

(Aus dem Forschungsinstitut für Chemotherapie zu Frankfurt a. M. [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Otto], Abteilung für Zellforschung [Dr. H. Vollmar] und dem Universitätsinstitut für physikalische Therapie zu Frankfurt a. M. [Direktor: Prof. Dr. Lampert].)

Die Bedeutung der Überwärmung für die Tumorentwicklung.

Von

Hildegard Vollmar und H. Lampert.

(Mit 9 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 15. März 1941.)

Aus den Versuchen von *H. Vollmar* über den Einfluß verschieden hoher Temperaturen auf das Wachstum von Normal- und Tumorgewebe hatte sich ergeben¹, daß sowohl das Normal- wie das Tumorgewebe eine *kritische Temperatur* besitzt, d. h., daß die Lebensvorgänge an eine bestimmte Temperatur gebunden sind, bei deren Überschreiten das Weiterleben beeinträchtigt wird bzw. nicht mehr möglich ist. Diese Temperaturgrenze liegt für das *Normalgewebe höher als für das Tumorgewebe*, d. h., bei einer bestimmten Temperatur wird das Tumorgewebe in seiner Entwicklung gehemmt, während das Normalgewebe noch bei bzw. oberhalb derselben Temperatur lebensfähig bleibt.

Die *Versuche an Gewebekulturen* über die Wirkung hoher Temperaturen waren Vorversuche bzw. Grundlage für Versuche an Tumormäusen, an denen der Einfluß hoher Temperaturen auf das Verhalten der Tumorentwicklung untersucht werden sollte. Weiterhin sollten die Erfahrungen, die *H. Lampert* in den letzten Jahren mit „*Überwärmungsbädern*“ bei einer Reihe von Erkrankungen machen konnte, einer möglichen *Behandlung des Carcinoms* zugrunde gelegt werden und *zunächst im Tierversuch* Anwendung finden.

A.

Aus den klinischen sowie den experimentellen Ergebnissen konnte man wohl folgende Vorstellung von der *Wirkungsweise der Überwärmungsbäder* haben:

1. Direkte Wärmewirkung.

Das Gewebe unterliegt einer direkten Wärmewirkung. Wie sich aus den Versuchen an Gewebekulturen ergeben hatte, werden die *Tumorzellen* bzw. das *Tumorgewebe* bei einer Temperatur von 39° an in ihrer Lebensfähigkeit gehemmt, im Bereich von 40—42° ist, namentlich bei wiederholter Erwärmung fast keine Lebensäußerung mehr wahrzunehmen, bei 43° ist kein Leben der Tumorzellen mehr möglich.

Das *Normalgewebe* wird nicht nur durch diese Temperaturen nicht beeinflusst, sondern noch über 43° hinaus, in manchen Fällen bis zu 45°, ist ein Wachstum in der Kultur möglich.

2. Indirekte Wärmewirkung.

Außer der *direkten Wärmewirkung auf die Zelle selbst* konnte eine *indirekte Wärmewirkung* festgestellt werden: in einem Medium, das Temperaturen bis zu 44° ausgesetzt war, ist das Wachstum des hierin implantierten Gewebes beeinträchtigt, und zwar ist eine stärkere Hemmung des Tumorgewebewachstums als des Normalgewebewachstums zu beobachten.

Von dieser indirekten Wärmewirkung war besonders beim Ca.-Ascites eine Beeinflussung zu erwarten, da hier außer der Ascites-Zelle, auch die umgebende *Flüssigkeit*: der Ascites der Wärmewirkung unterliegt, d. h. also einer doppelten Wärmewirkung unterworfen ist.

*Lampert*² war es bei der erfolgreichen Paralysebehandlung mit Überwärmungsbädern gelungen, beim Menschen durch das einfache heiße Bad Körpertemperaturen bis 43,2° ohne jeden Schaden zu erzielen (vgl. die Angaben von *H. Vollmar*¹ über Theorie und Praxis der Wärmeanwendung).

3. Anregung der Abwehrkräfte.

Auf Grund der Untersuchungen während einer Malariakur und eines Überwärmungsbades wissen wir, daß durch künstliches Fieber wie auch durch die unschädlichere Überwärmung die Abwehrkräfte gesteigert werden. So fand *Wuhrmann*³ im heißen Bad eine Vermehrung der Agglutinine bei mit Typhusserum Immunisierten und *Hoff* und *Silberstein*⁴ nach dem 3. Malariaanfall ein Ansteigen des Oponinindex für Staphylo- und Streptokokken und Colibacillen. *Weichardt*⁵ konnte zeigen, daß durch *unspezifische* therapeutische Maßnahmen (z. B. Überwärmungsbad) die *spezifischen* Abwehrkräfte gesteigert werden. Außerdem kommt es bei künstlichem Fieber wie bei Überwärmung zu einer Leukocytose mit Linksverschiebung und der fast gesetzmäßigen Reaktionsfolge nach dem Temperaturabfall: Leukocytenabfall mit relativer Lymphocytose. Die Leukocytenverschiebungen bei der gesunden, sowie der tumorkranken und mit Überwärmungsbädern behandelten Maus waren nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen ähnlich.

Auf Grund dieser Vorstellungen von der Wärmewirkung auf die *Tumorzelle* haben wir versucht, im Tierversuch das *Tumorgewebe* unter den Einfluß von hohen Temperaturen zu bringen, um auf diesem Wege evtl. eine Hemmung des Tumorwachstums zu erzielen. So, wie klinisch durch das „Überwärmungsbad“ am Menschen und wie an Versuchen an Gewebekulturen durch deren Einbringen in ein Wasser-

bad das Gewebe hohen Temperaturen ausgesetzt wurde, wurde an tumortragenden Mäusen eine Behandlung mit Überwärmungsbädern durchgeführt.

B. Technik.

Die Überwärmungsbäder an Mäusen wurden in folgender Weise durchgeführt:

Die Maus wurde, auf dem Rücken liegend, auf ein eigens für die Bäder konstruiertes Gestell aufgespannt, so daß die Maus auf einer schiefen Ebene liegt. Der Kopf ragt über den Wasserspiegel, der Körper ist ganz in das Wasser eingetaucht, die Extremitäten sind mit Schlingen festgebunden (siehe Abb. 1). Das

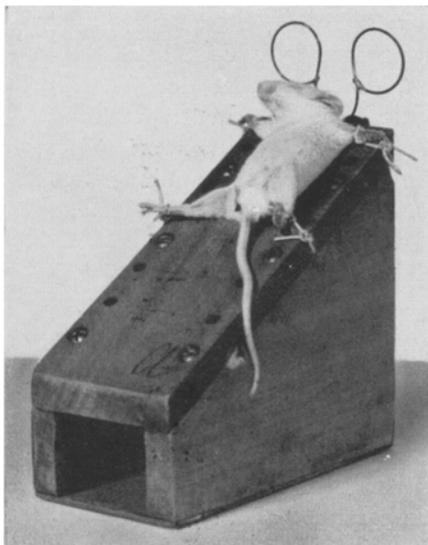


Abb. 1

Abb. 1. Maus, für das Überwärmungsbad auf einem Holzbrett festgebunden.

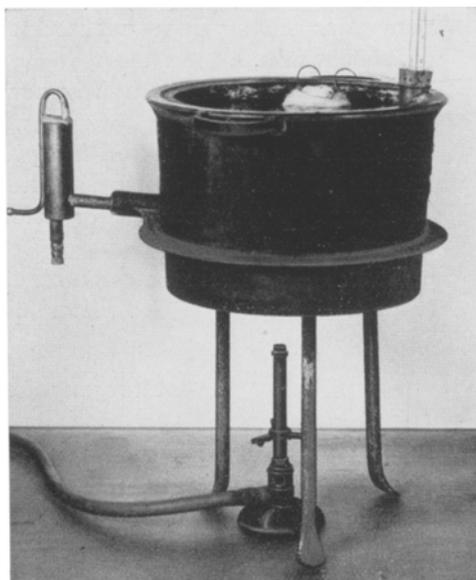


Abb. 2.

Abb. 2. Maus im Überwärmungsbad.

Brett mit der aufgespannten Maus steht mit dem bleibeschwerten Boden fest im Wasser; als Badegefäß dient ein eisernes Wasserbad, die Warmhaltung erfolgt durch einen daruntergestellten Bunsenbrenner (Abb. 2). Die Messung der Körpertemperatur wurde rectal vorgenommen, wozu die Maus für eine Minute aus dem Wasserbad genommen werden mußte. Mundtemperaturmessungen ergaben zu große Schwierigkeiten (Thermometer ließ sich nicht tief genug einführen, Zerbeißen des Thermometers usw.). Später wurden subcutane elektrothermische Messungen durchgeführt, die allerdings die Ergebnisse der einfachen rectalen Messung nur bestätigten.

Ab und zu wurden kleine Eisstückchen auf den Kopf der Maus gelegt, um eine Kühlung zu erzielen.

Nach Beendigung des Wasserbades kam die Maus zum Trocknen, bzw. allmählichen Abkühlen in ein Mäuseglas mit etwas loser Watte in einen Brutschrank von 38°. Nachdem das Fell getrocknet war (gewöhnlich nach 1½ Stunden) kam die Maus in den Mäuseschrank (22—25°).

Die Dauer der Wasserbäder betrug jeweils 1 Stunde, die Anzahl bei täglicher Wiederholung bis zu 12 Bädern.

C. Versuche.

I. Wasserbäder an normalen Mäusen.

Zunächst wurde das Verhalten der normalen Maus im Überwärmungsbad untersucht.

Die Körpertemperatur der normalen Maus liegt zwischen 32 und 35° (rectal), die für die therapeutische Anwendung in Betracht kommenden Temperaturen liegen oberhalb von 39°. Die Wasserbadtemperaturen der Überwärmungsbäder wurden zwischen 40 und 42,5° gehalten.

Wenn die Maus in ein Wasserbad von 40° gebracht wird, steigt ihre Körpertemperatur in einigen Minuten um 5—8° und erreicht damit die Wasserbadtemperatur bzw. übersteigt sie noch.

In einigen Versuchen hatten wir festgestellt, daß es nicht nötig ist, sich mit niedrigen Temperaturen „einzuschleichen“, die Maus verträgt die plötzliche Erwärmung ganz gut; wir sind dann bei dem folgenden Temperaturschema geblieben:

40°	10 Minuten
40—41°	10 „
41°	10 „
41—42°	10 „
42°	10 „

Nach den letzten 10 Minuten bei 42° wurde je nach dem Verhalten der Maus entweder weitere 10 Minuten die Temperatur auf 42° gehalten oder das Wasser wurde für weitere 10 Minuten noch weiter bis auf 42,5° erwärmt (s. Abb. 3).

Bei diesen Wassertemperaturen erreicht die Maus eine Körpertemperatur von 40—41°, manchmal bis zu 41,6°, von kleinen Schwankungen abgesehen, die dadurch bedingt sind, daß die Maus zum Messen aus dem Wasserbad herausgenommen werden mußte.

Die Mäuse verhielten sich im großen und ganzen während des Wasserbades ruhig; wenn sie in bequemer Haltung auf das Brett gebunden waren und besonders der Kopf, durch einen Wattering (aus nicht entfetteter Watte) gestützt, frei beweglich war, waren sie zuerst munter, dann wurden sie mit zunehmender Temperatur allmählich

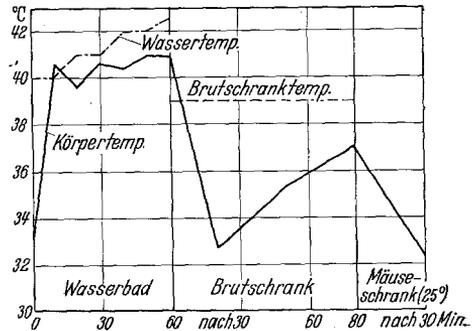


Abb. 3. Temperaturkurve einer normalen Maus im Überwärmungsbad.

schläfrig, die Bewegungen wurden langsamer; die Atmung war stark beschleunigt, der Mund weit geöffnet, um durch die frei liegende Zunge möglichst viel Wärme abgeben zu können.

Im Wärmeschrank, in den die Mäuse nach dem Wasserbad gebracht werden, fällt die Körpertemperatur steil ab, meist unter die Ausgangstemperatur, da dem Körper durch die Feuchtigkeitsabgabe an die trockene Umgebung viel Wärme entzogen wird. Das Fell ist bald abgetrocknet, und die Temperatur steigt wieder an und erreicht nach 1—1½ Stunden etwa 37°. Die Mehrzahl der Mäuse war schon in den ersten 10—20 Minuten nach dem Bad wieder munter, andererseits war diese Zeit direkt nach dem Wasserbad im allgemeinen die kritischste, und die meisten Todesfälle ereigneten sich innerhalb der ersten Stunde nach dem Bad. Wir haben die Nachbehandlung durch verschiedene Maßnahmen abzuändern versucht; die stufenweise Abkühlung vom Wasserbad (42°) über Brutschrank (38°) zum Mäuseschrank (25°) hat sich aber immer am besten bewährt.

Die Mäuse blieben vor dem Bad, das vormittags zwischen 9 und 10 Uhr begonnen wurde, nüchtern und bekamen erst gegen Ende des Brutschrankaufenthaltes etwas in Milch eingeweichtes Brot. Das erste und zweite Wasserbad war für die Mäuse am kritischsten, die späteren Bäder wurden im allgemeinen besser vertragen; es schien fast, als ob es zu einer Gewöhnung an die hohen Temperaturen gekommen wäre. (Beim Menschen konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden.) Als Todesursache kann wohl eine — infolge des erhöhten Stoffwechsels — einsetzende Einschmelzung und Verlust der Körpersubstanz angesehen werden; die Tiere, die die Bäder überhaupt nicht oder schlecht überstanden hatten, zeigten einen deutlichen Verlust an Körpergewicht.

Erstaunlicherweise waren Todesfälle an Pneumonie selten, häufig konnte eine starke Hyperämie der Mesenterialgefäße beobachtet werden (Kollaps, Shock).

Es hat sich also in einer großen Anzahl von Versuchen an normalen Mäusen ergeben, daß es möglich ist, durch Wasserbäder von 40—43° die Körpertemperatur auf 41—41,5°, manchmal sogar 42° zu erhöhen. Die Bäder werden von der Maus bis zu 1 Stunde Dauer gut vertragen und können an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen bis zu 16mal wiederholt werden.

Damit war die Grundlage für die Anwendung der Überwärmungsbäder zur Erzielung einer hohen Körpertemperatur und damit zu einer Steigerung der Abwehrkräfte und Wärmebeeinflussung der Geschwulstzelle bei der Tumormaus gegeben.

II. Wasserbäder an Tumormäusen.

Die Durchführung der Bäderbehandlung geschah in der für die normalen Mäuse ausgearbeiteten Weise. Die Mäuse kamen vormittags nüchtern zum Bade, nachdem vorher die Tumorgroße bei Versuchs- und Kontrollmäusen ermittelt war (Früchtemethode) und kamen nur dann zum Bad, wenn das Befinden der Mäuse erwarten ließ, daß sie das Wasserbad gut überstehen würden. Manche Mäuse hatten z. B. — namentlich nach mehreren Wasserbädern — ein struppiges, vom letzten Bad manchmal noch nicht ganz abgetrocknetes Fell, waren langsam in ihren Bewegungen, andere hatten Durchfälle und keine Freßlust — dann mußte man die Wasserbadbehandlung für einen Tag aussetzen, was meistens zur Erholung der Tiere genügte. Die Temperaturmessung erfolgte *vor* dem Wasserbad (rectal) und *während* des Bades in Abständen von je 10 Minuten. Abb. 4 gibt die Körpertemperaturen einer Carcinom-Maus in 3 Überwärmungsbädern an und zeigt, wie die Temperaturen im Bad zwischen 39 und 41° liegen, im 2. Bad sogar 41,5° erreichen.

In der folgenden Übersicht* sind die Versuche mit Überwärmungsbädern an Tumormäusen zusammengestellt, im ganzen 100 Tiere, die sich auf 56 Versuchs- und 44 Kontrolltiere verteilen. Zum Versuch kamen in dieser Versuchsreihe Mäuse mit Ehrlichschem Carcinom = Subcutanimpfung (Ca. 5 alt), derselbe Stamm als Schenkelimpfung und Mäuse-Sarkom. Der Beginn der Wasserbadbehandlung lag zwischen dem 1. Tag und dem 27. Tag nach der Impfung. Damit wollten wir sowohl die verschiedenen Stadien der Tumor-

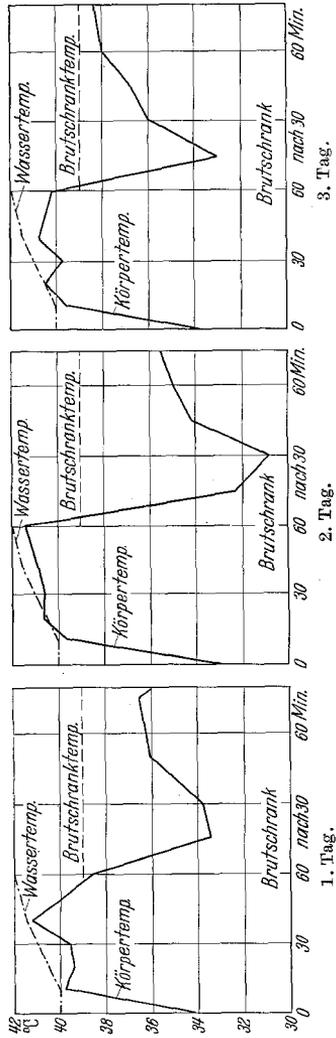


Abb. 4. Überwärmungsbäder bei einer Carcinom-Maus. Temperaturkurven der ersten 3 Bäder.

* Die Zusammenstellung, in der die einzelnen Versuche aufgeführt und ausführlich beschrieben sind und auf die sich die Hinweise im Text beziehen, konnte aus Raummangel im Rahmen dieser Arbeit nicht veröffentlicht werden. Von den mit Überwärmungsbädern behandelten Mäusen sind im folgenden Abschnitt nur einige Beispiele herausgegriffen.

entwicklung als auch die verschiedenen Phasen der Widerstands- und Abwehrkräfte der Maus erfassen.

Wir haben die Wasserbadbehandlung *mit keinerlei anderen Maßnahmen verbunden*; auch die Kost war während der Überwärmungsbäder die gleiche wie bisher bzw. wie die der Kontrollen (in Milch eingeweichtes Brot, Hafer, kleine Mengen von gelben Rüben). Das erste Futter nach dem Bad bekamen die Mäuse, wenn sie im Brutschrank waren.

Ergebnisse.

1. Tumorgröße.

Durch die Überwärmungsbäder blieb die Entwicklung der Tumoren weit hinter der der Kontrollen zurück, manche Tumoren überschritten



Abb. 5. Carcinom-Maus, nach 6maligem Überwärmungsbad.

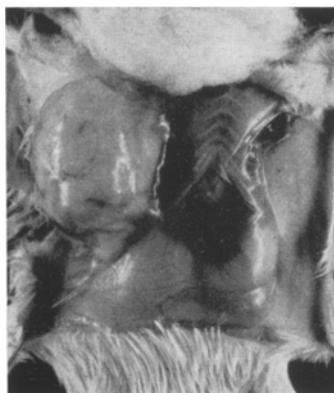


Abb. 6. Carcinom-Maus. Kontrolle.

die Größe, die sie zu Beginn der Wasserbäder hatten, überhaupt nicht, manche nahmen nur ganz wenig an Größe zu, so daß am Ende der Behandlung eine große Differenz zwischen Tumorgröße der behandelten und der Kontrollmaus bestand. So entwickelte sich z. B. ein Tumor, der als linsengroßes Knötchen zur Behandlung kam, nach 4maligem Wasserbad überhaupt nicht weiter, während die Kontrollmaus in der gleichen Zeit einen fast haselnußgroßen Tumor aufwies (Versuch 32 b, Abb. 5 und 6).

Ein Carcinom, das am Schenkel geimpft war und zu Beginn der Behandlung noch nicht fühlbar war, hatte am 20. Tag — als die Maus starb — nach 10 Wasserbädern, die innerhalb von 12 Tagen gegeben wurden, die Größe einer Erbse erreicht, während sich bei der am 20. Tag getöteten Kontrollmaus ein walnußgroßer Tumor entwickelt hatte (Versuch 23a).

In einer anderen Gruppe hatten beide Kontrollmäuse, die nach 8 bzw. 9 Tagen starben, haselnußgroße Tumoren, während die Versuchsm Maus, die 7 Wasserbäder bekommen hatte und erst am 13. Tag starb, einen Tumor aufwies, der genau so klein war wie vor der Behandlung (= erbsengroß) (Versuch 24b).

Auch ein Carcinom, das bei Wasserbadbeginn (7. Tag nach der Impfung) schon haselnußgroß war, zeigte, als die Maus nach 5 Wasserbädern getötet wurde, und zwar erst am 21. Tag nicht die geringste Größenzunahme, während der Kontrolltumor, der schon am 13. Tag gestorbenen Maus, bereits die Größe einer Walnuß hatte (Versuch 15).

2. *Tumorbeschaffenheit.*

Die meisten Tumoren der wasserbadbehandelten Mäuse zeigten das Bild der Nekrose; entweder waren sie durchweg nekrotisch oder mit mehr oder weniger ausgedehnten Nekrosen durchsetzt. Bei manchen Tumoren, namentlich solchen, die zu Beginn der Behandlung schon größer waren, war zu beobachten, daß vorwiegend die äußeren, oberflächlichen Teile des Tumors nekrotisch waren, also die, die mit dem heißen Wasser direkt in Berührung gekommen waren.

Hämorrhagische Stellen im Tumor waren selten, dagegen waren viele Tumoren mit reichlich Bindegewebe durchsetzt.

3. *Lebensverlängerung.*

Außer der direkten Wirkung der Überwärmungsbäder auf den Tumor, die als Resultat der direkten Wärmewirkung sowie der Anregung der Abwehrkräfte den Tumor in der beschriebenen Weise im Sinne einer Hemmung beeinflusst, ist es natürlich von Interesse, wie weit aus diesen Vorgängen, die ineinander greifend im Körper ablaufen, sich eine Verlängerung des Lebens ergibt.

Hierüber läßt sich im Rahmen der vorliegenden Versuche noch nicht allzuviel sagen; da dieser Gesichtspunkt nicht der allein maßgebende war, sondern in erster Linie der Einfluß auf Entwicklung, Größe und Beschaffenheit des Tumors studiert werden sollte, wurden die Mäuse zum großen Teil an dem Tag getötet, an dem die Kontrollen gestorben waren oder umgekehrt, um die Tumoren untereinander vergleichen zu können. Immerhin blieben einige Mäuse über diesen Termin hinaus am Leben und diese erreichten allerdings eine Lebensdauer, die die der Kontrollmäuse überstieg, z. B. Versuch 15: die Kontrolle starb am 13. Tag (walnußgroßer Tumor), während die Wasserbad-Maus noch am 21. Tag lebte. Einer Kontrolle aus Versuch 22, die am 9. Tag starb, steht gegenüber die behandelte Maus, die noch am 18. Tag lebte und dann getötet wurde. Ebenso war das Leben der Maus von Versuch 6 gegenüber der Kontrolle um 12 Tage verlängert. Gerade hier, wo sich

der Tumor während der Behandlung sogar etwas vergrößerte, steht die Allgemeinwirkung im Vordergrund und dürfte hier in der *Lebensverlängerung* ihren Ausdruck finden.

4. Todesursache.

Hier wird es sich in erster Linie um die Wirkung der beiden Komponenten handeln: einmal die Wirkung der Bäder auf den Organismus an sich und dann die Auswirkung der Veränderungen, die am Tumor vor sich gehen.

a) Wirkung des Bades.

Nachdem wir bei unseren Mäusen eine Hyperämie der Bauchgefäße festgestellt haben, liegt es nahe, an einen Kreislauftod im Sinne einer Shockwirkung, also der Verblutung in die Bauchgefäße, zu denken. Die Gefahr bei der Hyperthermie besteht für den Menschen darin, daß die Kreislaufbelastung zu groß wird. Allerdings kann sie bei dem Überwärmungsbad im Gegensatz zur Kurzwellenhyperthermie leichter durch Gegenmaßnahmen (Übergießen mit kaltem Wasser usw.) gebannt werden. Klinische Beobachtungen beim Menschen haben uns gezeigt, daß man Pulsbeschleunigungen über 160 in der Minute bei Körpertemperaturen über 42—43° ohne weiteres in 1—2 Sekunden durch Kaltwasserübergießungen auf 110—120 herabsetzen und damit die Gefahr beseitigen kann. Eine Herzschädigung tritt in der kurzen Zeit nicht ein. Anders wirkt das künstlich erzeugte Fieber z. B. bei einer Malariakur. Hier kann man neben einer Kreislaufschädigung, wie sie oben skizziert wurde, auch eine durch die Infektion bedingte Herzschädigung elektrokardiographisch feststellen. Eventuell auftretende Durchfälle müssen wohl als Stauungskatarrhe im Magen-Darmkanal aufgefaßt werden.

b) Wirkung vom Tumor aus.

Vom Tumor aus, dessen Zellen sich im Laufe der Behandlung in allen Stadien der Degeneration befinden, gelangen Abbauprodukte in den Organismus, die in größeren Mengen, d. h. also, wenn der Abbau sich in kurzer Zeit vollzieht, den Körper überschwemmen und ihn auf diesem Weg schädigen können.

5. Abhängigkeit der Wirkung von Tumorgroße und Anzahl der Bäder.

Diese beiden Faktoren müssen zusammen besprochen werden, da sie ganz ineinander eingreifen und die Entwicklung des Tumors wie die Lebensverlängerung der Tiere bestimmen.

Die 3 ersten Mäuse der Übersicht kamen mit Tumoren, die ihrem Alter entsprechend bereits sehr groß waren, zur ersten Behandlung,

2 Tumoren von Kirschgröße, ein Tumor von fast Walnußgröße. Letzterer wurde im Verlauf der 4maligen Wasserbadbehandlung noch etwas größer, während die beiden anderen bemerkenswerterweise nach 5 bzw. 3 Wasserbädern keine Größenzunahme mehr zeigten. Allerdings kam es nicht mehr zu einem Einfluß auf den Gesamtorganismus.

Als nächste Gruppe fassen wir die Mäuse zusammen, die zwischen dem 11. und 6. Tag nach der Impfung zur Behandlung kamen, und die einen deutlich fühlbaren Tumor hatten. Die Tumoren schwanken in diesem Zeitraum in der Größe von Erbsen- bis Kirschkerngröße, je nach der Stärke der Impfung bzw. der Wachstumsintensität. Absichtlich haben wir aus diesem Grund Tumoren *gleichen Alters*, aber *verschiedener Größe* für die Versuche ausgewählt.

In allen Fällen zeigt zunächst der *Vergleich mit der Kontrolle*, daß die Tumoren sämtlich in der Größe weit hinter der Größe der Kontrolltumoren zurückgeblieben sind, daß sie also durch die Überwärmungsbäder in ihrer Entwicklung deutlich gehemmt sind bzw., daß die Abwehrkräfte in einem Maße angeregt sind, daß beide Komponenten zu einer Verzögerung des Tumorwachstums beitragen.

Die meisten Tumoren der behandelten Mäuse haben sich im Laufe der Behandlung *überhaupt nicht vergrößert*; bemerkenswert dabei ist, daß dieser Vorgang offenbar nicht abhängig ist von der absoluten Größe, die der Tumor vor Beginn der Behandlung hatte, denn es sind Tumoren von Erbsengröße wie von Haselkerngröße, die ihre Anfangsgröße nicht mehr überschreiten. Es ist hier also keine klare Abhängigkeit der Wirkung der Überwärmungsbäder von der Tumorgöße festzustellen; jedes Individuum bringt den komplexen Vorgang des Tumorwachstums bzw. der Wachstumshemmung auf seine Art zum Ablauf. Da, wo es nicht zu einem eindeutigen Stillstand des Tumorwachstums kommt, kommt es zur Auswirkung der anderen Komponente: der *Lebensverlängerung*. Ohne daß man es zunächst in der Hand hat, ob die Überwärmungsbäder zu einer meßbaren Verzögerung des Tumorwachstums führen oder ob trotz geringer Größenzunahme des Tumors der Tumorträger in seiner allgemeinen Widerstandskraft angeregt ist, kommt der eine oder der andere Vorgang oder auch beide gleichzeitig zur Wirkung.

Ein ganz früher Beginn der Behandlung, also bereits am 1., 2. und 3. Tag nach der Impfung, konnte das Angehen des Tumors nicht verhindern. Das Impfmateriale entwickelte sich zu kleinen Knötchen, die aber in der Größe hinter den Tumoren der Kontrolltiere zurückblieben und bei der Sektion ein stark mit Bindegewebe bzw. Nekrosen durchsetztes Knötchen darstellten.

Eine Maus (Versuch 34) bekam die beiden ersten Bäder am 3. und 4. Tag nach der Impfung, das 3. Bad erst am 9. Tag, also nach

einer Pause von 5 Tagen. In dieser Zeit hatte sich der Tumor fast ebenso entwickelt wie der Kontrolltumor.

Gerade diese Beobachtung konnten wir häufig machen, daß die das Tumorwachstum *hemmende* Wirkung des Überwärmungsbades durch *fortlaufende*, also an aufeinander folgenden Tagen erfolgende Behandlung gewährleistet ist. Wenn in der Behandlung Pausen eintreten, so geht die Tumorentwicklung weiter, es schien sogar manchmal so, als ob eine gewisse Anregung zu beobachten wäre.

III. Wasserbäder an Ca.-Ascites-Mäusen.

Die Behandlung der Ca.-Ascites-Mäuse wurde in derselben Weise wie bei den Mäusen mit Subcutantumoren durchgeführt. Es hatte sich in den Versuchen, die über den Einfluß der Temperatur auf normale und Tumorzellen in der Gewebekultur durchgeführt worden waren (*Vollmar*¹) ergeben, daß zu der *direkten*, schädigenden Wärmewirkung auf die Tumorzelle eine *indirekte*, ebenfalls tumorschädigende Wärmewirkung auf das umgebende *Medium* hinzukommt. Aus dieser Tatsache der 2fachen Wärmewirkung auf die Zelle und die sie umgebende Flüssigkeit ließ sich eine gesteigerte Wirkung der hohen Temperatur beim Carcinom-Ascites der Maus vermuten, wo die Asciteszelle *und* die Ascitesflüssigkeit von der Wärmewirkung getroffen werden, die Asciteszelle also einer doppelten Schädigung ausgesetzt ist.

Wenn das *Medium* für Gewebekulturen eine Stunde lang auf 40 und 41° erwärmt worden war, so war es in seiner Beschaffenheit so verändert, daß die darin implantierten Carcinomgewebekulturen nur ein sehr spärliches Wachstum aufwiesen; die *Carcinomzellen* selbst waren schon durch einstündige Einwirkung von Temperaturen von 39° an geschädigt. Beide Einflüsse summieren sich nicht nur — wie oben gesagt — bei der Anwendung des Überwärmungsbades beim Carcinom-Ascites der Maus, sondern sie werden in ihrer Wirkung durch die *mehrmalige* Anwendung verstärkt.

Wie aus der Abb. 7 ersichtlich ist, werden durch die Überwärmungsbäder bei der Carcinom-Ascites-Maus mit einer Wassertemperatur von 40—42° Körpertemperaturen zwischen 39,5 und 41,5° erreicht — also die Temperaturen, die *direkt* und *indirekt* die Zelle in ihrer Lebensfähigkeit hemmen und schließlich ganz unterdrücken.

Die Carcinom-Ascites-Mäuse kamen in verschiedenen Stadien der Carcinom-Ascites-Entwicklung zum Versuch, und zwar vom 1. bis 9. Tag nach der Impfung. Die Impfung geschah mit je 0,3 ccm des unverdünnten Ascites einer frisch getöteten Maus vom Robert Koch-Carcinom-Ascites-Stamm.

Reihenfolge und Anzahl der Bäder entsprachen der Anwendung der Überwärmungsbäder bei den Mäusen mit soliden Carcinomen. Es

fung hatten die *meisten Mäuse* bei der Sektion *überhaupt keinen Ascites*. Von den 41 Mäusen dieser Gruppe war bei 36 Mäusen bei der Eröffnung des Abdomens nicht eine Spur von Ascites vorhanden, die Darmschlingen lagen vollkommen trocken in der Leibeshöhle; bei den übrigen Mäusen waren es nur einige Tropfen bzw. 0,2, 0,3 und 0,5 ccm. Nur bei einer Maus (S. 124/IV) betrug die Ascitesmenge 0,9 ccm — die einzige Ausnahme.

Nicht immer ging die Hemmung der *Ascites-Entwicklung* parallel mit der Hemmung der Entwicklung von *Ascites-Tumorgewebe*, d. h. es kam vor, daß bei völligem Fehlen von Ascitesflüssigkeit sich kleine Gewebsflöckchen bzw. Knötchen entwickelt hatten und umgekehrt, daß bei Bildung von kleinen Ascitesmengen keinerlei *Tumorgewebe* vor-



Abb. 8. Carcinom-Ascites-Maus, nach 11maligem Überwärmungsbad.



Abb. 9. Carcinom-Ascites-Maus. Kontrolle.

handen war. Jedenfalls war der *Unterschied* zwischen dem Befund der behandelten Mäuse und dem der Kontrollmäuse in allen Fällen derartig deutlich, daß darin die Wirkung der Überwärmungsbäder in anschaulichster Weise zum Ausdruck kommt.

So fand sich — um nur einige Beispiele herauszugreifen — im Versuch 28 bei der Maus, die am 4. Tag zur Behandlung kam, nach 6 Wasserbädern kein Ascites und keine Tumorbildung, während die am gleichen Tag getötete Kontrollmaus eine Ascitesmenge von 3,0 ccm aufwies und außerdem reichlich Tumorgewebe, das alle Darmschlingen durchsetzt hatte.

Bei der Maus 10 war nach 7 Wasserbädern keine Spur von Ascites vorhanden, am Magen fand sich nur ein ganz kleines Tumorknötchen, während die Kontrollmaus bei einer Ascitesmenge von 4,0 ccm eine Tumorentwicklung von insgesamt Erbsengröße erreichte.

Die Abb. 8 und 9 zeigen eine behandelte Maus (Nr. 58/VII) nach 11 Wasserbädern; bei der Sektion ergaben sich 2 kleine Tropfen Ascites in der Tiefe der Bauchhöhle und keinerlei Tumorbildung. Demgegenüber sieht man bei der Kontrollmaus deutlich die ausgedehnten Tumorknötchen, von denen die ganzen Darmschlingen durchsetzt sind. Die entnommene Ascitesmenge betrug bei dieser Maus 3,5 ccm.

Es ist also gelungen, durch die Anwendung der Überwärmungsbäder bei der Maus in den Ablauf der Ascitesentwicklung entscheidend einzugreifen. Und zwar kann die Bildung der Ascitesflüssigkeit und des Ascites-Tumorgewebes zu *Beginn* der Entstehung gehemmt bzw. ganz unterdrückt werden, also in den Fällen, wo die Behandlung in den allerersten Tagen einsetzt. Ferner ist eine Beeinflussung des Ascites auch dann noch möglich, wenn es sich bereits um das Vorhandensein einer großen Ascitesmenge handelt; so wurde bei den Mäusen, die schon einen deutlich fühlbaren Ascites hatten, ein merklicher Rückgang des Ascites schon während der Behandlung beobachtet und stets durch das Sektionsergebnis bestätigt.

Im ersteren Fall wird es sich in erster Linie um die Beeinflussung des bei der Impfung in die Bauchhöhle eingebrachten Ascites handeln, der durch die Wärmewirkung in seiner Entwicklung gehemmt wird. Hier wie bei den Mäusen der 2. Gruppe kommt aber der Einfluß auf die Abwehrkräfte hinzu, die die Entwicklung des Ascites und des Ascites-Tumorgewebes verhindern.

D. Folgerungen für die Klinik.

Lampert hat auf Grund dieser Mäuseversuche begonnen, an seiner Klinik tumorkranke Menschen zu behandeln. Leider mußten die Behandlungen durch den Kriegsbeginn unterbrochen werden. Von vornherein muß aber betont werden, daß das Überwärmungsbad nie ein Ersatz für Lokaltherapie durch Operation oder Röntgentiefenbestrahlung sein kann. Wohl sollte der Lokalbehandlung aus verschiedenen Gründen stets eine Allgemeinbehandlung durch Überwärmungsbäder folgen. Wissen wir doch, daß nach einer erfolgreichen Operation meist eine Erholungsphase für $\frac{1}{2}$ Jahr folgt. Erst dann kommt es zu erneuter Verschlechterung durch die inzwischen an bisher unbekanntem Stellen aufgetretenen Metastasen. Unsere Aufgabe aber muß es sein, schon während der Erholungsphase durch Überwärmungsbäder die Metastasenbildung durch direkte Hitzeeinwirkung auf die Krebszelle zu verhindern und die spezifischen Abwehrkräfte zu steigern. Wünschenswert wäre hierbei allerdings zur Kontrolle unserer Maßnahmen ein exakter serologischer Carcinomnachweis, der bis jetzt noch fehlt. Die oben angedeutete Behandlung carcinomkranker Menschen sollte in größerem Rahmen fortgesetzt werden. Ein Erfolg ist aber nur dann zu

erwarten, wenn der Arzt persönlich das Überwärmungsbad überwacht und die Körpertemperatur bis zur Grenze höchstmöglicher Kreislaufbelastung steigert.

Zusammenfassung.

Auf Grund der Ergebnisse von Versuchen an Gewebekulturen über die Wärmeempfindlichkeit der Tumorzelle und in Anlehnung an die klinischen Erfolge mit „Überwärmungsbädern“ wurde der Einfluß hoher Temperaturen auf die Entwicklung des Carcinoms und des Carcinom-Ascites der Maus untersucht.

Bei den Mäusen wurden durch mehrere Wasserbäder von 40—42° Körpertemperaturen bis zu 41,5° erzielt.

Es konnte eine deutliche Hemmung des Angehens bzw. der Entwicklung des Carcinoms und vor allem des Carcinom-Ascites, in manchen Fällen auch eine Lebensverlängerung, beobachtet werden.

Literaturverzeichnis.

¹ *Vollmar, H.*, Z. Krebsforsch. **51**, 71 (1941). — ² *Lampert*, Hyperthermie oder Fiebertherapie, mit besonderer Berücksichtigung des Überwärmungsbades. Ergebnisse der physikalisch-diätetischen Therapie **1** (1939). — ³ *Wuhrmann*, Z. physik. Ther. **40**, 49. — ⁴ *Hoff u. Silberstein*, Z. exper. Med. **67**, 615—665. — ⁵ *Weichardt*, Ther. Gegenw. **1938** — Die Grundlage der spezifischen Therapie. Berlin 1936.

Photographische Aufnahmen: *H. Maas* (Forschungsinstitut für Chemotherapie).
