzeit, hat mehrfach darüber geklagt, daß fast alle als Sachverständige geltenden Persönlichkeiten sich gegen die von ihm geplanten Fahrten ausgesprochen hätten, weil er sich nicht an die Muster seiner Vorgänger hielt, sondern neue Wege in der Methode der arktischen Reisen einschlug, die dann seinen Weltruhm begründeten. Diese Großtaten wären nicht ausgeführt worden, wenn er den Warnungen der Fachmänner Gehör geschenkt hätte.“

Und Wilhelm Ostwald schreibt zum gleichen Thema in der Vossischen Zeitung vom 5. Juli 1931 in einer Lebensbeschreibung von Svante Arrhenius, daß dessen Entdeckung, die Dissoziationstheorie der Elektrolyte, als Habilitationsschrift nicht ausreichend anerkannt wurde. Fügt man hinzu, daß Arrhenius für diese Entdeckung später den Nobelpreis für Chemie erhielt, so wird man von einer Überschätzung der Urteile von Fachleuten geheilt sein.

Das Isaminblau ist im Jahre 1920, nach vorbereitenden Tierversuchen, zum ersten Male bei einer Krebskranken von mir angewandt worden. Meine im Laufe der folgenden Jahre gesammelten und 1923 zum ersten Male veröffentlichten Erfahrungen sind in allen wesentlichen Einzelheiten durch die spätere Nachprüfung bestätigt worden, so daß jetzt ein Zweifel darüber nicht mehr bestehen kann, daß das Isaminblau diejenigen Eigenschaften besitzt, die ein wirkliches Krebsheilmittel kennzeichnen.

In meiner Monographie: „Die Isaminblautherapie der bösartigen Geschwülste“ habe ich die ursprüngliche Verwendung des Isaminblaus als Vitalfarbstoff, meine ersten therapeutischen Versuche beim Tier und anschließend beim Menschen geschildert und über die bestätigenden Nachprüfungen von anderer Seite berichtet.

### 6. Erfahrungen mit der Isaminblautherapie durch Bernhardt

Ganz besonders ist Bernhardt, Cramer und Wallbach, von der ersten medizinischen Klinik an der Charité-Berlin, eine ausgedehnte Anwendung der Isaminblautherapie und ihr erweiterter Ausbau zu verdanken. Bernhardt berichtet in einem Vortrag in der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 4. Dez. 1929 über seine Erfolge mit der Isaminblautherapie an 200 Krebskranken, von denen allerdings nur ein Teil, nicht ganz die Hälfte, mit Isaminblau allein behandelt wurde, während der übrige Teil nach der Isaminblaubehandlung noch einer anschließenden Strahlenbehandlung unterzogen wurde. Diese letztere Therapie, Isaminblauvorbehandlung mit etwa 1–1,2 g Farbstoff und einer anschließenden Röntgentherapie in der üblichen Dosierung, ist von Cramer auf Grund seiner Vorstellung von der Wirkungsart der Röntgenstrahlen ausgearbeitet worden. Cramer setzt voraus, daß zwei Komponenten die Röntgen- und Radiumwirkung bedingen: die unmittelbare Erschütterung der Zellstruktur durch die Strahlung und ferner die resorptive Leistung des Milieus. Diesen letzteren Faktor will Cramer durch die Isaminblauvorbehandlung steigern, und seine Krankengeschichten zeigen in der Tat, daß diese beiden Behandlungsmethoden, Isaminblau und Strahlen, in richtiger Weise kombiniert, sich in ihren therapeutischen Wirkungen gegenseitig verstärken. Die besondere Eignung des Isaminblaus zu diesem beabsichtigten Zweck, der Erhöhung der Funktion des peritumoralen Bindegewebes durch seine Einlagerung, wurde, unabhängig von den klinischen Erfahrungen, von Wallbach experimentell festgelegt. Aus dem Vortrag von Bernhardt möchte ich zur Kennzeichnung der Isaminblautherapie und ihrer Kombination mit der Strahlentherapie in 200 Krankheitsfällen mit 2000 intra-venösen Isaminblau-Injektionen, folgende Ausschnitte zitieren:

„Daß das Isamin manchmal ganz allein auch bei schwersten Fällen über-  
raschend hilft, davon konnten wir uns in der Klinik in letzter Zeit bei einer Patientin mit schwerem Magenkarzinom und Durchbruch in die Bauchhöhle mit Pneumoperitoncum überzeugen. Der Zustand der Pat. war so schwer, daß niemand von uns an dem baldigen Tode der Pat. zweifeln konnte. Und doch hat sich der Zustand nach 6 Isamininjektionen wieder gewandelt, die Pat. verlangte wieder spontan Nahrung, ihr Interesse an der Umgebung erwachte wieder. Ganz langsam ist es dann mit ihr besser geworden, mehrere Komplikationen, darunter ein großer Dekubitus, mußten noch überwunden werden, aber schließlich konnten wir die Pat. als gebessert entlassen. Sämt-

liche Wunden waren geheilt. Die Pat. hatte etwas über 2,0 g Isamin erhalten (intravenös).

Bei einer Pat. mit Ovarialkarzinom und ausgedehnter Peritonealkarzinose, die 1927 probelaparotomiert und mir dann zur Isaminbehandlung überwiesen wurde, konnten 1929, als die Pat. an der Grippe ganz akut zugrunde ging, autoptisch nur noch histologisch Karzinombefunde nachgewiesen werden, makroskopisch war von dem Karzinom nichts mehr vorhanden. Die Pat. war nur mit Isamin und Bleinachkur behandelt worden. Dosis etwa 2,0 g des Farbstoffes.“

„So möchte ich mich nach wie vor auch für die reine Isaminbehandlung einsetzen und durchaus betonen, daß man bei Personen, die auf Isamin auffällig gut reagieren, ruhig die Isaminbehandlung durchführen soll.“

„Wie ich schon erwähnt habe, tritt in einer großen Zahl der Fälle nach etwa 5—7 Injektionen eine deutliche Änderung des Gesamtbefindens der Patienten ein, meist begleitet und z. T. bedingt durch das Nachlassen der starken Schmerzen. Der Appetit hebt sich, die Körpergewichtsabnahme sistiert, die Pat. gewinnen wieder Mut.

Es ist klar, daß wir darnach gesucht haben, objektive Unterlagen für diese an sich größtenteils subjektiven Dinge zu erhalten. In dieser Hinsicht ist uns das Hämogramm besonders wertvoll gewesen. Wir konnten beobachten, daß die bei den Tumoren sehr häufig vorliegende Neutrophilie mit geringer Linksverschiebung zurückging und einer mehr oder weniger ausgeprägten Lymphozytose mit mäßiger Eosinophilie Platz machte. Diese Reaktion sahen wir fast stets bei den günstig reagierenden Fällen.“

„Besonders wichtig erscheint uns das Aufhören der Körpergewichtsabnahme und der Rückgang der Anämie unter der Kur.“

„Besonders steht uns im Isaminblau ein Mittel zur Verfügung, das fast regelmäßig auch schwere Karzinomschmerzen ganz eindeutig bessert und oft völlig zum Verschwinden bringt, und das bei einer Dosierung von meist nicht mehr als  $\frac{1}{2}$  g des Farbstoffes.“

„Bei der kombinierten Isamin-Bestrahlungskur haben wir regelmäßig noch folgende Maßregeln ergriffen: Steigerung der Nahrungszufuhr durch appetitanregende Mittel, kohlehydratreiche Kost, energische Kalktherapie, die wir während der Bestrahlung und als Nachkur durchführten. Fast regelmäßig bedienten wir uns des Kalzikap, oft auch des Kalzium-Sandoz. Vorsichtige Diathermierung des Tumors und der Metastasen während der Injektionskur. Absetzen und möglichstes Vermeiden der Opiate und anderer stark wirksamer Mittel. Es kann kein Zweifel sein, daß hohe Dosen von Opiaten die Reaktionskraft des Körpers stark lähmen und alle therapeutischen Maßnahmen vereiteln. Dies ist ein sehr wichtiger Punkt, dem wir manchen Mißerfolg zur Last legen müssen. Leider erhalten solche Pat., sobald die Diagnose geklärt ist, fast regelmäßig hohe Dosen von Opiaten, oft ohne eigentliche Indikation.“

„Der Umschwung im Gesamtbild braucht keineswegs schon nach den ersten Isaminjektionen aufzutreten, auch von den erst scheinbar refraktären Fällen bessert sich nach Ablauf der Kur noch eine gewisse Anzahl, so daß man die Kur durchaus durchführen soll. Es ist gar nicht selten vorgekommen, daß wir die Pat. nach Abschluß der Bestrahlung mit großen Sorgen entließen und daß sie sich nach 4—6 Wochen weitgehend gebessert wieder vorstellten.“

„Die größte Zahl besitzen wir an Lungentumoren. Von 23 Patienten wurden 12 ganz eindeutig günstig beeinflußt. Gewichtszunahme, Nachlassen der Schmerzen, Aufhören oder wenigstens fast völliges Aufhören des Hustens, Sistieren der Blutungen. Fähigkeit zu leichter und mittelschwerer Arbeit.“

„Besonders wichtig erscheint es uns, daß wir bei einer Reihe von 7 Patienten mit schweren Magenkrebsleiden, in 4 Fällen deutliche Einwirkung und Besserung erzielen konnten. Überhaupt muß ich mein Urteil über die Prognose der Kur bei Magenkrebs revidieren. Ich hatte sie seinerzeit in Wiesbaden als unbedingt ungünstig hingestellt, glücklicherweise hat sich das für das Kombinationsverfahren nicht bewahrheitet.“

„Eigenartig günstig reagierten die Bauchnetztumoren, 2 Parotistumoren; relativ günstig scheinen die Verhältnisse beim Peniskarzinom zu liegen. Nur zwei Gebiete seien noch besonders erwähnt, die inoperablen, mit Metastasen einhergehenden Brustdrüsenkrebs und die Lymphosarkome. Von den ersteren kam 7 sehr schwere Fälle zur Behandlung, bei denen regelmäßig Knochenmetastasen vorlagen, die ihre bekannte schlimme Schmerzhaftigkeit nach Isaminblau verloren. 5 Fälle wurden ganz eindeutig gebessert. Bei den Lymphosarkomen waren es 4 Patienten, von denen 2 ganz besonders deutlich günstig beeinflußt wurden, so daß man fast von klinischer Heilung sprechen muß.“

„Es ist kein Zweifel, daß das Verfahren geeignet ist, in einem relativ hohen Prozentsatz die Krebskrankheit zu hemmen und selbst zur Rückbildung zu zwingen. Dabei ist in Zukunft auch das große Gebiet der Krebsprophylaxe besonders nach erfolgreicher Operation oder als Vorbehandlung vor der Operation usw. in Betracht zu ziehen. Es ist sicher, daß bei weiterer Verbreitung und Bearbeitung der Methode die Frage der Dosierung, die meiner Meinung nach von größter Bedeutung ist, sich weiter klären lassen wird, und daß die Ergebnisse noch weiter gebessert werden können. Bedenken Sie bitte, daß wir an dem sicher sehr schweren Krankenmaterial der Charité gearbeitet haben, zum Teil an wirklich fast agonalen Fällen. Auch die ambulante Behandlung, die wir aus Bettenmangel häufig bei schwerkranken Patienten durchführen mußten, stellt natürlich nicht die Idealform der Behandlung dar.“

„In dieser Richtung glauben wir auf Grund der Erfahrung an über 200 Patienten das Isaminblau empfehlen zu sollen. Es besitzt vor wohl allen anderen Verfahren den Vorteil der fast völligen Atoxizität und setzt uns in die Lage, eine ganze Reihe von Patienten noch der Bestrahlung zuzuführen, die die bloße Bestrahlung gar nicht mehr aushalten würden.“

## 7. Erfahrungen mit der Isaminblau-Strahlentherapie durch Cramer

Aus der Arbeit von Cramer, in der er die Kombination Isaminblau-Vorbehandlung und Röntgenstrahlen-Nachbehandlung schildert, gebe ich folgende interessante Ausschnitte:

„Ich habe seit Jahren an einem recht großen Material von Bronchialkarzinomen die Erfahrung machen müssen, daß — wie auch andernorts — die reine Röntgentherapie des Bronchialkarzinoms nur ganz selten von Erfolg gekrönt ist, ja allzuoft für die Pat. direkt nachteilig wirkt. Dieser Tatsache hat ein bekannter, sehr verantwortungsbewußter Röntgenologe dadurch Rechnung getragen, daß er die Röntgentherapie des Bronchialkarzinoms nach jahrelangen vergeblichen Bemühungen prinzipiell ablehnt. Es war mir deshalb ganz besonders auffallend, als ich bemerkte, daß diese mit der bisher von mir geübten Methodik sozusagen unangreifbare Tumorgruppe plötzlich auf die kombinierte Therapie mit einer großen Regelmäßigkeit ansprach.

W. W., 63 Jahre. Seit 2 Jahren Husten, 6 Pfund Gewichtsabnahme, Schmerzen in der linken Brustseite, Atemnot. Gewicht 63 kg. Röntgenologisch vom linken Hilus ausgehender faustgroßer Tumorschatten im linken Oberfeld mit derber Streifenzeichnung. Bronchialatmen über dem linken Oberlappen. — Nach der kombinierten Behandlung: Pat. hat keine Schmerzen beim Husten mehr, fühlt sich sehr wohl und hat 7 Pfund an Gewicht zugenommen.

W. K., 53 Jahre. 1920 Lungenentzündung. Seit März 1929 leidet Pat. an Husten mit vorübergehenden leichten Temperaturen, fühlte sich schwach. Gewichtsabnahme, zunehmende Heiserkeit, so daß Pat. nur mit Flüsterstimme spricht. Rö.-Befund vom 3. VII. 1929: Tiefstand des rechten, Hochstand des linken Zwerghells. Linkes Zwerchfell bei der Einatmung nachschleppend. Derbe, etwa hühnereigroße Verschattung links über der Pulmonalis, nach vorn gelegen und in Schrägdurchleuchtung stark begrenzt, namentlich nach unten mit scharfer bogenförmiger Grenze etwa in Höhe der III. Rippeabscheidend. Raumbegrenzender Prozeß mit partieller Stenosierung im Bronchiengebiet des I. Oberlappens.

Der Pat. wurde mir von der II. Med. Klinik, Charité mit der Diagnose Bronchial-Ca. zur Bestrahlung überwiesen. Er erhielt in der Zeit vom 17. III. 1929 bis zum 31. IV. 1929 11 Spritzen Isaminblau = 1,2 g und wurde dann vom 5. bis 14. VIII. täglich bestrahlt. Die darauf vorgenommene Untersuchung in der II. Med. Klinik ergab eine Aufhellung der vordem festgestellten Dämpfung zwischen II. und VI. B. W., wie auch in der Serie von Röntgenbildern zum Ausdruck kommt.

Ich bringe nun 2 Bilder der bisherigen Beobachtungsserie, aus denen eindrucksvoll hervorgeht, wie günstig sich bisher der Verlauf des Falles gestaltete. Der Pat. war für einige Wochen besonders um die Augen herum zart blau gefärbt und behielt die Färbung einige Monate über, ohne sich irritiert zu fühlen. Ich konnte überhaupt feststellen, daß keiner meiner Patienten sich besonders durch die Blaufärbung benachteiligt gefühlt hätte, zumal wenn sich ihr Zustand — wie es die Regel war — dabei besserte. Pat. bekam wieder volle Sprache und nahm an Gewicht zu.

Aus Raummangel bringe ich nur noch 2 Bilder eines Lungentumors, der mir mit der Diagnose Bronchialkarzinom von Herrn Geheimrat H. H. zur kombinierten Behandlung überwiesen wurde. Es handelt sich um einen sehr kräftigen Gutsbesitzer mit blutigem Sputum, starker Gewichtsabnahme, Schwäche und stark vermehrter Senkung. Im Rönt-

genbild sehen Sie einen großen dichten Tumorschatten mit scharfer bogenförmiger unterer Grenze in Höhe der 9. R.

Der Pat. wurde dann im Juli 1929 mit Blauspritzen vorbehandelt und mit Röntgenstrahlen nachbehandelt. Ganz erstaunlich war es, wie bei ihm bereits während der eingreifenden Kur die fallende Gewichtskurve aufgehoben wurde, ja der Pat. sogar 3 Pfund noch zur Zeit der Behandlung, später 16 Pfund an Gewicht zunahm.

Ferner möchte ich einen Fall von riesigen, harten, kindskopfgroßen, retroperitonealen Metasen eines Hodensarkoms erwähnen, der in vollkommen heruntergekommenem Zustand bettlägerig eingewiesen wurde. Die Lage des großen Tumorpaketes im Bauch links etwa Nierenhöhe, die Größe des Tumors und das schlechte Allgemeinbefinden erschwerten den Entschluß zu einem energischen Eingreifen. Jedoch war der Erfolg der kombinierten Therapie im Gegensatz zu unseren Erwartungen überraschend. Der Pat. blühte auf, nahm 20 Pfund zu und der metastatische Tumor schwand restlos und blieb bis heute (2 Jahre) ohne Lokalrezidiv. Dagegen trat nach  $\frac{5}{4}$  Jahren im Retrokardialfeld unter starken Schluckbeschwerden eine faustgroße Metastase auf mit Verdrängung des Ösophagus. Auf erneute kombinierte Behandlung ging auch die Metastase restlos zurück, so daß der Ösophagus wieder gestreckt verläuft. Der Pat. ist in einem großen Betrieb als Ingenieur angestrengt tätig.“

„So zeige ich zunächst die Fieberkurve eines Schwerkranken, mit kopfgroßem Oberarmsarkom. Der Pat. wurde mit nur 7 Isaminblauspritzen vorbehandelt und wir sehen unter ganz allmählicher Besserung des schwer toxischen Zustandes das septische Fieber lytisch innerhalb von 12 Tagen zur Norm absinken. Dann erst konnten wir mit der intensiven Strahlentherapie beginnen, die der Pat. auch ohne schwere Allgemeinstörungen vertragen hat.“

Wir geben gewöhnlich 10—12 Isaminblauinjektionen vor Beginn der Strahlenbehandlung, und zwar beginnend mit 2 Injektionen à 5 ccm Lösung, dann 2 Injektionen zu je 10 ccm, während die weiteren Injektionen mit 15 ccm Lösung vorgenommen werden. Der Patient erhält so im ganzen 1—1,2 g Isaminblau, und zwar werden die Spritzen je nach dem Zustand täglich oder zweitäglich vorgenommen. Die Durchführung der Injektionskur stößt im allgemeinen kaum auf Schwierigkeiten und kann ambulant geschehen, wenn der Patient in leidlich gutem Allgemeinzustand ist. Bei besonders großen Tumoren oder bereits toxisch schwerer geschädigten Patienten mache ich zum mindesten die ersten Injektionen gern stationär, um evtl. Reaktionen unter Aufsicht zu haben. Als Erfolg der so durchgeführten Vorbehandlung der Patienten beobachteten wir bereits oft vor Beginn der Strahlenbehandlung eine ausgesprochene Schmerzlinderung, Hebung des Allgemeinbefindens, Gewichtszunahme unter Entgiftung und Reinigung des Tumors, so daß der Patient in einer gehobenen Abwehrphase zur Bestrahlung kommt.

Außerdem erwähnt Cramer die günstige Beeinflussung eines Scrotaltumors und eines Rektumkarzinoms. Vögeli, der die Cramersche Behandlungsmethode aufgreift, teilt eine bemerkenswerte Beobachtung mit. Die Vorbehandlung mit Isaminblau eines anschließend zu bestrahlenden Mammakarzinoms ließ durch die Farbspeicherung kleine Hautmetastasen deutlich werden, die ungefärbt nicht erkannt waren und deshalb ohne Isaminblaubehandlung unbestrahlt geblieben wären.

## 8. Erfahrungen mit der Isaminblau-Wismut-Yatrentherapie durch Zadik

Eine besondere Besprechung verlangen die Arbeiten von Zadik über seine Kombinationstherapie: Isaminblau-Wismut-Yatren. Zadik hat nach vielen Vorarbeiten in dem Wismut-Yatren ein Präparat gefunden, das bei ausreichender Verträglichkeit einen so weitgehenden therapeutischen Wirkungsgrad besitzt, daß es ihm, wie seine Krankengeschichten beweisen, in mehreren Fällen gelang, mit dieser seiner Therapie Krebskranke im fortgeschrittenen Stadium bis zur Symptombfreiheit zu bessern. Um seine Erfolge weiter zu steigern, kombiniert Zadik das Wismut-Yatren mit der Isaminblau-Therapie und erzielt auf diese Weise die erfreulichen Resultate, wie sie nachstehend geschildert werden:

„1. Fall 20 betrifft ein Mädchen von 30 Jahren, bei dem nach Exstirpation beider karzinomatöser Ovarien eine fistelnde Bauchwunde zurückblieb, die sich auch nach mehrfacher Röntgenbestrahlung nicht schloß. Daß Pat. noch an sehr großen Schmerzen litt, war nur zu verständlich, da sich bei der Operation die Verabreichung von Ovowop Knötchen übersät zeigte und starken Aszites aufwies. Im Verlauf von 20 Monaten erhielt Pat. im ganzen 30 Injektionen mit 50 ccm Bi-Diasporal, 100 ccm Bi-Yatren, 120 ccm Isaminblau intravenös. Das infolge der Kastration von 144 auf 170 Pfund steigende Gewicht, nebst den bekannten Ausfallerscheinungen machte die Verabreichung von Ovowop und Thyreoid-Dispert nötig. Nach den ersten 3 Bi-Gaben heilte die Fistel und hörten die Schmerzen auf. Die Isaminblau-medikation während der ersten 4 Wochen bestand nur in Zäpfchen. Seit  $1\frac{3}{4}$  Jahren geht Pat. in voller Gesundheit ihrem Berufe als Verkäuferin nach und hat sich verlobt. — Im Falle 22 handelte es sich um ein Pendant hierzu.

2. Mädchen von 35 Jahren, Totalexstirpation beider karzinomatöser Ovarien, Aszites, Peritonealkarzinose. In 15 Monaten 75 ccm Bi-Yatren, 150 ccm Isaminblau, daneben Ovowop und Klimakton gegen die Kastrationsfolgen. Die anfangs sehr starken Bauchschmerzen haben sich völlig gegeben, Bi-Neuralgien selten, Bi-Saum vorübergehend, Bläuhung der Augengegend, 3 Monate nach Aufhören der Behandlung so gut wie verschwunden. Seit bald 2 Jahren völlige Gesundheit und Arbeitsfähigkeit im Haushalt und Landwirtschaft.

3. 61 Jahre alte Pat., vor  $\frac{3}{4}$  Jahren beide karzinomatöse Ovarien entfernt. Die Operation erfolgte nicht ganz im Gesunden. Pat. bekam in 15 Spritzen 41 ccm Bi-Yatren (gut vertragen), alter Basedow! und 60 ccm Isaminblau, wonach sie immer „geradezu auflebte“. Vorzügliche Erholung, nach  $1\frac{1}{4}$  Jahren völlig gesund.

4. Pat., 73 Jahre, vor 2 Jahren Korpus-Ca. operiert, das die Serosa durchbrochen hatte. 14 Monate lang behandelt mit 30 ccm Bi-Diasporal, 70 ccm Bi-Yatren, 60 ccm Isaminblau. Anfangs durch Zäpfchen und Klysmen von Isamin- und Trypanblau. Eine zu Beginn der Behandlung fühlbare, taubeneigroße harte Drüse der rechten Leistenbeuge verschwand. Interkurrente Bronchopneumonie vor einem Jahre leicht überstanden, jetzt über 2 Jahre ohne Rezidiv. Im letzten Sommer sogar Gartenarbeit mitgemacht.

5. Frau von 50 Jahren, vor 2 Jahren wegen inoperablen Ovarial-Ca. probelaparotomiert. Nach einer Bi-Spritze wird weitere Behandlung verweigert. Als sie wegen wesentlicher Verschlechterung  $\frac{1}{2}$  Jahr später solaminis causa bestrahlt wurde, wird auf Anraten des Röntgenologen die Chemotherapie durch mich wieder aufgenommen, die anfänglich eine Ausdehnung des Tumors zu gigantischen Ausmaßen nicht verhinderte, aber augenscheinlich die Giftbildung der Geschwulst irgendwie paralyisierte, denn die Pat. begann sich soweit zu erholen, daß sie nach 3 Monaten selbst die „große Wäsche“ in ihrem Hause wusch. Noch bedeutend wirksamer wurde der Erfolg der Behandlung, als sie mit regelmäßiger Diathermie kombiniert wurde, denn nun begann sich die löckerige Tumormasse,

die bis zum Leberende und zur Milz hinreichte, allmählich zurückzubilden. Nach 80 ccm Bi-Yatren und 230 ccm Isaminblau ist auf der linken Seite ein etwa doppelt faustgroßer, auf der rechten Seite ein etwas größerer Tumor vorhanden. Neben den erwähnten Spritzen bekam Pat. je einmal 4 ccm Argoflavin und 3mal 1—3 ccm Salyrgan und 3mal 0,1 bis 0,2 Neostibosan.

6. Eine weitere Pat. von 62 Jahren hat ein Rezidiv an der Narbe ihrer vor 1¼ Jahren amputierten rechten Brust. Im Laufe der Behandlung hört die fistelnde, auf den Rippenknochen reichende Narbe auf zu ulzerieren, um sich nach ungefähr der 10. Spritze völlig zu schließen. Trotzdem entwickeln sich supraklavikular 2 erbsengroße Drüsenmetastasen, die jetzt anscheinend mit Erfolg mit lokalen Farbinjektionen behandelt werden.

7. Eine 66 Jahre alte Frau hat seit einem Jahre eine blumenkohlartig wachsende Oberkiefergeschwulst, die nach 28 ccm Bi-Yatren und 80 ccm Isaminblau weicher und flacher wird. Pat. wird wegen strahlengerechten Sitzes der Geschwulst der Radiumbehandlung zugeführt, die einen überraschenden Erfolg zeigte.

8. Ferner sei eine 44 Jahre alte Frau erwähnt, die eine geradezu obligate Krebsbildung zeigte. Vor 2 Jahren Exstirpation eines an Gravidität im 7. Monat erinnernden Ovaria-Ca.s. Ein Jahr später trotz häufiger Injektionen von Bi-Yatren und Diasporal sowie Isamin- und Trypanblau in Klysmen Entwicklung eines Mammatumors mit hühnereigenen Axillardrüsen. Wegen vorübergehender Verweigerung der Operation energische Behandlung mit Isaminblau intravenös. Auffallend schnelle Rückbildung der gesamten Drüsen, auch einiger subklavikular gelegener; dann Mammaamputation, heftige, auf Wirbelmetastasen deutende Beinschmerzen, die sich bei weiter forzierter Therapie völlig gaben. Es treten nach weiteren 3 Monaten zahlreiche oberflächliche und tiefe Metastasen auf, deren Folgen sich jedoch jeweils nach mehreren Farbinjektionen wieder bessern lassen.

9. Ein Mann von 65 Jahren, bei dem vor 1½ Jahren ein in das Abdomen durchgebrochenes Blasen-Ca. nur unvollkommen entfernt werden konnte. Dauerkatheter wegen der erschwerten Miktion. Harn dauernd trübe und eitrig-blutig. Eine Serie Röntgentiefentherapie änderte nichts. Die Schwäche nahm zu. In 40 Injektionen bekam Pat. 160 ccm Bi-Yatren, 8 ccm Bi-Diasporal (sehr schlecht vertragen), 160 ccm Isaminblau. In den ersten Monaten auch Suppositorien und Klysmen beider Farben. Pat. erholt sich in auffallender Weise. ½ Jahr nach Beginn der Behandlung kann der Katheter entbehrt werden; der Harn ist klar. Gewichtszunahme und Besserung der Kräfte erlauben nicht nur tägliche Spaziergänge, sondern seit einem Jahre auch Aushilfsdienst bei der Eisenbahn. Vor 8 Monaten nach etwa 6wöchiger Unterbrechung der Behandlung vorübergehende Verschlechterung, auch des Urinbefundes. Zystoskopisch auf Rezidiv deutender Befund. Energische Wiederaufnahme der Injektionen führt zu baldiger völliger Wiederherstellung und Widerlegung der sehr ungünstigen Prognose des Chirurgen.“

### 9. Kritik dieser Kombinationstherapien

Da Zadik diese beiden Behandlungsmethoden gleichzeitig anwendet, nicht zeitlich getrennt, wie Bernhardt, der einem Behandlungsturnus mit Isaminblau zur Nachkur eine Bleibehandlung folgen läßt, so ist es vorläufig unmöglich, mit Sicherheit zu entscheiden, welche der erzielten Tumorveränderungen Isaminblau- oder Wismut-Yatrenwirkungen sind. Mit Wahrscheinlichkeit werden sich beide Substanzen in den Erfolg teilen müssen, aber in welcher Stärke ist vorläufig nicht zu sagen. Vielleicht läßt sich besser als bisher eine derartige Entscheidung treffen, die zum Ausbau dieser Behandlungs-

methode nicht zu entbehren ist, wenn bei dieser Kombinationstherapie auf die spezifische Isaminblauwirkung geachtet wird, die sie von anderen Behandlungsmethoden unterscheidet: den frühzeitigen Wasserverlust des Tumors, durch reversible Zellveränderungen bedingt, im Gegensatz zu den irreversiblen Zellveränderungen durch Metalle. Diese spezifischen Isaminblauwirkungen lassen sich in den Zadik'schen Krankengeschichten deutlich nachweisen. Diese Kombination Isaminblau mit Metall-, insbesondere Wismut-Yatren-Therapie mit gleicher Begründung auch der Strahlentherapie, scheint deshalb sehr zweckmäßig, weil durch sie die reversiblen Isaminblauwirkungen durch die irreversiblen Metall- oder Strahlenveränderungen fixiert werden, und weil die nur geringen, häufig an sich unwirksamen irreversiblen Zellveränderungen durch Metalle oder Strahlen durch eine gleichzeitige Isaminblautherapie noch bis zur ausreichenden Wirksamkeit gesteigert werden. Denn wegen der Eigenschaft der Metalle und Strahlen, allgemeine Zellgifte zu sein, ist ihrer Anwendung natürlich eine Grenze gesetzt und können die Veränderungen in der Krebszelle nicht willkürlich, häufig nicht ausreichend gesteigert werden. Also eine gegenseitige günstige Beeinflussung dieser beiden, das Zellprotoplasma ungleich beeinflussenden Behandlungsmethoden in dem Sinne, daß die therapeutische Wirkung gesteigert und fixiert, die Giftwirkung verringert wird.

Diese geschilderte gegenseitige Förderung darf indessen nicht darüber hinwegtäuschen, daß auch gegenteilige Beeinflussungen möglich sind und daß eine allgemeine und ausnahmslose Empfehlung dieser Kombinationstherapien bisher noch nicht angebracht ist. Nach meiner früheren Definition ist das Isaminblau das erste kausal wirkende, eigentliche Krebsheilmittel, weil es den exogenen Faktor zur Krebsentstehung beseitigt und weil es im krebserkrankten Organismus keine andere Wirkung entfaltet, als wachstumshemmend auf den Tumor einzuwirken.

Diese Eigenschaft zeichnet weder die Strahlen- noch die Metalltherapie aus. Beide, ebenso wie alle anderen empfohlenen Substanzen, haben weitgehende biologische Wirkungen im Organismus, und nur infolge sorgfältiger Dosierung und geeigneter Technik gelingt es, diese Wirkungen, die im wesentlichen unerwünscht sind, so weit auszuschalten, daß die Schädigung der Geschwulst im Vordergrund steht. Aber können diese unerwünschten Nebenwirkungen dieser Behandlungsmethoden, die doch so erheblich sind, daß sie klinisch deutlich werden, die Isaminblautherapie nicht schädigen? Diese Frage muß bejaht werden, und diese Schädigung ist früher von mir für die Strahlentherapie in dem Sinne behauptet worden, daß starke Röntgenbestrahlung den bindegewebigen Tumoranteil so weit schädigen kann, daß die Speicherung des Isaminblaus und damit seine therapeutische Wirkung verhindert wird. Bernhardt und Zadik berichten jetzt das gleiche. Analoge Beobachtungen liegen neuerdings vor von Elis Berven, der mitteilt, daß Lippenkarzinome nur dann auf Radiumbehandlung gut ansprechen, wenn

vorher keine Röntgenbestrahlung stattgefunden hat, ferner von Copemann, der beobachtet, daß seine Behandlung oberflächlicher Geschwülste mit Fluorescein nur bei nicht vorbestrahlten Tumoren erfolgreich ist. Ich besitze keine Erfahrung darüber und halte es nicht für wahrscheinlich, daß diese unerwünschte Röntgenwirkung bei tief-, z. B. in Körperhöhlen liegenden Tumoren noch besteht. Um so schwerwiegender und die Isaminblautherapie sicher ungünstig beeinflussend ist in diesen Fällen die bekannte Allgemeinschädigung der Strahlentherapie, auch einer zu starken Metall- oder Reizkörpertherapie zu bewerten.

Zusammenfassend darf man feststellen, daß das Problem der Kombinationstherapie noch nicht gelöst ist und daß man mit Rücksicht auf eine mit Sicherheit nicht vermeidbare, ungünstige gegenseitige Beeinflussung der benutzten Heilmittel berechtigt ist, die Isaminblautherapie allein anzuwenden und eine Kombination mit anderen Substanzen erst dann in Betracht zu ziehen, wenn die Isaminblauwirkung ungenügend oder erschöpft oder ein Aussetzen der Therapie aus irgendwelchen Gründen erforderlich ist.

### 10. Erfahrungen mit der Isaminblautherapie durch andere Autoren

Dziembowski gibt folgendes Urteil zur Isaminblautherapie: „Ich hatte Gelegenheit zu sehen, daß das absolut atoxische Isaminblau überaus wirksam Geschwulstsymptome, wie Kachexie, Schmerzen usw. beseitigt und die Prognostik der Geschwulst mitunter bedeutend hintanhält.“

Aus dem Autorreferat einer Arbeit aus der II. med. Univ.-Klinik Dorpat, die mir im Original noch nicht zugänglich war, ersehe ich, daß Wehik das Isaminblau auf Grund seiner Anwendung bei 10 inoperablen Karzinomen zur Anwendung empfiehlt.

Als einen interessanten Beitrag zur Kombinationstherapie mit Isaminblau möchte ich die Arbeiten von Kimura anführen, der durch gleichzeitige Injektionen von Isamincholin und Trypancholin bei seinen Impftumoren in einem großen Prozentsatz Rückbildung erzielen konnte, während dies mit Isaminblau, Trypanblau und Cholin, getrennt injiziert, nicht erreichbar war. Das von Sokoloff empfohlene Krebsmittel Corferrol wird ebenfalls mit Isaminblau angewandt.

### 11. Weiterer Ausbau der Isaminblautherapie

Noch aus einem anderen Grunde sollte eine gleichzeitige Kombination von Krebsheilmitteln vorläufig unterlassen werden, deshalb nämlich, um einen weiteren Ausbau der Isaminblautherapie, der nur bei ihrer alleinigen Anwendung durchführbar ist, nicht unmöglich zu machen. Es besteht eine gut begründete Aussicht, die Isaminblautherapie weiter zu verbessern, wenn man die wichtige Rolle, die nach den Ergebnissen der Isaminblautherapie das vom

Karzinom befallene Organ in der Tumorabwehr spielt, mehr als bisher berücksichtigt und auch die Erfahrung der Vitalfärbung verwertet, daß tätige Organe Vitalfarben stärker speichern als ruhende. Mein Vorschlag der Diathermie des Krankheitsgebietes fußt auf diesen Vorstellungen. Es fehlt nicht an anderen Möglichkeiten einer willkürlichen Verstärkung der Organfunktion mit dem Ziel einer vermehrten Isaminblaeinlagerung und verbesserten Isaminblautherapie.

Den heutigen Kenntnissen entspricht am meisten eine hormonale Beeinflussung der erkrankten Organe, und ein Gegengrund gegen die Verwendung von Hormonen zu dem genannten Zweck ist nicht zu erkennen. Eine weitere, ganz allgemeingültige Möglichkeit ist die Beeinflussung der Organfunktion und damit der Speicherung von Isaminblau, auch anderer Substanzen, vom Nervensystem aus. Gemeint ist die Erregung der fördernden oder die Lähmung der hemmenden Nerven des vegetativen Nervensystems durch die bekannten Alkaloide. Diese willkürliche Änderung der Speicherfähigkeit der Organe durch Beeinflussung des vegetativen Nervensystems ist für Salvarsan von Müller, Myers und Marpels, für Farbstoffe schon früher von Garmus bewiesen, von mir auch beim Isaminblau beobachtet. Es hieße die Isaminblautherapie nicht erschöpfen, wenn man diese Möglichkeit einer Verstärkung der Isaminblaeinlagerung im erkrankten Organ unverwertet ließe. Will man aus dieser Erkenntnis die praktische Nutzenanwendung ziehen und wählt man wegen ihrer großen Bedeutung die Geschwülste des Magen-Darmkanals als Beispiel, so scheinen alle den Parasympathikus fördernd beeinflussenden, die Sekretion und Motilität des Magen-Darmkanals verstärkenden Alkaloide für diesen Zweck geeignet. Aber nur eine solche Substanz kann für die praktische Krebstherapie in Frage kommen, die die wichtige Vorbedingung der guten Verträglichkeit ausreichend erfüllt. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint dies für das Cholin zuzutreffen, das sich bei klinischer Anwendung in geeigneter Form als vollkommen harmlos erwiesen hat. Dazu kommt, daß es als Hormon der Magen-Darmbewegung erfolgreich verwertet wird, daß es in kleinen Mengen schon zu einer Gefäßerweiterung besonders im Splanchnikusgebiet führt, die, nach den Untersuchungen von Farkas, einen beschleunigten Übertritt von Farbstoff aus dem Blut ins Gewebe zur Folge hat. Alle diese Momente scheinen der Isaminblauspeicherung bei Karzinom des Magen-Darmkanals günstig zu sein, wobei man sich dessen bewußt sein muß, daß erst die Anwendung am Menschen darüber entscheiden kann, ob die Möglichkeit einer verbesserten Isaminblautherapie auf diesem Wege wirklich besteht, oder ob andere, noch nicht übersehbare Nebenwirkungen, wie eine zu schnelle Farbstoffausscheidung durch Cholineinfluß, den Erfolg vereiteln. Die logische Verfolgung meines Vorschlags führt zu einer Warnung vor der Anwendung des Atropins bei Magen-Darmgeschwülsten wegen seiner dem Cholin entgegengesetzten Wirkung. Tierversuche scheinen zur Lösung dieser Frage nicht geeignet, nicht nur, weil Tiere mit experimentellen Magen-Darmgeschwülsten

nicht zur Verfügung stehen, sondern auch, weil die Versuchstiere diesen Alkaloiden gegenüber ganz wechselnde, bei verschiedener Dosierung häufig entgegengesetzte Reaktionen zeigen. Mein Vorschlag geht also dahin, die Isaminblaucinlagerung bei Geschwülsten des Magen-Darmkanals nicht nur durch eine Diathermie des Krankheitsgebietes, sondern auch durch eine gleichzeitige Behandlung mit einem geeigneten Cholinpräparat (Acetylcholin, Pacyl, Sedicyl) zu verstärken. Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß das Cholin schon seit längerer Zeit von Werner, später von Opitz und in neuester Zeit von Kimura, von ganz anderen Gesichtspunkten ausgehend, zur Krebs-therapie empfohlen worden ist. An dieser Stelle sollen diese Ausführungen genügen, da sie nur als vorläufige Anregungen gedacht sind und hier den Zweck erfüllen sollen, zu zeigen, daß die Isaminblautherapie noch nicht erschöpft und zu begrenzen ist und daß eine endgültige Kombination mit anderen, selbständig wirkenden Krebsheilmitteln verfrüht erscheint. Sehr beachtenswert sind die Ergebnisse der Isaminblautstudien von Kreuzwendedich von dem Borne. Es gelang ihm nicht nur, Teerpapillome bei der Maus durch subkutane Isaminblauinjektionen zurückzubilden, sondern auch Teerkarzinome ließen sich auf diese Weise durch Isaminblau weitgehend beeinflussen.

## 12. Isaminblau und Mäuseimpftumoren

Eine befriedigende Erklärung der Wirkung des Isaminblaus, die zu seiner richtigen therapeutischen Anwendung wichtig, für eine weitere systematische Krebsforschung unentbehrlich ist, muß darüber Auskunft geben können, wie es möglich war, daß das Isaminblau, lange vor meiner Entdeckung seiner Heilwirkung beim menschlichen Karzinom, in den Händen bekannter Krebsforscher war, von ihnen auf seine therapeutische Brauchbarkeit geprüft wurde und so sehr als Krebsheilmittel ungeeignet befunden wurde, daß beispielsweise Goldmann, trotz seiner ausgedehnten Arbeiten mit Isaminblau, bei seinem Versuch einer Chemotherapie der Karzinome, das Isaminblau nicht verwertet hat. Die Frage lautet also: Aus welchem Grunde wirkt das Isaminblau soviel schlechter beim Mäuseimpftumor als beim menschlichen Tumor? Es bereitet bei geschickter Technik keine besonderen Schwierigkeiten, selbst einen großen Mäuseimpftumor aus seiner Umgebung fast ohne gegenseitigen Substanzverlust herauszuschälen, ganz im Gegensatz zur menschlichen Geschwulst, bei der eine derartige Isolierung bekanntlich nicht möglich ist. Diese gegenseitige scharfe Abgrenzung zwischen Mäuseimpftumor und benachbartem Gewebe bedingt das Fehlen gegenseitiger Beziehungen, so daß ein Einfluß des peritumoralen Gewebes, in dem sich das Isaminblau vorzugsweise ablagert und von welcher Stelle aus es wesentlich auf die Geschwulst einwirkt, bei den Mäusegeschwülsten nicht vorhanden sein kann. Die Mäuseimpftumoren bieten also dem Isaminblau nicht eine solch gute Angriffsmöglichkeit wie die menschliche Geschwulst, und alle Substanzen, die in der

Art des Isaminblaus wirken, haben im Mäusimpftumor kein geeignetes Versuchsobjekt. Als solches kann er nur solchen Substanzen dienen, die, wie die Metalle, die Krebszelle direkt schädigen. Ganz anders natürlich die Teerkarzinome der Mäuse, die, wie schon mitgeteilt wurde, der Isaminblauwirkung unterliegen. Nur diese können, im Gegensatz zu den Mäuseimpftumoren, ein brauchbarer Prüfstein für solche Substanzen werden, die, als Ergebnis zukünftiger Krebsforschung, nach der Art des Isaminblaus wirken, in der Wirkungsstärke jedoch das Isaminblau übertreffen.

### 13. Verstärkte Isaminblauwirkung durch Tumordiathermie

Aus den bisherigen Beobachtungen darf gefolgert werden, daß die Heilwirkung des Isaminblaus der Stärke seiner Speicherung im Tumor und des ihm unmittelbar benachbarten Gewebes parallel geht, daß gewisse Geschwülste, z. B. die des Magen-Darmkanals, das Isaminblau schlecht speichern und daß es nicht gelingt, durch verstärktes Isaminblauangebot vom Blut aus allein diese ungenügende Speicherung ausreichend zu erhöhen.

Vielleicht läßt sich auf eine einfache Art diese verstärkte Isaminblauspeicherung erreichen. Aus älteren Versuchen ist bekannt, daß die Vitalfärbung eines Organs mit seiner gesteigerten Funktion wächst. Die Nierhautdrüsen beim Frosch färben sich stärker als normal nach ihrer Reizung durch Pilocarpin und schwächer als normal nach ihrer Lähmung durch Atropin. Der gravide und wachsende Uterus nimmt das Isaminblau in einem erstaunlich gesteigerten Maße auf.

Eine Funktionssteigerung eines Organs läßt sich erzielen durch seine Durchströmung mit hochfrequenten elektrischen Strömen, in Form der Diathermiebehandlung. Bei der Niere, der Speicheldrüse, der Brustdrüse, solchen Organen also, bei denen eine gesteigerte Funktion durch ihre vermehrte Sekretion feststellbar ist, ist diese Funktionssteigerung durch Diathermiebehandlung einwandfrei nachgewiesen.

Führt also die Diathermiebehandlung eines Organs zu einer Funktionssteigerung, diese wiederum zu einer verstärkten Isaminblauspeicherung, so ist die oben gestellte Aufgabe gelöst. Dabei wird, was durchaus wahrscheinlich ist, vorausgesetzt, daß Tumor und normales Körpergewebe sich diesen physikalischen Einwirkungen gegenüber grundsätzlich gleich verhalten.

Ich habe den Zusammenhang zwischen Diathermiebehandlung und Isaminblauspeicherung im Tierversuch zu klären versucht.

Diathermiert man Kaninchen wiederholt 30 Minuten lang an enthaarten Hautstellen mittels einer Rücken- und Bauchelektrode in Höhe des Magens mit einer solchen Stromstärke, daß die Tiere keine Unruhe und Störung zeigen, und injiziert, während man die Diathermiebehandlung unterbricht, 5—10 ccm Isaminblaulösung intravenös, so beobachtet man nach einiger Zeit, daß die diathermierten Hautstellen, im Gegensatz zu den nicht durchströmten, eine tiefe Blaufärbung zeigen und sieht bei der Sektion der Tiere eine geringere, aber noch deutliche Bläuung der im Strömungsbereich gelegenen

Netzteile, Mesenterialdrüsen und der Serosa des Magens. Die Hautfärbung ist am stärksten an der Stelle der kleineren Elektrode. An Kontrolltieren kann man sich überzeugen, daß trotz des gleichen Isaminblauangebots keine Verfärbung der enthaarten, aber nicht diathermierten Haut zustande kommt und daß Netz, Mesenterialdrüsen und Magenserosa völlig ungefärbt sind. Die Isaminblauspeicherung ist also ausschließlich durch die Diathermiebehandlung veranlaßt.

Eine Übertragung dieser Versuche auf den Menschen ist ohne weiteres möglich. Die Wirkungsweise der Diathermie auf den Menschen ist so gut bekannt, daß ihre zweckmäßigste Anwendungsform in jedem Krankheitsfalle gegeben ist. Ihre starke Tiefenwirkung, von der die vermehrte Isaminblauspeicherung abhängt, kennt man aus vielen Versuchen, von denen am eindrucksvollsten die Ergebnisse von Lüdin sind, der nach 1stündiger Diathermie des Magens beim Menschen eine Temperatursteigerung im Mageninnern von 2,1 C erhielt. Menard und Nemours konnten diese Temperatursteigerung sogar auf 3° C erhöhen.

Daß die Diathermie schon seit längerer Zeit, z. B. von Theilhaber und ebenso von Chr. Müller als unterstützendes Krebsheilmittel empfohlen wird, daß die Diathermie im Tierversuch, von Liebesny festgestellt, das Wachstum der Mäuseimpftumoren hemmt, kann ihre Empfehlung, durch ihre Anwendung zu einer verstärkten Isaminblauspeicherung der Geschwülste und damit zu einer besseren Heilwirkung zu gelangen, nur unterstreichen.

Diese von mir vorgeschlagene Diathermie der Tumoren zur verstärkten Einlagerung des Isaminblaus ist von Bernhardt und Zadik übernommen worden und wird auch von ihnen als zweckmäßig bezeichnet. Diese Bestätigung ist deshalb wichtig, weil sie eine noch bessere therapeutische Isaminblauwirkung, als bisher beobachtet, in Aussicht stellt. Die Diathermiewirkung ist von der Stromstärke, dem Widerstand des Organismus und von der Dauer der Stromeinwirkung, abhängig. Die beiden ersten Faktoren können zu diesem Zweck nicht abgeändert werden, ohne weiteres dagegen die Dauer der Stromeinwirkung, die bisher in zu geringem Maße angesetzt wurde. Die von mir vorgeschlagene Dauer der täglichen Diathermie, zweimal eine halbe Stunde, davon einmal im Anschluß an die Isaminblauinjektion, ist willkürlich gewählt und zweifellos zu kurz, um die Vorteile einer Diathermie des Krankheitsgebietes zu erschöpfen. Die Diathermiebehandlung des Tumors muß auch im zeitlichen Höchstmaß durchgeführt werden. Eine Begrenzung kann nur in der Verträglichkeit durch den Kranken liegen. Technische Schwierigkeiten stehen diesem Vorschlag nicht entgegen. Man kann dem Kranken sehr bald die Ausführung der Diathermie selbst überlassen, wenn man ihn so lagert, daß er die Schalthebel selbst bedienen kann. Diese Höchstdauer der Diathermie darf allerdings nur sehr vorsichtig und langsam steigend erreicht werden, weil, trotz der bisherigen negativen Erfahrungen, bei längerer und intensiver Anwendung mit einer selbständigen Diathermiewirkung auf den Tumor gerechnet werden muß. Legt man die Quellungstheorie der Krebsentstehung zugrunde, so würde nach den früheren Ausführungen die Diathermie bei Karzinomen,

weil diese häufig durch ungenügende Sauerstoffversorgung entstehen, als therapeutisch wertvoll, bei Sarkomen dagegen, die vorzugsweise in hyperämischen Bezirken entstehen sollen, als nachteilig zu betrachten sein.

#### 14. Erklärung der Isaminblauwirkung

Über die Wirkungsweise des Isaminblaus ist bisher eine einheitliche Meinung nicht erzielt. Die Ansichten, die in der Literatur niedergelegt sind, daß das Isaminblau durch Umstimmung des Organismus oder auf dem Wege über das Retikuloendothel im engeren Sinne wirksam sei, ist deshalb unter allen Umständen unrichtig, weil nicht nur das intravenös zugeführte, sondern auch das intratumoral gespritzte Isaminblau in gleicher Weise wirksam ist. Bei dieser intratumoralen Art der Einführung gelangt das Isaminblau nicht in den Kreislauf, weil es nicht resorbiert wird und eine allgemeine Beeinflussung des Organismus in irgendeinem Sinn natürlich nicht möglich ist. Das Isaminblau wirkt nur am Ort seiner Speicherung und zwar auf 2 gänzlich verschiedenen Wegen: Der eine Weg, den ich selbst ursprünglich für den einzigen hielt, ist die Erhöhung der Abwehrkräfte des Organismus in dem Sinne, daß das Bindegewebssystem, in dem man diese Abwehrkräfte verankert glaubt, durch die hier stattfindende Isaminblau-einlagerung zu erhöhter Funktion angeregt wird. Diese Erklärung ist nicht zu beanstanden, weil sie sowohl von Siegmund für die Vitalfarbstoffe überhaupt, von Wallbach für das Isaminblau insbesondere histologisch gut begründet ist. Aber die klinische Beobachtung kann sich mit dieser Erklärung nicht zufrieden geben. Der Verlauf der Krebskrankheit unter Isaminblau-einfluß muß eine andere Isaminblauwirkung voraussetzen. Das Isaminblau bewirkt in erster Linie einen Wasserverlust des Tumors, wodurch die Geschwulst in ganz kurzer Zeit, manchmal in 24 Stunden, bedeutend an Größe verliert. Diese Geschwulstverkleinerung ist anders als durch einen Wasserverlust, durch erhöhte Abwehrvorgänge, Einschmelzung u. dgl. nicht erklärbar. Die Annahme eines Wasserverlustes der Geschwulst infolge Isaminblau-einlagerung wird dadurch noch besonders wahrscheinlich, weil ein den Tumor begleitendes Ödem gleichzeitig verschwindet. Zu erklären ist dieser Wasserverlust durch Isaminblau-einlagerung ohne Schwierigkeit nach den Lehren der Kolloidchemie. Durch seine intensive, langdauernde Einlagerung in der Geschwulst, bei völliger Ungiftigkeit und, bevorzugt vor allen anderen bisher untersuchten Substanzen, durch seine Einlagerung gerade an der für diesen Zweck geeignetsten Stelle, im Bindegewebe, dem Wasserreservoir des Organismus, erreicht es eine Tumorentwässerung, eine Entquellung der Krebszelle und dadurch einen Schwund ihrer Bösartigkeit. Die von allen Untersuchern betonte auffällende Ungiftigkeit des Isaminblaus, trotz seiner langdauernden Speicherung, bei den Versuchstieren bis zur deutlichen Blaufärbung auch der inneren Organe, erklärt sich entsprechend den obigen Ausführungen nach den gleichen Lehren

der Kolloidchemie, die auch zur Begründung der entwässernden Wirkung mancher Diuretica herangezogen werden. Kolloide, auch Protoplasmakolloide, geben um so leichter Wasser ab, je stärker sie gequollen sind. Eine Mindestmenge Wasser halten sie dagegen mit großer Kraft fest. In der wasserreichen Geschwulst tritt die therapeutisch wertvolle Entquellung leicht ein. In den übrigen Organzellen, ohne erhöhten Wassergehalt, reicht die Isaminblau-einlagerung zur Entquellung nicht aus und bleibt wirkungslos.

Diese plötzliche Tumorverkleinerung, anfänglich infolge des Wasserverlustes, später wohl als Folge wirklicher Rückbildung der Geschwulst durch Einwirkung des Bindegewebssystems erklärt leicht die klinischen Symptome. Aufhören der Schmerzen, von allen Untersuchern besonders betont, ist die Folge des verringerten Drucks der Geschwulst auf die Umgebung. Schwinden der Kachexie ist die Folge der Tumoraustrocknung. Das Wassergefälle vom Tumor zum Organismus ist verringert. Die giftigen Stoffwechselprodukte des Karzinoms gelangen nur in geringer Konzentration in den Kreislauf. Der Tumor wird vergleichsweise vom Organismus isoliert und kann seine schädliche Wirkung in ursprünglicher Stärke nicht mehr entfalten. Es liegen ähnliche Verhältnisse vor wie bei der feuchten und trockenen Gangrän. Auch hier, durch den verschiedenen Wassergehalt bedingt, die bekannte unterschiedliche klinische Wertigkeit. Auch die Beobachtung der besseren Verträglichkeit der Strahlentherapie nach Isaminblauvorbereitung erklärt sich, außer einer erhöhten resorptiven Leistung des Milieus, auf die geschilderte Weise. Aus dem ausgetrockneten Tumor gelangen die Abbauprodukte nach der Bestrahlung nur in geringer Konzentration und Menge in den Kreislauf. Vielleicht gelangen sie überhaupt weniger in den Kreislauf, dadurch, daß sie am Ort ihrer Entstehung, da sie nicht abtransportiert werden, stärker abgebaut werden. Mit einer Erhöhung der Abwehrkräfte allein, die nicht Stunden, sondern Tage zu einer klinisch erkennbaren Wirkung benötigt, sind die angeführten, sehr schnell auftretenden Symptome nicht vereinbar. Also der Wasserverlust der Geschwulst spielt eine wesentliche Rolle, indem er die Geschwulst verkleinert und sie vom übrigen Organismus isoliert. Aber dieser Wasserverlust bedeutet eine starke Schädigung der Krebszelle selbst, weil durch ihn, wie früher geschildert, eine Entquellung der Krebszelle mit dem Verlust der Fähigkeit zu expansivem Wachstum eintritt.

Von besonderer Wichtigkeit für die Kenntnis der Isaminblauwirkung ist die Art der Farbspeicherung. Das Isaminblau lagert sich bei größeren Tumoren nicht im Tumorzentrum, sondern in einer schmalen Zone der Peripherie und im peritumoralen Gewebe ab und nur an dieser Stelle kommt es zur Wirkung. Hier tritt der Wasserverlust ein und hier beginnen die Abwehrmaßnahmen des Bindegewebes. Im Tumorzentrum lagert sich kein Isaminblau ab, und hier bleibt eine Isaminblauwirkung aus. Dies zu beachten ist von großer Bedeutung, weil von der Berücksichtigung dieser Tatsache die richtige praktische Durchführung der Therapie abhängt. Die Tumormitte

kann nur in dem Maße vom Isaminblau erreicht werden, in dem sich die Peripherie zurückbildet, der Tumor kleiner und das Zentrum dem Isaminblau leichter zugänglich wird. Bei kleineren Tumoren ist diese allmähliche, völlige Durchfärbung, von der Peripherie zum Zentrum fortschreitend, möglich, und die völlige Rückbildung oder völlige bindegewebige Umwandlung solcher Tumoren unter Isaminblau einfluß wurde mehrfach beobachtet. Aber im allgemeinen, bei den großen Tumoren, wie sie bei den inoperablen Geschwülsten häufig vorliegen, ist eine völlige Durchfärbung der gesamten Geschwulst, wenigstens auf intravenösem Wege, in der Zeit, die praktisch zur Verfügung steht, nicht zu erwarten. Setzt man freiwillig, oder aus irgendeinem Grunde gezwungen, mit der Behandlung aus, so wird, sobald das Isaminblau im Tumor abgebaut oder entfernt ist, die nicht beeinflusste Tumormitte weiterwachsen.

### 15. Fehler der bisherigen Isaminblauanwendung

Dieser Tatsache wird leider bei der Anwendung der Isaminblautherapie nicht genügend Rechnung getragen. Sie erklärt ohne weiteres, daß bei sehr großen Tumoren das Isaminblau allein zur restlosen Rückbildung im allgemeinen nicht fähig ist, deshalb nämlich, weil der Zahl der Injektionen eine Grenze gesetzt ist. Von diesem Augenblick an droht, sobald das Isaminblau den Tumor verlassen hat, nach kürzerer oder längerer Zeit ein weiteres Tumorstadium von der unbeeinflussten Mitte aus. Die angeführten Krankengeschichten geben dafür genügende Beispiele. Das Isaminblau kann also erzielen: gute Beeinflussung der Geschwulst gleich zu Beginn der Behandlung, bei kleineren Tumoren völliger Tumorschwund, auch bei solch großen Tumoren, die Neigung zur spontanen Einschmelzung haben; aber bei den anderen großen Tumoren ist die Wirkung begrenzt. Wenn mit den Injektionen ausgesetzt wird, beginnt nach Wochen, nach der Isaminblauausscheidung, der Tumor wieder zu wachsen, um bei erneuter Isaminblauinjektion, wie aus den Krankengeschichten mehrfach hervorgeht, wieder gehemmt zu werden. Diese Eigenschaft des Isaminblaus, an der Peripherie anzugreifen, darf nicht unberücksichtigt bleiben. Will man dieser Eigenschaft Rechnung tragen, so muß versucht werden, die Kranken zur Isaminblaubehandlung vorzubereiten, d. h., auch wenn die Geschwülste nach der bisherigen Definition inoperabel sind, sollten sie dennoch operiert werden, um möglichst viel Tumormaterial zu entfernen und dem Isaminblau eine lösbare Aufgabe zu stellen. Dabei sollte die Blutzufuhr zur Geschwulst möglichst wenig geschädigt werden. Die Kranken sollten noch aus einem anderen Grund, der übrigens auch von den Chirurgen gefordert wird, dann nicht ohne Operation bleiben, wenn beispielsweise bei Magenkarzinom eine Pylorusstenose besteht oder wenn unheilbare Krebsgeschwüre vorhanden sind. Der Isaminblautherapie kann vernünftigerweise nicht zugemutet werden, daß eine schwere Pylorusstenose durch sie

wieder offen wird oder daß unter ihrem Einfluß ein tiefes Krebsgeschwür ausheilt, da selbst ein gutartiges Magengeschwür dieser Ausdehnung und Tiefe nicht ausheilen würde. So wie es heute geübt wird, die Kranken in diesem fortgeschrittenen Zustand, z. B. bei einem Magenkarzinom mit ungenügender Ernährungsmöglichkeit und blutendem, tiefem Geschwür der Isaminblautherapie zuzuführen, bedeutet ein gänzlich falsch gestecktes Ziel. Wer dem Kranken die Isaminblautherapie zukommen lassen will, muß sich mit ihrer Wirkungsweise vertraut machen und wissen, daß die intravenösen Injektionen, die einzigen, die bisher ausreichend angewandt sind, nur in begrenzter Zahl durchführbar sind und deshalb eine vorbereitende Behandlung häufig nicht zu entbehren ist.

Ich glaube, daß bei einem derartigen Vorgehen die Resultate der Isaminblautherapie, bei innerem Karzinom insbesondere, sich wesentlich verbessern ließen. Umgekehrt kann auch die Isaminblautherapie die Operation vorbereiten dadurch, daß der Allgemeinzustand gehoben, die Schmerzen beseitigt, der Tumor verkleinert wird. In diesem Zusammenhang müssen die Vorschläge von Bernhardt und Cramer bezüglich der Isaminblaudosierung bei ihrer Kombinationstherapie Isaminblau-Strahlen einer Kritik unterzogen werden.

Die Angabe, daß für einen Behandlungsturnus mit Isaminblau 2 g, bei seiner Kombination mit der Strahlentherapie 1,2 g erforderlich seien, halte ich nicht für allgemeingültig. Die wechselnde Speichermöglichkeit der Tumoren gestattet nicht, sich auf eine Mindestmenge festzulegen. Wenn 1,2 g Isaminblau für einen gut speichernden Tumor genügen, so reicht diese Menge für einen schlecht speichernden, weil er nur einen Bruchteil des zugeführten Isaminblaus erhält, in keiner Weise aus. Die Unterschiede in der Speichermöglichkeit bei den einzelnen Geschwülsten sind so groß, daß sie in der Dosierung berücksichtigt werden müssen. Diese ungenügende Dosierung erklärt auch die Beobachtung von Bernhardt und Zadik, daß in manchen Fällen solche Geschwülste, nachdem sie durch Isaminblau gut zurückgebildet sind, nach einiger Zeit wieder zu wachsen beginnen. Zadik fügt noch hinzu, daß in diesen Fällen eine nochmalige Isamin-Bi-Therapie die Tumoren auch erneut zurückbildet.

### 16. Zweckmäßige Form der Isaminblauanwendung

Nach der heutigen Kenntnis der Isaminblautherapie sind folgende Vorschläge berechtigt:

Beim inoperablen Mammakarzinom ist die ausschließliche Anwendung des Isaminblaus zu empfehlen. Nach wenigen intravenösen Isaminblauinjektionen beginnt die Tumorverkleinerung, bessern sich Schmerzen und Kachexie. Durch seltene, einmal wöchentliche intratumorale Isaminblauinjektionen (1–5 cm der Lösung) wird die Tumorschrumpfung wesentlich beschleunigt. Wie aus den früheren Krankengeschichten ersichtlich, sind Knochenmetastasen

keine Gegenindikation gegen die Isaminblauanwendung. Sie machen sogar, da sie verhältnismäßig gut auf Isaminblau ansprechen, eine verstärkte Isaminblauanwendung notwendig. Große Ulzerationen des Tumors verschlechtern den Isaminblauerfolg, ebenso vorhergegangene und erfolglos gebliebene Strahlenbehandlung. Das Ziel der Isaminblautherapie ist nicht die restlose Tumorentfernung, sondern die Beseitigung seiner Bösartigkeit.

Wie ich früher mitteilen konnte, entsprechen die klinischen Veränderungen des Tumors und des Allgemeinbefindens solchen anatomischen Veränderungen in der Geschwulst, wie man sie als Heilungsvorgänge zu deuten gewohnt ist. Weniger Einschmelzungsprozessen als verstärktem Bindegewebsgehalt des Tumors, besonders an seiner Peripherie, bei kleineren Tumoren so weitgehend, daß eine histologische Untersuchung nach einer Probeexzision das Fehlen von Krebszellen ergab. Auch restlosen Tumorschwind habe ich beobachten können. Bei der Dauerheilung der bösartigen Geschwülste durch Isaminblau liegen ähnliche Verhältnisse vor, wie bei der Lungentuberkulose, bei der man von einer klinischen Heilung spricht, wenn für lange Zeit bei voller Arbeitsfähigkeit keine Krankheitssymptome aufgetreten sind, obwohl man sich dessen bewußt ist, daß eine restlose anatomische Ausheilung des Lungentuberkels, nicht einmal eine Abtötung des Krankheitserregers, eingetreten zu sein braucht. Die Beseitigung solcher Symptome, die eine Geschwulst als bösartig kennzeichnen, in erster Linie ihr schrankenloses, infiltrierendes Wachstum, in zweiter Linie die Kachexie, ist das Ziel der Isaminblautherapie, die Umwandlung also eines bösartigen Tumors in einen gutartigen. Da es nicht möglich ist, festzustellen, wann diese Umwandlung endgültig erfolgt, so ist es erforderlich, die Injektionen in großen Abständen von Zeit zu Zeit zu wiederholen. Wird der Tumor während der Behandlung wieder operabel, so ist seine chirurgische Entfernung angezeigt. Schon sehr früh und ausgiebig reagieren Lymphdrüsenmetastasen auf die Therapie und zwar mit solcher Regelmäßigkeit, daß das Vorhandensein von Lymphdrüsenmetastasen bei einem Karzinom kein Gegengrund gegen dessen operativer Entfernung sein sollte. Denn mit den nicht entfernbareren Lymphdrüsenmetastasen wird die Isaminblautherapie fertig. Kleinere Metastasen, wie häufig beobachtet, verschwinden restlos, und größere lassen sich durch seltene intravenöse Isaminblauinjektionen gut beherrschen und stellen ihr Wachstum ein. Auch Hautkarzinome speichern das Isaminblau so intensiv, daß sie, falls die Isaminblauspeicherung nicht durch Strahlentherapie geschädigt ist, gut einflußbar sind. Die von Karrenberg angeführten Krankengeschichten beweisen, wie regelmäßig und zuverlässig diese Wirkung eintritt und daß eine nachgeschickte Strahlenbehandlung die endgültige Heilung beschleunigen kann.

Von den inneren Karzinomen müssen als gut einflußbar die inoperablen Ovarialkarzinome genannt werden. Aber hier ist der Erfolg nicht so zufriedenstellend, daß auf eine Verstärkung der Isaminblautherapie verzichtet werden sollte. Gemeint ist die Diathermie des Krankheitsgebietes, weil dadurch die

Einlagerung des Isaminblaus und damit seine Wirkung erhöht wird. Die Diathermiebehandlung sollte so ausgiebig angewandt werden, wie von den Kranken ohne Störung vertragen wird. Aus den angeführten Krankengeschichten ist diese verstärkende Wirkung der Isaminblautherapie durch Diathermie ersichtlich.

Eine besondere Besprechung verlangen wegen ihrer Häufigkeit die Geschwülste des Magen-Darmkanals. Auch diese sind der Isaminblautherapie zugänglich. Stellt man sich das Bild vor, das ein inoperables Magenkarzinom bei der Sektion bietet, so ist es einleuchtend, daß eine konservative Therapie nur selten zum endgültigen Erfolg führen kann. Daß die tiefen kraterförmigen Geschwüre zur Ausheilung zu bringen sind oder daß eine absolute Pylorusstenose sich vollkommen beseitigen läßt, ist ein unbilliges Verlangen für jede konservative Therapie. Dazu ist, wie schon erwähnt, eine chirurgische Vorbehandlung auch in diesem sogenannten inoperablen Stadium erforderlich. Sind diese unheilbaren Geschwürsbildungen, sowie möglichst große Tumormengen chirurgisch entfernt, ist eine ungestörte Ernährung sichergestellt, so ist die Isaminblautherapie auch in diesen schwierigen Fällen berechtigt. Auch hier wieder zu ihrer Verstärkung mit regelmäßigen und langanhaltenden Diathermiesitzungen und anschließender Strahlen- oder Metalltherapie, sobald die Isaminblautherapie zu einem stationären Zustand, zu keinen weiteren Fortschritten führt. Entsprechende Überlegungen gelten für das Darmkarzinom, das ebenfalls Isaminblau speichert und seiner Wirkung unterliegt. In allen Krankheitsfällen, besonders bei den Erkrankungen der inneren Organe, ist auf eine Steigerung des körperlichen Allgemeinbefindens der größte Wert zu legen. Insbesondere ist auf völlige Enthaltung von körperlicher Arbeit für lange Zeit zu achten, da diese deutlich verschlechternd wirkt. Es liegen dieselben Verhältnisse vor, wie bei der Lungentuberkulose, bei der mit gleicher Begründung eine langdauernde körperliche Ruhe durchgeführt wird. Ferner muß berücksichtigt werden, daß der menstruierende Uterus das Isaminblau mit großer Stärke anzieht, ihn vom Tumor ablenkt und dadurch verschlechternd wirkt. Auf eine Sterilisierung (Röntgen) solcher Patientinnen, bei denen ein Wiedereintritt der Menses erwartet werden muß, sollte deshalb nicht verzichtet werden. Die guten Ergebnisse der Isaminblau-Strahlentherapie bei Lungenkarzinomen ergeben sich aus den mitgeteilten Krankengeschichten. Daß auch die Uteruskarzinome im fortgeschrittenen Stadium weitgehend gebessert werden können, wurde ebenfalls durch Krankengeschichten belegt. Daß für diese Krankheitsfälle, trotz ihrer Häufigkeit, keine größeren Erfahrungen vorliegen, liegt daran, daß sie in erster Linie und bekanntlich auch mit gutem Erfolg, durch Strahlenbehandlung beeinflußt und deshalb dieser sehr bald zugeführt werden. Eine nachfolgende Isaminblautherapie, wenn die Strahlentherapie versagt, wird erschwert durch die erwähnte Schädigung der Isaminblauspeicherung nach Strahlenbehandlung.

Bei einer derartig geeigneten Zusammenarbeit zwischen Chirurgie, Chemo- und Strahlentherapie werden die bisherigen Ergebnisse mit großer Wahr-

scheinlichkeit verbessert werden können, besonders dann, wenn die bis jetzt fast völlig vernachlässigte Diffusionsfähigkeit des Isaminblaus zur Verstärkung der Isaminblaeinlagerung bei schlecht speichernden Geschwulsten in geeigneter Form ausgenutzt wird. Denn darüber kann nach den bisherigen Erfahrungen kein Zweifel bestehen, daß die Isaminblautherapie nur in den Fällen ohne Erfolg bleibt, in denen die Isaminblaeinlagerung durch intravenöse Injektionen in die Geschwulst nicht gelingt, daß dagegen jeder genügend gefärbte Tumor sich zurückbildet. Es ist in erster Linie eine technische Frage, die zweckmäßigste Zuführung des Isaminblaus in die Geschwulst, die jetzt einer Lösung bedarf, und die Ausnutzung der Diffusionsfähigkeit des Isaminblaus durch intratumorale, peritumorale, intraperitoneale Injektionen, neben den regelmäßigen intravenösen, ist dringend geboten.

### 17. Intratumorale, peritumorale und intraperitoneale Isaminblauinjektion

Subkutan injiziertes Isaminblau macht in starker Konzentration eine vorübergehende, schmerzhaft Infiltration, eine verdünnte Lösung wird störungsfrei vertragen. Beide Arten führen zu einer starken Hautverfärbung. Ich habe auch die intratumorale Injektion des Isaminblaus versucht und zwar in Konzentrationen von 3% mit Glyzerinzusatz. Dabei konnte ich beobachten, daß manche Tumoren, die vom Blut aus zugeführtes Isaminblau nicht gespeichert hatten, auch das intratumoral injizierte nicht annahmen, so z. B. nach intensiver Röntgenbehandlung, daß aber gut speichernde Geschwülste mit einer einzigen intratumoralen Injektion außerordentlich gut zu färben sind. Die intratumorale Injektion dieser hochprozentigen Lösung bis zu 5 cem als Einzeldosis wird gut vertragen. Sie verursacht häufig ein lokales Ödem, das in 1—2 Tagen vorübergeht und ohne Einfluß auf den Allgemeinzustand bleibt. Die therapeutische Wirkung einer intratumoralen Injektion glaubte ich am besten beim Mammakarzinom beobachten zu können, weil die Bedingungen für die Isaminblauspeicherung und Isaminblauwirkung, starker Bindegewebsgehalt des befallenen Organs, ausgedehnte Hautbedeckung der Geschwulst, hier weitgehend erfüllt sind.

Bei einer Kranken mit operablen Mammakarzinom, die die Operation verweigerte, habe ich auf Veranlassung des behandelnden Arztes diese intratumorale Isaminblauinjektion ambulant durchgeführt. Fünf Injektionen dieser hochkonzentrierten Lösung zu 5 cem wurden in Abständen von 3 Tagen durchgeführt. Es trat nur ein geringes Ödem auf. Die erste sehr frühe Wirkung war das völlige Schwinden der Armschmerzen. Die Hautverfärbung war sehr stark. Kurze Zeit nach der fünften Injektion war der Tumor deutlich verkleinert und zeigte eine von mir bisher noch nicht beobachtete eigentümliche Formveränderung und auffallende Abflachung. Das Allgemeinbefinden besserte sich entsprechend. Nachdem Schmerzfreiheit erreicht war, entzog sich die Patientin weiterer Beobachtung. 20 Monate nach dieser Behandlung hat sich die Kranke ihrem Arzt wieder vorgestellt. Wie der Kollege mir damals

mitteilte, ging es der Kranken gut. Der Tumor hatte sich seit Abschluß der Behandlung nicht mehr verändert. Es fehlten alle Zeichen von Malignität. Eine ganz entsprechende Rückbildung eines Mammakarzinoms habe ich in einem ähnlichen Krankheitsfalle nach wenigen intravenösen und gleichzeitigen intratumoralen Isaminblauinjektionen einer nur 1proz. Lösung beobachten können.

Bernhardt erwähnt folgenden Fall:

„Einen Fall möchten wir noch besonders erwähnen, da wir bei ihm allein die Isaminblaulösung lokal in den Tumor (einen ausgedehnten Brustkrebs ‚Cancer en cuirasse‘ bei der 53jährigen Frau) injizierten. Hierzu waren wir durch einen günstigen Bericht Roosens angeregt. Trotz Verwendung 3proz. Isaminblaulösung (20 cem + 4 cem Glycerin alle 5 Tage in den Tumor und Umgebung verteilt) machten die Injektionen kaum Schmerzen. Nach wenigen Stunden waren sie von einer mäßigen Entzündung im ganzen Injektionsbereich gefolgt, die sich nach 2—3 Tagen zurückbildete. Darnach lagen die Krebsknötchen deutlich weiß geworden und ungefärbt, umgeben von stark gefärbter Haut. Die Anämie der Krebsknötchen im schon behandelten Gebiet war ganz deutlich. Nach der 4. Injektion war die Patientin im Gesicht leicht gebläut. Ihre Kachexie hatte zugenommen. Nach der 7. Injektion, etwa 5 Wochen nach Beginn der Behandlung, wurde mit den Einspritzungen aufgehört, da hochgradige Kachexie, bedingt durch eine durch Metastasen enorm vergrößerte Leber und durch Aszites die lokale Behandlung illusorisch machten. Der Mammatumor war deutlich kleiner und derber geworden. Die Zahl der sichtbaren Knötchen war etwa auf ein Drittel zurückgegangen. 6 Wochen nach Beginn der Behandlung erfolgte der Exitus in hochgradiger Kachexie mit trommelförmigen Leib. Das sichtbare Mammakarzinom war dabei deutlich zurückgegangen. Die Haut der Patientin war nur auf der Seite, wo die Injektionen gemacht waren, stark blau gefärbt und zwar hinunter bis zum Oberschenkel. Die Sektion ergab ausgedehnte Metastasierung in Knochen und Leber. Der Primärtumor lag auf dem Schnitt ungefärbt in dem sonst stark gebläuten Injektionsgebiet.“

Einen entsprechenden Fall habe ich selbst beobachten können. Bei einer Kranken mit Mammakarzinom und Metastasierung, bei der eine intravenöse Isaminblauinjektion wegen außerordentlicher Fettsucht nicht durchführbar war, habe ich obigen Angaben ganz entsprechende Feststellungen machen können. Doch war dieser Fall noch in anderer Beziehung bemerkenswert. Der Tumor war in einer hochgradigen lipomatösen und hypertrophischen Mamma entstanden. Das lokal injizierte Isaminblau führte zu meiner Überraschung durch Schrumpfung zu einer solch hochgradigen Verkleinerung der gesamten Mamma, wie sie durch eine plastische Operation nicht besser hätte erreicht werden können. Daß solche Schrumpfungsvorgänge auf das Tumorwachstum hemmend einwirken, ist einleuchtend. Die Beobachtung von Bernhardt und Strauch in obigem Fall, daß die verkleinerten Krebsknoten deutlich weiß geworden und ungefärbt innerhalb stark gefärbter Haut

lagen, stimmt mit seinen Feststellungen gut überein. Sie bestätigen die Vorstellung, daß dem peritumorale Gewebe eine größere Rolle als bisher vermutet wurde, bei der Geschwulstabwehr zufällt. Daß der Tumor selbst ungefärbt erscheint, kann auf fehlender Isaminblauspeicherung beruhen, aber auch auf beschleunigtem Abbau des Isaminblaumoleküls oder seiner Umwandlung in eine ungefärbte Modifikation. Daraufhin gerichtete Untersuchungen stehen noch aus. Sie hätten zu berücksichtigen, daß das Isaminblau eine farblose Modifikation besitzt, aus der sich die gefärbte Modifikation durch Säurezusatz wieder zurückbildet.

Für die Möglichkeit einer Ausnutzung der Diffusionsfähigkeit des Isaminblaus nach peritumorale Injektion folgende Krankengeschichte, die mir von einem Kollegen zur Verfügung gestellt wurde:

„Bei einer 52jährigen Patientin wurde ein inoperables Cervixkarzinom im Juli 1930 mit Radium und Röntgen behandelt. Das Resultat war anfangs gut. Blutung und Schmerzen verschwanden. Anfang Dezember 1930 verschlimmerte sich aber das Leiden, eine erneute Bestrahlung — die vierte — brachte keine Besserung. Im Gegenteil. Mitte Februar wurde die Frau, die bis dahin ihren Dienst versehen hatte, bettlägerig, ständiges Drängen auf Blase und Mastdarm, heftige Kreuzschmerzen traten ein, und so starker Verfall, daß ihr baldiges Ende nahe schien. Morphiumdosen bis zu 0,07 g pro Tag. Anfang April ein Versuch mit Isaminblautherapie. Da aber intravenöse Injektion nicht möglich war, so wurde nach vorheriger Anästhesierung durch  $\frac{1}{2}$  proz. Novocain, 5 ccm  $\frac{1}{2}$  proz. Isaminblaulösung intragluteal injiziert. Sehr bald nach dieser Behandlung trat eine Wendung ein. Die Schmerzen verloren sich von Tag zu Tag immer mehr, die Frau konnte wieder essen, gut schlafen, nahm zu und konnte stundenweise auf sein und umhergehen. Sie selbst ist voll Hoffnung, ebenso ihre Angehörigen. Aber das vom Uteruscollum ausgehende Infiltrat hat sich nicht verkleinert und neuerdings hat die Patientin wieder eine kleine Blutung gehabt. Wenn also das Karzinom nicht verschwunden ist, so ist das Verschwinden sämtlicher Krankheitssymptome sehr merkwürdig, 20 intragluteale Injektionen wurden durchgeführt, die vollkommen schmerzlos verliefen.“

Da das intragluteal injizierte Isaminblau nicht resorbiert wird, so kann die unzweifelhaft erzielte Isaminblauwirkung nur durch den zum Tumor diffundierenden Farbstoff erreicht worden sein. Dadurch, durch die ausschließliche Einwirkung an der Tumorperipherie, ist die schnelle Rückbildung der klinischen Symptome bedingt, gleichzeitig aber erklärt, warum das Collumkarzinom selbst unbeeinflusst geblieben ist, weil auf diesem weiten Wege durch Diffusion allein das Collumkarzinom nicht ausreichend zu färben ist. Wollte man in diesem Falle noch einen endgültigen Erfolg erzielen, so wäre man gezwungen, das Collumkarzinom selbst durch intratumorale Injektionen zu färben oder nochmals die intravenöse Injektion zu versuchen, die, wenn man, nach dem Vorschlag von Benedek für die Salvarsantherapie, die Venae jugulares zu Hilfe nimmt, auf diese Art vielleicht durchführbar wäre.

Über die Möglichkeit und Aussichten intraperitonealer Isaminblauinjektionen (stark verdünnter Lösung) bei Geschwülsten der Bauch-Beckenhöhle habe ich bisher keine Erfahrungen sammeln können, möchte sie aber wegen der guten Speicherfähigkeit des Bauchfells versuchsweise empfehlen.

### 18. Isaminblau und Krebsprophylaxe

Zadik empfiehlt seine Therapie, Isaminblau-Wismut-Yatren, auch zur Krebsprophylaxe. Für die reine Isaminblautherapie möchte ich diesem Vorschlag nicht beipflichten. Da das Isaminblau keine Affinität zu den Krebszellen selbst hat, so wird es die ersten sich bildenden Krebszellen, den frühesten Geschwulstkeim, nicht beeinflussen. Erst wenn die Reaktion des Organismus gegen den Krebskeim eingesetzt hat, in einem Stadium also, in dem eine Geschwulst schon ausgebildet ist, kann das Isaminblau gespeichert werden und zur Wirkung kommen. Aus den mitgeteilten Krankengeschichten ist ersichtlich, daß diese Annahme den wirklichen Verhältnissen entspricht, daß während einer Isaminbehandlung neue Tumoren entstehen, bis zu einer gewissen Größe anwachsen können, dann Isaminblau speichern und seiner Wirkung bis zur völligen Rückbildung unterliegen. Es hat nach den bisherigen Beobachtungen sogar den Anschein, als ob derartige frisch entstandene Tumoren der Isaminblauwirkung besonders leicht unterliegen, vielleicht deshalb, weil die Abwehrkräfte des befallenen Organs in diesem frühen Stadium der Geschwulstentwicklung noch nicht stark geschädigt und zu kräftiger Abwehr fähig sind, sobald sie nach Beseitigung des Quellungüberdruckes der Krebszellen durch Isaminblau die Möglichkeit zum Angriff gewinnen. Da keine intravenöse Injektion irgend einer Substanz für den Organismus völlig gleichgültig ist, sondern, wenn sie keinen Vorteil bringt, nur schaden kann, in diesem Zusammenhang zu einer Erhöhung des endogenen Faktors führt, so muß von Isaminblauinjektionen zur Krebsprophylaxe abgeraten werden.

### 19. Hautverfärbung durch Isaminblau

Es ist ferner von Wichtigkeit, die bläuliche Verfärbung zu kennen, die sich bei den Kranken nach etwa 1 g Isaminblau im Gesicht, besonders an den Lidern einstellt. Macht man die Kranken auf diese Nebenerscheinung aufmerksam, mit dem Hinweis darauf, daß sie nach Aussetzen der Behandlung mit Sicherheit, allerdings erst nach mehreren Wochen, verschwindet und daß sie völlig harmlos ist, so finden sich nach meiner Erfahrung die Kranken leicht damit ab. Sie verzichten sogar meistens darauf, mit kosmetischen Mitteln diese Verfärbung zu verdecken.

### 20. Technik der Behandlung und Bezugsquellen

#### Technik der Behandlung:

Nachdem die versuchsweise eingeführten Isaminblauampullen sich nicht bewährt haben, muß die Isaminblaulösung für jede Injektion frisch hergestellt werden.

## Herstellen der Lösung:

1. Auflösen von 0,5 g Isaminblau med. in 50 g heißen Ag. dest. steril.
2. Steril filtrieren.
3. Zu 20 ccm des sterilen Filtrats 2 ccm Glycerin 287 A.

4. Nur solche Lösungen benutzen, die am Injektionstage hergestellt sind. Unmittelbar vor der Injektion Lösung nochmals gut erwärmen und bis zur geeigneten Temperatur abkühlen lassen.

5. Kein Blut in die mit Farbstoff gefüllte Spritze ansaugen.
6. Langsam injizieren, auf 10 ccm nicht weniger als 5 Minuten.

7. Häufig die Venen zur Injektion wechseln. Sollten während der Injektion vasomotorische Reizerscheinungen auftreten, Hitzegefühl, Injektion unterbrechen und nach Abklingen weiterinjizieren. Eventuell bei den späteren Injektionen dann den Glyceringehalt der Lösung etwas erhöhen bis auf das Doppelte.

8. Am 1. Tage 3 ccm injizieren
- „ 2. „ 5 „ „
- „ 3. „ 10 „ „

dann weiter je nach Krankheitsverlauf 1—2mal wöchentlich 10—20 ccm Isaminblaulösung. Sind 2 g Isaminblau gegeben, genügt einmal wöchentlich eine Spritze 10—20 ccm. Eine Höchstgrenze kann vorläufig noch nicht angegeben werden.

## Bezugsquelle für:

1. Isaminblau med.: Dr. Karl Hollborn, Leipzig S 3. Hardenbergstr. 3.
2. Glycerin 287 A: Henkel & Co., Düsseldorf.

## 21. Literatur

- Baltzer: Dtsch. med. Wschr. Nr. 49, 1928. Benda: Chemiker Zeitung Nr. 10, 1930. Benedek: Münch. med. Wschr. Nr. 15, 1925. Borst: Zweifel-Payr: Bösertige Geschwülste Bd. 1. Bernhardt u. Strauch: Z. Krebsforsch. Bd. 26, S. 5. Bernhardt: Med. Klin. Nr. 3, 1930. Cramer, H.: Med. Klin. Nr. 3, 1930. Ders.: Dtsch. Röntgenges. 1930. Ders.: Strahlenther. Bd. 38, Nr. 1. Cramer, W.: Biochem. Z. Jahrg. Nr. 12. Dziembowski: Fortschr. Med. S. 14, 1930. Ders.: Bull. Soc. Chir. Paris 22, 1930 (616). Gellhorn: Lehrb. d. allgem. Physiol. 1931. Goldmann: Bruns' Beitr. 1909, 1911, 1912. Karrenberg: Klin. Wschr. Nr. 27, 1928. Katz: Kolloidchem. Beih. Nr. 9. Kimura: Verh. jap. Ges. inn. Med. Nr. 28, 1928. Kubo: Z. Krebsforsch. Bd. 31. Oppenheimer, C.: Lehrb. d. allgem. Physiol. 1931. (Gellhorn.) Rhenisch: Klin. Wschr. Nr. 28, 1931. Roosen: Dtsch. med. Wschr. H. 17/18, 1923. Ders.: Z. Krebsforsch. Bd. 21, S. 348; 24, S. 35; 26, S. 46; 27, S. 359; 29, S. 571; 31, S. 506; 32, S. 526. Ders.: Klin. Wschr. Nr. 39, 1928. Ders.: Würzb. Abh. Bd. 26, H. 5. Ders.: Med. Welt 1931, H. 3. Scheer: Klin. Wschr. Nr. 15, 1925. Schmidt: Dtsch. med. Wschr. Nr. 25, 35, 1923. Siegmund: Münch. med. Wschr. S. 1, 1923. Sokoloff: C. r. Soc. Biol. S. 491. Paris 1929. Spek: Kolloidchem. Beih. 9. Ders.: Lehrb. d. allg. Physiol. 1931. (Gellhorn.) Szathmary: Z. Geburtsh. Bd. 98, Nr. 3. Von d. Borne: Vitale Kleuring en Gezwelvorming. Ing. Diss. Assen 1929. Wallbach: Med. Klin. S. 3, 1930. Warburg, O.: Stoffwechsel der Tumoren 1926. Watermann: Chemotherap. Karzinomforsch. 1926. Wehik: Eesti Arst 1931, Nr. 10. Referat in Ber. über die ges. Gyn. u. Geb. 1931, 27. VII. Zadik: Z. Krebsforsch. Bd. 30, Nr. 5. Ders.: Dtsch. med. Wschr. Nr. 20, 1930.

41402

Während der Drucklegung dieser Arbeit ist mir die erwähnte Arbeit von Wehik aus der II. med. Univ.-Klinik, Dorpat, zugänglich geworden. Wehik schildert ihre Erfahrungen mit der Isaminblautherapie in folgender Weise:

Ich habe an der II. Medizinischen Klinik der Universität Dorpat im Laufe des letzten Jahres in 10 Karzinomfällen eine Isaminblau-Behandlung durchgeführt. Ich habe die Absicht, diese Fälle später genauer zu beschreiben; diesmal begnüge ich mich mit kurzen Angaben. Von den behandelten Fällen waren 2 Speiseröhrenkarzinome, 1 Lungenkarzinom, alle übrigen Magenkarzinome. Alle Fälle waren inoperabel, teilweise handelte es sich um schwer kachektische Kranke. Zwei unserer Fälle reagierten überhaupt nicht auf Therapie. In einem Fall hatten wir es mit einem äußerst kachektischen Lungentumor und Lebermetastasen zu tun; der andere Kranke hatte einen etwa kindskopfgroßen Magentumor (Rückfall nach Magenresektion) und eine absolute Stenose der Magenpforte, an deren Folgen dieser Kranke während der Behandlung starb. Ein Fall von breit in der Magenwand infiltrierendem Tumor zeigte zuerst Anzeichen einer Besserung; der Zustand verschlechterte sich aber nach Abschluß der Behandlung und der Patient starb später an einer Blutung.

Von den Speiseröhrenkarzinomen reagierte der eine Fall auf die Behandlung sehr gut. Das Körpergewicht stieg, die Schmerzen schwanden, die Schluckbeschwerden nahmen ab; etwa 5 Monate nach Abschluß der Behandlung arbeitete der Patient wieder.

Bei den Magenkarzinomen wirkte die Behandlung in 2 Fällen von breit infiltrierenden Tumoren der Magenwand nach den Injektionen verhältnismäßig gut: Das Selbstgefühl besserte sich, Körpergewicht und Appetit nahmen zu und die Schmerzen schwanden. Beide sind mit Röntgenstrahlen nachbehandelt worden. Da diese Behandlung jedoch erst unlängst abgeschlossen worden ist, bin ich noch nicht in der Lage, über die endgültigen Ergebnisse der Behandlung zu berichten. Besonders gut reagierte auf die Isaminblau-Behandlung ein Kranker, dessen vollständige Heilung uns schließlich an der Diagnose zweifeln ließ. Die Diagnose über den Kranken — einen 63jährigen Mann — war klinisch und röntgenologisch als Magenkarzinom an der kleinen Krümmung des Magens in der Nähe der Cardia gestellt worden, und die Chirurgen hatten das Karzinom für inoperabel erklärt. Während der Isamin-Behandlung schwanden alle Symptome, das Körpergewicht des Kranken stieg, die im Anfang heftig positiven Blutproben in den Ausscheidungen wurden negativ. Etwa 5 Monate nach Abschluß der Behandlung fühlte der Kranke sich vollkommen gesund, und sowohl klinisch als röntgenologisch sind an der Stelle des früheren Tumors keinerlei pathologische Veränderungen im Magen mehr zu finden. Die Behandlung haben wir in diesem Falle nicht mehr fortgesetzt. Röntgentherapie ist bei diesem Kranken nicht angewandt worden.

Bei den anderen Tumoren fehlen mir leider Angaben über den weiteren Krankheitsverlauf.

Während der Behandlung erhielten alle Kranken möglichst reichliche, meist kohlenhydrathaltige Kost. In einzelnen Fällen wandten wir neben der Isamin-Behandlung Kalziumtherapie an. Irgendwelche Opiate haben unsere Kranken im Verlauf der Behandlung nicht erhalten. Bei den mit Zunahme des Körpergewichtes reagierenden Kranken haben wir den Wasserumsatz kontrolliert und dabei gefunden, daß die Zunahme des Körpergewichtes nicht durch Wasserretention bedingt war. Im Blut gab es keine besonderen Veränderungen. Bei einzelnen Kranken bemerkten wir eine Rückbildung der Linksverschiebung und eine leichte Zunahme der Eosinophilen. Die Senkungsgeschwindigkeit fiel gewöhnlich im Laufe der Behandlung.

Besonders auffallend war die Wirkung auf Schmerzen. Abgesehen von dem an Lungenkarzinom leidenden Kranken, der überhaupt nicht auf die Therapie reagierte und vor der Behandlung viel Opiate bekommen hatte, schwanden die Schmerzen bei allen Kranken, die früher unter heftigen Schmerzen zu leiden hatten, gewöhnlich schon nach 3—5 Injektionen vollständig.

Die Kranken vertrugen die Injektionen gewöhnlich sehr gut. Nur einzelne Kranke reagierten mit Schüttelfrösten.

Es wäre verfrüht, auf Grund dieser Angaben irgendwelche endgültige Schlüsse zu ziehen; man müßte vorher die beschriebene Behandlungsweise noch längere Zeit hindurch an Hand eines umfangreichen Betriebes nachprüfen. Die von den Autoren bis jetzt erzielten Behandlungsergebnisse sind aber so weit befriedigend, daß man diese Behandlung bei jeder inoperablen Neubildung unbedingt versuchen sollte.

# Mutterschaftsfürsorge

Kritische Darstellung der wissenschaftlichen Grundlagen, praktischen Einrichtungen und gesetzgeberischen Maßnahmen

## Grundlegung der Sozialgynäkologie

Von Dr. Max Hirsch, Berlin

VI, 218 Seiten mit 3 Kurven im Text. 1931. gr. 8°. K RM 13.50  
Vorzugspreis\* RM 11.50

Bildet Monographien zur Frauenkunde und Konstitutionsforschung, Nr. 15, herausgegeben von Dr. Max Hirsch.

**Ose-Rundschau:** Welches Kapitel des Buches man immer aufschlägt, überall findet man eine reichhaltige, übersichtliche, klare Darstellung der betreffenden Probleme. Das Buch von Max Hirsch ist für jeden Praktiker der Gesundheitsfürsorge unentbehrlich.

## Das Weib in anthropologischer und sozialer Betrachtung

Von Prof. Dr. Oskar Schultze +. 3. Auflage

Umgearbeitet und ergänzt von Dr. Max Hirsch, Frauenarzt in Berlin

VI, 110 Seiten mit 36 Abbildungen. 1928. gr. 8°. K RM 3.60

**Gesundheitswacht:** Das interessante Buch behandelt das Problem Weib ebenso gründlich wie erschöpfend unter Berücksichtigung der modernen Konstitutionstheorien. Besonders anziehend, wertvoll und fesselnd wirkt das Buch durch das vorzügliche und reiche Bildmaterial.

## Moderne Gedanken über Geschlechtsbeziehungen

Von Professor Dr. med. Hugo Sellheim, Geheimer Medizinalrat, Vorstand der Universitäts-Frauenklinik zu Leipzig

3., durchgesehene Auflage. 89 Seiten. 1931. 8°. K Kartoniert RM 1.80  
Bei Abnahme von mindestens 50 Exemplaren je RM 1.60, 100 je RM 1.50, 150 je RM 1.45

**Dermatologische Wochenschrift:** In diesem Buch gibt ein sehr erfahrener Frauenarzt seine von wahren ethischem Empfinden getragenen Ratschläge. Bruhns, Charlottenburg

## Frauengymnastik im Lichte der funktionellen Entwicklung

Von Prof. Dr. med. Hugo Sellheim, Geheimer Medizinalrat, Vorstand der Universitäts-Frauenklinik zu Leipzig

43 Seiten mit 42 Abbildungen im Text. 1931. gr. 8°. K Kartoniert RM 2.10  
Bei Abnahme von 50 Exemplaren je RM 2.—, 100 je RM 1.90, 200 je RM 1.80

An dem Frauenorganismus werden 8 verschiedene Arten Gymnastik je nach der Lebens-epoche unterschieden (Ertüchtigung des Frauenorganismus, Zeit der vierwöchentlichen natürlichen Übungen, Zeit der Schwangerschaft, Wochenbett, Lebensabend der Frau, von der Fortpflanzung ausgeschlossene Frau, durch Mißbrauch der Frauenkraft geschädigte Frau, vollständige Zerrüttung des Körpergebäudes).

Jede dieser Situationen hat ihre besonderen Gesetze, die in gemeinverständlicher Weise im Licht der Naturgeschichte und der Frauenkunde und als Gegengewicht der kulturellen Entnaturalisierung des Frauenlebens und des Lebens überhaupt dargestellt werden.

## Fortpflanzungsschädigung der erwerbstätigen Frau und ihre Abhilfe

Von Professor Dr. Heinz Küstner, Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik zu Leipzig

VIII, 125 Seiten mit 3 Figuren im Text. 1930. 8°. K Kartoniert RM 4.50

**Zentralblatt für Gynäkologie:** Die Monographie des K.s bildet eine vorzügliche Einführung in die skizzierten Fragenkomplexe und besitzt deshalb besonderen Wert, da eigene, neue Untersuchungen hier niedergelegt sind. Jedem Fachkollegen kann daher dieses Buch nur warm empfohlen werden. F.v. Mikulicz-Radecki (Berlin)

Die mit K bezeichneten Werke erschienen in der Verlagsabteilung Curt Kabitzsch

---

JOHANN AMBROSIOUS BARTH · VERLAG · LEIPZIG

# Das Krebsproblem

Rückblicke und Ausblicke, Grund- und Scheinprobleme der Krebsforschung,  
-Behandlung und -Verhütung. Klinisch-biologische Darlegungen

Von Prof. Dr. Alfred Greil, Innsbruck

XI, 182 Seiten. 1926.

RM 6.—

**Inhalt:** Die letzten 25 Jahre Krebsforschung — Die letzten 30 Jahre Krebsbehandlung — Das Problem; Die Kernfrage; Darwinismus und Krebsforschung — Die Scheinprobleme und deren Widerlegung — Die Zukunft der Gewächsforschung; Das Arbeitsprogramm der Krebsforscher — Theorie und Zukunft der Krebsbehandlung, der Therapie sterilisans magna combinata — Wesen, Entstehung, Vererbung und Verhütung der neoplastischen Diathese, der Allgemein- und Lokaldisposition; die Krebshygiene — Schlußfolgerungen.

Der Innsbrucker Anatom gibt zunächst einen Überblick über das in der Krebsforschung und -Bekämpfung bisher Erreichte und führt dann den Nachweis, wo die Forschung nun einzusetzen hat. Er betont, daß der Krebs nicht durch Erreger und Vererbung entsteht, daß er vielmehr durch Erforschung und Verhütung der abnormen Bedingungen und Auswirkungen des keimenden Lebens bekämpft werden muß. Nicht in der Keimzelle, im Mutterschoße wurzelt das Krebsübel! Demgemäß wird das Buch jeden Arzt interessieren, der sich mit Krebsbehandlung und -Erforschung beschäftigt.

**Berichte über die gesamte Gynäkologie:** Das Buch enthält neben Bekanntem viel Anregungen und neue Gesichtspunkte und verdient von jedem, dem das Krebsproblem nahesteht, gelesen zu werden.

Erwin Graff, Wien

# Gesundheit als Wirtschaftsgut

Von Dr. phil. Louis I. Dublin

Aus dem Amerikanischen übersetzt von Dr. med. et jur. Felix Tietze, Wien  
(Übersetzung ausgewählter Kapitel von „Health and Wealth“.)

Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. Martin Vogel, Dresden

X, 193 Seiten mit 24 Figuren im Text. 1931. gr. 8<sup>o</sup>.

RM 8.70

**Inhalt:** Die wirtschaftliche Bedeutung der Gesundheit in der Welt — Was uns die Vernachlässigung unserer Kinder kostet — Das Problem der Herzkrankheiten — Das Problem der Tuberkulose — Die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu sterben — Wie groß ist die natürliche Bevölkerungszunahme in Wirklichkeit? — Hat das Alkoholverbot die Gesundheitsverhältnisse in den Vereinigten Staaten gebessert? — Die Möglichkeit, das menschliche Leben zu verlängern.

**Deutsche Krankenkasse:** Das Buch behandelt die schwierige Frage „Wert der Gesundheit, Wert der Lebenserhaltung, Wert der durch Krankheit oder frühen Tod entstehenden Verluste für die Gesamtheit“. In gründlichen Untersuchungen an Hand der amerikanischen Verhältnisse werden die deutschen Verhältnisse in Vergleich gesetzt, und dabei die wirtschaftliche Bedeutung der Gesundheit in der ganzen Welt errechnet.

Aus all den behandelten Fragen ergibt sich, daß das Buch für jedermann von außergewöhnlichem Interesse ist. Besonders das letzte Kapitel „Die Möglichkeit das menschliche Leben zu verlängern“, muß jedermann zum Lesen anregen. Für den Wirtschaftler und jene Personen, die im sozialen Dienst stehen, ist das Buch ein fast unentbehrlicher Wegweiser, denn der Ruf „Erhaltung der Gesundheit“ ist einer der idealsten, besonders auch in der Erkenntnis, daß finanzielle Auswirkungen hier ein großes Wort mitsprechen.

Verlangen Sie bitte meinen ausführlichen Katalog „1880-1930“

---

**JOHANN AMBROSIOUS BARTH • VERLAG • LEIPZIG**

Printed In Germany — Offizin Haag-Drugulin AG. in Leipzig