Über einige histologische Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung.

Von

Prof. Dr. **Hugo Apolant.**

Mit 6 Textfiguren.

Die Entwicklung der experimentellen Krebsforschung datiert von dem Augenblick, da es gelang, echte maligne Tumoren innerhalb der Spezies von Tier auf Tier zu transplantieren und in Generationen fortzuzüchten. Sind einmal die ersten, gewöhnlich schwierigsten Passagen geglückt, und ist der Geschwulststamm in das Stadium der zuerst von Ehrlich beobachteten und allseitig bestätigten sogenannten Virulenzsteigerung getreten, so scheint ein spontanes Erlöschen der Wuchsenenergie aus inneren, den Tumorzellen inhärenten Gründen bei Ausschluss accidenteller Momente, wie Infektion, Wahl ungeeigneter Tiere etc. nicht mehr vorzukommen. So hat z. B. der schnellst wachsende Tumor unserer Abteilung in $7\frac{1}{2}$ Jahren die 240. Impfgeneration erreicht, ohne im mindesten in seiner Proliferationskraft nachzulassen.

Die Bedeutung derartiger unbegrenzt weiter züchtbarer Geschwulststämme liegt nun aber keineswegs nur darin, dass sie das notwendige Material für experimentelle, insbesondere immunisatorische und kurative Studien abgeben. Gewiss werden diese Bestrebungen stets unsere wichtigste und vornehmste Aufgabe bleiben. Aber es darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass sich an die Impftumoren auch eine Fülle rein morphologischer Probleme knüpfen, und dass sich die Forschung in dieser Richtung als überaus erfolgreich erwiesen hat. Während wir bei den menschlichen Geschwülsten auf das Studium einzelner Stadien beschränkt sind, die uns nur in besonderen Fällen, wie etwa bei der Untersuchung von Rezidiven nach Operationen und eventuell noch durch die Sektion gewonnenen Materials einen ungefähren Einblick in die Geschichte des betreffenden Tumors gestatten, können wir bei der anscheinend unbegrenzten Lebensdauer eines Geschwulststammes die auftretenden Veränderungen ganz anders verfolgen und vor allem auch ihre Beziehungen zu veränderten

Wuchsbedingungen feststellen. Es ist daher verständlich, dass die zuerst auf experimentellem Wege aufgedeckten strukturellen und biologischen Tumorvariationen auch in der menschlichen Pathologie einem gesteigerten Interesse begegnen.

Ich habe bereits im Jahre 1906¹⁾ auf Grund eines Materials von 276 Einzeltumoren, das sich inzwischen auf weit über 600 vermehrt hat, eine ganz auffallende strukturelle Variabilität der spontan entstandenen Mäusegeschwülste nachweisen können. Die zahlreichen von mir aufgestellten Typen gehen ohne scharfe Grenze ineinander über und werden nicht nur in verschiedenen Geschwülsten des gleichen Tieres, sondern sogar in ein und demselben Tumor angetroffen, der zum Teil papillär, zum Teil alveolär und wieder an anderen Stellen rein acinös gebaut sein kann.

Häufiger noch als innerhalb einer einzelnen Geschwulst, aber prinzipiell in gleicher Weise, treten derartige Änderungen des Baues bei der fortgesetzten Züchtung eines Stammes auf. Von Murray²⁾ werden sie als der Ausdruck zyklischer Änderungen der Zellvitalität angesehen, die sich nach Bashford auch in periodischen Schwankungen der Wuchsenenergie und Impfansbente kundgeben sollen. Ich habe mich nie von der Existenz derartiger regelmässiger Perioden überzeugen können und bin daher geneigt, die Wucherungsform nicht ausschliesslich auf die vitalen Verhältnisse der Tumorzellen zu beziehen, sondern daneben noch als wesentlichen Faktor die sogenannte Geschwulstresistenz des geimpften Tieres gelten zu lassen, die eines der wichtigsten und meist studierten Probleme der experimentellen Krebsforschung bildet. Zu dieser Auffassung veranlasste mich die mehrfach gemachte Beobachtung, dass partiell immunisierte Tiere gelegentlich einen plötzlichen Rückschlag der plexiformen Karzinomstruktur in die acinöse erkennen lassen, wie er mir unter anderen Verhältnissen nie begegnet ist.

Ich beabsichtige nicht, auf diese bereits viel diskutierte Frage hier weiter einzugehen, sondern möchte mich auf die Besprechung der sehr eigenartigen Veränderungen beschränken, die ich bei unserem Karzinomstamm 11 beobachtet habe. Einen

¹⁾ Die epithelialen Geschwülste der Maus, Arbeiten aus dem Kgl. Inst. f. experim. Ther., 1906, Heft 1.

²⁾ Die Beziehungen zwischen Geschwulstresistenz und histologischem Bau transplanteder Mäusetumoren. Berliner klin. Wochenschr., 1909, Nr. 33. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 78.

kurzen Bericht über dieselben gab ich bereits auf der Kieler Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft im Jahre 1908. Es dürfte jedoch wegen der prinzipiellen Bedeutung der hier auftauchenden Fragen nicht ohne Interesse sein, die weitere Geschichte dieses Geschwulststammes kennen zu lernen.

Zum besseren Verständnis ist ein kurzer Überblick über eine Geschwulstveränderung unabweislich, die unzweifelhaft einen der interessantesten der auf diesem Gebiet experimentell erhobenen Befunde bildet, nämlich die sekundäre Sarkomentwicklung.

Im Jahre 1905¹⁾ beschrieben Ehrlich und ich einen Geschwulststamm bei der Maus, der neun Generationen hindurch als reines Karzinom gewachsen war. Plötzlich traten in dem ursprünglich sehr spärlichen Stroma lebhaft wuchernde Vorgänge auf, die Bindegewebszellen nahmen vollständig den Charakter spindliger Sarkomzellen an, und der Tumor bot dann mehrere Generationen hindurch das Bild einer ausgesprochenen Mischgeschwulst, und zwar speziell des von v. Hansmann ausführlich beim Menschen beschriebenen Carcinoma sarcomatodes (Fig. 1). Das

Fig. 1.

sarkomatöse Stroma nahm nun weiterhin auf Kosten der immer kleiner werdenden Karzinominseln mächtig zu, ein Prozess, der

¹⁾ Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. Berliner Wochenschr., 1905, Nr. 28.

schon in der 13. Generation zu einer Eliminierung der karzinomatösen Komponente führte, so dass der Tumor von nun an ein reines Spindelzellensarkom darstellte, an dem in der Folgezeit keine strukturellen Veränderungen mehr auftraten.

Diese merkwürdige Beobachtung wurde anfangs sehr skeptisch aufgenommen, bis von mehreren Seiten überraschend schnell Bestätigungen eintrafen. Wir selbst beobachteten denselben Prozess, wenn auch unter Bildung eines etwas abweichend gebauten mehr polymorphzelligen Sarkoms, in zwei anderen Stämmen, während in kurzer Zeit analoge Befunde von Leo Löb, Bashford und Haaland, Liebmann, Stahr, Lewin (von letzterem bei einem Rattensarkom), ferner von Clunet u. a. veröffentlicht wurden. Interessanterweise mehren sich in neuerer Zeit die Publikationen über ganz gleich zu beurteilende Fälle aus der menschlichen Pathologie. Neben der mir seinerzeit zur Veröffentlichung überlassenen, viel zitierten Beobachtung Schmorls (anfängliches Thyreoidadenom, dessen Rezidiv ein Carcinoma sarcomatodes darstellte, während bei der Sektion nur Sarkom gefunden wurde), nenne ich u. a. den wahrscheinlich auch hierher gehörigen, auf dem Chirurgenkongress 1908 mitgeteilten Fall von Senger, sowie eine Beobachtung Coenens.¹⁾

In der Deutung der sekundären Sarkomentwicklung hatten Ehrlich und ich von Anfang an den Standpunkt eingenommen, dass sowohl eine metaplastische Umwandlung von Karzinom- in Sarkomzellen, als auch die Annahme einer primären Mischgeschwulst a limine abzuweisen sind. Erfreulicherweise herrscht über letzteren Punkt völlige Einigkeit, und hinsichtlich des ersteren wenigstens unter den Autoren, die über den Gegenstand eigene Erfahrungen an Tiergeschwülsten besitzen. Dagegen habe ich speziell gelegentlich der Kieler Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, in denen diese Fragen sehr eingehend besprochen worden sind, aus privaten Bemerkungen den Eindruck gewonnen, dass von manchen Vertretern der pathologischen Anatomie die Möglichkeit einer metaplastischen Umwandlung der Karzinom- in die Sarkomzelle nicht als ganz ausgeschlossen betrachtet wird. Ohne auf die theoretischen Bedenken einer solchen Deutung hier eingehen zu wollen, möchte ich nur

¹⁾ Beiträge zur klin. Chirurg., Bd. 68, Heft 3, 1910.

auf die gegen dieselbe sprechende histologische Tatsache hinweisen, dass nirgends auch nur die Andeutung eines direkten Überganges der einen Zellart in die andere vorhanden ist. Die Grenzen sind überall so scharf wie möglich (Fig. 1). Wie ich schon früher dargelegt habe, erinnern die Bilder vielfach ausserordentlich an die Strukturverhältnisse, die man bei der Radiumheilung der Mäusekarzinome trifft. Nur sind es in letzterem Falle nicht spindlige Sarkomzellen, sondern die ihnen morphologisch ähnlichen vollsaftigen Fibroblasten, die in die Krebsalveolen hineinwuchern und die epithelialen Nester allmählich zum Schwund bringen.

Nach der von Ehrlich und mir gegebenen und wohl allgemein akzeptierten Erklärung beruht die sekundäre Sarkomentwicklung auf einer von den chemisch irgendwie veränderten Krebszellen ausgehenden Reizwirkung. Dass die Krebszellen ganz allgemein auf die Bildung des Stromas bestimmenden Einfluss ausüben, ist bekannt und ergibt sich allein schon daraus, dass der histologische Bau der Metastasen, für deren Entstehung die Annahme einer Parenchymzellenverschleppung ohne Stromaelemente genügt, in allen wesentlichen Punkten mit dem des Primärtumors übereinzustimmen pflegt. Ebenso aber, wie in der Metastase das Stroma nicht aus verschleppten Zellen, sondern aus den lokal vorhandenen bindegewebigen Elementen abzuleiten ist, ebenso wird nach Jensen und Bashford das Stroma der Impfkrebse vom Wirtstier geliefert. Die transplantierten Bindegewebszellen gehen vollkommen zugrunde. Hieraus ergibt sich die wichtige Tatsache, dass nach unserer Theorie die Sarkomzelle nicht von zelligen Elementen des durch Generationen fortgezüchteten Tumors abstammt, sondern dass sie unter dem chemischen Einfluss von Geschwulstzellen aus normalen Körperzellen entstanden ist. Mithin sind diese Sarkome experimentell erzeugte neue Geschwülste. Ist freilich die spezifische Umwandlung der Bindegewebszelle in die Sarkomzelle erfolgt, so muss letztere infolge ihrer gesteigerten Vitalität bei der Transplantation nicht mehr zugrunde gehen. Vielmehr verhält sie sich jetzt wie die Karzinomzelle und lässt sich von nun ab ebenfalls in Generationen fortzüchten.

Die Annahme einer von den Tumorzellen ausgehenden geschwulsterregenden Reizwirkung, die u. a. von Coenen auch für die sekundäre Karzinombildung unter dem Einfluss primärer Sarkome akzeptiert worden ist, bildet eine nicht unwichtige Stütze

für die in neuerer Zeit als Reaktion gegen die Ribbertsche Lehre von der ausschliesslich unizentrischen Entstehung der Krebse wieder mehr Geltung gewinnende alte Anschauung, dass das expansive Wachstum des Karzinoms auch durch Einbeziehung benachbarten gleichförmigen Epithels in den krebsigen Prozess stattfinden kann, eine Anschauung, die zwar noch von Borst¹⁾ zurückgewiesen, aber neuerdings von Lubarsch²⁾ wieder ernsthaft diskutiert wurde. Ja in weiterem Sinne spricht unsere Reiztheorie auch zugunsten der von Waldeyer begründeten und von den Chirurgen nach Möglichkeit beherzigten Anschauung, dass ein ganzes Organ zum Krebs disponieren kann.

Von Lewin,³⁾ der bei seinem Ratten-Adenokarzinom sekundär nicht nur ein Sarkom, sondern auch ein Kankroid auftreten sah, ist unsere Erklärung auch auf letzteres ausgedehnt worden, obwohl in derartigen Fällen die Möglichkeit einer metaplastischen Umwandlung, wie u. a. auch Orth⁴⁾ vor kurzem bei analogen Erscheinungen in der menschlichen Pathologie betont, nicht ganz ausgeschlossen ist.

Im Hinblick auf diese echten sekundären Sarkome, die also nach unserer Auffassung nur eine kausale, nicht aber eine genetische Beziehung zum Karzinom haben, gewinnen die eigentümlichen Strukturveränderungen, die wir an unserem Karzinomstamm 11 beobachten konnten, ein erhöhtes Interesse.

Dieser Stamm 11 leitet sich von einem primären Mammatumor einer weissen Maus ab, der dem von mir aufgestellten Typus des spaltenbildenden Karzinoms entspricht. Ich verstehe darunter eine Krebsform, bei der die auf den Drüsenursprung der Geschwulst hinweisenden Lumina nicht die regelmässig runde oder ovale Form wie in den einfachen Adenomen haben, sondern vielfach höchst unregelmässig verzerrt und zu engen Spalten ausgezogen erscheinen. Die die Spalträume auskleidenden Epithelien liegen gewöhnlich mehrschichtig und gehen vielfach mit denen der Nachbarschaft feste strangartige Verbindungen ein. So stellt denn der Tumor ein weitverzweigtes Netz von Karzinombalken und mannigfach gestalteten Hohlräumen dar. Diese Krebsform

¹⁾ Die Lehre von den Geschwulstzellen.

²⁾ Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges. in Kiel. 1908.

³⁾ Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 6, H. 2. 1907.

⁴⁾ Sitzungsber. d. Königl. Preuss. Akad. d. Wiss. 1909.

neigt zur Bildung papillärer Strukturen, die bei der Maus zwar selten grössere Dimensionen annehmen, und auch im vorliegenden Falle, obwohl deutlich vorhanden, sich in bescheidenen Grenzen halten. Der geschilderte Bau blieb nun bei dem Stamm 11 über viel Generationen in ziemlich unveränderter Weise bestehen. Fig. 2 stammt von einer Geschwulst der 31. Generation und weist

Fig. 2.

vollkommen die gleichen Verhältnisse wie der Primärtumor auf. Allmählich jedoch machte sich eine Änderung des Wachstums insofern geltend, als der drüsige Bau, also die Bildung der Lumina abnahm zugunsten solider Nester und Stränge, in denen nur gelegentlich noch die Andeutung eines adenomatösen Baues erkennbar ist. Schliesslich schwindet die letzte Spur einer Lumenbildung, während der alveoläre Bau in optima forma ausgesprochen ist. Die runden hart aneinander stossenden Alveolen zeigen gewöhnlich ein zentrales Gefäss, so dass in der ganzen Konfiguration eine entfernte Ähnlichkeit mit einem Peritheliom entsteht. Zu diesen tiefgreifenden Änderungen des Aufbaues tritt nun noch

ein weiteres Moment, das an sich bekannt und in menschlichen Karzinomen häufig beschrieben, durch seinen Umfang dem Tumor einen ganz eigenartigen histologischen Charakter verleiht, nämlich eine Umwandlung kubischer Epithel- in ausgesprochene Spindelnzellen. Dadurch, dass die Abplattung der Epithelien nach der Peripherie immer mehr zunimmt, und die Zellen hier häufig zwiebelschalenartig angeordnet sind, entsteht eine gewisse Ähnlichkeit der Alveolen mit Hornperlen (Fig. 3). Diese sich leicht aus mechanischen Verhältnissen erklärende Formveränderung der Zellen wäre an sich nicht so merkwürdig, wenn sie an der Grenze des

Fig. 3.

Alveolus Halt machte. Dies ist aber nicht der Fall, vielmehr setzt sich die Formation von Spindelnzellen auch auf das ganze zwischen den Alveolen liegende Gebiet fort, ohne dass es möglich wäre, irgendwo eine Grenze zu ziehen. Hand in Hand mit dieser Umwandlung der Zellform geht ein auffallender Schwund des Stromas, das vielfach selbst mit den besten Darstellungsmethoden des Bindegewebes kaum in Spuren noch nachzuweisen ist.

Als ich den Tumor in diesem Stadium in Kiel demonstrierte, hielt ich eine definitive Entscheidung darüber, ob es sich hier nur um Formveränderungen der Karzinomzellen oder um den Beginn einer Sarkomentwicklung handelt, für kaum möglich, neigte aber mehr zu der ersteren Erklärung, vor allem deswegen, weil zwischen den verschiedenen Zellformationen nirgends, wie beim echten Carcinoma sarcomatodes eine Grenze zu ziehen ist. Auch unter den anwesenden Pathologen war die Meinung vorherrschend, dass den Zellveränderungen keine entscheidende Bedeutung zukommt, und der Tumor nach wie vor als Karzinom gedeutet werden muss.

Inzwischen hatte nun der Prozess weitere Dimensionen angenommen, die die Entscheidung immer schwieriger gestalteten. Es kamen häufig Tumoren zur Untersuchung, in denen auf weite

Fig. 4.

Strecken der alveoläre Bau nur eben angedeutet war, während im übrigen die Zellen ziemlich diffus verteilt überall in spindlige Formationen übergingen. Die Fig. 4 und 5 geben von diesen Verhältnissen eine recht gute Vorstellung. Dabei möchte ich besonders auf den in den Abbildungen deutlich wahrnehmbaren Umstand hinweisen, dass die Spindelzellen keineswegs dicht ge-

drängt und gegeneinander abgeplattet, sondern im Gegenteil ziemlich frei und isoliert liegen, so dass das sonderbare Verhältnis mit mechanischen Ursachen nicht erklärt wird. Dazu kam nun ein weiteres, ebenfalls aus Fig. 5 ersichtliches Moment, nämlich das gelegentliche Auftreten von Tumorriesenzellen, das auf einen Kampf des allmählich untergehenden Karzinoms gegen das überwuchernde spindlige Gewebe zu deuten schien. Ich kann nicht leugnen, dass es mir in diesem Stadium ausser-

Fig. 5.

ordentlich schwer geworden ist, noch an die Karzinomnatur des Tumors zu glauben, und dass ich in diesem Fall von der metaplastischen Umwandlung der Karzinom- in die Sarkomzelle fest überzeugt gewesen wäre, wenn nicht der karzinomatöse Charakter in der Bildung von Nestern und Strängen immer wieder hervorgetreten wäre und allmählich sogar von neuem das Übergewicht erreicht hätte. Schliesslich musste jeder Zweifel schwinden, als plötzlich in der 139. Generation abermals eine durchgreifende

strukturelle Veränderung Platz griff. Wie mit einem Schlage waren alle spindligen Formationen geschwunden, und die Geschwulst präsentierte sich wieder als ein typisches Adenokarzinom unter Bildung deutlicher Lumina, die sich auch da nicht ganz verlor, wo die Zellen zu grösseren Balken zusammentraten (Fig. 6).

Fig. 6.

Dieser abermalige Strukturwechsel war ein so plötzlicher, dass man im ersten Augenblick an die Möglichkeit einer Tumorerweichung denken musste. Indessen zeigte, abgesehen davon, dass die Einrichtung unseres Betriebes diese Annahme wenig wahrscheinlich machte, ein genaueres Nachforschen, dass sie direkt auszuschliessen ist. Neue Serien werden bei uns gewöhnlich so angelegt, dass ein, zwei oder drei Tumoren aus einer oder mehreren Serien für sich oder gemischt auf 30 Tiere verimpft werden. Es kommt daher häufig vor, dass mit verschiedenen Tumoren einer Serie verschiedene neue Serien angelegt werden, aber nie, dass ein Tumor zur Impfung verschiedener Serien verwandt wird. Nun ergab die Untersuchung, wie untenstehend skizziert, folgendes:

Von Serie 66¹⁾ leiten sich drei Serien her, Serie 88, 88¹ und 76. Erstere zeigt, ebenso wie die Mutterserie 66 spindlige Formation, Serie 88¹ dagegen und Serie 76 Drüsenkarzinom. Zur Herstellung der Serie 76 diente ausserdem die ebenfalls spindelförmig gebaute Serie 62. Läge eine Verwechslung vor, so müsste sich dieselbe mindestens auf zwei Tiere der Serie 66 beziehen, da ja für die Serien 88¹ und 76 verschiedene Tiere der Serie 66 verwandt wurden. Das ist aber so gut wie auszuschliessen. Hierzu kommt nun noch ein weiterer innerer Grund. Ich konnte seinerzeit an zahlreichen Tumormischungsversuchen den Nachweis führen, dass bei der Mischung verschieden virulenter Geschwülste die weniger virulenten stets von den virulenteren überwuchert werden. Nun unterliegt es aber auf Grund des makroskopischen Wachstums und des histologischen Mitosennachweises nicht dem geringsten Zweifel, dass der Tumor im Stadium der spindligen Struktur weitaus die grösste Virulenz aufwies. Da aber für den Fall einer Verwechslung Serie 76 aus der Mischung eines spindligen (Serie 62) und eines Drüsenkarzinoms (Serie 66) entstanden wäre, so hätte sie unbedingt wieder den spindligen Charakter aufweisen müssen. Die Strukturveränderung ist nicht anders als mit irgendwelchen nicht weiter definierbaren biologischen Änderungen der Tumorzelle selbst zu erklären, die gewissermassen einen Rückschlag in ein früheres Stadium bedeuten und jedenfalls beweisen, dass die Geschwulst trotz ihrer merkwürdigen histologischen Variationen nie aufgehört hat, ein Karzinom zu sein. Die Plötzlichkeit dieser vitalen Zelländerung steht nicht ohne Analogon. Hatten wir doch bei einer unserer echten Sarkomumwandlungen ebenfalls eine plötzliche Änderung von einer Generation zur folgenden beobachtet.

Diejenigen Autoren, die wie v. Hansemann die endotheliale Natur der Mäusetumoren zu vertreten geneigt sind, werden vielleicht in den beschriebenen Metamorphosen eine Bestätigung ihrer Anschauung erblicken. Demgegenüber kann nicht scharf genug betont werden, dass mit Ausnahme einer geringen Anzahl in den letzten Jahren bekannt gewordener anderer Typen wie Cancroid, Chondrom, Lymphosarkom etc., die zusammen sicherlich nicht mehr als 3 % aller hier vorkommender Tumoren

¹⁾ Die Zahlen bedeuten den Tag des Jahres, an dem die betreffende Serie angelegt ist.

ausmachen, das Gros der Mäusegeschwülste epitheliale Mammatumoren sind. Wenn Deton¹⁾ vor kurzem gegen diesen von mir erbrachten und fast allseitig bestätigten Nachweis einwendet, dass in zwei von ihm mit der Plattenmodelliermethode untersuchten Fällen ein Zusammenhang der Tumoren mit der in der Nähe gelegenen Brustdrüse nicht zu konstatieren war, so ist darauf zu erwidern, dass die angewandte Methode mit ihren unvermeidlichen Fehlerquellen für die hier in Betracht kommenden Verhältnisse nicht ausreicht. Hält es doch selbst bei der normalen Mamma oft schwer, einen Zusammenhang zwischen den scheinbar isoliert im Fettgewebe gelegenen Acini zu erkennen.

Eine eingehendere Schilderung der an unserem Karzinomstamm 11 beobachteten Strukturveränderungen schien mir deswegen geboten, weil dieselben in ihrem Umfang und zyklischen Verlauf unzweifelhaft ein seltenes Vorkommnis darstellen, und weil sie deutlich zeigen, dass auch bei den Mäusetumoren die durch die klassischen Untersuchungen von Thiersch und Waldeyer fest begründete Differenz zwischen der Genese der Karzinome und der der Sarkome in vollem Umfang zu Recht besteht.

Bei der vielfach in Schrift und Wort offenkundig zum Ausdruck kommenden Neigung, auf Grund der experimentell erforschten Sarkomentwicklung einen innigeren Zusammenhang zwischen den Sarkomen und Karzinomen zu statuieren, als es den überkommenen Anschauungen entspricht, lege ich Wert darauf und möchte es durch die vorstehende Mitteilung erhärtet wissen, dass auch eine weitgehende histologische Annäherung der beiden Geschwulsttypen an ihrer prinzipiellen Trennung nichts ändert.

¹⁾ Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 8, H. 3. 1910.