XXVII.

(Aus dem Kaiserlichen Institut für Geburtshilfe und Gynäkologie
in St. Petersburg.)

Die epithelialen Geschwülste der Mäuse. **Nebst allgemeinen Anschauungen über die Entstehung und** **Entwicklung der Geschwülste.**

Von

K. Ulesko-Stroganowa.

(Mit 4 Textfiguren.)

Die epithelialen Geschwülste der Mäuse sind als leicht zugängliches Material zum Zwecke von experimentellen Untersuchungen und zum Studium von Neubildungen bereits verdienterweise anerkannt worden. Derartige Untersuchungen haben in den letzten 6—7 Jahren bekanntlich einen recht bedeutenden Umfang angenommen, wofür die zahlreichen in der ausländischen Literatur erschienenen Arbeiten sprechen. In unserer (russischen) Literatur sind in den letzten 2 Jahren schon 3 Arbeiten über dieses Thema veröffentlicht worden.

Aus der Arbeit des Direktors des Krebsinstituts in London Bashford, die er vor 3 Jahren auf dem internationalen Krebskongress in Brüssel vortrug, geht hervor, dass er damals bereits 200 000 Impfungen an Mäusen vorgenommen hatte.

Ueber ein enormes Material verfügte auch Apolant im Experimentalinstitut in Frankfurt a. M. (Ehrlich), Borrel in Paris, Jensen in Kopenhagen und viele andere.

Berücksichtigt man die jahrelange angestrengte Arbeit zahlreicher Untersucher, unter denen sich eine ganze Reihe hervorragender Forscher befinden, so muss man zu dem Schlusse kommen, dass die erzielten Resultate nicht ganz der verbrauchten Kraft und den Mitteln entsprechen, was natürlich in erster Linie für die Schwierigkeit der in Angriff genommenen Aufgabe spricht. Uebrigens muss die Entdeckung einiger neuer biologischer Eigenschaften der Geschwülste erwähnt werden, so der Uebergang des Krebses nach einigen Generationen in Sarkom, das Studium des

Einflusses der Temperatur auf die Geschwülste u. a. m. Trotzdem sind wir von der Lösung des Problems weit entfernt. Ja noch mehr, sogar die Natur der Mäusegeschwülste, welche das Hauptobjekt der experimentellen Untersuchungen bilden, ist noch nicht völlig geklärt. Der eine Teil der Forscher sieht sie als malign an, nennt sie Krebsgeschwülste und stellt sie dem menschlichen Krebs zur Seite, der andere Teil, wie Hansemann, Lubarsch, traktiert sie als gutartige Geschwülste. Diese verschiedene Auffassung spiegelt sich auch in unserer Literatur wieder: während sich Lurje in ihrer Dissertation vorsichtig über die Natur der Geschwülste ausspricht, nennt sie Anitschkow Krebsgeschwülste.

In Anbetracht des oben Ausgeführten dürfte es nicht uninteressant sein, über eigene Untersuchungsergebnisse und Beobachtungen an epithelialen Geschwülsten von Mäusen zu berichten. Durch fast 2jährige Arbeit an einem verhältnismässig kleinen Material (200 Ueberimpfungen) gelang es mir, Tatsachen festzustellen, die, wie mir scheint, es erlauben, die bestehenden Widersprüche zu erklären.

Zu Ueberimpfungszwecken erhielt ich die Geschwulst von Dr. N. N. Petroff. Letzterer bekam diese seinerseits von R. G. Lurje, der es bekanntlich als einer der ersten gelang, eine Geschwulst deutscher Abstammung aus dem Ehrlichschen Institut an russischen Mäusen mit Erfolg zu kultivieren.

Die Technik der Ueberimpfung ist folgende. Nach vorhergeschickter Desinfektion der Haut und Inzision derselben wird die Geschwulst herausgelöst und sorgfältig von Zellgewebe und Zerfallsmassen befreit. Letztere finden sich stets in grösserer oder geringerer Menge in verschiedenen Geschwulstabschnitten, besonders im Zentrum derselben. Darnach wird die Geschwulst mit einer dünnen Schere in möglichst kleine Stücke zerschnitten, die mit einer physiologischen Kochsalzlösung in einem Porzellanmörser vermischt werden. Diese Mischung wird mit einer Rekordspritze unter die Rückenhaut des Tieres injiziert, wobei die Haut in einer Falte erhoben wird, um die tiefer liegenden Gewebe nicht zu verletzen. Die Injektionsstelle wird vorher mit Spiritus abgerieben. Bereits nach 1 bis 2 Wochen, manchmal auch später, konnte man an der Injektionsstelle den Beginn der Geschwulstentwicklung in Form einer grösseren oder kleineren Verdickung oder richtiger eines abgegrenzten und beweglichen Knotens bemerken. Der Erfolg der Impfung hing in bedeutendem Masse vom Alter des Tieres ab. Bei jungen Tieren gelang sie häufiger, als bei älteren Mäusen.

Ungefähr in 30 pCt. wurden negative Resultate erzielt. Als Beispiel führe ich die am erfolgreichsten gelungenen Impfungen an.

Am 6. Dezember 1910 wurden 14 junge Mäuse geimpft. Am 19. Dezember d. h. nach 13 Tagen wurden bei 11 Exemplaren Geschwülste ge-

funden. Am 4. Mai 1910 wurden 13 Mäuse geimpft, von denen nach 10 Tagen d. h. am 14. Mai 11 Geschwülste aufwiesen.

Jedoch nicht alle Geschwülste entwickeln sich weiter. Einige von ihnen vergrössern sich mit jeder Woche, wobei ihr Wachstum bei verschiedenen Individuen verschieden schnell ist: bei den einen langsamer, bei den anderen schneller. Ein anderer Teil der Geschwülste erreicht eine gewisse Grösse (gewöhnlich von unbedeutendem Umfang), hört darnach zu wachsen auf und resorbiert sich. Die Resorption geht manchmal sehr schnell vor sich z. B. in einer Woche. Sie wurde in 15 pCt. der Fälle beobachtet. Positive Resultate wurden also von mir in 55 pCt. aller Fälle erzielt.

Die Geschwülste erreichten zuweilen einen kolossalen Umfang und zwar fast die Hälfte des Körpers des Tieres ohne jedoch besonders auf die Lebhaftigkeit und Beweglichkeit der Tiere zu wirken. Nach Massgabe des Wachstums der Geschwulst erleidet die sie bedeckende Haut eine Reihe von Veränderungen: sie verliert ihre Haare, rötet sich und exulzeriert, wobei die Geschwürsbildung zuweilen von Blutungen oder Eiterungen begleitet war und das Tier an Kachexie zu Grunde ging.

Bei der Sektion achteten wir besonders auf die Beziehung der Geschwulst zu den umgebenden Geweben und auf den Zustand der Brust- und Bauchorgane. In der Regel wurden die Lungen, Leber, Milz und Nieren in allen Fällen ohne Ausnahme mikroskopisch untersucht, selbst wenn sie makroskopisch keine Veränderungen aufwiesen.

Dabei wurde gewöhnlich Folgendes gefunden: So umfangreich die Geschwulst auch war, liess sie sich ziemlich leicht wie aus einer Kapsel ausschälen, ausgenommen bisweilen nur die der Haut angrenzenden Abschnitte in den Fällen, wo letztere entzündet oder exulzeriert war.

Die Geschwulst entwickelte sich an der Injektionsstelle am vorderen Teil des Rückens, breitete sich nach hinten aus, ging auf die Brust und den Bauch über, wobei sie nicht selten die inneren Organe komprimierte und dislozierte z. B. die Lunge, das Herz, die Milz und die Nieren. Doch durchwuchs sie die Muskeln und das Bauchfell nicht, was am besten durch die Leichtigkeit, mit der sie aus ihrem Bette ausgelöst wurde, bewiesen wurde.

Auf dem Durchschnitt sieht man stets grössere oder kleinere nekrotische Herde, die sich von den lebenden und wachsenden Abschnitten durch ihre weissliche Farbe und leichteren Zerfall unterscheiden und an breiartige Massen erinnern. Die lebenden und wachsenden Geschwulstabschnitte haben eine grau-rosa Farbe, sind durchsichtig und besitzen fast Knorpelkonsistenz.

In den inneren Organen sah man zuweilen zahlreiche weissliche oder

graue Körnchen oder Flecke. Besonders wurde dies bei der Exulzeration der Geschwulst beobachtet.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden die Präparate gewöhnlich mit Zenkerscher Flüssigkeit behandelt, seltener mit der Lösung von Helly, darnach in Paraffin eingeschlossen und mit Hämatoxylin und nach van Gieson gefärbt.

Das mikroskopische Bild der Geschwulst ist schon nach den Beschreibungen von Lurje, Petroff und Anitschkoff bekannt genug. Letzterer hat ihre feinsten strukturellen Eigenschaften beschrieben. Alle genannten Autoren bearbeiteten den gleichen Geschwulsttypus. Daher verzichte ich darauf, den mikroskopischen Bau der Geschwulst zu beschreiben.

Figur 1.

Mikroskopisches Bild der Geschwulst, mit welcher die experimentellen Untersuchungen vorgenommen wurden.

(Fig. 1.) Erwähnt sei nur, dass sie stellenweise einen mehr adenomatösen, stellenweise einen mehr carcinomatösen Charakter aufwies. In letzterem Falle war das Epithel in mehr oder weniger dicken Strängen und Feldern angeordnet. Letztere sah man grösstenteils in der Peripherie der Geschwulst, wo offenbar das Wachstum der Geschwulst am intensivsten war.

Was die Beziehungen der Geschwulst zu den umgebenden Geweben betrifft, konnte man sich auch bei der mikroskopischen Untersuchung in allen ihren Entwicklungsstadien davon überzeugen, dass sie sich nicht durch ein infiltrierendes Wachstum auszeichnet, oder dass dieses nur sehr schwach vorhanden ist. Bisweilen sieht man die Geschwulst die dünne subkutane Schicht quergestreifter Muskeln durchwachsen, oder in seltenen Fällen in die oberflächlichen Bündel der Skelettmuskulatur eindringen. Dabei zerfallen die einzelnen Muskelbündel in hyaline oder wachsartige

Schollen, die man meist in den peripheren Schichten der Geschwulst antrifft.

Beim Studium der Geschwulst in den ersten Tagen nach der Transplantation sieht man, dass ein Teil der injizierten Massen nekrotisch wird und resorbiert wird. Nur die Alveolen bleiben erhalten und wachsen weiter, zu denen aus dem umliegenden Gewebe Aestchen neugebildeter Arterien hinziehen, wodurch folglich ihre Ernährung gesichert wird.

Ueberhaupt ist das die Geschwulst umgebende Bindegewebe ungemein reich an oft dilatierten Gefässen. Nicht selten ist es aufgelockert, scheinbar ödematös und enthält an verschiedenen Stellen eine grössere oder geringere Anhäufung von Leukozyten, die offenbar als reaktive Abwehrerscheinung von Seiten des Organismus anzusehen sind.

Die mikroskopische Untersuchung der Brust- und Bauchorgane ergab in keinem einzigen Falle das Vorhandensein von metastatischen Knoten. Die vorhin erwähnten grauen Knötchen, die bisweilen auf ihnen bei der Sektion gefunden wurden, erwiesen sich unter dem Mikroskop als Eiterherdchen, was leicht durch die Exulzeration und den Zerfall der Geschwulst zu erklären ist, welche günstige Bedingungen für das Eindringen der Infektion abgeben.

Die Injektion von immunem Kaninchenserum in die Geschwulst und ihre Umgebung nach Opitz rief in keinem Falle Metastasen (10 Fälle) hervor.

Im Herbst 1910 benutzte ich zur Impfung grösstenteils kleine schlecht genährte junge Mäuse, besonders in 2 Serien. Erwähnt sei eine von ihnen, welche bei einem Exemplar ungewöhnliche Resultate ergab. Am 3. November 1910 wurden 14 Mäuse geimpft, bis zum 21. November gingen 2 Mäuse ein, wobei bei ihnen auch nicht einmal Spuren einer Geschwulst nachgewiesen werden konnten. Bei den übrigen 12 Mäusen wiesen 8 Geschwülste auf. Die Tiere waren anscheinend krank und wurden in einen anderen Käfig gebracht; am 28. November starb noch ein Tier, 9 hatten Geschwülste. Am 3. Dezember starben noch 2 mit grossen Geschwülsten, bei einer von ihnen war die Geschwulst vom Rücken auf die Brust hinübergewachsen, hatte die Lungen vollständig disloziert, aber war nirgends in den Brustraum eingedrungen. Aus dieser Serie wurde ein Teil der Mäuse mit Geschwülsten zu Versuchen benutzt und am 26. Dezember blieben nur noch 3 Mäuse, von denen 2 grosse Geschwülste besaßen, die noch weiter wuchsen. Bei der dritten Maus fühlte man an der Injektionsstelle im Rücken eine Verhärtung, welche am 4. Januar 1911 eine deutliche Geschwulst wurde. Gleichzeitig konstatierte man beim Tier eine Parese der Hinterbeine. Am 14. Januar wächst der Tumor sichtlich, die Hinterbeine sind völlig gelähmt. Da das Tier ausserdem noch deutlich schlaff geworden war, wurde es in ein besonderes Gefäss gelegt. Bei

täglicher Beobachtung sah man die Schwäche desselben zunehmen. Das Tier hörte auf zu fressen, legte man es auf den Bauch, so fiel es auf die Seite, die Augenlider waren geschlossen und reagierten schwach auf Reize. Man erhielt den Eindruck einer schweren Affektion des Nervensystems, weswegen das Tier am 18. Januar durch Chloroform getötet wurde (die Geschwulst hatte die Grösse einer Kirsche erreicht). Die Sektion ergab, dass die Geschwulst durch die Wirbelsäule und Rippen durchgewachsen war, dieselbe war an der Hinterwand der Brusthöhle in Form einiger Höcker nachweisbar. Beide Lungen waren disloziert, die linke Lunge atrophisch.

Figur 2.

Zerstörung von Knochen und Knorpel durch Tumorelemente. (Ein Fall von tief eindringendem, zerstörendem, infiltrativem Wachstum der Geschwulst.)

Auch auf dem Durchschnitt war zu sehen, dass die Geschwulst tatsächlich durch die Wirbelsäule hindurchgewachsen war und dieselbe wie auch die Rippen stellenweise zerstört hatte.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich in den Lungen, der Leber und Milz keine Metastasen.

Dafür war das Wachstum der Geschwulst per continuitatem eklatant, da sie auf ihrem Wege nichts verschont hatte. An den mikroskopischen Präparaten sieht man, dass sie die Muskeln, Bänder, Knorpel, Knochen, Rippen und Wirbel zerstört hat. Im Wirbelkanal sieht man einen Geschwulstknoten, der zwischen der knöchernen Wand des Kanals und dem Rückenmark gelegen ist. Ueberall besitzt die Geschwulst die gleiche Struktur eines Adenocarcinoms.

Sehr demonstrativ sind die Bilder der Zerstörung der Knochen und Knorpel, in welche die Geschwulstzellen in Form von Zügen kleiner Ele-

mente eindringen, die in die Länge gezogen sind und fast Spindelform angenommen haben (Fig. 2). Diese zerfressen gewissermassen die Gewebe, sogar Knochen und Knorpel, ungeachtet ihrer Konsistenz. Die Elemente der Neubildungen erscheinen hier als richtige Parasiten, welche den Mutterboden zerstören und auffressen. Für diese Auffassung spricht die gänzliche Abwesenheit eines entzündlichen Infiltrates und von Riesenzellen, welche gewöhnlich bei der Zerstörung von Geweben vorhanden sind, wobei sie die Zerfallsprodukte aufnehmen. Dieser ungemein zerstörende Einfluss der Geschwulst auf die Gewebe, selbst auf so harte und wenig nachgiebige Gewebe wie die Knochen und Knorpel muss als eines der wesentlichsten Anzeichen der Malignität der Geschwulst angesehen werden.

Analysieren wir also das angeführte Material, so erhalten wir folgende Daten:

Eine und dieselbe Geschwulstform, die in verschiedenen Serien von Mäusen von einem Tiere aufs andere übertragen wurde, ergab verschiedene Resultate.

Erstlich gelangen die Ueberimpfungen in 30 pCt. gar nicht. In den übrigen 70 pCt. liess sich 1—2 Wochen und später nach dem Tage der Impfung eine Geschwulst konstatieren. Diese wuchs und vergrösserte sich stetig in 55 pCt. In 15 pCt. hörte sie, nachdem sie eine gewisse Grösse erreicht hatte, zu wachsen auf und wurde darnach gänzlich resorbiert.

Was den Charakter des Wachstums der Geschwulst betrifft, so konnte diese, so schnell sie auch wuchs und so gross sie auch war, ohne Mühe ausgeschält werden. Mit anderen Worten sie besass kein infiltrierendes Wachstum und trotz ihres mikroskopischen Bildes die Eigenschaften einer gutartigen Geschwulst.

Nur in einem Falle kam ein derartig destruktives Wachstum zur Beobachtung, wie es für einen malignen Tumor charakteristisch ist.

Als ich meine experimentelle Arbeit beendete, gelang es mir (durch die Liebenswürdigkeit Dr. Skrobanskys) eine Maus deutscher Abstammung mit einer spontan entstandenen Geschwulst zu erhalten. Leider wurde das Tier bereits tot zugestellt.

Bei der Untersuchung fand sich links im oberen Teil des Rückens eine kleine Geschwulst von der Grösse einer grossen Haselnuss, die sich leicht ausschälen liess und darnach mikroskopisch untersucht wurde. Ebenso wurden die Lungen und die Leber einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen, trotzdem sie makroskopisch keinerlei Veränderungen aufwiesen. Ihrer feineren Struktur nach gehörte die Geschwulst einem anderen Typus, als unsere an. Sie (Fig. 3) ist ungemein reich an dilatierten Blutgefässen und besitzt zwar einen adenomatösen Charakter, ihr Epithel ist aber bedeutend stärker hyperplastisch und lagert sich stellenweise in ziemlich dicken Strängen.

Figur 3.

Eine spontan entstandene Mäusegeschwulst deutscher Herkunft aus dem physiologischen Laboratorium in St. Petersburg (erhalten durch Vermittlung von Dr. Skrobansky).

Figur 4.

Embolien und Metastasen in der Lunge.

In der Lunge fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung unerwarteterweise nicht nur Embolien, sondern auch wirkliche Metastasen (Fig. 4), wenngleich dieselben nicht zahlreich waren.

Berücksichtigt man das Material von Lurje, Petroff und Anitschkoff, welche mit demselben Tumor wie ich experimentierten, so finden wir bei ihnen ungefähr dasselbe.

Lurje fand bei 350 Mäusen mit Tumoren dazwischen ein schwaches infiltrierendes Wachstum in den Muskeln, nur in einem Fall drang der Tumor bis nahe an die Niere heran, so dass in der Folge ein Durchwachsen derselben nicht ausgeschlossen werden konnte. Zweimal fand sie ein Vordringen der Geschwulst (*per continuitatem*) in die Lymphdrüsen der Leistenbeugen.

Petroff beobachtete nach seinem Handbuch (Allgemeine Lehre von den Geschwülsten) unter 400 Fällen 15mal ein Durchwachsen von Muskeln und ausserdem 1mal ein Durchwachsen von Knochen der Wirbelsäule. Anitschkoff erwähnt, dass er ein infiltrierendes Wachstum der Geschwulst auch in die Knochen hinein nicht selten beobachtet habe, führt aber leider keine Zahlen an.

Keiner von den erwähnten Autoren hat Metastasen gesehen.

In der ausländischen Literatur finden sich verschiedenartige Angaben. So z. B. hat Bashford niemals ein infiltrierendes Wachstum in die Knochen beobachtet, Haaland beschreibt einen Fall, wo das Geschwulstrezidiv den Dünndarm und die Leber durchwachsen hatte. Dieser Fall wurde 6mal operiert, die primäre Geschwulst sass unter der Haut.

Ebenso widersprechend sind die Beobachtungen betreffend die Metastasen. Während Jensen in den Lungen niemals Metastasen gesehen hat, finden sich solche nach Borrel sehr oft, nach Apolant in der Hälfte der Fälle. Murray fand auf 68 primäre Geschwülste 27mal Metastasen.

Von den späteren Autoren erwähne ich Ascher, der bei 15 Mäusen spontan entstandene Geschwülste beobachten konnte. Er konstatierte, dass die Geschwulst selten ihre Kapsel durchbrach und die Muskeln infiltrierte. In einem Fall war der Geschwulstherd von einer Lymphdrüse umgeben, deren Kapsel gut erhalten war (Metastase?). In einem Falle konnte er ein Durchwachsen von Knochen beobachten. Lungenmetastasen sah er in der Hälfte aller Fälle.

Stellt man diese einander widersprechenden Tatsachen zusammen, so versteht man, warum die Anschauungen über die epithelialen Geschwülste der Mäuse auseinander gehen, wie wir das aus der neusten Literatur ersehen können. Ein Teil der Autoren hält die Geschwülste für analog dem menschlichen Krebs, der andere Teil dagegen ist geneigt, sie als gutartige Geschwülste anzusehen (v. Hanseemann, Lubarsch).

Zweifellos arbeiten die verschiedenen Autoren mit verschiedenen Geschwulsttypen: darin ist in erster Linie die Ursache zu suchen, warum ihre Malignität verschieden bestimmt wird. Während z. B. bei Borrel die

Metastasen eine gewöhnliche Erscheinung bilden, finden sie sich bei Jensen u. a. nur zuweilen.

Sogar an meinem kleinen Material konnte ich mich von der Existenz verschiedener Geschwulsttypen überzeugen. So besitzt die von Dr. Skrobansky erhaltene Geschwulst morphologisch und klinisch einen anderen Typus als diejenige, welche ausschliesslich sowohl von mir als auch von den anderen russischen Autoren benutzt wurde (Lurje, Petroff, Anitschkoff). Eine ungemein starke Entwicklung der Gefässe, eine weniger ausgeprägte adenomatöse Struktur und ein zweifellos maligner Charakter, der in der Entwicklung von Lungenmetastasen zum Ausdruck kommt, unterscheidet die Geschwulst von unserer.

Eine reichlichere Gefässentwicklung kann natürlich eine leichtere Dissemination der Geschwulstelemente im Organismus bedingen. Wenn dadurch in der Folge sekundäre Knoten entstehen, so sind diese bereits als Zeichen der Malignität aufzufassen.

Bei der Bewertung solcher Dissemination muss man den Hinweis von Lubarsch berücksichtigen, dass nicht jede Ausschwemmung sekundäre Knoten ergibt. Es kann sich um eine einfache Embolie handeln, die resorbiert wird und spurlos verschwindet.

Plazentare Riesenzellen können z. B. in den Lungen fast bei jeder normalen Schwangerschaft nachgewiesen werden, aber sie bilden reine Embolien, die spurlos resorbiert werden. Dagegen bilden Embolien beim Chorionepitheliom den Beginn sekundärer Herde, von wirklichen Metastasen, welche die Lungen und andere Gewebe, wo sie zur Entwicklung kommen, zerstören.

Resümiert man die oben angeführten Tatsachen, so muss man zum Schluss kommen, dass die epithelialen Geschwülste zweifellos verschiedene Typen vorstellen, was ihrem feineren Bau und ihren klinischen Eigenschaften vollkommen entspricht.

An meinem eigenen Material konnte ich mich weiter davon überzeugen, dass eine Geschwulstform durch wiederholte Uebertragungen auf verschiedene Individuen ihren Charakter verändern kann und aus einer verhältnismässig gutartigen in eine ungemein bösartige übergehen kann.

Tatsächlich sehen wir am Material von Lurje (350), Petroff (400) und von mir (200) im ganzen an etwa 1000 Fällen derselben Geschwulstform, dass diese Geschwulst gutartige Eigenschaften besitzt, keine Metastasen macht und nur ein äusserst schwach ausgeprägtes infiltrierendes Wachstum aufweist. Nur in einigen Fällen (1 Fall von mir, 1 Fall von Petroff mit tiefer Zerstörung der Gewebe und etwa 15 Fälle mit deutlich ausgeprägtem infiltrierendem Wachstum) wurde ein derartig starkes Wachstum beobachtet, welches zur Zerstörung und Vernichtung des Mutterbodens

führte, dabei war die Geschwulst selbst ihrem Charakter nach analog dem menschlichen Krebs.

Einige Autoren, sowohl ausländische wie russische, suchen das infiltrierende Wachstum dadurch zu erklären, dass sie annehmen, es sei von der Technik der Impfungen abhängig, so zwar, dass die Injektion der Geschwulstpartikel in das tiefer liegende Gewebe (Muskeln und Organe) und nicht in das subkutane Zellgewebe ein infiltrierendes Wachstum ergeben soll.

Meinerseits muss ich bemerken, dass die Impfungen zwar mit einer Rekordnadel gemacht wurden, Verletzungen der tiefer liegenden Gewebe aber in der Weise vermieden wurden, dass die Rückenhaut der Tiere in einer Falte aufgehoben wurde, was ich bereits vorhin erwähnte. Trotzdem also die Technik der Impfung stets die gleiche war, ergab diese so verschiedenartige Resultate, dass bei einigen Tieren die übertragenen Partikel spurlos resorbiert wurden, bei anderen nach 1—2 Wochen und später Geschwülste erschienen, die zuerst wuchsen, um dann plötzlich durch Resorption zu verschwinden, bei einer dritten Gruppe — der Mehrzahl — stetig wachsende Geschwülste entstanden, die nicht selten exulzerierten und durch Kachexie zum Tode des Tieres führten, wobei die Geschwulst keine Metastasen machte und sich leicht, wie aus einer Kapsel, ausschälen liess, d. h. die Anzeichen von Gutartigkeit darbot. Nur in einem Falle sah ich ein infiltrierendes und zerstörendes Wachstum des Tumors.

Wo ist nun die Ursache solcher so verschiedenartiger Resultate?

Wenn wir erwägen, dass wir es mit demselben Geschwulsttypus zu tun hatten, so drängt sich uns die Annahme auf, dass die Ursache in der Reaktion, welche der Boden, d. h. der Träger der Geschwulst oder der Organismus des Versuchstieres aufweist, zu suchen ist, mit anderen Worten in der Widerstandsfähigkeit desselben.

Uebrigens muss zugegeben werden, so vorsichtig auch die Injektionen gemacht wurden, dass es nicht immer auszuschliessen war, dass die Nadel durch das subkutane Zellgewebe in die Tiefe in die Muskeln und andere Gewebe eindrang, besonders wenn das Tier sich loszureissen versuchte. Geben wir sogar zu, dass das infiltrierende Wachstum bisweilen von der Impftechnik abhängen könne, so bleibt doch unerklärt, warum und wieviel die Injektionstechnik auf die Natur der Geschwülste wirken könne, indem sie ihre Virulenz verstärkt und sie bösartig macht. Zweifellos ist das subkutane Zellgewebe wegen seines lockeren Baues, seiner Beweglichkeit und Nachgiebigkeit ein für Impfungen günstiger Boden. Die Muskeln, das Periost und andere Gewebe bieten keine so günstigen Bedingungen dar und a priori ist anzunehmen, dass, wenn in sie Geschwulstpartikel eingeführt werden, das Prozent der Uebertragbarkeit niedriger sein muss. Leider besitzen wir keine exakten Beobachtungen darüber, auch durch Zahlen kann

diese Annahme nicht gestützt werden. Der allgemeine Eindruck ist ein derartiger, dass unter solchen Bedingungen das Uebertragbarkeitsprozent bedeutend niedriger ist, als bei der Impfung unter die Haut, und dass ein infiltrierendes, zerstörendes Wachstum zwar häufiger beobachtet wird, jedoch nicht immer statt hat.

Das Studium der Bedingungen, unter welchen ein infiltrierendes Wachstum vor sich geht, bildet eins der wichtigsten Probleme der Pathogenese der Neubildungen überhaupt und des Krebses speziell. Hier kombinieren sich eine Anzahl von Momenten, die dazwischen sehr kompliziert sind und deren Beleuchtung uns wahrscheinlich nicht nur eine Erklärung der Pathogenese des Krebses, sondern auch aller Krankheiten überhaupt, welchen Ursprung sie auch haben, erlaubt.

In einem der letzten Hefte der Zeitschrift für Krebsforschung ist eine Arbeit von Dr. Wrzosek aus Krakau erschienen. Der Verfasser stellte sich die Aufgabe zu studieren, unter welchen Bedingungen bei experimentell an Mäusen erzielten epithelialen Geschwülsten Metastasen entstehen.

Auf Grund eines ziemlich grossen Materials kommt er zu äusserst interessanten Schlüssen, und zwar, dass die Injektion der Geschwulst in für die Impfung weniger günstige Stellen ein grösseres Prozent von Metastasen ergibt. Seine Schlussfolgerungen sind um so wertvoller, als er sie durch Vergleichszahlen belegt. So z. B. erhielt er bei der Injektion der Geschwulst Nr. 1 in das subkutane Zellgewebe makroskopische Metastasen in 1,4 pCt. der Fälle, bei der Injektion in den Schwanz 43,8 pCt. Die Injektion der Geschwulst Nr. 4 ins Zellgewebe des Rückens ergab 5,9 pCt. Metastasen, dagegen die Injektion in den Schwanz 48 pCt.

Ausserdem beobachtete der Verfasser eine geringere Uebertragbarkeit (leider führt er keine Vergleichsprozentszahlen an), eine längere Latenzzeit, eine geringere Wachstumsenergie der Geschwulst und einen kleineren Umfang derselben. Der Umstand, dass die Lebensdauer des Tieres auf die Entwicklung von Metastasen keinen Einfluss hat (trotzdem einige Tiere lange lebten, entwickelten sich gar keine Metastasen), bestätigte nach seiner Meinung die Erfahrung von Lubarsch, dass bei der Bildung von Metastasen nach Impfungen unter anderen Faktoren die Individualität eine bestimmte Rolle spielt.

Demnach hängt die Entwicklung der Metastasen von der Impfstelle ab, was man schon bei der Entwicklung des infiltrierenden Wachstums beobachtet: ein für die Impfung ungünstiger Boden verringert das Prozent der Uebertragbarkeit, erhöht aber in den Fällen mit positiven Resultaten die Virulenz des Tumors.

Vom biologischen Standpunkt ist diese Erscheinung zu verstehen und kann auf folgende Weise erklärt werden. Damit eine Geschwulst, welche in einer grossen Anzahl von Fällen bei subkutaner Injektion positive Re-

sultate ergab, auf einen weniger günstigen Boden übertragen werden könne, ist eine Aenderung ihrer biologischen Eigenschaften und folglich auch der Eigenschaft der sie bildenden Zellen erforderlich. In letzteren entwickelt sich eine grössere Widerstandsfähigkeit, Haltbarkeit und Unabhängigkeit.

Zum Schluss erlaube ich mir meine Anschauung über die Entstehung der Geschwülste auf Grund eigener Untersuchungen, Beobachtungen, Versuche und teilweise wohl unter dem Einfluss der herrschenden Strömungen darzulegen.

Alle Krankheiten, welcher Herkunft sie auch seien, setzen sich aus zwei Faktoren zusammen: dem Erreger, der sie hervorruft, und dem Organismus, der für diesen den Boden oder Träger abgibt.

Die Ursache der Diphtherie z. B., das Löfflersche Stäbchen, kann von verschiedener Virulenz sein. Gelangt es in den Organismus des Menschen, so ruft es noch nicht unbedingt Diphtherie hervor. Bekanntlich findet sich der Löfflersche Bazillus auch im Rachen des gesunden Menschen. Er kann aber die Krankheit hervorrufen und eine Reaktion von verschiedener Stärke hervorrufen, die sehr schwach oder sehr stürmisch sein und zum Tode führen kann.

Bekanntlich kann sich die Virulenz des Bazillus auch im Organismus des Trägers erhöhen.

Was nun die Geschwülste betrifft, untersuchen wir vor allen Dingen, die durch Impfung entstandenen Tumoren. In diesem Falle ist der Erreger eine bereits fertige Geschwulst von verschieden hoher Bösartigkeit, die zu Uebertragungszwecken benutzt wird.

Aus dem oben Dargelegten ist zu ersehen, dass der Organismus des Tieres, dem die Geschwulst injiziert wird, sich zu dieser verschieden verhält (wie auch zu jedem anderen Erreger, gleichgültig, ob dieser parasitärer oder anderer Natur ist). Entweder lässt sie sich überhaupt nicht übertragen, oder sie wächst bis zu einer bestimmten Grenze, um darnach bis zum völligen Verschwinden resorbiert zu werden, oder sie wächst wie eine verhältnismässig gutartige Geschwulst, oder endlich sie wird bösartig, hat ein infiltrierendes Wachstum und macht Metastasen wie ein wirklicher Krebs.

Die oben erwähnten Tatsachen beweisen, dass auf die Erhöhung der Bösartigkeit der Geschwulst die Individualität und die Impfstelle Einfluss haben. Je ungünstiger der Boden für die Uebertragung, um so virulenter ist die Geschwulst, falls die Uebertragung gelang.

Nachdem wir die Beziehung des Organismus zum Erreger oder Erzeuger der Geschwulst verstanden haben, erübrigt es den Erzeuger zu finden, der bei spontan entstehenden Geschwülsten in Frage kommt.

Das Studium epithelialer Hyperplasien, welche unter dem Einfluss einer ganzen Reihe von verschiedenen Reizen entstehen, führt zu folgender Annahme:

Bei der Hyperplasie nimmt eine erhöhte Proliferationstätigkeit der Zelle die erste Stelle ein; dabei wird letztere selbständiger. Der Grad der Abweichung der Zelle von der Norm oder der Grad ihrer Veränderung kann verschieden sein. Eine auf solche Weise veränderte Zelle, welche neue biologische Eigenschaften erworben hat, kann die Erzeugerin einer Geschwulst werden, wie der Löfflersche Bazillus Diphtherie hervorrufen kann, oder wie eine von einem Tier aufs andere transplantierte Geschwulst auf letzterem eine Geschwulstbildung hervorrufen kann.

In der Mehrzahl der Fälle geht eine derartige Zelle nach Entfernung des Reizes zu Grunde. Zuweilen bewahrt sie aber ihre neuen Eigenschaften, trotzdem der Reiz aufgehört hat, auch unter den Bedingungen des lokalen Bodens, fährt zu wachsen fort und erzeugt eine Geschwulst von verschieden hoher Bösartigkeit. Letztere hängt ab 1. von dem Grade der Abweichung von der Norm und der Fähigkeit zur selbständigen Existenz, 2. von lokalen Bedingungen (des Bodens), 3. von der Individualität.

Folglich entspricht eine spontan wachsende Geschwulst einer gelungenen Impfung bei der Uebertragung einer Geschwulst, nur werden in letzterem Falle die Elemente einer fertigen Geschwulst übertragen, hier aber Zellen mit neuen biologischen Eigenschaften, die im Organismus des Trägers selbst produziert wurden.

Bei einer solchen Auffassung der Geschwulstentwicklung werden viele Erscheinungen aus dem Gebiete der Onkologie verständlich und erklärlich, so z. B. die Abwesenheit einer scharfen Grenze zwischen gutartigen und bösartigen Geschwulstformen und die Existenz zahlreicher Uebergangsformen, wie sie besonders häufig beim Studium der proliferierenden adenomatösen und papillomatösen Ovarialkystome beobachtet werden oder bei der pathologischen Hyperplasie des Zottenepithels (der Zellen der Langhansschen Schicht und des Synzytiums) bei der Mola hydatidosa und beim Chorionepitheliom u. a. m.

Literaturverzeichnis.

- Apolant, Die experimentelle Erforschung der Geschwülste. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann. Ergänzungsband. 2. Heft. Jena 1907.
- Apolant, Ueber experimentell erzeugten Rückschlag von Mäusecarcinom in den histologischen Typus des Adenoms. Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 35.
- Anitschkoff, Untersuchungen über die histologische Struktur und Histogenese des Mäusecarcinoms. Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. 1911. Bd. 52.

- Z. Ascher, Ueber endemieartiges Auftreten von epithelialen Geschwülsten bei grauen Mäusen. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 11. Heft 2. 1912.
- Borrel, Le problème étiologique du cancer. Paris 1907.
- Buttin, Ueber Kontagiosität des Krebses beim Menschen. Zentralbl. f. Gynäkol. 1909. Nr. 33.
- Bashford, Ueber den Krebs der Menschen und Tiere. Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 36—37.
- Ehrlich, Experimentelle Carcinomstudien an Mäusetumoren. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 5. S. 59.
- Fischer, Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bösartiger Geschwülste. Münchener med. Wochenschr. 1906. Nr. 42.
- v. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902.
- v. Hansemann, Formative Reize und Reizbarkeit. Zeitschr. f. Krebsforschung. 1908. Bd. 7. Heft 1.
- R. Lurje, Ueber Epithelialgeschwülste der Mäuse. Dissert. St. Petersburg. 1911.
- Lömer, Zur Frage der Heilbarkeit des Carcinoms. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 50. Heft 2.
- Lubarsch, Ueber destruierendes Wachstum und Bösartigkeit der Geschwülste. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 5. Heft 1—3.
- Murray, Die Beziehung zwischen Geschwulstresistenz und histologischem Bau transplanterter Mäusetumoren. Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 33.
- Orth, Ueber Heilungsvorgänge an Epitheliomen nebst allgemeiner Bemerkung über Epithel. Zeitschr. f. Krebsforschung. 1904.
- Orth, Präcarcinomatöse Krankheiten und künstliche Krebse. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 10. Heft 1.
- Opitz, Experimentelle Begünstigungen der Metastasenbildung beim Carcinom. V. Congrès internation. d'obstét. et de gynécol. St. Petersburg 1911.
- Petroff, Die Lehre von den Geschwülsten. St. Petersburg 1910. Russisch.
- Ribbert, Geschwulstlehre. 1904.
- Ribbert, Beiträge zur Entstehung der Geschwülste. 1906.
- K. Ulesko-Stroganowa, Zur Frage von den gutartigen Hyperplasien im weiblichen Geschlechtsapparat. Russ. Journal. f. Geburtsh. 1909. Nr. 7—8.
- Ulesko-Stroganowa, Zur Frage von der Frühoperation bei der Behandlung des Uteruskrebses. Zentralbl. f. Gyn. 1911. Nr. 21.
- Wrzosek, Entstehung von makroskopischen Metastasen. Zeitschr. für Krebsforschung. Bd. 11. 3. Heft. 1912. (Schluss des Bandes.)
-