XVIII.

(Aus der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Aktien-Gesellschaft „Zawiercie“ in Zawiercie.)

Untersuchungen über Uebertragung der menschlichen bösartigen Geschwülste auf Tiere.

Von

Dr. Bronislaw Bartkiewicz, Chefarzt der Abteilung.

(Hierzu Tafel VII.)

Seitdem Peyrilhe im Jahre 1774 als erster einem Hunde den Presssaft einer menschlichen Krebsgeschwulst injiziert hatte, wurde die Uebertragung von Geschwulstpartikeln von Menschen auf Tiere zu einem häufig ausgeführten Experimente auf dem Gebiete der Geschwulstforschung. Derartige Untersuchungen hatten den Zweck, das bis jetzt dunkle Gebiet der Ätiologie maligner Tumoren gewissermassen aufzuklären. Der sich fortwährend aufrechterhaltende Glaube an die Kontagiosität des Krebses und die periodisch auftauchenden Entdeckungen von Pseudo-Parasiten des Krebses spornten die Forscher an.

Eine kritische Analyse der einzelnen Theorien über die Genese der bösartigen Geschwülste würde den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten. Alle existierenden Hypothesen stützen sich bis jetzt nicht auf materielle Beweise, sondern nur auf Vermutungen. Man muss aber eingedenk sein, dass man a priori die Uebertragbarkeit dieser Krankheit vom Menschen auf Tiere nur vom Standpunkte der parasitären Theorie des Krebses als möglich betrachten kann. Die Neubildungszelle wird in diesem Falle eine passive Rolle spielen, indem sie im neuen Organismus zerfallen und das krankmachende Agens befreien würde.

Es wäre dagegen unlogisch, wenn jemand als Anhänger einer der übrigen ätiologischen Hypothesen der Neubildungentstehung die Uebertragbarkeit der Krankheit vom Menschen auf Tiere zulassen würde. Alle Theorien lassen sich schliesslich auf abnorme Wucherung der Zellen des

Organismus zurückführen. Jedenfalls aber wird der Ausgang einer Uebertragung solcher Zellen auf einen anderen Organismus eine Atrophie derselben sein — gleichgiltig, ob die Ursache der Wucherung verirrte embryonale Zellen waren, oder ein primärer entzündlicher Zustand des Bindegewebes mit Abschnürung eines Teiles des Epithels, oder eine Abschwächung des bindegewebigen Substrats oder schliesslich Veränderungen des intrazellulären Chemismus und Gleichgewichtsstörungen des altruistischen Gewebswachstums.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass die Uebertragung von Geweben ausschliesslich innerhalb derselben Gattung gelingt, und als physiologische Grenze gelten Individuen, die miteinander Nachkommenschaft erzeugen können. Es wäre also möglich, Gewebe vom Esel auf das Pferd, vom Hasen auf das Kaninchen zu übertragen; der Versuch wird aber misslingen, wenn wir Tiere, welche weiter voneinander stehen, verwenden werden. Es sind ja Versuche mit Uebertragung tierischer Gewebe (Blut, Haut) auf Menschen bekannt. Diese Gewebe funktionieren aber im fremden Organismus nie als solche; sie spielen die Rolle von Fremdkörpern und zerfallen; im günstigsten Falle werden sie zu Brücken, längs welchen die eigenen Gewebe des Organismus aus der Umgebung hineinwachsen.

Die Ergebnisse der enormen Mehrzahl der Uebertragungsversuche menschlicher Neubildungen auf Tiere scheinen dieses Prinzip zu stützen. Die Mehrzahl der Forscher hatte immer negative Resultate verzeichnet. So hat Billroth bei der Uebertragung von Krebs und rundzelligem Sarkom kein Wachstum des Tumors beobachtet; Lebert und Wyss injizierten Kaninchen zerkleinerte Sarkome ohne Erfolg; Fischl impfte erfolglos bei Kaninchen subkutan, intraperitoneal und intravenös ein kleinzelliges Sarkom des Oberarmes. Ebenfalls negative Resultate verzeichnen: Dupuytren, Valentin, Vogel, Dubuisson, Huvert, Chatin, Henoque, Leroy, Senger, Senn, Villemin, Schattok und Bellance und viele andere. Von den späteren Versuchen erwähnen wir noch die Untersuchungen von Schweninger, welcher das Schicksal übergeimpfter Neubildungsteile verfolgte. Diese Teile lebten gewisse Zeit, unterlagen aber später regressiven Metamorphosen und der Resorption. Klebs fand im Peritoneum einer Ratte Ueberreste eines vor einigen Monaten geimpften Tumors ohne Spur von Generalisation. Duplay und Cazin haben etwa 40 Versuche ausgeführt und die Beobachtung dauerte 6—8 Monate. In der ersten Reihe (22 Versuche) impften sie Kaninchen, Meerschweinchen und alten Hunden menschlichen Krebs subkutan, intraperitoneal, in das Skrotum, die Geschlechtsteile, Lippen, Brust, Venen und Körperhöhlen. — Die Tumoren zu Versuchszwecken wurden sofort nach der Operation verwendet; in der Mehrzahl waren es Krebse, seltener Sarkome. Die Ergebnisse waren immer negativ, die Tumoren wurden unter leichten entzündlichen Erscheinungen

resorbiert. In der zweiten Versuchsreihe wurden Neubildungen von Hunden auf Hunde übertragen, das Ergebnis war übrigens ebenfalls negativ.

Geissler impfte Kaninchen intrazerebral frisch exstirpierte und nicht ulzerierte Stückchen von Mammakrebs. Die Gesamtzahl seiner Versuche beträgt 25. Von den im Juni und Juli operierten Tieren lebten im September noch 4. Die Veränderungen im Gehirn beschränkten sich auf geringfügige entzündliche Reaktion. Stellenweise sind durch die Gehirnschubstanz und Zellen zerstreute myeline Massen sichtbar (diese Erscheinung betrachtet der Autor als Folge der Bearbeitung des Präparats mit Alkohol). Die intraperitoneal eingepfunden Tumoren vergrößern sich um ein geringes und zerfallen später. Es entsteht ein Abszess mit milchartigem Inhalte und dicker, reichlich vaskularisierter Wand. Metastasen wurden nirgends gefunden. Bei der Impfung ulzerierter Sarkome hat Geissler einige Tiere durch eitrige Komplikationen verloren. — W. Kopfstein impfte bei 9 Kaninchen Mammacarcinome intrazerebral. Die eingepfunden Stückchen wurden mit dem Gehirn verwachsen gefunden, um sie herum spärliche Infiltration. Einige Tiere erlitten pyogene Infektion. Ein beim Kaninchen intrahepatisch eingepfunder Tumor wurde nach einigen Monaten spurlos resorbiert. — A. Sticker hat über 400 Versuche an Ziegen, Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt. Er überimpfte menschliche bösartige Neubildungen in das Auge, die Nase, Drüsen, Peritoneum, Leber, Venen, Arterien, Muskeln usw. Die Ergebnisse waren absolut negativ; in keinem Falle gelang es, ein Wachstum des Tumors zu erzielen und die eingepfunden Stückchen wurden nach kurzer Zeit resorbiert. — Roux und Metschnikoff impften Melanome in die vordere Kammer des Auges und unter die Haut von Schimpansen. Die Impfung blieb ebenfalls erfolglos. — Weigert unternahm an Kaninchen zahlreiche Uebertragungsversuche intramuskulär, subkutan und intraperitoneal. Die dabei beobachtete Reaktion war wie bei der Uebertragung von normalen Geweben. — Zu ähnlichen Schlüssen gelangte auch Senger. Das verimpfte Stückchen vergrößerte sich zunächst, später verkleinerte es sich und verschwand allmählich. Die histologische Untersuchung der eingepfunden Stückchen in verschiedenen Stadien ergab eine Nekrose und Atrophie der Zellen und Einwachsen von Blutgefäßen aus der Umgebung. — Pawlowsky verzeichnete in seinen Untersuchungen an niedrigeren Organismen ebenfalls negative Ergebnisse; ebenso d'Anna und Plimmer. — Törek und Tomaselli gelang es nicht, das *Molluscum contagiosum* auf niedrigere Organismen zu übertragen, obwohl sie diese Krankheit als eine kontagiöse betrachteten.

Neben den aufgezählten Arbeiten existiert eine ganze Reihe von Versuchen, wo es anscheinend gelungen war, positive Resultate zu erzielen. Als eine der ältesten Beobachtungen dieser Art ist die durch Langenbeck ausgeführte Impfung zu verzeichnen. Er hatte nämlich am 8. Juni einem

Hunde carcinomatöse Massen intravenös injiziert; am 10. August wurde das Tier getötet und in der Lunge wurden zwei Knötchen von Erbsengrösse und carcinomatöser Struktur gefunden. Sie bestanden aus feinem fibrillärem Gewebe, innerhalb dessen Zellen dicht gelagert waren. Toller und Lebert fanden ebenfalls in der Herzwand und Leber eines Hundes zahlreiche Carcinomknötchen 14 Tage nach intravenöser Injektion von 60 bis 70 g Presssaft aus einem Mammacarcinom. O. Weber injizierte Hunden intravenös und subkutan ein zerkleinertes Kiefercarcinom. Am 6. Tage bildeten sich an der Stelle der subkutanen Injektionen reichliche Granulationen, welche in kurzer Zeit Faustgrösse erreichten und dann zu zerfallen begannen. Aehnliche günstige Impfungsergebnisse publizierte Goujon; Klemcke soll es gelungen sein, Stückchen von Melanomen auf Pferde und Hunde zu übertragen; in den Versuchen von Firket erlagen die Ratten 5 Wochen nach Impfung angeblich der carcinomatösen Infektion.

Francotte und Rechter injizierten Mäusen unter den Brustmuskel und in die Schulterblattgegend den Presssaft aus menschlichen operativ entfernten carcinomatösen Geschwülsten. Die Infektionen wurden in verschieden grossen Intervallen seit dem 4. Juni 1891 bis zum 2. Februar 1892 fortgesetzt. Bis zum Mai 1892 wurde an den Tieren nichts Besonderes bemerkt. Im Mai und später entstanden bei allen Tieren in der Injektionsgegend Tumoren, welche zerfielen, wobei sich die Extremität lostrennte. Der Stumpf vernarbte, blieb aber vergrössert und verhärtet. Unter dem Mikroskop fanden Francotte und Rechter eine Verdickung der epithelialen Schicht, welche in das subkutane Gewebe Fortsätze sandte. Das Gewebe sah wie ein fibröses Carcinom aus. Im Knochen liess sich Osteomyelitis rareficiens und in den Arterien Arteriitis obliterans feststellen. Francotte und Rechter behaupten, auf diese Ergebnisse gestützt, es sei ihnen gelungen, bei Tieren durch Impfung mit menschlichem Material Carcinom zu erzeugen.

Mayet bereitete seine Impfstoffe auf folgende Weise vor: Ein frisch exstirpierter Mammatumor wurde in kleine Stückchen zerschnitten, mit der dreifachen Gewichtsmenge Glycerin geschüttelt, nach einer halben Stunde wurde die sechsfache Menge destillierten Wassers zugesetzt und nach halbstündiger Mazeration filtriert. Die erhaltene Flüssigkeit injizierte Mayet weissen Ratten in Mengen von 1 ccm mit Wasser verdünnt; dann im Laufe von 3 Wochen 6 Injektionen zu 1 und 2 ccm ohne Zusatz von Wasser. Von drei auf diese Weise behandelten Ratten blieb eine am Leben, die zweite erlag nach 9 Monaten ohne sichtbare Veränderungen, die dritte erlag nach 11 Monaten, wobei in der rechten Niere 2 Knötchen, „évidemment cancéreux“, von der Grösse einer kleinen Erbse gefunden wurden. In der zweiten Versuchsreihe wurde zur Bereitung der Injektions-

flüssigkeit ein Magentumor verwendet. Nach 5 Injektionen erlag die Ratte nach 3 Monaten ohne sichtbare Veränderungen.

In der letzten Zeit sind wieder einige Publikationen erschienen, welche über günstige Erfolge der Uebertragung menschlicher Geschwülste auf Tiere berichten.

Lanz injizierte einige Tropfen eines zerdrückten Melanoms in die Milz eines Hundes. Nach $1\frac{1}{2}$ Monaten starb das Tier unter Inanitionssymptomen. Bei der Autopsie wurden an der Schnittstelle schwarze Massen gefunden; das subkutane Gewebe war grau gefärbt, ebenso wie das Peritoneum; in der Leber, den Nieren und Lungen war starke Pigmentation bemerkbar. Das Pigment war von dunkler Farbe, ins Grüne übergehend, und vorwiegend zwischen den Zellen und zuweilen innerhalb derselben gelegen.

Jürgens verimpfte einigen Kaninchen das Material aus Tumoren der Gehirnhäute und der Nierenbecken. Nach 4 Monaten wurde im linken Auge des Versuchstieres ein rasch wachsender Tumor bemerkt; nach dem Tode des Tieres fand man, dass der Tumor die vordere Hälfte des Augapfels und die Knochen der Augenhöhle auf einer gewissen Strecke zerstört hatte; in den Lungen, Nieren, im Peritoneum wurden Tumoren von markiger Konsistenz gefunden. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass sie sich aus Aggregaten runder und polygonaler Zellen zusammensetzten; in den Drüsen waren Infiltrate, käsiger Zerfall und Fettdegeneration vorhanden. Der Tumor des Augapfels entsprach dem Bilde eines Sarkoms der Chorioidea oder Iris. In allen Endothelzellen des Peritoneums waren parasitäre Organismen zu sehen. Der zweite von Jürgens beobachtete Fall bezieht sich auf Impfungen eines *Sarcoma melanoticum carcinomatodes* (nach der Klassifikation des Autors); das Material wurde 36 Stunden nach dem Tode entnommen; 8 Tage nach der Impfung wurden im Omentum des Kaninchens kleine, aus grossen, runden und polygonalen Zellen zusammengesetzte Tumoren gefunden. Beim zweiten Tiere fand Jürgens 3 Wochen nach der Impfung zwei Knötchen im Netze; beim dritten dunkle, weiche Gebilde von weicher Konsistenz im Endokard. Weiter berichtet Jürgens über gelungene Uebertragung eines Sarkoms vom Menschen auf Kaninchen. Nach intraperitonealer Verimpfung eines metastatischen Gehirnsarkoms beim Kaninchen entwickelte sich im rechten Auge ein Sarkom von identischem Bau. Die Uebertragung von einem Melanom und einem Myxosarkom gelang ebenfalls.

Der von Reale beschriebene Fall ist durch die lange Entstehungsperiode des Tumors bemerkenswert. Einem Kaninchen wurde ein Stückchen eines *Sarcoma idiopathicum haemorrhagicum* unter die Haut geimpft. Nach 2 Jahren begann die Geschwulst zu wachsen, erreichte Kastaniengrösse und war mit den umgebenden Geweben verwachsen. Unter dem

Mikroskop sah man ein bindegewebiges Gerüst mit sich untereinander kreuzenden zelligen Zügen. Im Gerüst waren Fibroblasten vorhanden. Die Zellen hatten einen grossen, länglichen, leicht färbbaren Kern; stellenweise geringe Mengen von Pigment. Reale betrachtete dieses Gebilde als ein Sarcoma endotheliale oder ein Lymphosarkom.

A. Vischer injizierte am 11. Dezember 1902 je einem Kaninchen und Meerschweinchen intraperitoneal melanotische Massen. Am 17. Februar 1903 wurden die Tiere getötet und im Peritoneum schwarze Knötchen — 3—7 mm lang und 2 mm dick — gefunden; keine entzündliche Reaktion. Unter dem Mikroskop war ein feines bindegewebiges Netz mit spindelförmigen und zahlreichen rundlichen pigmenthaltigen Zellen zu sehen. Manche der letztgenannten Zellen waren so stark mit Pigment gefüllt, dass der Kern unsichtbar wurde. Es waren auch Riesenzellen vorhanden; ein Teil der Zellen war nekrotisch; von der primären Geschwulst blieb keine Spur übrig. Alle Zellen, welche durch ihre Dimensionen an die Zellen der Neubildung erinnerten, waren pigmenthaltig; die spindelförmigen und kleinen runden Zellen, welche mit den Zellen der Neubildung nichts gemein hatten, waren pigmentlos.

Gaylord injizierte einem Hunde in die Jugularvene die Peritonealfüssigkeit von einem Kranken mit Magenkrebs. 3 Monate später wurden in der Leber des Tieres Knötchen gefunden, die für carcinomatös angesehen wurden. Fast alle Zellen der Neubildung enthielten sogen. „Vogelaugeneinschlüsse“, welche von manchen als Krebsparasiten betrachtet werden.

Bei seinen Versuchen verwendete Dagonet zu intraperitonealen Injektionen eine in einem Falle von Penis carcinom entfernte Drüse. Die zu diesem Versuche verwendete Ratte erlag nach 15 Monaten; im Omentum, der Leber und Milz wurden Knötchen gefunden, die das typische Bild eines plattzelligen Carcinoms, dessen Zellen etwas kleiner waren als in dem primären Tumor, darstellten. -- Im folgenden Versuche impften Dagonet et Maucclair eine Ratte intraperitoneal 2 ccm eines in Wasser zerriebenen Rektumcarcinoms ein. Die Impfung war am 4. August vorgenommen. Am 17. September wurde das Tier getötet, wobei unter der Bauchhaut ein Knötchen gefunden wurde, welches, auf eine zweite Ratte überimpft, zum Ausgangspunkte einer enormen Neubildungsmasse im Peritoneum wurde. Die Untersuchung ergab, dass diese Masse aus polygonalen Zellen, durch Bindegewebszüge getrennt, mit zahlreichen Mitosen, Gefässwucherung und Kalknadeln bestand. Dagonet und Maucclair definieren diese Tumoren als Sarkocarcinomata.

C. Lewin verwendete zu seinen Impfungen einen Tumor ovarii (Carcinom) von einer 72jährigen Frau; der Tumor zeichnete sich durch seine Malignität aus (nach einer Punctio abdominis entwickelte sich an der Punktionsstelle eine Geschwulst (10×4 cm). Von dieser Geschwulst

wurden 15 Stunden nach dem Tode einige Stückchen entnommen, zerrieben und durch Bauchschnitt ins Peritoneum eines absolut gesunden Hundes eingeführt. Nach 3 Wochen wurde das Tier mittels Chloroform getötet. In der Operationsnarbe wurde eine fingerstarke Verdickung gefunden und im Peritoneum zahlreiche gelblichweisse weiche Knötchen. Die retroperitonealen Drüsen vergrössert; Leber und Milz ohne Veränderungen. Die Knötchen bestanden aus einem bindegewebigen Gerüst und Aggregaten runder Zellen mit unregelmässigen Kernen; stellenweise waren auch spindelförmige und Riesenzellen vorhanden. Nekrose und Zerfallserscheinungen waren nirgends zu beobachten. Bei weiterer Ueberimpfung dieser Gebilde auf Hunde erhielt der Autor konstant Tumoren, welche Sarkomen ähnlich sahen. Als Ursache betrachtet er die Uebertragung von Infektionselementen vom Menschen auf das Tier. Diese Elemente sind, nach Lewin, mit den Zellen verbunden, denn ein gewöhnliches Filtrat der Flüssigkeit, welches zahlreiche Mikroorganismen enthielt, war nicht imstande, derartige Veränderungen hervorzurufen.

Erwägen wir die hier referierten Versuche, so gelangen wir zu dem Schlusse, dass ihre Ergebnisse sehr auseinandergehen. Wir müssen uns vor allem mit jenen Arbeiten beschäftigen, deren Autoren behaupten, es wäre ihnen gelungen, mit menschlichem Material bei Tieren günstige Impfungsergebnisse zu erzielen. Man kann diese Arbeiten in einige Kategorien einteilen. In einigen, grösstenteils aus der weit entfernten Zeitperiode, sieht man aus der Beschreibung zweifellos, dass die Autoren mit Infektion bzw. mit entzündlichen Tumoren (Weber, Firket) zu tun hatten; in den Versuchen von Francotte und Rechter sehen wir das klassische Bild der trockenen Nekrose mit Veränderungen im Epithel, welche mit Carcinom nichts gemeinsam haben. In anderen Versuchen ergibt die histologische Untersuchung die Entwicklung von Geschwülsten, welche für Sarkome bzw. für Tumoren von unbestimmter Struktur (Sarkocarcinomata) gehalten werden. Es sind dies Tumoren mit einem Gerüst aus jungem Bindegewebe mit ausgesprochener kleinzelliger Infiltration (Plasmazellen) und Aggregaten polygonaler oder runder Zellen. Diese Tumoren, welche bei der Verimpfung menschlicher Neubildungen auf Tiere häufig entstehen, stellen nichts für Carcinom Spezifisches dar, denn man kann sie leicht durch Einbringen steriler Fremdkörper ins Peritoneum, welches äusserst leicht mit Proliferation reagiert, hervorrufen. Es sind dies mit anderen Worten sogen. Granulome. Dass diese Tumoren mit malignen Geschwülsten nichts gemeinsam haben, beweisen die in denselben konstant zu beobachtenden entzündlichen Vorgänge mit regressiven Metamorphosen, Verfettung, Verkalkung und Nekrose usw., während die Wucherung von Zellen, Metastasen usw. fehlte.

Die der Geschwulst naheliegenden Drüsen weisen ebenfalls nur ent-

zündliche Veränderungen auf. Ziemlich leicht können diese Geschwülste für Sarkome gehalten werden, denn die morphologischen Unterschiede zwischen der kleinzelligen Infiltration und manchen Formen maligner Tumoren (Lymphozytome) sind sehr gering. — Zu dieser Kategorie scheinen die von Jürgens, Lewin, Vischer u. a. beschriebenen Produkte zu gehören. Schliesslich muss man mit der Möglichkeit rechnen, dass man zufällig beim geimpften Tiere auf eine Geschwulst stossen kann, z. B. auf ein Adenom, welches unter solchen Umständen leicht für eine bösartige Neubildung gehalten werden kann. Es gibt übrigens viele pathologische Prozesse, welche eine Wucherung der Epithelzellen im Organismus (der Gallengänge) hervorrufen, und diese Wucherung verursacht Bilder, welche an Adenocarcinome erinnern.

Es lässt sich schliesslich nicht leugnen, dass in einigen Versuchen der entzündliche Vorgang zur Erklärung der bei der Impfung beobachteten Veränderungen nicht ausreicht. Jürgens beobachtete in seinem Falle Geschwülste von markiger Konsistenz, welche die umgebenden Gewebe zerstörten. Lewin erzielte negative Resultate bei der Injektion von Filtraten der Geschwulst, was beweisen würde, dass das wirkende Agens mit den Zellen verbunden wäre. Der Fall von Dagonet steht absolut vereinzelt da, da dieser Forscher im tierischen Organismus eine Geschwulstbildung erzielte, welche den Bau der primären menschlichen Geschwulst (Krebsaugen) zeigte. Die Anerkennung der Richtigkeit dieser Beobachtung würde uns zu der Annahme zwingen, es existiere ein spezifischer Parasit des Hornkrebses, und was daraus folgt, auch besondere Parasiten für jede Gattung und Untergattung von Geschwülsten.

Bei den Untersuchungen, welche ich unternommen habe, verfolgte ich den Zweck, das Schicksal der verimpften Partikel von Neubildungen zu verfolgen und den Einfluss dieser Prozedur auf den tierischen Organismus und die Gewebe an der Impfstelle zu erforschen.

Als Material zu den Impfungen wählte ich bösartige Geschwülste der Brustdrüse. Andere Neubildungen, wie Carcinome der Wangen, des Rektums, des Uterus, der Haut eignen sich zu solchen Versuchen nicht, da in diesen konstant Zerfallerscheinungen vorhanden sind. Die von mir verwendeten Tumoren der Brustdrüse gehörten zu den gewöhnlichen Formen: Carcinoma fibrosum, Carcinoma vulgare, Carcinoma medullare und sogar Cystocarcinoma. Einmal verimpfte ich ein Sarcoma fuscicellulare. Als Impfstelle wählte ich das Peritoneum und die Leber von Kaninchen. Die Operationstechnik bestand in der Freilegung eines Leberlappens durch Bauchschnitt, einem ziemlich tiefen Einschnitt in die Leber und Einnähen eines Neubildungskeiles (1×2 cm gross und $\frac{1}{2}$ cm dick) aus den peripheren. frischesten Teilen. Die Blutung aus der Leberwunde stand nach

Zubinden des Fadens. Ich führte die Impfung unmittelbar nach der Operation der Ablation der Brustdrüse aus, so dass die Geschwulst nicht länger wie 10—15 Minuten an der Luft liegen blieb. Im ganzen führte ich 10 Versuche aus. Unter diesen: Einmal verlor ich das Tier durch Infektion des Peritoneums, da die geimpfte Geschwulst ein wenig ulzeriert war (Versuch II); einmal ging das Kaninchen verloren (Versuch X); in einem Falle, nach Injektion von 10 ccm aszitischer Flüssigkeit von einem Sarkomfalle in die Jugularvene, liess das 6 Monate später getötete Tier keine Veränderungen erkennen (Versuch V); im Versuch VIII wurde das unter die Rückenhaut eingenähte Stückchen eines Sarkoms des Armes nach $2\frac{1}{2}$ Monaten resorbiert. Deshalb stellen nur die Versuche I, III, IV, VI, VII, IX das eigentliche Untersuchungsmaterial dar.

Versuch I.

Gewicht des Kaninchens etwa 2 kg.

29. Juni. Das Tier wurde durch Injektion von 0,12 Morphini mur. narkotisiert. Laparotomie. In die Peritonealhöhle wurde ein Stückchen eines Mammacarcinoms (Carc. simplex), $1\frac{1}{2} \times 2$ cm, $\frac{1}{2}$ cm dick, von einem postoperativen Rezidiv stammend, hineingelagert. Verlauf nach der Operation glatt, das Tier bietet keine krankhaften Veränderungen.

29. August. Das Kaninchen wurde durch Chloroform getötet. Därme und Peritoneum rein, ohne Spur einer entzündlichen Reaktion. Der in das Peritoneum eingebrachte Tumor war von dem Omentum umwachsen, Aussehen nicht verändert. Mikroskopisch zeigen sich ausgesprochene regressive Veränderungen; die epithelialen Teile zerfallen, in der Umgebung Proliferation des Bindegewebes, zahlreiche Riesenzellen. Nirgends Spuren von Metastasen.

Versuch II.

Gewicht des Kaninchens $1\frac{1}{2}$ kg.

9. September. Injektion von 0,09 Morphini mur. Laparotomie. In die Peritonealhöhle ein Stückchen eines Mammacarcinoms, $2 \times 1\frac{1}{2}$ cm, aus einem ein wenig ulzerierten Tumor stammend, eingebracht.

18. September. Kaninchen tot aufgefunden. Peritonitis diffusa.

Versuch III.

Gewicht des Kaninchens 2 kg.

20. September. Morphiumnarkose wie gewöhnlich. Laparotomie. Tiefer Einschnitt in den linken Leberlappen, in die Wunde mittels zweier Ligaturen ein Stück Mammacarcinom (Carc. fibrosum) eingenäht.

Verlauf nach der Operation glatt.

17. Februar (5 Monate nach der Operation) Kaninchen tot aufgefunden.

Das Ergebnis der Untersuchung war folgendes: In der Peritonealhöhle keine Flüssigkeit, Darmschlingen nicht verwachsen, von normaler Farbe, die Leber an einigen Stellen mit dem parietalen Peritoneum verwachsen, durch eine grosse Geschwulst (von Orangengrösse) komprimiert, welche an der Impfstelle entstanden war.

Inhalt der Geschwulst: milchigweisse dicke Flüssigkeit; die Wand dick, fibrös. Einige ähnliche Geschwülste am rechten Leberlappen, nur sind sie etwas kleiner und die Konsistenz des Inhaltes ist butterähnlich. Das parietale Peritoneum und einige Darmschlingen mit kleinen Knötchen von Stecknadelkopf- bis Erbsengrösse bedeckt. Retroperitoneale Drüsen etwas vergrössert und hart. Magen mit der Leber verwachsen. Milz, Herz, Lungen, Nieren ohne sichtbare Veränderungen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man, dass die peritonealen Knötchen aus einem bindegewebigen Gerüst bestehen; stellenweise sind spindelförmige Zellen vorhanden, es überwiegen aber kurze und lose Fibrillen, an manchen Stellen netzförmig angeordnet. Deutliche kleinzellige Infiltration um die Gefässe, die fast ausschliesslich aus Leukozyten mit fragmentiertem Kern besteht. An der Oberfläche der Knötchen käsige Massen. Die Wand der Cyste neben der Leber besteht aus derbem Bindegewebe, welches ebenfalls stellenweise mit Leukozyten und Plasmazellen infiltriert ist. Inmitten des Bindegewebes finden sich spärliche Inselchen aus drüsenartig angeordneten Epithelzellen. In der Nähe dieser Aggregate kann man immer Reste von Lebersubstanz entweder in der Form einzelner Zellen oder ganzer Züge von Zellen finden. Sowohl diese Zellen, als auch das unmittelbar angrenzende Lebergewebe weisen deutliche Veränderungen auf. Ihr Protoplasma ist gekörnt, färbt sich schwach; der Kern ist blass, zuweilen fast unsichtbar (Degeneratio glycogenica). Die Gallengänge weisen in den der Geschwulst benachbarten Leberteilen ausgesprochene hyperplastische Veränderungen auf. Sie treten auf dem Durchschnitt in Form von Adenomen hervor: man sieht einige Reihen zylindrischer oder hexagonaler Zellen, die manchmal schneckenartig und manchmal ganz unregelmässig gelagert sind.

Versuch IV.

Schwarzes Kaninchen. Gewicht $1\frac{1}{2}$ kg.

29. Oktober. Injektion von 0,09 Morph. mur. Laparotomie. Die Leber liegt hoch, reisst leicht beim Hervorziehen ein. Wie gewöhnlich ein Stück eines Carcinoma mammae simplex eingenäht.

18. Februar (4 Monate später). Tier durch Chloroform getötet.

Omentum ist mit dem verimpften Stückchen verwachsen. Peritoneum, Därme und andere innere Organe ohne Veränderungen. Das verimpfte Stückchen weist auch keine sichtbaren Veränderungen auf. Mikroskopische

Untersuchung: Ausgesprochene regressive Prozesse; die Zellen nicht zu unterscheiden, Hämatoxylin färbt gleichmässig, zerstreute verkalkte Herde. An der Grenze des Lebergewebes eine wenig vaskularisierte bindegewebige Kapsel mit sehr zahlreichen Riesenzellen. Das Lebergewebe ohne Veränderungen, nur in der Nähe der Impfstelle Atrophie der Zellen.

Versuch V.

Gewicht des Kaninchens $2\frac{1}{2}$ kg.

11. November. Morphiumnarkose. In die äussere Jugularvene 10 ccm aszitischer Flüssigkeit von Sarcoma ovarii injiziert. Die Flüssigkeit ist von hellgelber Farbe, durchsichtig, gerinnt nach 24 Stunden nicht, enthält rote Blutkörperchen, grosse und kleine Lymphozyten, keine Geschwulstzellen.

27. April (nach 5 Monaten) Tier getötet. Gar keine Veränderungen gefunden.

Versuch VI.

Gewicht des Kaninchens 1800 g.

16. Dezember. Injektion von 0,1 Morph. mur. Laparotomie. Resectio partis processus xyphoidei. In den tief inzidierten Leberrand ein Stück von Cystocarcinoma mammae, 1×1 cm, eingenäht.

27. März (nach 3 Monaten) Kaninchen durch Chloroform getötet. Auf der Impfstelle eine apfelgrosse Geschwulst, in der Umgebung einige kleinere Geschwülste. Auf dem Durchschnitt sehen die grösseren Geschwülste wie mit dicker, weisser Flüssigkeit gefüllte Blasen aus, die kleineren enthalten in ihrer Mitte butterähnliche Zerfallsprodukte. Bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man in der Wand der grossen Geschwulst derbes, mässig vaskularisiertes Bindegewebe, welches stellenweise mit Leukozyten und roten Blutkörperchen infiltriert ist. Spärliche, in Zügen drüsenartig angeordnete Epithelzellen, die sich ausgezeichnet färben, mit einem deutlichen hexagonalen, seltener zylindrischen Kern. In der Nähe dieser Gebilde lassen sich immer Reste von Lebergewebe finden. In der Kapsel der in die Leber verimpften Geschwulst Riesenzellen. Vereinzelt verkalkte Herde.

Versuch VII.

Weibliches Kaninchen von 1500 g Gewicht.

9. Januar. Morphiumnarkose. Laparotomie. In die Leber wie gewöhnlich Adenocarcinoma mammae verimpft. Starke Blutung. Supplementäre Lebernaht.

28. März. Tier getötet. Die Geschwulst hat sich ein wenig ver-

grössert, ist von Walnussgrösse. Sie ist mit weisslichgelber, butterähnlicher, zerfallener Masse ausgefüllt. Ausserdem keinerlei Veränderungen, weder im Peritoneum noch in anderen Organen. Lebergewebe ohne sichtbare Veränderungen.

Mikroskopisch beobachtet man ausschliesslich regressive Prozesse. In der Umgebung der Geschwulst Proliferation von Bindegewebe. Die die eingimpfte Geschwulst umgebenden Bindegewebszüge entstammen den intralobulären Räumen, wobei die Mehrzahl der Leberzellen im Zustande der Atrophie und des Zerfalls ist. In der Geschwulst regressive Prozesse, man kann kaum die Struktur unterscheiden, sieht aber doch Reste nekrotischer epithelialer Zellen. Um die Geschwulst herum reichliche Riesenzellen mit 8—12 durch Hämatoxylin gut färbbaren Kernen.

Versuch VIII.

Gewicht des Kaninchens 1500 g.

24. Januar. Morphiuminjektion. Am Rücken rechts von der Mittellinie subkutan ein Stück aus einem kleinzelligen Sarkom des Armes eingenäht.

28. März. Durch Chloroform getötet. Es wurden keinerlei Veränderungen vorgefunden. Das verimpfte Stückchen wurde resorbiert.

Versuch IX.

Gewicht des Kaninchens 1500 g.

7. Januar 1908. Morphiumnarkose. Laparotomie. Inzision in den Lebertrand und Einnähung eines Stückchens aus einem Carcinoma fibrosum mammae.

2. April. Tier getötet. Im verimpften Geschwulstteile ausschliesslich regressive Veränderungen. Im anliegenden Lebergewebe sieht man einige stecknadelkopfgrosse weisse Knötchen. Mikroskopisch unterschied sich die verimpfte Geschwulst wenig von den Geschwülsten in den früheren Versuchen. Die epithelialen Zellen zerfallen, färben sich gleichmässig mit Hämatoxylin; am Rande der Geschwulst ist eine bindegewebige Kapsel sichtbar. Die weissen Knötchen in der Leber stellen das typische Bild der Vernarbung dar. Die benachbarten Leberteile im Zustande der Degeneratio glycogenica.

Versuch X.

Weibliches Kaninchen. Gewicht 2 kg.

24. Februar 1908. Morphiumnarkose. Laparotomie. Ein Stück aus einem Sarcoma fuscicellulare mammae in die Leber verimpft. Im Laufe

der folgenden 12 Monate hat sie wiederholt geworfen. Es wurden keinerlei krankhafte Veränderungen bemerkt. Nach einem Jahre fortgelaufen.

Durch Zusammenstellung der Ergebnisse meiner, wenn auch spärlichen Versuche, gelange ich zu dem Schlusse, dass es durch Impfung menschlicher Neubildungen nicht gelang, bei Kaninchen typischen Krebs hervorzurufen. In dieser Hinsicht stimmen meine Untersuchungen mit der grossen Mehrzahl der oben referierten Arbeiten überein. Dagegen verdient eine Reihe anatomischer Veränderungen, welche bei der Durchsicht der diesbezüglichen Präparate gefunden wurde, grössere Aufmerksamkeit. Das Schicksal der verimpften Geschwulstpartien war verschieden. In manchen Fällen verhielten sie sich wie typische Fremdkörper, lagen unverändert ihrer nächsten Umgebung an und umwuchsen mit fibrösem Bindegewebe. Als Beispiel hierfür können die Versuche I, IV und IX dienen. Einmal wurden sie bei subkutaner Impfung resorbiert (Versuch VIII); in den Versuchen III und IV schliesslich vergrösserte sich die verimpfte Partie bedeutend, wobei sich zuweilen (Versuch III) beträchtliche Cysten von Orangerösse mit dicker Wand und dickem, halbflüssigem, weissem Inhalt bildeten. In einem Versuche (III) war das Peritoneum mit stecknadelkopf- bis erbsengrossen Knötchen bedeckt. Mikroskopisch zeigte sich, dass die Wand obiger Cysten aus festem Bindegewebe bestand, ziemlich gefässreich und stellenweise mit Leukozyten infiltriert war. Es gelang nicht, irgendwelche Spuren von Krebs hier zu finden. Die stellenweise anzutreffenden drüsenartig angeordneten Aggregate von Epithelzellen müssen mit Rücksicht auf ihren typischen Bau und das konstante Vorkommen von Resten des Lebergewebes in ihrer Nähe als Ueberreste von Gallengängen des Kaninchens betrachtet werden. Die in die Leber verimpften Geschwülste sehen manchmal scheinbar vergrössert aus, wenn man sie in einem früheren Stadium untersucht (Versuch VI und VII). Sie stellen dann kleine Cysten, nicht mit flüssigem, sondern butterähnlichem Inhalt dar, welcher an den Inhalt von Atheromen erinnert. Das mikroskopische Bild wie in Versuch III.

Ein Auftreten ähnlicher Cysten nach intraperitonealer Impfung menschlicher maligner Tumoren bei Tieren erwähnt Geissler. In seinen Versuchen vergrösserten sich die verimpften Stückchen scheinbar und zerflossen später, wobei sich „Abszesse mit milchartigem Inhalt“ bildeten. Diese Erscheinung hängt beim Kaninchen zweifellos von dem Auftreten einer den Kaninchen eigentümlichen kaseösen Entzündung mit nachfolgendem Zerfliessen der entzündlichen Produkte (sekundäre Infiltration) um die Geschwulst herum ab, wobei auch die verimpfte Geschwulst erweicht und zerfliesst.

Die Knötchen im Peritoneum im Versuch III sind zweifellos auch entzündlichen Ursprungs. Auf verschiedenen Schnitten kann man einige

Stadien der Entwicklung des Bindegewebes verfolgen, beginnend mit der Infiltration mit Leukozyten und Plasmazellen bis zu spindelförmigen Zellen, Fibroblasten und ausgebildetem Bindegewebe. In den Versuchen I, IV und IX spielte die verimpfte Geschwulstpartie die Rolle eines Fremdkörpers. Mikroskopisch sah man vollständigen Zerfall der epithelialen Geschwulstpartien, am Rande eine bindegewebige Kapsel mit zahlreichen Riesenzellen, denen man eine resorbierende Rolle, analog dem Auftreten dieser Gebilde bei Fremdkörpern, entzündlichen Tumoren (Tuberkulose, Syphilis) usw. zuschreiben muss. Das die Geschwulst umwachsende Bindegewebe entstammte den intralobulären Räumen der Leber. Reichliche Proliferation des Bindegewebes und das Hineinwachsen von Blutgefäßen verursachte häufig Atrophie und Vernarbung der benachbarten Leberteile. In einigen Versuchen konnte man in den Leberzellen Degeneratio glycogenica beobachten. Parallel zu den erwähnten regressiven Prozessen konnte man eine ausgesprochene Proliferation der Gallengänge beobachten, welche in der Nähe der Impfstelle aus einigen schneckenartig angeordneten Zellenreihen zusammengesetzte adenomartige Gebilde zeigten. An gewissen Stellen lieferte eine solche Proliferation der charakteristischen Zellen der Gallengänge in einem bindegewebigen Stroma Bilder, welche lebhaft an fibröses Carcinom erinnerten.

Diese Erscheinung ist übrigens keineswegs charakteristisch für die Impfung von bösartigen Geschwülsten und sogar überhaupt für Impfungen. Sie lässt sich in der menschlichen Leber bei vielen Erkrankungen beobachten, z. B. bei *Atrophia flava*, *Cirrhosis hepatis*. Bei Kaninchen und Hasen findet man häufig solche Bilder bei *Coccidiosis*. Deshalb muss man diesen Vorgang als ein Symptom entzündlicher Hyperplasie, die mit Krebs nichts gemeinsam hat, betrachten.

Das Kaninchen ist überhaupt für derartige Versuche nicht das entsprechende Objekt. Wenn wir auch den Umstand, dass es auf natürliche Weise nie an bösartigen Neubildungen erkrankt, bei Seite lassen, so erschweren die hyperplastischen Prozesse, zu denen der Organismus des Kaninchens im allgemeinen und das Peritoneum desselben im besonderen sehr disponiert ist, eine richtige Beurteilung pathologischer Prozesse in hohem Grade. Man muss deshalb auch desto mehr kritisch und zurückhaltend die Mitteilungen jener Forscher beurteilen, denen es gelungen sein soll, bösartige Geschwülste gerade auf Kaninchen zu übertragen.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Prof. Przewoski für die Unterstützung bei dieser Arbeit meinen Dank aus.

Literaturverzeichnis.

1. Peyrilhe, Dissertatio de cancro. Paris 1774.
2. Klencke, Häasers Archiv f. d. ges. Med. IV. 1843. Zitiert nach Arch. de méd. Bd. I. p. 435. 1855.
3. Follin und Lebert, Maladies cancéreuses.
4. Billroth, Wiener med. Wochenschr. 1867.
5. Lebert und Wyss, Virchows Archiv. Bd. 40.
6. B. Langenbeck, Schmidts Jahrbücher. 1840. S. 99.
7. Doutrelepont, Virchows Archiv. 1867.
8. Fischl, Fortschritte der Medizin. 1891. No. 1.
9. Klebs, Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 32.
10. Duplay et Cazin, De greffes cancéreuses. Sem. méd. 1892. p. 61.
11. Duplay et Cazin, Contagion et inoculabilité du cancer. Sem. méd. 1893. p. 329—332.
12. Geissler, Die Uebertragbarkeit des Carcinoms. Archiv f. klin. Chirurgie. 1893. S. 655.
13. W. Kopfstein, Ueber Implantation von frischem Krebsgewebe in das Kaninchengehirn. Wiener med. Wochenschr. 1893. S. 1249, 1295.
14. A. Sticker, Zeitschr. f. Krebsforschung. 1904. S. 413.
15. Roux et Metschnikoff, Bull. de l'Acad. de Méd. 67 année. No. 30.
16. Pawlowsky, Virchows Archiv. Bd. 133.
17. Plimmer, Brit. med. Journal. 1890. p. 920.
18. Török und Tomaselli, Monatsschrift für praktische Dermatologie. 1890. S. 149.
19. O. Weber, Chirurgische Erfahrungen.
20. Goujon, Thèse de Paris. 1866.
21. von Bambeke (Vers. Firket), Sem. méd. 1892.
22. Francotte et de Rechter, Inoculabilité du cancer humain à la souris blanche. Bull. de l'Acad. Royale de Méd. 1892. No. 10.
23. Mayet, Sur les effets de l'inoculation aux animaux du cancer humain ou de produits cancéreux. Résultat positif dans un cas. Compt. rend. hebdom. de l'Acad. de Sciences. 1893. No. 23.
24. Lanz, Festschrift f. Kocher. 1891.
25. Jürgens, Verhandl. d. Berliner med. Gesellschaft. 1895. — Verhandl. d. deutschen Gesellschaft f. Chirurgie. 1896 und 1897.
26. Reale, Tentativi d'inoculazioni sperimentale del Sarcoma cutaneo (tipo Kaposi). Napoli 1902.
27. Vischer, Bruns' Beiträge. Bd. 42. S. 617. 1904.
28. Gaylord, Ueber die Bedeutung der Plimmerschen (Bernstjörbringschen) Körperchen und die durch menschliches Material erzeugte Krebswucherung bei Tieren. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. I. S. 93. 1903.
29. Dagonet, Comptes rendus de la Soc. de Biologie. 1903. No. 25.
30. Dagonet et Mauclair, Archiv. de méd. expér. 1904. No. 5.

31. Lewin, Ueber experimentell bei Hunden erzeugte verimpfbare Tumoren nach Uebertragung von menschlichem Krebsmaterial. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 5. 1906.
 32. Sailer, A critical summary of the literature on the inoculability of carcinoma. The American Journal of med. Sciences. 1900. August.
-

Erklärung der Figuren auf Tafel VII.

- Figur 1. Peritoneales Knötchen. Lup. oc. 2. (III. Versuch.)
Figur 2. Peritoneales Knötchen. Zeiss Obj. AA. Oc. 2.
Figur 3. Lebercirrhose nach Krebsimpfung mit hyperplastischen Vorgängen in Gallenwegen. Zeiss Obj. AA. Oc. 2. (III. Versuch.)
Figur 4. Adenomatöse Hypertrophie der Gallenwege nach Krebsimpfung. Zeiss Obj. AA. Oc. 3.
Figur 5. Riesenzelle in der Umgebung der Impfungsstelle. Zeiss Obj. DD. Oc. 3.
-