

Arbeiten aus dem pathologischen Laboratorium der wissenschaftlichen
Abteilung des Instituts für Krebsforschung.

Beiträge zur vergleichenden Onkologie mit Berücksichtigung der Identitätsfrage.

Von

Dr. med. **Otto Teutschlaender,**

Assistent und stellvertretendem Leiter der wissenschaftlichen Abteilung des Instituts für experimentelle
Krebsforschung Heidelberg.

(Hierzu Tafeln XI—XVI und Anlagen: Tabelle II.)

Solange die Krebsforschung bloß auf die Beobachtungen am Menschen angewiesen war, schienen ihr enge und unüberschreitbare Grenzen gezogen. Trotzdem die hervorragendsten Kliniker und Pathologen sich von jeher durch dieses an unbeantworteten Fragen so überreiche Problem angezogen fühlten, konnten daher unsere Kenntnisse seit den grundlegenden morphologischen Arbeiten von Rokitansky's und Virchow's lange Zeit keine wesentliche Bereicherung erfahren.

Um die Schranken der Krebsforschung zu erweitern, war neues Material nötig, welches, der Anwendung neuer Methoden zugänglich, einen Einblick in das Wesen und Werden dieses rätselhaften Krankheitsprozesses und womöglich Rückschlüsse auf den im Zentrum aller Onkologie stehenden Menschenkrebs gestattete.

Solche Aussichten eröffneten die Befunde krebsartiger Gewächse bei Tieren, und die durch sie ermöglichte Einführung der experimentellen Methode in die Geschwulstforschung gegen die Neige des letzten Jahrhunderts. Seither ist die vergleichende Onkologie zu Ansehen gelangt und hat sich die Forschung mit steigendem Interesse dem Studium der Tiertumoren zugewandt.

Nach den wichtigen Aufschlüssen, welche die experimentelle Krebsforschung uns in neuerer Zeit auch in ätiologischer Beziehung gebracht hat, sind heute die Tiergeschwülste nicht mehr bloß als Kuriosa zu betrachten, ja, wir können sagen, daß die vergleichende und experimentelle Krebsforschung sicherlich noch manche wertvolle Erkenntnis zeitigen wird und ihre Bedeutung nicht genug hervorgehoben werden kann; denn: „Der Begriff des biologischen Prozesses im Ganzen, seine Entstehung, kann uns erst vollkommen klar werden, wenn wir ihn nicht nur am Menschen, sondern phylogenetisch bis zu ihm herauf untersuchen“ (Ribbert).

Da ferner vorläufig keine Aussicht besteht, wie von verschiedener Seite bereits vorgeschlagen ist, habituelle Kriminalverbrecher (eventuell auch Idioten) zu Versuchszwecken zu verwenden, sind wir in der Tat auch fernerhin bloß auf die Tiere angewiesen und liegt die Zukunft der Krebsforschung in der vergleichenden Onkologie, deren jüngster Zweig ja die experimentelle Tumorforschung ist. Jede neue Beobachtung von Tiertumoren, besonders kleiner, leicht züchtbarer, zum Laboratoriumsgebrauch geeigneter Tiere eröffnet daher neue Aussichten, den Schleier des Krebsrätsels zu lüften. Dabei fragt es sich aber, ob die Tiergeschwülste überhaupt mit den menschlichen zu identifizieren sind, in erster Linie, ob der blastomatische Prozeß als solcher bei Mensch und Tieren ein einheitlicher ist oder aber wesentliche Unterschiede aufweist.

Die Frage der „Identität von Tier- und Menschenkrebs“ ist von größter Bedeutung, hängt doch von ihrer Beantwortung unser Urteil über den Wert oder die Wertlosigkeit nicht nur des Tierexperimentes, sondern der vergleichenden Onkologie überhaupt für den Menschen ab. Mit der Beantwortung dieser Frage fällt und steht die Bedeutung der modernen Richtung der Krebsforschung. Die Nichtidentität bedeutet die Wertlosigkeit der bisher gewonnenen Resultate und die Hoffnungslosigkeit des experimentellen Weges zur Erforschung des im Brennpunkt der Krebsforschung stehenden Menschenkrebses und damit jeglichen zielbewußten Fortschrittes in der Verhütung und Behandlung dieses trotz schöner Lokal- und Augenblickserfolge auch heute noch meist unheilbaren Leidens.

Zwar ist diese Frage erst vor wenigen Jahren von Wolff, dem ausgezeichneten Kenner der Geschwulstliteratur, besprochen worden. Da ich aber auf Grund eigener Untersuchungen an zahlreichen Tier- und Menschentumoren aller Art und des Studiums auch der neuesten Literatur zu wesentlich anderen Ansichten komme als jener verdienstvolle Autor und sonst die Identitätsfrage zwar in zahlreichen kasuistischen Beiträgen angeschnitten wurde, nicht aber eine gründliche Besprechung mit Rücksicht auf das gesamte Tier- und Menschenmaterial erfahren hat, halte ich eine auf eigene Erfahrung gestützte eingehende Erörterung dieser Frage für angezeigt.

Zunächst und in der Hauptsache wird aber meine Aufgabe darin bestehen, im Gegensatz zu Wolff auf Grund eigener Anschauung eine zusammenfassende Darstellung der vergleichenden Pathologie echter Tiergeschwülste zu geben, um dadurch auch zur Kenntnis des Geschwulstbildungsprozesses und seiner Aetiologie, nicht nur seiner Produkte beizutragen und zwar wollen wir das Studium der Tiergeschwülste mit besonderer Rücksicht auf die Identitätsfrage unternehmen.

Das Tiertumormaterial, welches meinen Untersuchungen zugrunde liegt, soll, soweit es allgemeines Interesse beansprucht, in „Kasuistischen Beiträgen zur vergleichenden Onkologie“ ausführlicher besprochen werden.

Es handelt sich um Hunde-, Katzen-, Pferde-, Esel-, Rinder-, Ziegen-, Schweine-, Elefanten-, Meerschweinchen-, Ratten-, Mäuse- und Feldmäuse-, Hühner-, Tauben-, Gänse-, Forellen- und Barbengeschwülste. Hier möchte ich bloß in großen Zügen vom Standpunkt der allgemeinen, vergleichenden und Menschenpathologie aus über meine an diesen Säugetier-, Vögel- und Kaltblüterblastomen gewonnenen und durch eingehendes Literaturstudium ergänzten Erfahrungen und Ansichten berichten.

Einteilung.

A. Vergleichende Pathologie der Tiergeschwülste.

I. Allgemeiner Teil.

a) Morphologie und Biologie.

b) Statistik und Aetiologie.

II. Spezieller Teil. (Die besonders charakterisierten Tiergeschwülste.)

B. Die Identitätsfrage.

C. Ergebnisse aus A und B.

A. Vergleichende Pathologie der Geschwülste.

I. Allgemeiner Teil.

Die noch vor 100 Jahren ausgesprochene Ansicht, daß die Tiere überhaupt nicht an Krebs erkranken (l. c.), darf heute als gründlich widerlegt gelten. Vergleichend-pathologische Nachforschungen haben gelehrt, daß blastomatöse Wucherungen im Tierreiche sehr verbreitet sind, ja daß gewisse Tierarten sogar häufiger als der Mensch an Geschwülsten leiden.

Von den **Wirbeltieren** sind nicht nur alle Klassen, sondern auch die meisten Ordnungen — wenigstens der uns ganz besonders interessierenden Warmblüter — in der Kasuistik der Tiergeschwülste vertreten.

Bei Fischen (l. c.), Amphibien (l. c.), Reptilien (l. c.), mehren sich die Beispiele wahrer Geschwulstbildungen, wenngleich einwandfreie Beobachtungen bei Kaltblütern (l. c.) noch nicht so zahlreich sind, wie bei Vögeln und Säugetieren. Nur über echte Blastome bei **Invertebraten** (l. c.) liegen keine eindeutigen Befunde vor.

Die Tabelle I (S. 312 ff.) gibt die einzelnen Tierarten und deren Tumoren wieder. Es geht daraus hervor, daß fast alle beim Menschen häufiger beobachteten Tumorarten auch bei anderen Vertebraten beschrieben sind. Wenn einige seltenere Geschwulsttypen davon eine Ausnahme machen, so findet sich ein Ersatz darin, daß es außer diesen „gewöhnlichen Tumoren“ auch Tierblastome gibt, deren Gegenstück bisher noch nicht bekannt ist und die wir als „arteigene“ bezeichnen wollen, ferner

solche, deren Identität mit menschlichen Geschwulstbildungen von einigen Forschern ebenso lebhaft bestritten, wie von anderen verteidigt wird.

a) Morphologie und Biologie der Tiergeschwülste.

Wie beim Menschen treten auch beim Tier die Tumoren in der Einzahl auf; doch kommt es garnicht so selten vor, daß sie in mehreren Exemplaren in einem Organe oder Gewebe oder Organsystem gefunden werden, ohne daß eine metastatische Multiplizität nahe läge — **primäre Multiplizität**. Besonders gilt das für Fibrome (Beispiele: Fibrome der Abdominalhöhle beim Huhn, Mammafibrome beim Hund), Myome (Beispiele: Multiple Uterusmyome eines indischen Elefantenweibchens), Papillome (der Eidechsenhaut) und Adenome (z. B. der Hautdrüsen bei *Rana esculenta*).

Primäre Multiplizität bösartiger Geschwülste beobachtete ich wiederholt bei dem Mittelfußkankroid des Huhnes; 4mal in unseren 19 Fällen waren beide Beine erkrankt. Auch von unseren 163 Jentsentumorfällen der Maus waren 29 multipel (198 Blastome) und zwar fanden sich 24mal 2, 4mal 3 und 1mal 4 solcher Geschwülste neben einander. Ähnliches beobachteten Apolant (276 Primärtumoren bei 221 Spontanumormäusen) und Murray (142 Primärtumoren bei 119 Mäusen). In Prozenten ausgedrückt fand Apolant 12, Murray 15 und ich 17 pCt. primäre Multiplizität bei den Mäusekarzinomen.

Seltener beobachtet man bei demselben Tier Geschwülste verschiedener Art; doch fand ich: bei der Maus: ein Uterusmyom neben Sarkom der Wirbelsäule, ein Papillom der Haut neben Cystadenoma papilliferum der Mamma und ein Ovarialcystadenom neben Mammakarzinom; beim Huhn: ein Sarkom der Subkutis neben einer Leberzyste (S. 301), ein Fibrom des Eileiters neben adenomatösem Karzinom der Bauchhöhle; bei der Taube ausgedehnte Sarkomatose der Haut (S. 366), der Muskulatur und der Lungen neben multiplen adenopapillomatösen Wucherungen des Magens (S. 381). Aus der Literatur sei hier bloß Betke's (l. c.) Beobachtung multipler Uterusmyome neben Adenokarzinom des Gebärmutterhalses bei einem Rhinoceros erwähnt.

Noch seltener sind multiple bösartige Geschwülste verschiedener Art.

Die hervorstechendste Eigenschaft der Geschwulst ist das vermehrte **Volumen**, die Schwellung. Sie ist zugleich auch die schwankendste. Die Größe, welche die Tumoren bei Tieren erreichen können, variiert in der Tat fast ebenso wie die Größe der Wirbeltiere selbst. Bei den großen Säugetieren können sie einen gewaltigen Umfang annehmen und viele Kilogramm schwer werden.

Stent (l. c.) fand bei einer Stute ein 71 Pfund schweres Ovarialsarkom, Handschuch (l. c.) bei einer 13jährigen Kuh ein Sarkom der rechten Niere von

70 cm Länge zu 15 cm Breite und 75 Pfund Gewicht; doch diese gewaltigen Neubildungen sind noch verhältnismäßig klein gegen das von Küster (l.c.) beobachtete, nicht weniger als 120 Pfund wiegende Lipom einer 12jährigen Stute, das wegen Verknöcherung mit der Axt durchgehackt werden mußte und wohl den größten bisher beobachteten Tumor darstellt.

Im allgemeinen kann wohl gesagt werden, daß die Tumoren größerer Tierarten ein (absolut gemessen) größeres, diejenigen kleinerer Tierarten ein geringeres Volumen erreichen.

Unser größter Mäusespontantumor maß 4,7 : 3,7 cm, der größte Impftumor der Maus 5 : 3 : 3,3 cm. Von der Ratte erwähnt Lübarsch (l.c.), daß deren Mammafibrome bis mannsfaustgroß werden. Die größten soliden Tumoren, die mir beim Menschen begegneten, sind dagegen: Ein 6,42 Kilo schweres angiomatöses Mammasarkom, das 7500 ccm Wasser verdrängte und in 2 Monaten entstanden war und ein Myxochondroosteosarkom des linken Oberschenkels eines 18jähr., 169 cm großen und 59,6 kg wiegenden Soldaten, welches ins Becken eingebrochen war und in 10 Monaten bei einem Längsdurchmesser von 50 cm und einem Querumfang von 90 cm ein Gewicht von 18,7 kg erreicht hatte.

Indessen wäre es irrig, daraus zu schließen, daß das Volumenmaximum, bis zu welchem Geschwulstbildungen heranwachsen können, in einem proportionalen Verhältnis zur Körpergröße der Tiere stehe. Im Gegenteil kann es als Regel gelten, daß, wenigstens wo das Wachstum nicht durch topographische Verhältnisse sehr beschränkt ist, die Geschwülste kleinerer Tiere im Verhältnis zur Größe des Trägers und des betroffenen Organes (z. B. Mamma der Maus) größer werden als solche größerer Tiere. Dies zeigen auch die soeben angeführten Beispiele.

So ist der 5 : 3 : 3,3 cm messende fast hühnereigroße Impftumor der Maus fast so groß wie das Tier selbst, welches von der Nasenspitze bis zur Schwanzbasis bloß 6 cm lang und weniger breit und dick ist als die Afterbildung und daher geradezu als Anhängsel derselben imponiert. Diese Geschwulst ist verhältnismäßig größer als das Sarkom unseres Soldaten und selbst das 120 Pfund schwere Riesenlipom des Pferdes, welches (bei einem durchschnittlichen Pferdengewicht von 7—8 Zentnern) ja bloß etwa ein Sechstel des Körpergewichts, — etwa so viel wie ein neugeborenes Füllen — wog. Dabei ist allerdings zu bemerken, daß Impftumoren sich mit Spontangeschwülsten nicht ohne weiteres vergleichen lassen, besonders nicht in bezug auf ihre Wachstumsenergie.

Bedenkt man aber, daß Spontangeschwülste von Walnuß- d. h. über 2 mal Kopfgröße bei Mäusen gar nicht selten sind, wogegen entsprechende Tumormassen bei Menschen und größeren Vertebraten doch relativ selten zur Beobachtung kommen, so wird die Disproportion zwischen maximaler Größe von Tumor und Tierart erst recht deutlich. Sie findet eine einfache Erklärung darin, daß von einer gewissen absoluten (und ebenso von einer gewissen relativen) Größe des Tumors an schon die rein mechanische Behinderung des Trägers dessen Existenz unmöglich macht, dies aber bei

kleineren Tieren relativ später der Fall sein wird, wohl aber auch darin, daß, wie die normalen Körperzellen, auch die Tumorelemente nicht immer in einem direkt proportionalen Verhältnis zur Größe des Körpers stehen, sondern bei größeren Vertebraten im allgemeinen nicht entsprechend größer zu sein pflegen als bei kleinen; ja bei letzteren nicht selten sogar absolut größer sind (wobei es allerdings auch gegenteilige Ausnahmen gibt).

Als Beispiel möge der Vergleich zweier Uterusmyome dienen, von welchen das eine (Abb. 2) von einer Maus, das andere (Abb. 3) von einem indischen Elefantenweibchen stammt. Aus unseren bei gleicher Vergrößerung aufgenommenen Mikrophotogrammen ist ersichtlich, daß die glatten Muskelspindeln sowohl des normalen Uterus wie der Neubildung bei dem Riesensäugetier um ein Vielfaches kleiner sind als diejenigen der kleinen Maus, während Form und Anordnung der Elementen in den Geschwülsten beider mit den Befunden beim Leio-myoma uteri des Menschen übereinstimmen.

Wo, wie z. B. in der Mamma bei Ratte und Maus, die normalen Elemente ungefähr die gleiche Größe haben oder kleiner sind als bei den größeren Vergleichstieren und beim Menschen, tritt bei den kleinen Vertebraten eben in der relativen Größe ihrer Blastome, die in Widerspruch zu dem körperproportionalen (durch altruistische Beziehungen geregelten) Normalwachstum der Gewebe stehende Exzessivität, Autonomie und Unbegrenztheit des blastomatösen Wachstums erst recht deutlich hervor. Daß bei ihrer hohen Wachstumsenergie bösartige Geschwülste kleiner Tiere theoretisch — wenn ein solches Volumen mit der Existenz des Trägers und der Ernährung der Geschwulst vereinbar wäre! — ebenso groß werden könnten wie die großer, dafür sprechen die Berechnungen Ehrlich's, nach welchen bei jedesmaliger Weiterimpfung auf 10 Mäuse während 6 Jahrenauss einem Mäusetumor in 60 Generationen (die Impfgeschwülste zusammengerechnet) ein Geschwulstkubus erzielbar wäre von 1000 Billionen Kilometer Kantenlänge!; d. h. von einer Strecke, welche zu durchlaufen ein Lichtstrahl nicht weniger als 105 Jahre, also mehr als 3 Menschenalter brauchen würde.

Was dies bedeutet, die ungeheure Proliferationskraft, wird uns aber erst recht klar, wenn wir bedenken, daß auch bei den Tiergeschwülsten das Wachstum ursprünglich nur von einer oder wenigen Zellen ausgeht. Dieses „Wachstum aus sich heraus“ (Ribbert) — das wesentlichste Unterscheidungsmerkmal gegenüber den Infektionsgeschwülsten — ist zwar auch in den heterologen und heterotopen Spontantumoren sowie in Metastasen zu erkennen, wird aber durch die Impfexperimente am schönsten demonstriert.

Es würde zu weit führen, auf alle beim Tiere beschriebenen **Tumortypen** einzugehen. Unsere Tabelle (S. 312 ff.) registriert: Fibrome, Lipome,

Chondrome, Chordome, Osteome, Odontome, Leio- und Rhabdomyome, Lymphome, Myelozytome, Häm- und Lymphangiome, Nervenfibrome (Neurinome), Adenofibrome, Papillome, Adenome, Cystadenome, Adamantinome, Rund-Spindel-Riesenzellensarkome, Lymphosarkome, Endotheliome, Psammome, Melanome, Plattenepithel- und Zylinderzellenkrebse, Kankroide, adenomatöse und Gallertkarzinome, anaplastische und heteroplastische Karzinome (Adenokankroide), Dermoide, Mischgeschwülste und Teratome; also nicht nur die meisten Geschwulstgruppen, sondern auch fast alle Unterarten der auch beim Menschen häufiger vorkommenden Neubildungen. Wir können also sagen, daß, wie beim Menschen, so auch bei den Tieren zum mindesten jede Gewebsart bereits als Ausgangspunkt von echten Blastomen befunden worden ist.

Trotz der großen Uebereinstimmung der histologischen Verhältnisse beim Mensch und Tier gibt es aber auch Tiergeschwülste, deren Einreihung in das onkologische System der menschlichen Pathologie nicht möglich ist, da sie wegen der Eigenartigkeit ihres Baues mit keinem bestimmten Blastomtyp des Menschen zu identifizieren sind — „**eigenartige und art-eigene Geschwülste**“ (S. 382 u. Abb. 37—40).

Wie weitgehend dagegen die Aehnlichkeit des **histologischen Verhaltens** der oben aufgezählten „**gewöhnlichen**“ Tumoren bei Mensch und Tier ist, eingehender zu erörtern, hätte wenig Sinn; ich begnüge mich diesbezüglich auf die Schilderung des Mittelfußkankroids des Huhnes (S. 352ff.) und auf die Tafelabbildungen 1—10, 12, 22—27 hinzuweisen. Es wurden dabei besonders Hühnerblastome berücksichtigt, da bei diesen phylogenetisch dem Mensch nicht näher verwandten Geschöpfen die Uebereinstimmung ihrer Neubildungen mit den entsprechenden menschlichen a priori nicht so wahrscheinlich ist wie bei Säugetieren. Es ist hier noch zu bemerken, daß diese Beispiele nicht etwa sorgfältig und mühsam ausgewählt werden mußten, sondern ganz gewöhnliche Bilder darstellen, sich uns also von selbst anboten.

Von ausgereiften Blastomen ist ein Fibrom der Mamma einer Ratte vom Typus des perikanalikulären Fibroblastoms (Abb. 5), sowie Uterusmyome der Maus bzw. des Elefanten (Abb. 1—3), wie beim Menschen Leiomyome aber weniger desmoplastisch, wiedergegeben. Der Uterus des Elefanten enthielt in seiner Wandung etwa 50 solcher Knoten, aber Metastasen fanden sich in diesem Fall ebenso wenig wie bei anderen Geschwülsten mit vollendeter Gewebsreife. Die auffallende Größe der Muskelspindeln bei dem Mäusetumor ist bereits hervorgehoben worden.

Von unreifen Neoplasmen bindegewebiger Abkunft ist ein Rundzellensarkom des Ovariums vom Huhn (Abb. 10), ein hauptsäch-

lich aus spindelligen Elementen bestehendes („Rous“)-Sarkom des Huhnes (Abb. 11), ein polymorphzelliges (Endothel [?])-Sarkom einer Feldmaus, das sich auf der linken Halsseite entwickelt hatte (Abb. 4), und Lymphosarkome des Huhns (Abb. 6) und der Maus (Abb. 7 u. 8) dargestellt.

Das infiltrierende Wachstum dieser Tumoren demonstrieren Abb. 6, ein Lymphosarkom, das das Darmlumen eines Huhnes durch zirkuläre Durchwucherung der Wandung muffartig umgibt, ein auch von menschlichen Sektionen her bekanntes Bild, wie auch Abb. 7, welche die Infiltration einer Mäuselunge und -trachea durch ein mediastinales Lymphosarkom zeigt. Metastasen veranschaulichen die Abb. 9 in den Lungen und im Eierstock und 11 in der Leber von Hühnern; letztere läßt die Beziehung des Sekundärtumors zu Gefäßen noch deutlich erkennen. Die Generalisation des Lymphosarkoms im Lymphknotensystem ist in Abb. 6 dargestellt.

Die Mehrzahl der Abbildungen bezieht sich aber auf Epithelkrebse. Das Gallengangskarzinom des Huhnes (Abb. 12) zeigt deutlich den tubulösen Bau des Ursprungsorganes und könnte mit einem menschlichen Tumor dieser Art verwechselt werden, wenn nicht rote Blutkörperchen da wären. Ebenso das Plattenepithelkarzinom der äußeren Haut (Mittelfußkankroid) des Huhnes, dessen ausgesprochene Neigung zur Hornbildung gelegentlich erst nach einem Anfangsstadium einfacher Basalzellenwucherung zur Geltung kommt (Abb. 22 u. 23). Das destruierende Wachstum im Knochen bei Mittelfußkrebs illustrieren die Abb. 18—21 u. 26.

Die histologischen Unterschiede, soweit solche überhaupt nachweisbar, betreffen in den gewöhnlichen Tumoren bloß nebensächliche oder sekundäre Momente. Natürlich muß bei den Vergleichen der Eigenart des Ausgangsgewebes und des Wirtsorganismus auch Rechnung getragen werden. Soweit diese aber nur unwesentliche, z. B. Größenunterschiede der Elemente sind, machen sie bei der Klassifizierung im allgemeinen keine Schwierigkeiten, verdienen also auch keine weitere Berücksichtigung.

Auch **makroskopisch** gleichen sich die entsprechenden Blastome. Form, Farbe und Konsistenz der Tierneoplasmen sind, da die normalen histologischen Verhältnisse der Wirbeltiere nur wenige und im allgemeinen unwesentliche Unterschiede aufweisen — wenigstens bei den in diesem Abschnitte besonders berücksichtigten „gewöhnlichen Geschwülsten“ der Warmblüter — im allgemeinen dieselben wie bei den entsprechenden Geschwülsten des Menschen. Dies gilt sowohl für die Primärtumoren wie für die Metastasen. Speziell erwähnen möchte ich bei dieser Gelegenheit nur, daß z. B. sekundäre Leberkarzinome auch beim Huhn die charakteristische Nabelbildung zeigen können.

Als charakteristische Besonderheit findet sich dagegen frühzeitige Dellenbildung an der Oberfläche der Haarfollikel-

geschwulst der Maus (S. 382), welche bloß wegen dieser rein äußerlichen, wegen der bald eintretenden Ulzeration übrigens auch vorübergehenden Ähnlichkeit mit dem *Molluscum contagiosum* von Borrel als „tumeur molluscoide“ bezeichnet wurde.

Eine Eigentümlichkeit mancher Eierstocksgeschwülste des Huhnes ist die Stielbildung, welche, durch die hohe Lage und die Stromaarmut des Organs begünstigt, durch das Gewicht des Tumors hervorgerufen wird und ihr Gegenstück in den subserösen pendelnden Geschwülsten des Darms beim Menschen haben. Es entstehen dabei nur an einem dünnen aus Gefäßen und Serosa bestehenden Fäden hängende Knollen. Ich beobachtete dies besonders bei Sarkomen (Abb. 9). Es ist sehr wahrscheinlich, daß solche Gebilde auch frei werden und sich an anderer Stelle in der Bauchhöhle festsetzen können. Ob die Fibrome der Bauchhöhle des Huhnes, wie Ehrenreich und Michaelis annehmen, auf das Freiwerden sogen. Dottergeschwülste zurückgeführt werden müssen, d. h. ob die an einer beliebigen Stelle sich festsetzenden Dotterzysten durch eine Art fibroplastischen Reiz zu Fibrombildung führen können oder ob es sich hierbei nicht vielmehr um aus dem Ovarium frei gewordene genuine Fibrombildung handelt, konnte ich nicht entscheiden. Tatsache ist, daß Dotterzysten ebenfalls sehr häufig gestielt sind und subseröse Fibrome der Bauchhöhle nicht selten multipel auftreten; doch fand sich in meinen Fällen nicht beides zusammen.

Besonders bei den Säugetieren finden sich ulzerierte Tumoren an der Körperoberfläche viel häufiger als beim Menschen und zwar nicht nur bösartige, sondern auch gutartige (Fibroadenom der Ratte). Der Grund hierfür ist wohl weniger in ungünstigen biologischen Verhältnissen oder in der Eigenartigkeit der Tiertumoren zu suchen als in der horizontalen Haltung der Säugetiere, welche z. B. bei den auf der Bauchseite liegenden Tumoren das Durchscheuern der Haut auf dem Boden begünstigt, sowie in der Unleidigkeit der Tiere gegen die sie störenden Auswüchse, welche, sei es vom Träger selbst, sei es von seinen Käfiggenossen, durch Kratzen und Beißen leicht sekundär infiziert werden.

Ist einmal die Haut defekt, so fressen die Tiere sich das Tumorgewebe heraus. Es handelt sich dabei wohl kaum um ein im Selbsterhaltungstrieb des Tieres begründetes instinktives oder überlegtes zweckmäßiges Tun, etwa im Sinne einer Selbstoperation; sondern — da dies nicht vor der Ulzeration vorkommt und vorzüglich bei fleischfressenden und Nagetieren (Hunde, Ratten, Mäuse) beobachtet wird — um eine Erscheinung, die als ein physiologischer Beweis für die Nervenlosigkeit des Geschwulstgewebes gelten darf, im übrigen aber — so widernatürlich die Verzehrung eigenen Körpermateriale erscheinen mag — dadurch zustande kommt, daß die Tiere, welche ja ihre Wunden stets zu belecken pflegen, das nervenlose Schmarotzergewebe schließlich als willkommene Nahrung verzehren.

Die Geschwülste erscheinen eben, wie auch daraus wieder hervorgeht, recht eigentlich als Schmarotzer, die im Wirtsorganismus eine bald mehr angio-, bald mehr fibroplastische — nicht aber eine neuroplastische — Reaktion (Stroma) auslösen.

Für das Mittelfußkankroid des Huhnes geradezu typisch ist die oft ganz riesige Cornu cutaneum-Bildung über dem Blastom (Abb. 18 u. 20).

Bezüglich der Schimmelmelanome ist der gegenüber den gleichnamigen Tumoren anderer Säugetiere und des Menschen oft ungeheure Pigmentreichtum zu nennen. Ohne Bleichung des Farbstoffes, welcher übrigens mikrochemisch das gleiche Verhalten zeigt wie menschliches Melanin, ist eine feinere mikroskopische Schnittuntersuchung in solchen Fällen kaum möglich.

Um Wiederholungen zu vermeiden, sollen die Unterschiede in der **Häufigkeit und Lokalisation** im Abschnitt über die Aetiologie, für welche sie besonders interessant sind, besprochen werden. (Siehe auch Tabelle II, Anlage A u. B)

Die **Beziehungen der Geschwülste zum Organismus** beschränken sich bei den gutartigen Tumoren auch beim Tier bloß auf das vom Wirte gelieferte Stroma und auf etwaige Verdrängungs- resp. Raumbeschränkungserscheinungen, bei den bösartigen tritt das Tumorgewebe zu anderen Geweben aggressiv in direkte Beziehung (infiltratives resp. destruktives Wachstum, s. S. 292)

Zwischen den entsprechenden Tier- und Menschengeschwülsten können aber merkliche Unterschiede im Grade ihrer Bösartigkeit bestehen.

So sind z. B. die Melanome der Schimmelpferde und die gewöhnlichen Mäusekarzinome im Gegensatz zu den Chromatophoromen und Brustkrebsen des Menschen relativ benign, während die von uns beobachteten Mittelfußkankroide des Haushuhnes sich durch ihre außerordentliche Bösartigkeit vor den verhornenden Plattenepithelkarzinomen der menschlichen Haut auszeichnen:

Ist es demnach schon bei den Warmblütern nicht immer leicht einen gutartigen Tumor von einem bösartigen zu unterscheiden, so gilt dies, worauf besonders Marianne Plehn (l. c.) aufmerksam macht, noch viel mehr für die Blastome der Kaltblüter, bei welchen auch die reifen Geschwulstformen (Myom, Lipofibrom) oft unscharfe Begrenzung und infiltrierendes Wachstum zeigen und umgekehrt **Metastasenbildung** bei den bösartigen Neoplasmen — wohl wegen des Mangels der Lymphdrüsen, welche die verschleppten Zellen abfangen [Wolff (l. c.)] — viel seltener ist als bei den Warmblütern. Indessen geht Pentimalli (l. c.) doch zu weit, wenn er den Kaltblütergeschwülsten infiltrierendes Wachstum abspricht; beobachteten doch Gaylord und Marsh (l. c.) beim Schilddrüsenkrebs bei Fischen, besonders Salmoniden wirkliche Infiltration des Knochens, des Knorpels, der Gefäßwand, des Muskels und der Haut. Auch Metastasen

sind in einigen dieser Fälle angegeben worden; einmal saß der zweite Schilddrüsenkrebs an der Spitze des Kiefers (!), ein anderes Mal in der Darmwandung am unteren Ende des Enddarms (!). Sarkommetastasen bei Fischen sind ebenfalls in 4 Fällen beschrieben. Bei Amphibien ist bisher nur einmal über Metastasenbildung berichtet worden und zwar von Pick und Poll (S. 318) bei einem Riesensalamander mit primärem Krebs des Hodens; als Metastase wird ein gleichartiger Tumor des zweiten Hodens angegeben. Endlich liegt auch aus der kleinen Kasuistik der Reptiliengeschwülste eine Beschreibung eines Carcinoma medullare ovarii bei einer Riesenschlange (S. 318) mit Metastasenbildung vor.

Auch bei den Vögeln spielt, wie ich mich überzeugen konnte, die Metastasenbildung auf dem Lymphweg eine viel geringere Rolle als bei den Säugern, bei welchen der lymphatische Apparat entschieden höher entwickelt ist. Ellermann und Bang leugnen die Existenz von Lymphdrüsen beim Huhn ganz; dementsprechend vermißte ich bei den Mittelfußkankroiden des Huhnes stets regionäre Metastasen in der Leisten-egend, selbst wenn schon Sekundärknoten in inneren Organen (Leber, Lunge, Herz, Milz u. a.) wohl hämatogen entstanden waren. Eigentümlich ist beim Huhn, daß bei Lungenmetastasen die ersten und größten Herde in der Nähe des Hilus zu liegen pflegen (eigene Beobachtung, Path. Ges. 1914). Eine sehr häufige Form der Metastasierung bösartiger Abdominaltumoren ist besonders bei Vögeln die Dissemination in der Bauchhöhle.

Bei Säugetieren sind die Beziehungen zwischen Körpergeweben und bösartigen Geschwülsten im allgemeinen dieselben wie bei Homo sapiens.

Der experimentellen Metastasenbildung von Spontanumoren durch Transplantation, welche eine ganz besondere Bedeutung für die biologische Erforschung der Geschwülste erlangt hat, soll ein eigener Abschnitt gewidmet werden (s. S. 303).

Als Spontanimpfmetastasen („greffe spontanée“) fassen Petit und Germain die von ihnen an der Innenfläche des linken Oberschenkels einer alten Hündin beobachteten kleinen, z. T. ulzerierten Hautkrebsknoten an der Berührungsstelle mit einem ausgedehnten Krebsgeschwür der linken Leistenmilchdrüse auf. Wenn auch andere Möglichkeiten bestehen („Reizkarzinom durch Kontakt“ [Petersen, Borrmann], angiogene Metastase), so scheint es mir doch denkbar, daß es auch „Abklatschkarzinome“ gibt und daß dieser Fall ebenso wie ein von mir beim Menschen beobachteter (kleines Plattenepithelkarzinom der rechten Seite der Uvula an der Stelle, wo diese mit einem geschwürig zerfallenen gleichartigen Tumor der rechten Gaumenseite in Kontakt war), der spontanen Ansiedelung von aus dem älteren Herde freigewordenen lebenden Parenchymzellen auf der infolge der andauernden Berührung mit der Geschwürsjauche defekten Oberfläche seine Entstehung verdankt. Das Freiwerden lebender Krebszellen (besonders aus durch Zerfall aufge-lockerten Karzinomen) kann durch den recht häufigen Befund von solchen mit

woherhaltenem Kern im Aszites bei Peritonealkarzinose und die nach Punktionen beim Menschen nicht seltenen Impfmastasen im Stichkanal als bewiesen gelten. Auch Hébrant und Antoine nehmen für die bei Analdrüsenkarzinomen des Hundes bisweilen an der Unterseite der Schwanzwurzel entstehenden Knoten, welche den charakteristischen Bau der Analgeschwulst aufweisen, Implantation von Krebszellen an.

Von klinischen Begleiterscheinungen bösartiger Geschwülste sei hier nur erwähnt, daß entzündliche Erscheinungen, seien es präkanzeröse, seien es sekundäre, außerordentlich häufig sind, ferner, daß es bei Abdominalgeschwülsten wie beim Menschen zu serösen oder hämorrhagischen Ergüssen kommt, welche wie das charakteristische Bild des „Wasserbauches“ beim Huhn erst die Aufmerksamkeit auf das Tier lenkt und dadurch die für die experimentelle Verwertung des Falles besonders notwendige möglichst frühzeitige Stellung der klinischen Diagnose ermöglicht. — Von Interesse ist auch die zuerst von Lubarsch beobachtete Amyloidose bei Karzinommäusen, die ich selbst in der Leber von Tumormäusen wiederholt konstatiert habe.

Ausgesprochene Kachexie ist bei Tieren nicht sehr häufig; kommt aber auch hier nach Gaylord und Marsh selbst bei Fischen vor.

Trotz der erwähnten Unterschiede können wir auch beim Tiere im allgemeinen aus dem histologischen Bild den biologisch-klinischen Charakter einer Geschwulst erkennen: die ausgereiften Tumoren sind häufiger gutartig als die unreifen, anaplastischen (vgl. S. 292). Eine absolute Uebereinstimmung des klinischen und des histologischen Begriffes der Gut- oder Bösartigkeit besteht aber ebensowenig beim Tiere wie beim Menschen (vgl. S. 298).

Unbehandelt pflegen auch beim Tier die bösartigen Blastome direkt oder indirekt den Tod des Trägers herbeizuführen. Bei größerer Ausdehnung und wenn das parasitierende Gewebe nicht mehr lokal beschränkt ist, werden, wie beim Menschen, Rezidive nach Exstirpation und Bestrahlung häufig genug beobachtet und die medikamentöse Behandlung ist auch hier im allgemeinen erfolglos. Es gibt aber bösartige Neubildungen, welche hierin eine Sonderstellung einnehmen, so das Mammarkarzinom der Maus und angeblich der Schilddrüsenkrebs der Salmoniden. Letzterer bildet sich auch spontan zurück, ein bei den Spontanumoren im Gegensatz zu den Impfgeschwülsten der Maus immerhin seltenes (1 pM. [Haaland]), übrigens auch beim Menschen (Fälle von Spontanheilung von Chorionepitheliomen und anderen Karzinomen) konstatiertes Ereignis. Bei beiden, besonders auch beim Menschen, nicht allzu rar sind partielle Heilungen. Als Beispiel sei hier nur mein Fall von Hypophysengangsgliom erwähnt (V. A. Bd. 218, S. 230, 1914).

Das Dauerwachstum bleibt trotzdem vorerst noch eine der charakteristischen Eigenschaften auch der Tiergeschwülste, wenn auch von L. Loeb hyperplastische Wucherungen der Corpora lutea des Meerschweinchen-

ovarium, welche sich nach einem bestimmten Entwicklungszyklus regelmäßig zurückbilden, als „chorionepitheliomähnliche Tumoren“ beschrieben sind und der Begriff der „transitorischen“ Blastome aufgestellt worden ist.

Durch ihre Ausdehnung und Häufigkeit sind **Degenerationserscheinungen**, sonst dieselben wie beim Menschen, für manche Tiertumoren gewissermaßen typisch.

In den besonders schnell wachsenden Impfgeschwülsten, mit Vorliebe in den sog. Jentsentumoren der Maus tritt (bei Subkutanimpfung) Nekrose so regelmäßig und in solchem Maße auf, daß der Erfahrene einen transplantierten im allgemeinen von dem mehr zu Blutungen neigenden Spontantumor („hämorrhagisch-zystische Mammakarzinome“) des Tieres wohl zu unterscheiden vermag, eine für die Bewertung eines Falles sehr wichtige Tatsache. Die Verkäsung tritt meist mit Verfettung in den von den Gefäßen entfernten Parenchymzellen auf, während die besser ernährten in Form perivaskulärer Zellmäntel erhalten sind, so daß bei der Stromaarmut der Mäusegeschwulst peritheliomähnliche Bilder entstehen.

In Geflügelgeschwülsten finden sich recht häufig mit einem Kranz von Riesenzellen umgebene Nekrosen. Ich habe solche, Tuberkel vortäuschende Befunde (keine säurefesten Stäbchen!) in Karzinomen und Sarkomen — auch Rous'schen Impfsarkomen — erhoben. Es handelt sich offenbar um Sekundärveränderungen, „Pseudotuberkel“ im Sinne einer Sekundärinfektion oder aber um Anhäufungen nekrophager Riesenzellen um Zerfallsprodukte (etwa wie um Kanroidperlen). Die von Wernicke in einem solchen Fall offengelassene Frage „Sarkom oder infektiöses Granulom“ braucht also im allgemeinen daraufhin nicht zu diskutiert werden.

Wie in den fertigen Blastomen eine weitgehende Ähnlichkeit des histologischen Bildes entsprechender Geschwulstformen bei Tier und Mensch festgestellt werden konnte, so sehen wir auch in den Frühstadien ihrer **Histogenese** ähnliche Bilder. Aufhellung, Auflockerung, Verdickung und Tiefenwachstum des Plattenepithels, Auflockerung, hie und da auch mehr oder weniger ausgesprochenen Zellreichtum des Bindegewebes bei oberflächlicher Hyperkeratose, welche Ribbert in seinen „beginnenden Hautkarzinomen“ des Menschen abbildet (Das Karzinom, Fig. 107 und 114) fand ich wiederholt bei der oft mit Kankroidbildung verbundenen „Kalkbein“-krankheit des Mittelfußes bei Hühnern (Abb. 14) und ebenso bei Spiropterainfektion des Vormagens einer Fibiger-versuchsratte; in diesem Fall hatte ein Epithelzapfen bereits die Muscularis mucosae durchbrochen (Abb. 14). Welche Bedeutung den einzelnen Veränderungen zukommt, soll hier nicht erörtert werden; erwähnt sei nur, daß auch nach meinen Tierbefunden das Bindegewebe eine passive sekundäre Rolle zu spielen scheint.

Daß das Kankroid ein dem „nicht verhornenden“ (Lubarsch), nach Ribbert „adenogenen“ Hautkrebs ähnliches nicht verhorntes Jugendstadium haben kann, zeigte mir ein junges Mittelfußkankroid vom Huhn (Abb. 22). Da die Hühnerhaut (mit Ausnahme der Bürzel- und Ohrdrüsen) bekanntlich drüsenlos ist, geht daraus hervor, daß die Bezeichnung „adenogenes Hautkarzinom“, welche nicht für die Histogenese aller „hornfreien Hautkrebs“ zutreffend ist, nicht mit der letztgenannten, weniger präjudizierenden identifiziert werden sollte, mit anderen Worten, die drüsige Abkunft ist für jedes als „adenogen“ bezeichnete hornfreie Karzinom zunächst wahrscheinlich zu machen. Die mitgeteilte Tatsache ist nur ein Beweis dafür, daß jedes Plattenepithelkarzinom als Basalzellenkrebs beginnen muß; es ist aber biologisch wichtig, daß neben frühausreifenden, a priori verhornenden Epitheliomen und den nicht verhornenden „Basaliomen“ (Krompecher)-Kankroide vorkommen, welche erst nach einem Retezellenkrebsstadium von längerer Dauer — in dem Fall von Mittelfußkankroid des Huhnes, in dem ich dies konstatierte, von mehreren Wochen — zu Kankroiden ausreifen (Abb. 23). Diesem beim Tier direkt verfolgten Prozeß, welchem die beim Menschen bekannten Basalzellenkrebs mit geringer Hornbildung entsprechen, lassen sich andere Gewebsumwandlungen, welche z. T. erst in neuerer Zeit die Aufmerksamkeit der Pathologen auf sich gezogen haben, an die Seite stellen (s. unten).

Dieses Ausreifen des Geschwulstparenchyms, dessen verschiedene Vollkommenheit in einer mehr oder weniger getreuen Kopierung der Eigentümlichkeiten des Ursprungsgewebes zum Ausdruck kommt und im allgemeinen die Diagnose erleichtert, kann z. B. in der Schilddrüse bei Krebs der Erkennung des bösartigen Charakters des Gewebes Schwierigkeiten bereiten. Nur die zahlreichen Einbrüche in die Gefäße gestatteten mir in einem Fall von sonst als einfache Struma colloides imponierenden Tumor eines Bernhardinerhundes die richtige Diagnose zu stellen, wissen wir doch heute, daß destruierendes Wachstum und Metastasenbildung dem Krebs reserviert werden müssen, d. h. weder bei gutartigen Wucherungen noch von normalen Organen, wie es durch Cohnheim in einem ähnlichen Fall von Struma maligna beim Menschen geschehen, anzunehmen sind.

Die selteneren, von den normalerweise im fertigen Organismus am Entstehungsorte bzw. Ausgangsorgan vorkommenden Gewebstypen **abweichenden Gewebe in Geschwülsten** werden mir Gelegenheit geben, über den Rahmen der rein vergleichenden Morphologie hinaus das interessante biologische Thema der Alloplasien an unserem vergleichend-onkologischen Material zu streifen.

Eine ganz besondere Disposition zu heterologer Gewebsbildung mesenchymaler Abkunft in Geschwülsten besitzt die Mamma des

Hundes; sie übernimmt in dieser Hinsicht die Rolle der menschlichen Parotis. Chondrome, Osteochondrome und besonders (Osteo)-Chondro-Adenome sind hier nicht selten. Petit und Germain bilden eine Anzahl solcher ab. Auch Jaeger bespricht einschlägige Beobachtungen. Ich selbst fand in Mammakarzinomen des Hundes knorpelartige Umwandlung des Stromas.

Bezüglich der Entstehung des ortsfremden Gewebes nehme ich ähnlich wie Jaeger Bindegewebsmetaplasie (eventl. im Sinne Ranke's) an, wozu das Bindegewebe der Milchdrüsen beim Hunde von Hause aus prädisponiert erscheint im Gegensatz zum Menschen, bei welchem entsprechendes nur in einigen wenigen Fällen bekannt ist. Daneben mag es auch dysontogene Blastome solcher Art geben, wie es Wilms für die Parotischgeschwülste annahm. Wenn aber Masson und Peyron neuerdings Mischtumoren (der Ohrspeicheldrüse) und Adamantinome als Stütze für die Retterer-Kromayer'sche Hypothese, daß Epithel sich in Stützgewebe umwandelt, verwerten zu können glauben, so dürfte nach unseren Kenntnissen über die Metaplasie dieser Hypothese wohl dasselbe Schicksal beschert sein wie der umgekehrten Annahme Virchow's; sie kommt deshalb auch für unsere Hundetumoren nicht in Frage.

Reine ortsungehörige Plattenepithelkrebse, wie sie beim Menschen in allen zylinderepithelbedeckten Schleimhäuten, selbst in der Gallenblase und im Pankreas vorkommen, fand ich zwar selbst bei Tieren noch nie¹⁾. Dagegen beschreibt Olt bei einem 5jährigen Pferde ein Kankroid des Enddarmes, welcher bis 26 cm oberhalb des Anus statt mit Zylinder- mit Plattenepithel ausgekleidet war; Olt sieht darin eine zur blastomatösen Entartung disponierte angeborene Anomalie. Plattenepithelkrebse der Lungen sind von Tabusso bei einem Hund und von Trotter bei einer alten Kuh beobachtet.

Da, wie ich mich bei Untersuchungen über die Bronchopneumonie der Ratte²⁾ überzeugen konnte, auch bei Tieren im Anschluß an entzündliche Veränderungen das Zylinderepithel der Bronchien durch Plattenepithel, das eventuell auch verhornt, ersetzt werden kann und nach den durch Watsuji u. a. erhobenen Befunden von einfacher Bronchialepidermisierung neben Plattenepithelkarzinomen der Lungen beim Menschen jene zu den präkanzerösen Zuständen gehört, so liegt es nahe, auch in den genannten heterologen Epitheliomen der Tierlungen eine der Blastombildung vorausgehende Epithelmetaplasie, die auch die (erworbene) Disposition zur Krebsbildung schafft, zur Erklärung des ortsfremden Epitheltypus der Geschwülste heranzuziehen.

1) Das Kankroid des Lungenhilus, das ich wegen seiner Lage, trotzdem ein Mittelfußkankroid vorhanden, als von diesem unabhängig entstandenes heterologes 2. Primärblastom auffassen wollte, muß, da die Lungenmetastasen beim Huhn mit Vorliebe unweit vom Hilus zu sitzen scheinen (S. 295), unbedingt als solche gedeutet werden.

2) Zentralblatt für Pathologie. Dezember 1919.

„Adenokankroide“ — besser wäre m. E. der Ausdruck „keratoplastische Adenokarzinome“¹⁾ — sind ebenfalls wiederholt konstatiert worden. Abb. 33—36 stellen solche interessante Neubildungen der Milchdrüsen von Maus und Katze dar. Bei der Maus sind von Bashford, Murray und Haaland und C. Lewin, beim Hund von Jaeger ähnliche Fälle beschrieben.

Mit Ausnahme von C. Lewin werden diese Geschwülste von allen Autoren für einheitliche, d. h. von einer einzigen Matrix ausgehende, gehalten. Lewin da gegen neigt zu der Ansicht, „daß hier ein primärer Hautkrebs vorhanden war, welcher das darunter liegende Mammagewebe zu bösartiger Geschwulst anreizt und so zur Bildung eines Adenokarzinoms der Mamma Veranlassung gegeben hat“ und vergleicht das Produkt mit der „Kontaktkombinationsgeschwulst“ L. Löb's ohne mit absoluter Sicherheit ausschließen zu können, daß es sich „um metastatische Prozesse handelt, die in Mammakarzinomen zur Bildung von Plattenepithelwucherungen führen.“ Ein so entstandener Kombinationstumor ist nun sowohl in meinen wie in den meisten anderen Fällen schon deswegen nicht aufrecht zu erhalten, weil die kankroidalen Partien ohne Beziehung zur Oberhaut mitten in die adenomatösen Krebse eingeschlossen lagen. Da nun die Mamma von der äußeren Haut stammt, d. h. von deren Basalzellen, wohnt ihrem Epithel die „prospektive Potenz“ zur Faserepithelbildung ohne Frage in viel höherem Maße inne als z. B. dem Gallenblasen- oder Pankreasausführungsepithel, und da wir für die in diesen vorkommenden heterologen Plattenepithelbildungen auf Grund der Topographie eine dysontogenetische Entstehung von einem physiologischerweise zur Faserepithelbildung bestimmten Keim kaum annehmen können, und auch ohne die Annahme einer kongentialen dysontogenetischen Zellabnormität im Sinne Herxheimer's auskommen, werden wir, wie Lubarsch, die morphologisch nachweisbare Charakterveränderung in den kankroidalen Partien der Adenokankroide durch Metaplasie erklären.

Und zwar möchte ich eine sekundäre Metaplasie in einem Adenokarzinom annehmen im Gegensatz zu den heterologen Kankroiden; denn stets in allen von mir untersuchten Adenokankroiden und ähnlichen Geschwülsten bei Mensch und Tier findet sich das keratoplastische bzw. nicht verhornte Plattenepithel im Zen-

1) Da der Ausdruck „Adenokankroid“ diese Genese nicht ohne weiteres andeutet, sondern nach Analogie anderer zusammengesetzter Tumormassen eher auf einen Misch- oder richtiger Kombinationstumor hinweist, übrigens den Schwerpunkt nicht auf den hauptsächlichsten adenomatösen, sondern im Endwort auf den vorherrschenden Teil der Geschwulst legt, so wäre es, da es sich hier um ein adenomatöses heteroplastisch hornbildendes Karzinom handelt, richtiger, diese Geschwulst als „verhornenden Krebs von drüsigem Bau“, als „keratoplastisches Adenokarzinom“ zu bezeichnen. — Liegt der Schwerpunkt auf dem kankroidalen Bestandteil [ähnlich wie z. B. bei den Haarfollikeltumoren], so könnte man im Gegensatz hierzu von einem „adenomatösen Kankroid“ sprechen, um damit ein verhornendes Plattenepithelkarzinom, das bloß in einigen Teilen adenomatös wächst, zu umschreiben.

trum der Geschwulst, im ältesten, also reifsten Teil, während die jüngere periphere Wachstumszone das ortstypische Epithel zeigte und die Metastasen meist keine oder nur ausnahmsweise kleine Plattenepithelinseln im Inneren aufwiesen. In Impftumoren der Maus wurde übrigens die kankroidale Umwandlung ursprünglich rein adenomatöser Karzinome in späteren Impfgenerationen wiederholt nachgewiesen.

Die mit verhorntem Epithel z. T. oder vollständig ausgekleideten Hohlräume im Primärtumor enthielten stets mehr oder weniger reichlich nekrotisches mit Leukozyten durchsetztes Material, so daß hier die mit entzündlichen und regenerativen Erscheinungen verbundene Nekrobiose in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Heteroplasie stehen könnte. Auch in der von Haaland abgebildeten Fig. 15 ist Ähnliches zu sehen. — In den keratoplastischen Metastasen fehlten dagegen die entzündlichen Veränderungen sowohl wie die Nekrose; wir nehmen daher an, daß die im Primärtumor latent vorhandene Fähigkeit zur Faser-epithelbildung, einmal erweckt, zu einer zweiten Natur, besser Charaktereigenschaft der Geschwulstzellen wird, die nun gelegentlich auch ohne nachweisbaren Grund in den Metastasen wieder zum Vorschein kommt (Labilität der Potenzen s. S. 302).

Durch ihre histologische Zusammensetzung mit den eben besprochenen und ähnlichen Epithelgeschwülsten verwandt sind einkammerige Zysten mit gemischtem Epithel, welche von versprengten Keimen abgeleitet werden müssen („Choristome“ [E. Albrecht]). Es handelt sich um bei Mensch und Tier seltene Epithelgebilde, in welchen kubisches, zylindrisches, eventuell auch Flimmer- und Becherepithel einerseits mit mehrschichtigem Plattenepithel mit oder ohne Verhornung andererseits sich in unregelmäßiger Anordnung in die Auskleidung eines unilokulären Hohlraumes teilen. Weniger wegen ihrer Terato- als ihrer eigentlichen Histogenese gebührt meines Erachtens diesen Befunden, welche noch eine zusammenfassende Besprechung erfahren sollen, eine Sonderstellung an der Seite anderer heterologer Tumorbildungen.

Beim Tier ist mir nur eine eigene hierher gehörende Beobachtung bekannt, die auf der Pathologentagung in München demonstrierte „Flimmer- und Plattenepithelzyste der Leber“ eines Sarkomhuhnes (Verh. d. Deutsch. path. Gesellsch. 1914, 3 Abbildungen). Der Epithelbelag bestand in der Hauptsache aus verhornendem Faserepithel, nur in geringer Ausdehnung aus geschichtetem Zylinder- und Flimmerepithel.

Die auffallende Uebereinstimmung der histologischen Zusammensetzung dieser Zyste mit einer von Stoeber bei Menschen beschriebenen Oesophaguszyste, die ja auch in die Bauchhöhle verlagert sein kann (Hedinger) und der von mir erwähnten Epitheltypen mit den bei der embryonalen Entwicklung der Speiseröhre von Schridde beschriebenen, läßt mich in der Hühnerleberzyste eine heterotope Oesophaguszyste vermuten, deren Deckzellbelag z. T. noch nicht fertig differenziert (Zylinder- und Flimmerzellen), z. T. aber nicht nur die orthoplastische Entwicklungshöhe des fertigen Oesophagusepithels erreicht, sondern, da

das Plattenepithel Horn bildet, sogar (graduell) über das normale Maß hinaus differenziert ist. Wir nehmen also für diesen Fall eine verspätete, aber über das physiologische Ziel graduell hinausgehende Entwicklung eines Choristoms oder eine normotype, aber z. T. retardierte, z. T. graduell prosoplastische Differenzierungsanomalie an.

Das Endresultat dieser Entwicklung wäre eine epidermisähnliche Totalauskleidung der entodermalen Zyste und von einem Hautkeimepidermoid nicht zu unterscheiden gewesen. Wir müssen uns also bei jedem nicht im direktem Bereiche des Ektoderms liegenden Epidermoid daran erinnern, daß dasselbe sehr wohl von einem benachbarten, vielleicht nicht einmal physiologischerweise Plattenepithel bildenden Organ abgeleitet werden darf, mit anderen Worten, daß es neben den echten einfach dysontogenen, histologisch normoplastischen entodermalen Epidermoiden auch von endo- und mesodermalen Keimen ausgehende Epidermoide gibt, in welchen sich Mißbildung mit Alloplasie (Proso- bzw. Metaplasie) verbindet.

Die Adenokankroide und die über das normale Maß hinaus differenzierten Zysten beweisen, daß das Parenchym echter Blastome und geschwulstähnlicher Gebilde einer prosoplastischen, einer Ueberdifferenzierung fähig ist, nicht nur in gutartigen, sondern auch in krebsigen Tumoren, daß also die von v. Hansemann als charakteristisch für die Bösartigkeit bezeichnete Anaplasie weder beim Menschen noch beim Tier morphologisch in Erscheinung zu treten braucht, ja daß die biologische Anaplasie morphologisch mit einer Ueber- statt mit einer Entdifferenzierung einhergehen kann. Weder diese noch jene erscheint mir daher allein für die biologische Abartung der Krebszellen charakteristisch, sondern beide zusammen als Ausdruck einer besonderen Labilität der Zellpotenzen (vgl. S. 300), welcher die im Verhältnis zu den benignen Neoplasmen abwechslungsreichen Bilder in bösartigen Geschwülsten überhaupt, nicht nur in Adenokankroiden u. ähnl. (in der Gallenblase einer 50jähr. Frau beobachtete ich erst kürzlich ein Karzinom von geringer Größe, dessen Parenchym in der Mitte aus Plattenepithelnestern, in der Peripherie aus zum Teil schlauchförmig angeordneten, zum Teil schleimig entarteten Zylinder- bzw. Siegelringzellen bestand) ihren Formenreichtum verdanken.

Daß die Unreife bösartigen Geschwulstgewebes, falls sie nicht präkanzerös ist (Persistenz indifferenter Zellen), nur indirekt mit der Bösartigkeit zusammenhängt und sich oft erst sekundär einstellt [Kataplasie (Beneke)], demonstrieren auch unsere Abbildungen aus einem Karzinom der zirkumanalen Talgdrüsen eines Hundes. Daraus entnehme ich, daß die ursprünglich organotype Neubildung (Abb. 28) ihren nach Jaeger gewöhnlich beibehaltenen organotypen Wachstumsmodus allmählich aufgab (Abb. 29—30), um unter zunehmendem Verlust, besser gesagt infolge Nichtmehrausbildung der morphologischen Organcharaktere schließlich zu

einem in der Hauptsache aus Spindelzellen bestehenden, diffus infiltrierenden, histioiden „Carcinoma sarcomatodes“ (Abb. 30) zu entarten. Da eine Entdifferenzierung (Lubarsch) ausdifferenzierter Zellen sei es in normalen, sei es in pathologischen Geweben weder einwandfrei festgestellt noch a priori wahrscheinlich ist, und die sogenannte Anaplasie besonders in schnell wachsenden Blastomen auftritt, wie ja auch unser Hundetumor zahlreiche Mitosen (Abb. 31) aufweist, sehe ich die direkte Ursache der Gewebsunreife in der ihrerseits wieder durch die biologische Entgleisung bedingten erhöhten Proliferationsfähigkeit der Krebszellen. Die sich überstürzenden Teilungen gestatten ihnen nicht, auszureifen. Nicht um eine Entdifferenzierung handelt es sich, sondern um eine „Nichtausreifung“. Dadurch bilden z. B. in unserem Fall die der Proliferation obliegenden physiologischerweise minderdifferenzierten Basalzellen schließlich keine eigentlichen Drüsenzellen mehr, sondern bleiben relativ indifferent, wir könnten also das Karzinom des Hundes in diesem Fall als „Basalzellenkrebs“ der Zirkumanaldrüsen bezeichnen.

Was aber für uns zunächst das Wichtigste ist:

Nicht nur im morphologischen und biologischen Verhalten der fertigen Spontanblastome, sondern allem Anschein nach auch in der Genese und Form ihrer sekundären Charakterveränderungen und in den der deutlich erkennbaren Geschwulstbildung vorausgehenden Gewebsveränderungen ist eine weitgehende **Uebereinstimmung zwischen den gewöhnlichen Tier- und Menschenneoplasmen** zu konstatieren.

Indessen haben wir doch schon eine ganze Reihe von Unterschieden gefunden, allerdings mehr formeller und gradueller als prinzipieller Art und nur in gewissen Tiergeschwülsten, auf welche wir noch im speziellen Teil eingehender zurückkommen werden. Ein prinzipieller Unterschied, der uns daher mit der Bezeichnung „Blastom“ im Widerspruch zu stehen scheint, ist nur bei den „transitorischen Tumoren“ festgestellt.

Andere wichtige Unterschiede sehen die Gegner der Identität in der „Transplantabilität“ gewisser Tiergeschwülste und in der Aetiologie. Mit diesen treten wir in die Besprechung der den menschlichen Neubildungen unterschiedlichen **Besonderheiten der Tieronkologie**, welche mit Recht oder Unrecht gegen die Identität erhoben wurden oder erhoben werden können, ein.

Tumortransplantation, Tumortransplantabilität.

Eine besondere Bedeutung für die Krebsforschung hat, besonders seit den bahnbrechenden Versuchen Jensen's und Ehrlich's, die Transplantabilität der Geschwülste kleiner, seit lange als Laboratoriumstiere

verwendeter Nager erlangt, welche spontan recht häufig mit Tumoren behaftet sind. Umso bemerkenswerter erscheint daher die Tatsache, daß gerade in den Ergebnissen der Geschwulstübertragung recht erhebliche Unterschiede bestehen: Während nämlich zahlreiche Impferfolge mit Mäuse- und Rattengeschwülsten bekannt sind, liegen vom Menschen und höheren Säugetieren keine oder nur spärliche einwandfrei positive Resultate vor. Kein Wunder, daß darin ein wesentlicher Gegensatz zwischen Mensch- und Nagetier- und damit Tiertumoren überhaupt gesehen und die Uebertragbarkeit als eine besondere Eigentümlichkeit der Nagetiertumoren in der Bezeichnung „transplantable Tumoren“ zum Ausdruck gebracht wird.

Bevor wir auf die Diskussion der besagten Unterschiede eingehen, seien die experimentellen Ergebnisse kurz wiedergegeben:

Positive Impferfolge mit gutartigen Tiergeschwülsten sind zwar selten, aber einwandfrei beobachtet:

L. Loeb und Leopold konnten ein Adenomyxochondrom und Ribbert ein Fibrom auf das Tumortier selbst, in beiden Fällen Hunde, überpflanzen, während die Tumoren auf anderen Hunden nicht angingen. Auch Anitschkow und Verf. versuchten vergeblich, gutartige Blastome und zwar Fibroadenome der Ratte auf andere Tiere der gleichen Art zu pflanzen; um so interessanter, wenn auch einer Bestätigung und weiteren Ausführung noch bedürftig, ist die Notiz Lubarsch's (Fußnote zu Fölger), daß er ein Fibroadenom einer Ratte auf ein junges Tier dieser Art transplantieren konnte.

Diesen Mitteilungen sind keine entsprechenden aus der menschlichen Pathologie an die Seite zu stellen.

Viel zahlreicher gelangen **Uebertragungen bösartiger Neubildungen**: Daß auch spontan metastasierende Tumoren **beim Tumorträger selbst**, auf eine andere Stelle verpflanzt, angehen können, ist eine bei Tieren wie beim Menschen oft genug beobachtete, übrigens nicht über raschende Tatsache. (Bei letzterem sind außer den beiden eigentlichen Experimenten, über welche Hahn und Cornil berichten, die unbeabsichtigten Impfmetastasen in Punktionskanälen bei Peritonealkarzinose, vielleicht auch, gewissermaßen als Spontanexperimente, ein Teil der sogenannten „Abklatschkarzinome“ zu erwähnen.)

Viel wichtiger ist die **homologe Uebertragbarkeit** maligner Neoplasmen, welche bekanntlich bei den Nagetieren eine große Rolle spielt.

Besonders die gewöhnlichen Mammakarzinome der Maus, ferner Rattensarkome sowie das Ehrlich'sche Chondrom der Maus nehmen dadurch, daß es gelungen ist, gewisse besonders virulente Stämme in vielen Generationen fortzuzüchten und so die Krebsinstitute ständig mit frischem Tumormaterial zu versehen, in der experimentellen Onkologie eine hervorragende Stellung ein. Auch in unserem Institut wurden sie jahrelang weiter geimpft; vom Mäusekrebs speziell Stämme von Bashford, Ehrlich und Jensen. Gewöhnlich handelt es sich bei solchen Ver-

suchen um Tumoren von weißen Zuchtmäusen; aber auch Spontantumoren grauer und japanischer Tanzmäuse konnten in dieser Weise weiter gezüchtet werden.

Von anderen bösartigen Nagetierblastomen mit positiven Impferfolgen sind ferner zu nennen: Bei der Maus Adenokankroide [der Mamma (Murray)], ein Melanom (Pfeiffer) und Plattenepithelkarzinome der Mamma (Bashford, Murray und Haaland) und ein Spiroterakankroid (Fibiger); bei der Ratte ein Kankroid (Hanau), Mischtumoren (Flexner, Jobling) und ein Karzinom der Niere (Nicholson). Beim Meerschweinchen 1 Mammakarzinom (Jones) und 2 Sarkome (Lubarsch) und beim Kaninchen ein Tumor dieser Art (Schultze). Der Salmonidenkrebs „hat sich noch nicht mit Erfolg transplantieren lassen; aber Implantationen gelangen bis zu einem gewissen Grade und waren nach Verlauf von 3 Monaten lebensfähig (Gaylord und Marsh).

Während es also an erfolgreichen Versuchen, Nagergeschwülste auf andere Tiere derselben Spezies zu transplantieren, nicht mangelt und nicht daran zu zweifeln ist, daß die so erzielten Tumoren durch Wucherung überimpfter Zellen des Ausgangsblastoms zustandekommen, also recht eigentlich Metastasen sind, liegt beim Menschen — trotz einer als erfolgreich bezeichneten Transplantation v. Bergmann's (Verpflanzung eines menschlichen Karzinoms auf ein der Gangrän verfallenes Bein eines nicht krebserkrankten Patienten) und gelegentlicher Mitteilungen z. B. von Genitalkrebs bei Eheleuten (Peniskankroid nach Kankroid der Portio) keine einzige Beobachtung von sicher durch homologe Impfung entstandener Tumorbildung von längerer Dauer vor.

Bezüglich der Homoioplastik anderer als Nage-Tiergeschwülste sind einwandfreie gelungene Versuche sehr spärlich; doch konnten Bashford ein Mammakarzinom durch 3 und Nowinski ein medulläres Nasenkarzinom durch 2 Generationen von Hunden auf Hunden weiterzüchten.

Bei der Uebeftragung des Sticker'schen Lymphosarkoms des Hundes (Koitusübertragung) und der auch durch zellfreies Material übertragbaren Hühnersarkome von Rous, Tytler und Fujinami und Inamoto liegt es nahe, keine einfache Tumortransplantation, sondern eine durch Ueberpflanzung des ätiologischen Agens bedingte Tumorneubildung anzunehmen. Die entstehenden Knoten wären also keine Impfmetastasen.

Mir ist es neuerdings gelungen, ein Spindelzellensarkom eines Huhnes — bisher in 3 Generationen — homolog zu übertragen. Bei Injektion zellfreien Tumormaterials entwickelte sich bis jetzt keine Geschwulst. Die Experimente sind noch nicht abgeschlossen. Andere eigene Versuche, Spontantumoren homolog zu überimpfen, waren erfolglos und zwar sowohl mit Hühnerkarzinom und -sarkomen und Hundenkarzinom als auch mit Mäusespontangeschwülsten; bloß vorübergehendes Angedenken wurde bei letzteren in mehreren Fällen notiert.

Das allgemein gültige biologische Gesetz, daß artfremde Zellen im Organismus zugrunde gehen, da sie den, wie gegen artfremde Eiweißsub-

stanzen überhaupt, auch gegen die einzelnen Zellarten sich bildenden spezifischen Antikörpern auch dem auch sonst für ihre Existenz ungeeigneten fremden Boden („Athrepsie“ [Ehrlich]?) früher oder später unterliegen, kann auch für die bösartigen Geschwülste wenigstens als „Regel“ gelten. — Ungezählte Mißerfolge **heterologer Tumorimpfungen** scheinen dafür zu sprechen.

Ebenso eigene Experimente: Subkutane Impfung eines Affen (*Macacus Rhesus*, etwa 10jähr. ♂) mit krebszellreichem Zentrifugat des Aszites einer 45jähr. Frau mit Bauchfellkarzinose und wiederholter Impfmetastasenbildung in Punktionskanälen. Mehrmalige Versuche an verschiedenen Stellen. — Subkutane Implantation einer metastasierenden *Struma maligna* eines Dobermannmännchens in die Halsgegend und eines leukämischen Lymphoms der Milz eines anderen Hundes in die Leistengegend eines wenige Monate alten Föchsens.

Die positiven Erfolge, von welchen einige Autoren berichten, werden wir daher einer genauen Prüfung zu unterziehen haben und, falls sie einwandfrei erscheinen, mit obigem Gesetz und unseren sonstigen Erfahrungen in Einklang zu bringen suchen.

Letzteres bietet keine Schwierigkeiten betreffs der von Rous und besonders Murphy mitgeteilten Erfolge bei heterologer Embryonenimpfung.

Sie schließen aus ihren Experimenten, daß es ihnen gelungen sei, Hühnersarkome auf Embryonen von Tauben und Enten, die im erwachsenen Zustand gegen die Heteroplastik stets refraktär waren, wie auf Hühnerembryonen zu übertragen. Ebenso Mäuse- und Rattensarkome auf Embryonen resp. Eihäute von Hühnern; ja, diese ließen sich sogar von Ei auf Ei weiterzüchten und von da wieder auf Ratten und Mäuse zurückimpfen, während selbst nach längerer Ei-passage eine Uebertragung auf ausgekrochene Hühnchen ebenso wenig glückte wie auf erwachsene Tiere dieser Art.

Die große Empfänglichkeit der Embryonen im Gegensatz zu den weiter entwickelten Tieren ließe sich in diesen noch der Bestätigung bedürftigen Experimentalerfolgen, — welche, insofern sie die Bedeutung des Impftieralters* demonstrieren, sich mit den Beobachtungen bei der homologen Transplantation der „Jensentumoren“ (die bei jungen Tieren besonders gut angehen) decken — sehr wohl in der Regel von der Unmöglichkeit heterologer Transplantation in Einklang bringen, ja, sie würde als Ausnahme geradezu die Regel bestätigen, wenn wir annehmen, daß, entsprechend seiner sonstigen unvollständigen Differenzierung, der embryonale bzw. unausgereifte Organismus auch in bezug auf die hier in Frage kommenden biologischen Eigenschaften noch nicht so spezialisiert ist, keine so ausgesprochene Spezifität besitzt, wie der reife, das Moment der Artfremdheit beim Embryo also weniger zur Geltung kommt.

Leider aber handelt es sich auch bei diesen wie bei so vielen anderen außerordentlichen onkologischen Versuchsergebnissen nur um Tumoren aus der ohne Frage heterogenen und daher zweideutigen Gruppe der Sarkome. Ihre Bedeutung für die Krebsforschung kann daher erst anerkannt werden, wenn einwandfrei gelungene Versuche mit Karzinomen sie bestätigen.

Dasselbe gilt für die angeblich geglückten Sarkominokulationserfolge bei nahverwandten Arten:

Bezüglich des durch den Koitus übertragbaren Lymphosarkoms der Hunde, welches Sticker auch auf Füchsen nach Ueberimpfung wachsen sah, erbrachte v. Dungern den biologischen Nachweis, daß die Tumoren bei den geimpften Füchsen aus Fuchszellen, also nicht aus Zellen des inokulierten Tumors bestehen, also als Transplantationserfolge nicht in Betracht kommen.

Als einzige bisher geglückte Tumorheteroplastik bezeichnet daher v. Dungern in dem 1919 erschienenen Lehrbuch der Mikrobiologie von Friedberger und Pfeiffer die von ihm und Coca mitgeteilte in mehreren Generationen erfolgreiche Inokulation eines Spindelzellensarkoms des Feldhasen auf Kaninchen.

Wenn die monatelang in Kaninchen gezüchteten Wucherungen tatsächlich, wie v. Dungern nach seinen biologischen Untersuchungen angibt, aus Hasenzellen bestehen, so ließe sich, selbst bei feststehender parasitärer Aetiologie (die Affektion tritt beim Hasen epidemisch auf und heilt oft spontan), an der blastomatösen Natur (Wachstum aus sich heraus) und der heterologen Ueberimpfbarkeit der Hasentumoren nicht zweifeln. — Immerhin wird man schon in Anbetracht der Neigung zur Spontanrückbildung noch anderweitige Untersuchungen mit diesem Material abwarten müssen! — Der aus diesen Versuchen sich ergebende Schluß, daß bei stammverwandten, sich fruchtbar kreuzenden Arten eine größere Empfänglichkeit für das artfremde Geschwulstgewebe besteht als bei weiterer Verwandtschaft, wäre übrigens nicht sehr überraschend; das vorübergehende Angehen der Mäusegeschwülste bei Ratten könnte in ähnlichem Sinne gedeutet werden.

Mit dem Gesetz der Existenzunfähigkeit artfremder Zellen im Organismus nicht in Einklang zu bringen sind die von Dagonet und von Werner mitgeteilten Transplantationen von menschlichen Karzinomen auf Tiere: Von den zahlreichen seit Peyrilhe (1773) mit Menschengeschwülsten ausgeführten Versuchen kommen bloß diese 2 Fälle als heterologe Impferfolge mit Karzinomen ernstlich in Frage. Wie sie aber auch zu deuten sein mögen, interessant sind diese Beobachtungen für die Krebsforschung, denn, falls die nach der Inokulation beim Impftier gefundenen Krebse nicht als Ableger des Menschenblastoms aufzufassen sind, muß man ihnen eher durch den Versuch als durch diesen unabhängig im Tiere

entstandene Neubildungen sehen. Ich glaube daher diese Fälle nicht übergehen zu dürfen.

Fall Dagonet (1904): Intraperitoneale Uebertragung einer Lymphdrüsenmetastase (mikrosk. Abb.) eines frisch operierten Peniskankroids auf eine ausgewachsene weiße Ratte, welche nach 15 Monaten eingeht. Bei der Sektion finden sich im Netz, in der Milz und in der Leber Geschwulstknoten, von denen sich bei der mikroskopischen Untersuchung ein Leberherd als verhornender Plattenepithelkrebs (Abb.) erweist. Die übrigen Organe, besonders auch die Haut, waren frei von Veränderungen. Das histologische Bild des menschlichen Kankroids unterschied sich durch die Größe seiner Zellen und Perlbildung von dem verhornenden Plattenepithelkarzinom der Ratte.

Fall Werner (1904): (Ich zitiere aus v. Dungern und Werner [S. 146] unter Vermeidung subjektiver Ausdrücke): „Werner sah bei einem alten Hunde, dem er ein menschliches Oberkieferkarzinom intrafaszial implantiert hatte, echte maligne Neubildungen . . . der betreffenden Art . . . an einer der 4 gewählten Implantationsstellen“ und „im ganzen Peritoneum“ verstreut. — Wie Werner (auch 1914) betonte, konnte „trotz genauester Untersuchung ein primärer Ausgangspunkt nicht gefunden werden, von dem der nach der Implantation entstandene Tumor histologisch hätte abgeleitet werden können.“

Da es auf Grund dieser kurzen Angaben nicht möglich ist, zu der wichtigen Frage: Transplantation oder primärer Hundetumor? Stellung zu nehmen, unterzog ich die in unserem Institut noch vorhandenen mikroskopischen Präparate einer genaueren Untersuchung und werde nun, mit gütiger Erlaubnis von Herrn Prof. Werner, über meine histologischen Befunde unter Beigabe einer Abbildung berichten.

Die vom 29. September 1904 datierten Präparate des Menschentumors (Abb. 32, a u. c) und die vom 26. Nov. 1904 datierten der nach der Ueberimpfung beim Hunde gefundenen Geschwulst (Abb. 32, b u. d) gestatteten mir zunächst, mich vom blastomatösen und zwar bösartig-epithelialen Charakter beider zu überzeugen. Der Tumor des Oberkiefers darf wohl in der Hauptsache als Carcinoma solidum medullare globocellulare mit z. T. zentral nekrotischen Zellnestern angesprochen werden. Beim Hund handelt es sich um eine bloß teilweise ausgesprochene adenomatös gebaute Neubildung, deren meist tubuläre, seltener zystisch-ektatische Hohlgebilde mit zylindrischen oder kubischen Zellen in einfacher oder doppelter Lage ausgekleidet sind. Trotzdem kann man stellenweise (bei schwacher Vergrößerung besonders) eine Ähnlichkeit zwischen beiden Karzinomen konstatieren, wo nämlich szirrhöse Partien in Form schmaler solider, durch mehr oder weniger reichliches faseriges Stroma von einander getrennte Zapfen polymorpher Zellen das Gesichtsfeld beherrschen. Solche Stellen sind aber von geringer Ausdehnung.

Schon bei der einfachen Untersuchung schien mir ein Unterschied in der Größe der Parenchymzellen der beiden Blastome zu bestehen; besonders die Kerne des Tumors vom Hund schienen verhältnismäßig klein. Viel deutlicher gehen die Größenunterschiede aus folgenden Zahlen hervor, welche ich bei mikrometrischer Untersuchung fand:

Mensch:	Ldm. d. Krebsz.:	28—40;	Kerne:	16—20/8—13;	Nukleol.:	4.
Hund:	„ „ „	20—24;	„	8/4	„	1—2.

Die Elemente des letzteren sind also erheblich kleiner als diejenigen des Transplantates vom 29. September. Mittelmaße sind nicht zu finden; die Maximalmaße der Hundetumorzellen bleiben überall unter den Minimalmaßen des menschlichen Karzinoms.

Wir haben also im Werner'schen ebenso wie Dagonet in seinem Fall neben einer gewissen — im Fall D. sogar weitgehenden — Ähnlichkeit auch Unterschiede zwischen den vom Menschen auf das Tier übertragenen (ersten) und dem nach einiger Zeit an der Impfstelle gefundenen (zweiten) Blastom kennen gelernt und da erhebt sich denn die Frage, ob diese Verschiedenheiten im histologischen Bild sich mit der Annahme eines Impftumors vertragen oder nicht.

Was zunächst die gröberen Differenzen des „2. Tumors“ gegenüber dem 1. anlangt, wie den adenomatösen Bau im Hunde- und das Fehlen der Hornperlen im Rattentumor, so könnte man in ihnen durch die veränderten Existenzbedingungen hervorgerufene Veränderungen eines und desselben, des überimpften Geschwulstparenchyms sehen. Dies wäre aber nur für Abweichungen degenerativen, besser regressiven Charakters wahrscheinlich. Das Ausbleiben der Perlbildung bei der Ratte Dagonet's ließe sich vielleicht in diesem Sinne deuten; während der adenomatöse Bau im Werner'schen Hundetumor eher als eine charakteristischere, organähnlichere, also ursprünglichere Beschaffenheit bezeichnet werden muß, als die soliden polymorphzelligen Zellkonglomerate der Menschengeschwulst. Entsprechendes wird zwar in Krebsmetastasen ja nicht selten beobachtet; daß aber eine (Impf-)Metastase in einem fremden (noch dazu „artfremden“) Organismus einen typischeren Bau aufweisen könnte als der autochthon entstandene Primärherd, scheint mir doch eine der Möglichkeit heterologer Tumortransplantation fast zu weit entgegenkommende Annahme, die durch einwandfreie Beobachtungen gestützt werden müßte.

Sowohl in unseren wie in Dagonet's beim Versuchstier gefundenen Krebsknoten waren die Parenchymzellen merklich kleiner als die Elemente des überimpften Materials. In Werner's Fall sind diese Größenunterschiede in allen Teilen ausgesprochen, ohne daß sich in einem der Vergleichsobjekte Mittelmaße, Uebergangsstufen, finden ließen. Anhaltspunkte für eine Abartung als Ursache der Unterschiede und damit für die histogenetische Identität beider Blastome liegen also nach dem Mikroskopischen zum mindesten in unserem Fall nicht vor. Die Konstanz und die Schärfe der Größendifferenzen scheinen im Gegenteil gegen die Ablegernatur des Tier tumors zu sprechen und dies um so mehr als sie sich durch Neuentstehung einer vom Impfmateriel histogenetisch unabhängigen Geschwulstbildung des Impftieres¹⁾ selbst sehr einfach erklären lassen.

1) Im Werner'schen Fall handelt es sich um ein altes Tier! — In Dagonet's Fall um ein Kankroid; Spontankankroide der Ratte sind wiederholt beschrieben, die Plattenepithelzellen der Ratte sind kleiner als die des Menschen.

Mit Sicherheit wäre die Frage nur durch die biologische Methode zur Feststellung artfremder Zellen zu entscheiden gewesen; da diese Reaktion 1904 noch nicht bekannt war, sind die Fälle von Dagonet und Werner nach unseren heutigen Ansprüchen also nicht genügend untersucht. Es sind daher weitere Versuche abzuwarten, deren Ergebnisse nach unseren modernen Methoden geprüft sind. — Seit der Einführung der biologischen Methode ist — auch das ist wichtig! — kein Erfolg heterologer Transplantation (mit Ausnahme des Falles v. Dungern's) mitgeteilt worden!

Da die chronologischen und topographischen Beziehungen zur Impfung ebensogut für eine erfolgreiche Heteroplastik wie für eine Neuentstehung des Tierblastoms beansprucht werden können — sie würden bei letzterer Annahme am ehesten für eine ätiologische Bedeutung der Transplantation sprechen, — bleibt zugunsten des Impferfolges nur noch die Unfindbarkeit eines primären Ausgangspunktes, von dem der Tiertumor bei der Sektion hätte abgeleitet werden können. Für den Fall Dagonet ist es schwer, hierauf eine bestimmte Antwort zu geben; im Werner'schen Fall dagegen wären wir bezüglich der Ableitung des adenomatösen Tiertumors besonders von einer Haut- [Milch-¹⁾ (oder Schweiß-)] drüse nicht in Verlegenheit.

1915 berichtete Funk über erfolgreiche Transplantation des Ehrlich'schen Mäusechondroms auf Ratten in mehreren Generationen. An der Möglichkeit heterologer Tumorpfpfung ist wenigstens bei nahe verwandten Tierarten und Verwendung sehr virulenter Geschwulststämme nicht mehr zu zweifeln. Immerhin können solche Erfolge nur als Ausnahmen bezeichnet werden und bestätigen somit die Regel, daß die Heteroplastik im allgemeinen auch mit Geschwulstgewebe nicht gelingt.

In diesem Punkte wie betrèffs der Autoplastik herrscht also in den Tumorigmpresultaten vollständige Uebereinstimmung bei Mensch und Tier. Ein Unterschied konnte nur bezüglich der Homoioplastik konstatiert werden; er besteht darin, daß den zahlreichen Impferfolgen — besonders mit Nagetiertumoren — keine einwandfreien Resultate vom Menschen zur Seite stehen.

Diese Tatsache ist es, welche zu der Bezeichnung „transplantable Tumoren“ für die Nagetiergeschwülste führte, da aus ihr auf eine charakteristische Eigentümlichkeit dieser Blastome geschlossen wurde, welche ihnen eine besondere Stellung unter den geschwulstartigen Neubildungen überhaupt einräume.

Um Stellung zu dieser Ansicht zu nehmen, werden wir uns die Frage vorlegen müssen: Worauf beruht denn der Unterschied in den Re-

1) Milchdrüsenkrebs ist (bei der Lokalisation in die Bauchgegend) sehr wohl anzunehmen, zumal da ältere Hunde (besonders weibliche) häufig damit behaftet sind (s. S. 343).

sultaten der homologen Tumortransplantationen bei Mensch und Tier?

Ist er der obigen Ansicht entsprechend, durch eine bloß den Nagetiergeschwülsten innewohnende Eigenschaft bedingt oder nicht? Bevor wir Ersteres annehmen dürfen, (d. h. etwas Außergewöhnliches in bezug auf die Eigenschaft, eine Ungleichartigkeit in bezug auf die Neubildungen) werden wir nach dem Prinzip der Sparsamkeit versuchen müssen, ohne diese Annahme auszukommen. Wir werden also die negativen Resultate beim Menschen durch die Ergebnisse der homologen Tumorimpfung bei Nagern zu erklären versuchen.

Es hat sich nun gezeigt, daß der Erfolg der Homoioplastik nicht nur vom Tumor, sondern auch vom Impftier abhängt und daher desto sicherer, je größer die Zahl der angestellten Versuche ist. Ein Tumor, der bei Ueberimpfung auf 100 Tiere eine Ausbeute von 6 pCt. gibt, kann z. B. bei einer Impfserie von 10 Tieren eventuell gar kein positives Resultat ergeben.

Wir haben vorerst keinen Grund, daran zu zweifeln, daß das Gleiche auch für die Homoioplastik der menschlichen Tumoren gilt. Von den genannten Faktoren, welche für das Resultat ausschlaggebend sind, werden wir zunächst nur die vom Tumor unabhängigen: die Empfänglichkeit (bzw. Immunität) des Impftieres und die Zahl der Uebertragungen, zu berücksichtigen haben.

Vom Menschen ist nur das Experiment v. Bergmann's bekannt. Mögen auch andere Versuche angestellt worden sein; sicherlich ist deren Zahl eine sehr geringe und von Serienübertragungen kann beim Menschen nicht die Rede sein. — Dagegen ist die Zahl der Nagetierinokulationen eine ganz gewaltige; transplantierte doch z. B. Gierke seine 35 hämorrhagischen Mäusekarzinome auf nicht weniger als 4000 Mäuse und 1906 wurden im Bashford'schen Institut bloß für Jentsumortransplantationen 32 000 Mäuse verwendet. Bedenken wir die Häufigkeit der Spontankrebse dieser Tiere und daß serienweise Homoioplastiken auf 100 Tiere in größeren Instituten an der Tagesordnung sind, so können wir uns einen Begriff von der im Verhältnis zu den Menschenexperimenten ungeheuren Zahl der Nagetierhomoioplastiken machen. Ihres größeren Wertes und ihrer Größe wegen eignen sich die größeren Haussäugetiere viel weniger zu solchen Versuchen; kein Institut hätte Platz für größere Impfserien!

Den Versuchszahlen, oder -möglichkeiten entsprechen nun auch die Zahlen positiver Erfolge: Dem fraglichen Fall v. Bergmann's vom Menschen stehen die beiden gelungenen Homoioplastiken Nowinski's und Bashford's bei Hunden gegenüber, bei welchen auch eine Weiterimpfung auf eine 2., bzw. 3. Generation glückte, die zahlreichen Impferfolge mit Ratten- und Mäusegeschwülsten, die heute als „Stämme“ von Bashford, Ehrlich,

Tabelle I. Uebersicht über die bei

Nach der Literatur Casper (l. c.), Lewin (l. c.), Wolff (l. c.), Herxheimer und Reinke (l. c.),
Fox (l. c.), Magnusson (l. c.), Bruno Wolff (l. c.)

Klasse	Ordnung	Tier	Gutartige Bindesubstanzgeschwülste									
			Fibrom	Lipom	Myxom	Chondrom, Osteom	Leiomyom	Rhabdo- myom	Lymphom, Myelom	Gliom	Angiom	
Säuger	Primaten:	„Affe“	—	—	—	—	+	—	—	+	—	
	Carnivoren:	Pavian	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Katze	—	—	—	+	+	—	—	—	+	
		Löwe	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
		Tiger	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Leopard	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Fischotter	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Eisbär	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Ursus americanus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Nager:	Fuchs	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Hund	+	+	—	+	+	+	+	+	+	
		Schakal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Maus	—	—	—	+	+	+	—	—	—	
		Wilde	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Feldmaus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Ratte	+	+	—	—	+	—	—	—	—	
		Meerschweinchen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		<u>Kaninchen</u>	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
		Hase	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Probosciden: Artiodact.	Aguti	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Murmeltier	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Biberratte	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
		Elefant	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
		a) Rum.:	+	+	+	+	+	+	—	—	+	
		Schaf	—	+	—	—	—	—	—	—	—	
		Hirsch	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
		Ziege	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
		Reh	—	—	—	+	—	—	—	—	—	
		b) Pachyd.:	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
		Schwein	—	+	—	—	+	+	—	—	—	
		Huftiere:	+	+	+	+	+	+	—	—	+	
		Maulesel	+	—	—	—	+	—	—	—	—	
		Esel	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
		Nashorn	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
		Marsupialia:	Dasyurus	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			Opossum	—	—	—	+	—	—	—	—	—
Phalangista	—		—	—	—	—	—	—	—	—		
Känguruh	—		—	—	—	—	—	—	—	—		
Vögel	Cursores:	Strauß	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Raptatores:	Bussard	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Incessores:	Kanarienvogel	—	—	—	—	—	—	—	—		
		Fink	—	—	—	—	—	—	—	—		
		Krähe	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Scansores:	Pfefferfresser	—	—	—	—	—	—	—	—		
		Papagei	—	—	—	+	—	—	—	+		
	Colomb.:	Kakadu	—	+	—	—	—	—	—	—		
		Taube	—	—	—	—	—	—	—	—		

[illegible]

Jensen in ungezählten Serien weitergezüchtet werden. Die wenigen Erfolge bei Kaninchen und Meerschweinchen erklären sich ohne weiteres durch die Seltenheit der Spontantumoren bei diesen Tieren, die selbst, wie Stilling's Mitteilung zeigt, auf der Tatsache beruht, daß diese Tiere meist nicht lange genug am Leben gelassen werden. Daraus glauben wir schließen zu dürfen, daß äußere Momente einen großen Einfluß auf die Zahl der positiven Impfresultate haben und daß daher besonders aus den kleinen Zahlen von Menschen und größeren Tieren keineswegs erlaubt ist, eine nur gewissen Tiergeschwülsten eigene homologe Transplantabilität zu behaupten.

Die Tatsache, daß auch bei größeren Tieren schon einwandfreie Erfolge vorliegen und der Bergmann'sche Fall wenigstens nicht ohne weiteres als Mißerfolg zu bezeichnen ist und daß umgekehrt, selbst bei der Maus nicht alle Versuche gelingen, wie meine Resultate zeigen, sondern ein und derselbe Tumor sich verschieden verhält¹⁾ je nach der Eignung des Impftieres, scheinen im Gegenteil für ein übereinstimmendes Verhalten der bösartigen Tier- und Menschengeschwülste bezüglich der homologen Uebertragbarkeit zu sprechen. Ebenso wenig wie bezüglich der Auto- und Heteroplastik ist daher bis auf weiteres ein unterschiedliches Verhalten bzw. der Homoioplastik anzunehmen.

Das Nichtangehen eines verimpften Tumors ist nicht gleichbedeutend mit Nichtübertragbarkeit, es hängt sehr von äußeren, vom Tumor unabhängigen, zum Teil zufälligen Faktoren ab. Die Unterschiede zwischen den Erfolgen bei Mensch und Tier beweisen nicht eine spezifische biologische Beschaffenheit der Nagetiertumoren. Mögen diese auch, speziell die Mäusegeschwülste, eine besonders hochgradige, gewissermaßen im Gegensatz zu ihrer relativen Gutartigkeit stehende „Virulenz“ besitzen, so beweist doch nichts, daß die Transplantabilität als solche gewissermaßen ein Privileg der Nagerblastome ist.

b) Statistik und Aetiologie.

Aus der ungleichmäßigen Verteilung der Geschwülste in unseren Tabellen weitergehende Folgerungen zu ziehen, ist bei der großen Lückenhaftigkeit der noch viel mehr als die Tumorbeobachtungen beim Menschen vom Zufall abhängigen Geschwulstkasuistik nur mit größter Vorsicht und unter Vorbehalt erlaubt. — Immerhin dürfte schon aus unseren Tabellen

1) Apolant gibt als Maximalzahl bei der ersten Homoioplastik eines Spontantumors 50 pCt. an. Diese Zahl, die sich bei der Transplantation des Ehrlich'schen Chondroms ergab, wird ausdrücklich als ausnahmsweise hoch bezeichnet.

in bezug auf einige besonders auffallende Unterschiede in der Verteilung der Blastome, welche eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen lassen, hervor-gehen, daß dabei zufällige Faktoren, wie Beobachtungsgelegenheit u. ä., keine wesentliche oder doch geringere Rolle spielen als geschwulst-ätiologische Momente, deren Erkennung ja der Hauptzweck der statistischen Untersuchung ist und welche sich äußern in einem verschieden häufigen Auftreten der Geschwülste.

Daß in diesem Kapitel der Unterschiede auch den Befunden der menschlichen Onkologie gegenüber manche Unterschiede zutage treten werden, ist beinahe selbstverständlich. Solange wir aber über die eigentlichen Ursachen der Geschwulstbildung nicht besser Bescheid wissen, sind sie von untergeordneter Bedeutung für die Identitätsfrage. Ist denn z. B. eine Genitaltuberkulose weniger eine Tuberkulose als eine Lungentuberkulose?, eine käsig Schleimhautentzündung als der interstitielle Tuberkel?, die Tuberkulose des Greises als die des Kindes?, die Phthise des Mannes als die der Frau?, wenn sie gehäuft auftritt als wenn sie bloß ein einzelnes Individuum befällt? usw. — Ich vermag daher Wolff nicht zu folgen, wenn er z. B. die relative Häufigkeit der Sarkome bei Tieren, das vorzugsweise Befallensein gewisser Organe, die Beteiligung höherer Parasiten an der Aetiologie mancher Tiergeschwülste das Fehlen einer ausgesprochenen Alters- und Geschlechtsdisposition u. ä. mit in die Diskussion dieser Frage wirft, selbst unter der Voraussetzung, daß die von ihm angeführten Unterschiede tatsächlich existieren.

Für die Identitätsfrage hat dieses Kapitel also recht wenig Interesse; um so mehr aber für das Studium der Geschwulst-ätiologie und damit für die Erkennung des Wesens des Geschwulstbildungsprozesses, welche am Schluß dieser Arbeit besprochen werden. In diesem Abschnitt sollen also nur Tatsachen gesammelt werden, deren Diskussion den Schluß dieses Beitrages bilden wird.

Es hätte bei der Mangelhaftigkeit des statistischen Materials wenig Wert und würde den Rahmen meiner Arbeit weit überschreiten, wollte ich hier auf alle Unterschiedlichkeiten eingehen; ich werde mich daher mit einigen besonders markanten und wichtigen Unterschieden der Geschwulst-häufigkeit begnügen.

Ein Blick auf Tabelle I zeigt, daß die 102 aufgeführten Tumortierarten sich ausschließlich aus Vertebraten und zwar nur aus 5 oder 6 Wirbeltierklassen zusammensetzen, daß also nur ein verschwindend kleiner Teil der Tiere geschwulstkrank befunden worden ist, und daß insbesondere die gesamten Kreise der **Wirbellosen** fehlen, indem wir erst bei den Hai-fischen auf Tumorträger stoßen. Bedenkt man, daß die Invertebraten zu Tausenden täglich beobachtet und in zoologischen Instituten gezüchtet und untersucht werden, von Gelehrten, welche die Bedeutung etwaiger Tumor-

funde wohl zu schätzen wüßten, und daß diese Tiere im allgemeinen das Mindestalter einer krebskranken Maus erreichen, zum Teil aber sogar länger leben als manche großen Säuger (Hund, Pferd), daß es also hier weder an Gelegenheit zur Wirkung blastogener Reize, noch an Zeit zur Ausbildung von Geschwülsten, noch an Beobachtungsgelegenheit fehlt, so wird man bis auf weiteres denjenigen Autoren recht geben müssen, welche annehmen, daß die Fähigkeit zur Bildung echter Blastome erst im Kreis der Vertebraten zur eigentlichen Entwicklung gelangt, mit anderen Worten, daß der „phylogenetische Terminationspunkt“ des Geschwulstbildungsprozesses (Br. Wolff) an der Grenze zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen zu suchen oder, daß die „Disposition“ zur **Tumorbildung eine Eigentümlichkeit des Kreises der Vertebraten** ist.

Von den verschiedenen **Vertebratenklassen** scheinen die Säuger, Vögel und Fische entschieden mehr disponiert als die Amphibien, welche doch (Frosch, Salamander, Molche) als Laboratoriumstiere gut beobachtet werden. Die Tumorkasuistik der Lurche ist in der Tat mit insgesamt 11 Fällen sogar verhältnismäßig kleiner als diejenige der in unserem Erdteil doch viel seltener zur Beobachtung gelangenden, scheuen, gemiedenen und gefürchteten Kriechtiere mit 4 Fällen (siehe unten).

Amphibiengeschwülste: Von *Rana* 3 Hautadenome (Eberth und Pentimalli: Multiple Adenome am ganzen Körper, Secher: Solitäres Zystadenom des Schenkels), 2 Adenokarzinome mit Neigung zu medullären Bildungen (Murray) — 1 Ovarialtumor (M. Plehn); — 1 Hypernephrom (Carl); — 1 Nierentumor, den Carl für eine Zystenniere, Pentimalli für ein Adenokarzinom hält und in beiden Nieren entwickelt war (Smalwood, Murray). Die von Kopsch abgebildeten Veränderungen („Karzinom“ der Leber und „Sarkom“ der Zunge) lassen einen blastomatösen Charakter nicht erkennen. — Kammolch: 1 teilweise medulläres Adenokarzinom um den Mundwinkel. — Riesensalamander: 1 Fibrom von Apfelgröße, das 25 Jahre am Vorderbein bestand; 1 karzinomatöses Zystom des rechten Hodens mit Metastase im distalen Abschnitt desselben Organes. (Experimentelle Tumoren später).

Reptiliengeschwülste: 1 Carc. medull. ovarii mit Metastasen (Bland-Sutton) und 1 Fibrom des Magens (Petit und Vaillant) bei Riesenschlangen; — 1 Struma einer Platemysschildkröte und multiple Papillombildung der Haut bei Eidechsen (Koch, M. Plehn, Heller).

Noch geringer dürfte die Disposition der niedersten Wirbeltierklasse, der Zyklostomen, sein, welche, trotzdem sie zum mindesten häufiger gefangen werden als Haifische, auf unserer Tabelle vermißt werden, so gewissermaßen auch bezüglich der biologischen Fähigkeit zur Geschwulstbildung vielleicht das Bindeglied zwischen Vertebraten und Invertebraten bildend.

Zu bemerken ist ferner die auffallende Häufigkeit von Tumoren in den Ordnungen der Beuteltiere und Papageien (Fox), besonders auffallend, wenn wir das Fehlen einschlägiger Beobachtungen bei unseren einheimischen

Insektivoren, für welche der Mensch allerdings wenig Interesse übrig hat, und die große Seltenheit blastomatöser Erkrankung der Sperlingsvögel gegenüberstellen! — Der „gemeine Spatz“ ist meines Wissens noch nie als Tumorträger genannt (!) — und vom Kanarienvogel sind nur 2, von den anderen zahlreichen Finkenarten nur 1 Tumor mitgeteilt worden (siehe unten).

Papageientumoren: Fox beobachtete bei Wellensittichen 1 Spindelzellensarkom des Brustmuskels mit Metastasen, 1 metastasierendes Gliosarkom (?) des Gehirns mit Lebermetastasen, 1 Nierenadenom bei einem weiblichen, ferner bei einem Amazonenpapagei 1 retroperitoneales verhornendes „Epitheliom“ (gutartig) und bei anderen „Papageien“ 2 „Rundzellensarkome“ des Hodens, 1 Karzinom der Brust (männlich) und ein Lungenadenom; Guerrini 1 Karzinom des Flügels (Ausgangsort Federbalg?); Petit und Germain 1 Chondrom des Tarsalgelenkes eines Aras; endlich Koch ein Hämangiom der Bürzeldrüsengegend eines Papageis.

Kanarienvögeltumoren: 1 Karzinom der Lunge (?) (Schlimpert) bei einem über 11jähr. Tier und ein großzelliges Rundzellensarkom der Kopfsubkutis (Joest und Ernesti).

Karzinom der Niere eines Finken.

Dabei ist es nicht zu vergessen, daß diese Sänger als Stubenvögel — wie alle gefangen gehaltenen Tiere — besonders gut beobachtet werden und im allgemeinen — im Gegensatz zu den meisten Nutztieren — eines natürlichen Todes sterben.

Wenden wir uns nun der Häufigkeit der Geschwülste bei einzelnen **Tierarten** zu, so ergibt sich, wenn wir bloß diejenigen Haustiere berücksichtigen, die länger am Leben gelassen und besser beobachtet zu werden pflegen (bei Zählung ihrer Nennung in Tabelle II), daß entsprechend einer Sticker'schen Statistik der Hund als Hauptvertreter der Tumortiere erscheint (mit 131 Lokalisationen), während das Rind (mit 120) und das Pferd (mit 115) die 2. und 3. Stelle einnehmen. Wenn aber auch gewisse Schlußfolgerungen über die Häufigkeit von Geschwulstbildungen bei verschiedenen Tierarten Anspruch auf Wahrscheinlichkeit machen können, so soll damit keineswegs gesagt sein, daß Tumorbildungen tatsächlich im gleichen Verhältnis häufig oder selten auftreten. Ich glaube aber nicht, daß wir mit einer zahlreichen Statistik viel weiter kämen und wenn unsere Tabellen der Tatsache, daß gewisse Tiere, z. B. die Maus, zwar häufig aber fast ausschließlich eine Geschwulstart mit typischer Lokalisation aufweisen, nicht Rechnung tragen, so muß auch anerkannt werden, daß keine Statistik und basierte sie auf noch so genauer Beobachtung den großen Häufigkeitsschwankungen im Auftreten der Geschwülste und den sogenannten Geschwulstepidemien gerecht wird.

Trotzdem seien hier einige Zahlen genannt:

Bei Zuchtmäusen, welche wohl ein für statistische Untersuchungen nahezu ideales Material¹⁾ darstellen, da es möglich ist, große Bestände bis zum spon-

1) Bei anderen Tieren und beim Menschen sind ähnliche Erhebungen nicht möglich, höchstens für die bösartigen Blastome, welche unter den Todesursachen der amtlichen Statistik fast restlos erfaßt zu sein pflegen.

tanen Exitus sehr genau zu beobachten, finde ich unter 16 232 nicht als Tumortiere angekauften, aber bei uns gezüchteten weißen Mäusen unseres Institutes 22 mit Spontantumoren (= 0,13 pCt.). Slye berichtet über 722 zweifellose Tumorfälle mit über 1000 Primärtumoren bei 10000 Mäusesektionen. Dagegen bedurfte es im Londoner Krebsinstitut der Untersuchung von 100 000 dieser Tiere, um die ersten 28 Mammakarzinome zu sammeln (d. i. 0,028 pCt.). — Wenn zwar in der Bashford'schen Aufstellung bloß von den Mammakarzinomen die Rede ist, so dürfte diese pCt.-Zahl doch, da die Maus fast ausschließlich an dieser Tumortart erkrankt, der Gesamtzahl der in jenem Institut gefundenen Tumoren sehr nahe kommen; jedenfalls aber bleibt sie weit hinter der von mir am hiesigen Material gefundenen Zahl zurück und doch ist diese, da viele unserer Tiere zu Experimenten verwendet wurden, zu niedrig. Zeigt aber schon ein solches Idealobjekt der Statistik solche Unterschiede, so geht daraus ohne weiteres der geringe Wert der Zahlen hervor und daß die Häufigkeit der Geschwülste offenbar von Momenten abhängig ist, die nicht der Spezies, sondern dem einzelnen Individuum eigen sind.

Auf einen größeren Tierbestand bezieht sich auch die Zusammenstellung Fölger's, der unter 559 163 Pferden der preußisch-württembergisch-sächsischen Armee 648 Tumortiere fand (0,116 pCt.). Da es sich hier aber um ein ausgesucht gesundes Tiermaterial bloß mittleren Alters handelt, können uns diese Zahlen über die Häufigkeit der Pferdegeschwülste überhaupt keinen Aufschluß geben.

Dasselbe gilt für die bloß oder vorwiegend pathologisches, von Zufälligkeiten ganz besonders abhängiges Material verwertenden Statistiken: Zähle ich die von Fölger wiedergegebenen Zahlen der in den Polikliniken und Kliniken der tierärztlichen Hochschule zu Berlin untersuchten Pferde, bzw. Hunde zusammen, so finde ich¹⁾, daß von den 175 748 Pferden 2141 (= 1,21 pCt.) und von den 144 309 Hunden 4704 (= 3,26 pCt.) tumorbehaftet waren. Für das Pferd stimmt nun zwar die gefundene Zahl mit den Prozentsätzen Casper's (1,3 pCt.) und von Joest und Ernesti (1,5 pCt.) bei ähnlichem Material ziemlich überein; unsere Zahl ist aber, trotzdem sie niedriger ist als jene noch etwa doppelt zu hoch, da der sogenannte „Hufkrebs“, welcher ja gar kein echtes Blastom, aber in Fölger's Zusammenstellung mit weitaus der größten Zahl (573) vertreten ist, indem es den Papillomen zugezählt wurde, und auch die „unbestimmten Geschwülste“ (248) sehr zahlreich sind; also steht die Uebereinstimmung auf sehr schwachen Füßen. Die Prozentsätze, die Casper (4,7 pCt.) und Joest und Ernesti (6,15 pCt.) angeben, stimmen dagegen weder mit einander überein, noch mit dem unsrigen.

Trotzdem dürfte auch aus diesen Zahlen Eines ziemlich deutlich hervorgehen, daß nämlich der Hund wohl häufiger mit Geschwülsten behaftet ist als das Pferd. Eine andere Frage ist es, ob der Hund auch den Menschen in dieser Beziehung übertrifft²⁾. Nach einer statistischen Zusammenstellung des Sektionsmaterials des Heidelberger pathologischen In-

1) Statistik nach Fölger.

2) Sticker gibt an, daß der Hund etwa 6mal häufiger an Krebs leide als der Mensch.

stitutes, welche Herr Dr. Giegrich auf meine Veranlassung hin aufgestellt hat, und nach welcher sich bei den 24 453 von 1841—1919 ausgeführten Autopsien — wenn ich die „fraglichen“ und die „Tumoren ohne Diagnose“ (zusammen 57) abziehe —, nicht weniger als 3248 (= 13 pCt.) Geschwülste nachweisen ließen, ist das nicht anzunehmen. Nach den bisherigen Angaben über die Häufigkeit von Geschwulstbeobachtungen bei Tieren und da jede statistische Untersuchung nur relativen Wert hat, möchte ich aber lieber darauf verzichten, eine Tumorfrequenzskala der Tiere im Vergleich miteinander und besonders zum Menschen aufzustellen, vielmehr darauf hinzuweisen, daß die am häufigsten geschwulstkrank befundenen Tiere auch diejenigen sind, die am besten und längsten beobachtet werden; der Hund als Intimus des Menschen allen voran, dann das wertvolle Pferd und das Rind, die wenigstens längere Zeit am Leben gelassen werden, dann die übrigen Haustiere, welche zwar häufig, aber da früh geschlachtet, nicht lang genug beobachtet werden, wie z. B. das Huhn und die Katze usw.

Man würde einen falschen Begriff von der Häufigkeit der Hühnertumoren bekommen, wollte man die Zahl der in der Literatur niedergelegten Beobachtungen — 167 — als Grundlage einer vergleichend-statistischen Untersuchung nehmen. Da 3 Kontinente [Europa, Asien, (Japan) Amerika] sich an der Zusammenstellung dieser paar Fälle beteiligt haben, könnte man daraus schließen, daß Geflügelgeschwülste außerordentlich selten wären. Daß dies unbedingt falsch ist, beweist nicht nur die schnelle Zunahme einschlägiger Mitteilungen in neuerer Zeit, seit die Aufmerksamkeit auf sie gelenkt ist, sondern auch die Tatsache, daß sich in den wenigen Jahren seit der Gründung unseres Institutes ein Material von 82 echten Blastomfällen beim Geflügel inkl. Gans und Taube, darunter 80 von Hühnern — d. i. $\frac{1}{3}$ aller damit bekannten 247 Fälle! — angesammelt hat und zwar bloß aus einigen Dörfern der Umgebung Heidelbergs und ohne, daß von einer systematischen Ausbeute die Rede sein konnte, so daß wir mit Sicherheit sagen können, daß unsere relativ große Sammlung nur einen kleinen Bruchteil aller in unserem Bezugskreis zur Entwicklung gelangten Geschwülste darstellt. — Ich glaube nicht, daß die betreffenden Ortschaften in der gleichen Zeit so viele Tumorfälle bei den Einwohnern aufzuweisen gehabt haben wie beim Geflügel!, möchte daraus aber nicht ohne weiteres den Schluß ziehen, daß das Haushuhn etwa häufiger geschwulstkrank ist als der Mensch.

Auch die Katzenschwülste dürften nicht so selten sein, wie es nach den spärlichen Mitteilungen den Anschein hat. Ohne eigens danach zu fahnden, konnten wir ein Sarkom der Halsgegend (von Ewald beschrieben) und das als Abb. 36 abgebildete Adenokankroid der Mamma, beide bei älteren weiblichen Tieren beobachten. Die relative Seltenheit solcher Beobachtungen ist wohl zum Teil darauf zurückzuführen, daß wegen einer kranken Katze der Tierarzt nur ausnahmsweise konsultiert wird, vielleicht aber auch darauf, daß dieser Karnivor im Gegensatz zum Hund, — ebenso wie die Hausschwimmvögel (Gans, Ente) im Gegensatz zum Huhn — sich durch besondere Reinlichkeit auszeichnen. — Jedenfalls

wäre es von größtem Interesse, den Geschwulstbildungen dieser Tiere mehr Beobachtung zu schenken.

Aus unseren bisherigen Erfahrungen scheint es meines Erachtens nicht angängig, die verschiedene Häufigkeit der Tumormitteilungen ohne weiteres zum Maßstab des Dispositionsgrades der verschiedenen Arten zu nehmen, wenn wir unter jenem Ausdruck eine besondere biologische Fähigkeit des Organismus unter Ausschluß einer verschiedenen starken Gefährdung durch äußere Reize, welche ich als „**Exposition**“ von der Disposition unterscheiden möchte, verstehen. Daß jener bei der verschiedenen Häufigkeit der Tumorbildungen vielleicht sogar eine größere Bedeutung zukommt als graduellen Unterschieden in der Entwicklung der Disposition, dieser Gedanke drängt sich mir desto stärker auf, je mehr wir uns den individuellen Unterschieden in bezug auf die Blastombildung nähern. Wenn auch an der Existenz solcher gradueller Unterschiede nicht gezweifelt werden kann, so scheint nämlich **allen Vertebraten, vielleicht mit Ausnahme der Rundmäuler, eine mehr oder minder ausgesprochene Disposition eigen** zu sein, eine eigentliche Unfähigkeit irgendeiner Gruppe zur Beantwortung äußerer Reize durch Blastombildung, eine „Adisposition“ hier nicht angenommen werden zu dürfen, im Gegensatz zu den Wirbellosen, bei welchen wir berechtigt sind, an dem Vorhandensein der Tumordisposition zu zweifeln.

Folgende Beispiele warnen davor, aus negativen Befunden allzuweitgehende Schlüsse zu ziehen:

Die Beobachtung Stilling's zeigt, daß die angeblich geringe Disposition des Kaninchens darauf zurückgeführt werden muß, daß dieses Tier im allgemeinen zu früh getötet wird. Als er nämlich wegen langdauernder Versuche eine größere Anzahl dieser Tiere bis zu ihrem natürlichen Ende fortpflegte, konnte er über 12 krebsige Geschwülste bei Kaninchen seines Laboratoriums berichten, alle bei älteren, 4—7-, meist 5—6jährigen stets weiblichen Tieren und ausnahmslos im Uterus gelegen. Bei einem 9jährigen Kaninchen haben auch Marie und Aubertin ein Carcinoma uteri beschrieben. Sarkome sind mehrmals veröffentlicht.

Ähnliches gilt für das Meerschweinchen, von welchem ich die beiden von Lubarsch und Kleinkuhnen beschriebenen Sarkomfälle untersuchen durfte. Von Sternberg und von F. S. Jones sind 2 Mammakarzinome, von v. Hanseman ein destruierendes und von Sternberg ein gutartiges Adenom der Lunge und von Lutz ein Teratom des Kleinhirnbrückenwinkels beobachtet.

Die Experimente Versé's und Hertwig's, welchen es gelang, sogar bei Amphibien Geschwülste zu erzeugen, werden später erwähnt.

Bezüglich der **geweblichen Zusammensetzung** der verschiedenen Blastomgruppen zeigt uns ein Blick auf unsere Tabellen, daß die Mischgeschwülste (und Teratome) auch beim Tiere im Verhältnis zu den eingewebigen Tumoren selten sind; immerhin wohl häufiger als beim

Menschen. [Auf Tabelle II. bilden sie 4—5 pCt. (33/721), in der Giegrich'schen Aufstellung dagegen bloß 0,4 pCt. (13/3248) aller Blastome]:

Besonders bei jungen Schweinen sind Adenokarzinome (bzw. Adenorhabdomyosarkome) der Nieren nicht selten (s. S. 334). — Bei den uns hauptsächlich interessierenden Laboratoriumstieren sind: Ein Adenosarkom der Niere eines Kaninchens (Lubarsch) und eines 4jährigen Hundes (de Jong), sowie 3 Fälle teratoider Tumoren bei Hühnern (bzw. Hähnen), denen ich ein Teratom des Eileiters (?) einer Henne an die Seite stellen möchte, beschrieben. Hier sei an die experimentelle Teratomerzeugung bei Ratten, Mäusen und Hühnern durch intraperitoneale Injektion von Embryonalbrei (Askanazy, Borst, Dietrich, Hirschfeld, Pick, Schwalbe, Wilms u. a.) erinnert. Neuerdings berichtet auch Bjelogolowy über ähnliche Erfolge bei Kaltblütern (Fröschen, Kröten, Karauschen) durch Implantation von Morula- und Blastulastadien der Amphibien.

Nicht mitgezählt wurden bei den Teratoiden die Odontome (7), welche zum Teil zu den einfachen Mißbildungen, zum Teil aber auch zu den Teratoiden gehören. Wohl weil Veränderungen des Gebisses besonders auffallen und die Zähne zur Orientierung über das Alter der Tiere untersucht zu werden pflegen, sind diese Bildungen besonders bei Pferden wiederholt beobachtet worden; doch auch von Rind, Ziege und Schwein, sowie Elefant, Murmeltier und Aguti liegen einschlägige Mitteilungen vor.

Unter den einfachen Tumoren bilden (nach Tafel II) die mesenchymalen eine schwache Majorität (365/688), selbst wenn wir die Odontome und Melanosarkome nicht mitrechnen. Berücksichtigen wir aber die Beteiligung der einzelnen Gewebsarten an der Parenchymbildung der Tiergeschwülste, so ergibt sich folgende Reihenfolge:

1. Drüsenepithel (178 ohne Carc. spl.?), 2. Bindegewebe (172 mit Inbegriff aller Sarkome, von welchen ein Teil wohl auch von anderem Stützgewebe abstammt, ein anderer vielleicht garnicht mesenchymaler Abkunft, ja vielleicht nicht einmal blastomatöser Natur ist), 3. Deckepithel (96), 4. glatte Muskulatur (39), 5. lymphadenoides Gewebe (34), 6. Fettgewebe (28), 7. melaninhaltiges Gewebe (24), 8. Knorpel-Knochen (21), 9. Endothel (?18), 10. Schleimgewebe (17), 11. gestreifte Muskulatur (4), 12. Glia (3), 13. Schmelzgewebe (3), 14. Nervenzellen (1?).

Wir sehen also, daß dieselben Gewebe wie beim Menschen am meisten beteiligt sind, während die gestreifte Muskulatur und besonders das zentrale Nervenparenchym auch beim Tier nur selten als Matrix von Geschwulstbildungen angesprochen werden kann.

Auf Tabelle II finden wir die Sarkome (198) nahezu gleich häufig wie die Karzinome (202). — Dies heißt aber keineswegs, wie Wolff anzunehmen scheint, daß dies als Regel für die Tieronkologie gilt, geschweige denn ohne weiteres, daß etwa, wie bei gewissen Negerrassen (v. Hanse-mann), bei den Tieren ganz allgemein eine größere Disposition des mesenchymalen Gewebes vorhanden ist.

Die relative Häufigkeit der Sarkome bei Tieren erklärt sich wohl zum Teil dadurch, daß die meisten Tiere nicht lange genug am Leben bleiben, also gewissermaßen als Kunstprodukt zu bezeichnen ist. Wir werden nämlich gleich sehen, daß bei Tieren (Hund, Maus), für welche dies weniger zutrifft, Karzinome viel häufiger sind als Sarkome. Die Frage der Durchschnittsdisposition der Tiergewebe ist auf Grund einer Kasuistik von bloß 102 Tumortieren kaum zu beantworten, hat übrigens wenig Zweck, da bei verschiedenen Tierarten und Individuen die verschiedenen Gewebsarten eine verschieden große Disposition zur Geschwulstbildung aufweisen:

So stehen beispielsweise beim Hund, wenn ich die Zahl der Tumorstatistiken der Poliklinik und der Klinik der Berliner tierärztlichen Hochschule von 1896/7—1910/11 addiere (s. Tabelle), 765 Karzinome nur 97 bzw. 100 (inkl. Melanome) Sarkomen gegenüber. Die Häufigkeit der Karzinome beim Hund wird auch von Sticker, Gasparin u. a. hervorgehoben. Sie beruht wohl zum Teil auf einer besonderen Disposition des Epithelgewebes dieses Tieres, das übrigens nicht nur zur Bildung von Karzinomen, sondern auch von Adenomen und Papillomen neigt.

	Hund	Pferd
Angiome	7	1
Fibrome	442 ¹⁾	306
Myxome	4	3
Lipome	91	25
Chondrome	39	8
Osteome	1	9
Odontome	—	2
Myome	—	2
Neurome (?)	—	12
Adenome	494 ¹	30
Papillome	484	²⁾ 250—377?
Sarkome	97	178
Melanome	3	226 ¹
Karzinome	765 ¹ !	123
Teratome	72	13
Unbest. Tumoren	2 236	248
Summe aller Tumoren	4 704	2 141
„ ohne unbest.	2 468	1 893
Behandelte Tiere	144 309	175 748

1) inkl. Fibromyome?

2) ohne die sogenannten Hufkrebs.

Der Typus eines Tieres mit exquisiter Epitheldisposition ist die Zuchtmaus. Diese Disposition äußert sich nicht nur in der auch in nachfolgender Zusammenstellung der von uns beobachteten Mäusegeschwülste auffallenden „Prävalenz“ der (Mamma-) Karzinome bzw. Adenome allen

anderen Tumorarten gegenüber (96 pCt.); sondern auch darin, daß diese Tumoren nicht selten gehäuft („endemisch“) und sehr oft auch primär multipel auftreten; endlich auch darin, daß dieses Tier, dessen Integument sich histologisch nicht wesentlich von demjenigen anderer nahe verwandter Säuger unterscheidet, außer den gewöhnlichen Epitheliomen gewissermaßen um die Disposition seines Epithelgewebes besonders zu demonstrieren als Spezialität eine „eigenartige“ Epithelgeschwulst, die „Haarfollikelgeschwulst“ (Abb. 37—40), bildet, welche bisher nur bei diesem Tiere beobachtet worden ist und als „arteigene Geschwulst“ in einem besonderen Abschnitt besprochen werden soll.

Von unseren 168 weißen Spontan-tumormäusen hatten 165 epitheliale und bloß 3 Stützsubstanzgeschwülste. Im ganzen fanden sich bei den 168 Tieren 206 Geschwülste, und zwar 202 Epitheliome (= 98 pCt.) und 4 mesenchymale Blastome. Von den 202 Epitheliomen waren: 198 (= 96 pCt. aller Tumoren) gewöhnliche Mammatumoren (Adenome, Adenokarzinome, solide Karzinome, zystische und hämorrhagische, und 1 Adenokankroid (Abb. 33—35), ferner 1 Ovarialkarzinom (neben Mammakarzinom), 1 Haarfollikeltumor, 1 Papillom (neben Mammakarzinom) und eine Struma. Die 4 Stützsubstanzgeschwülste fanden sich bei 3 Tieren usw.: 1 polymorphzelliges Sarkom der Wirbelsäule gleichzeitig mit einem Leiomyoma uteri (Abb. 1 und 2), 1 Spindelzellensarkom und 1 Lymphosarkom (Abb. 7 und 8). Ueber die primäre Multiplizität der Mammatumoren (siehe S. 288).

Bei anderen Tieren, z. B. beim Huhn, ist ein definitives Urteil noch nicht möglich. Während nach der Literatur (167 Fälle) die Sarkome (73) beim Huhn sich zu den Karzinomen (55) etwa verhalten würden wie 7 zu 5 sind nämlich in unserer Sammlung von 84 Fällen die Karzinome (50 bzw. 54) viel zahlreicher vertreten als die Sarkome (17 bzw. 19), wobei allerdings zu bemerken ist, daß statistische Angaben über das bisher vorliegende Material vorläufig etwa den Wert eines Inventars haben, kaum aber weitergehendes Interesse beanspruchen dürften. Immerhin kann nach unseren Befunden von einer geringeren Disposition des Epithelgewebes als der Stützsubstanzen zu Geschwulstbildungen beim Huhn nicht die Rede sein.

Es gibt also Vertebraten, bei welchen die epithelialen Krebse überwiegen — „Karzinomtiere“. Zu diesen können wir den Hund, die Maus, das Huhn (?) und die Salmoniden rechnen. Auch der Mensch würde in diese Gruppe gehören. Bei den nun folgenden „Sarkomtieren“ scheinen mesenchymale Neoplasien häufiger zu sein.

Beim Pferd, dem einzigen Haustier, von dem wir, außer vom Hund, über ein einigermaßen brauchbares statistisches Material verfügen, erscheinen tatsächlich nach der obigen Statistik die Sarkome (404) unbedingt, etwa 3 mal häufiger als die Epithelkrebse (123). Dies rührt wohl

zum Teil von der großen Menge (226!) der, besonders bei den Schimmeln, häufigen Melanome her; aber auch ohne diese bilden die 178 Sarkome noch eine Mehrheit von $1\frac{1}{2}$ zu 1 gegenüber den echten Krebsen. Für eine besondere Disposition des Fasergewebes zur Geschwulstbildung spricht, daß auch die Fibrome beim Pferde besonders häufig sind:

Johne konstatierte bei Rindern und Schweinen Fibrome in 4,3, bei Hunden in 7,6 und bei Pferden in 10,8 pCt. seiner Tumorfälle und in den Veterinär-sanitätsberichten der preußischen Armee von 1898—1904 machen die Fibrome sogar 30 pCt. aller Tumoren aus. Auch in der Berliner Statistik sind die Fibrome sehr reichlich vertreten (siehe oben).

Zu den Tieren mit besonderer Neigung zur Ausbildung mesenchymaler Geschwülste gehört auch die Ratte, bei welcher die bindegewebigen Geschwülste, Fibrome (Abb. 5) und Sarkome, in ähnlicher Weise „prävalieren“ wie die Karzinome bei der Maus, weswegen sie auch meist als Gegenstück zu dieser genannt wird. Diese unter natürlichen Verhältnissen sehr ausgesprochene Disposition des Bindegewebes wird auch besonders hervorgehoben durch die Tatsache, daß durch Röntgenbestrahlung von Ratten bisher nur Sarkome erzeugt werden konnten (3 Fälle von P. Marie, Clunet und Raulot-Lapointe), während beim Menschen die Strahlenkrebse fast ausschließlich Karzinome waren. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, daß der einzige bisher beobachtete Tumor einer Feldmaus [Abb. 4]¹⁾ welche der Ratte näherstehen soll als der Hausmaus, ebenfalls ein Sarkom war. Aber selbst bei der Ratte erstreckt sich, wie aus den Experimentalerfolgen Fibiger's (Vormagenkankroide) und Secher's (Zungenkankroid) hervorgeht, die geringe Disposition des Epithelgewebes, welche in der äußeren Haut und deren Anhangsgebilden (Mamma) unverkennbar ist, nicht auf alle Epithele, nicht einmal auf alle Plattenepithele. Allerdings spielt in diesen Experimenten wohl die besonders starke, da absichtliche Exposition²⁾ eine vielleicht ebenso große Rolle wie die besondere, durch Inzucht (? Fibiger) erhöhte Disposition dieser Tiere.

Als Gegenstück zu der „Prävalenz“ karzinomatöser Tumoren bei Salmoniden sei hier noch die besondere Neigung der Cyprinoiden zu bindegewebigen Tumoren erwähnt, besser gesagt das Fehlen von Thyreoidea-karzinomen bei den Karpfenarten.

Es gibt also Tierarten, bei welchen die Bindegewebe-geschwülste, besonders Sarkome tatsächlich häufiger zu sein scheinen als beim Menschen; aber man sollte nicht verallgemeinernd sagen, daß die Tiere häufiger Sarkome bilden; scheint

1) Ausführlichere Mitteilung durch Grünschow (Inaug.-Diss. Heidelberg).

2) Ich bezeichne damit die Gelegenheit zur Einwirkung adäquater Reize auf ein Gewebe (vgl. S. 322).

doch auch beim Menschen eine verschiedene Gewebsdisposition der Europäer und gewisser Negerrassen nach v. Hansemann vorhanden zu sein.

Beachtung scheint mir die nach einer Zusammenstellung von Johné auffallende Häufigkeit der Leiomyome beim Schwein zu verdienen. Johné fand nämlich bei diesem Tier unter 92 Tumoren 7 Myome, d. h. in 7,6 pCt.; beim Rind kamen auf 417 Geschwülste $13 = 3,1$, beim Hund und beim Pferd auf 20, bzw. 250 Geschwülste je $4 = 1,9$ bzw. 1,6 pCt. Myome. Diese relative Häufigkeit der Myome erscheint um so merkwürdiger, wenn wir bedenken, daß das Moment, das Eber zur Erklärung gerade der relativen Seltenheit dieser Geschwülste (speziell im Uterus) bei Tieren im Verhältnis zum „menschlichen Weibe“ anführt, (daß „unsere Haustiere, wenigstens soweit sie zur Nahrung für Menschen dienen, kein hohes Alter erreichen“), beim Schweine unbedingt vorliegt! Wenn es trotzdem (häufiger als der Hund) myomatös befunden wird, so scheint hier eine besondere Disposition der Muskulatur (des Uterus) des Schweines vorzuliegen. Diese Vermutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit bei Berücksichtigung der Tatsache, daß das Rind, welches nach Johné am zweithäufigsten myomatös befunden wurde, ebenfalls zu den Ungulaten gehört und daß die wenigen bisherigen Geschwulstmitteilungen von Elefant und Nashorn, welche ja früher mit den genannten zur Gruppe der Dickhäuter gerechnet wurden, stets Leiomyome des Uterus [Fälle von Joest und vom Verf. vom Elefanten (Abb. 3) und vom Rhinoceros von Eber und von Betke (Myom und Karzinom)] waren.

Bei systemlosem Sammeln von Tumoren und kleinen Zahlen, auf welche man leider in der Tieronkologie nur allzusehr, mehr noch als in der menschlichen Pathologie angewiesen ist, kommt man besonders auf Grund nekroptischen Materials meist zu dem Ergebnis, daß die Tumoren fast ausschließlich oder doch viel häufiger bösartiger als gutartiger Natur sind, ein Punkt, den Wolff denn auch als Unterschied zwischen Tier- und Menschengeschwülsten hervorhebt; meines Erachtens mit Unrecht, denn auch beim Menschen käme man bei entsprechendem Material zum gleichen Resultat — in Giegrich's Zusammenstellung stehen z. B. 2821 bösartige bloß 787 gutartigen Blastomen gegenüber —, während doch die Erfahrung lehrt, daß benigne Neubildungen viel häufiger sind, aber deswegen in nekrotischem Material schwach vertreten sind, weil sie (wie Uterusmyome, Polypen, Papillome u. a.) sehr häufig exstirpiert werden und daher nur verhältnismäßig selten auf den Obduktionstisch kommen. Denselben Grund, letzten Endes also die Lückenhaftigkeit des Materials, können wir auch für die scheinbar größere Häufigkeit der bösartigen Tiertumoren anführen; der Besitzer wird sich gerne eines Tieres entledigen, welches unbrauchbar geworden ist, infolge eines bösartigen oft ulzerierten Tumors für Auge und Nase Eckel erregt, getötet werden muß

oder gar spontan eingegangen ist, während gleiches für die gutartigen Tumoren nicht zutrifft.

Auch unsere Hunde- und Hühnersammlung enthält daher fast nur bösartige Tumoren, während die Summe der in den Berliner Kliniken behandelten gutartigen Geschwülste sowohl bei den Hunden (1562) wie bei den Pferden (etwa 700 nach Abzug der „Hufkrebse“) fast doppelt bzw. $1\frac{1}{2}$ mal so groß ist wie diejenige der bösartigen, 865 beim Hund, 527 beim Pferd und das ohne Berücksichtigung der Teratome. Der Bericht über die preußischen Armeepferde gibt ebenfalls unter 335 von 1898 bis 1904 untersuchten Tumoren allein 115 Fibrome (= 30 pCt.) an; die Gesamtzahl der gutartigen Tumoren dürfte also auch bei diesem Material diejenige der malignen übersteigen. Wir finden also bei den Tieren, bei welchen wir über brauchbare größere Statistiken verfügen, auch in diesem Punkte ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen.

Ueber die Kaltblütersgeschwülste besitzen wir keine größere Erfahrung. Die Entscheidung, ob die bösartigen oder gutartigen Geschwülste überwiegen, ist hier auch dadurch erschwert, daß bei den Fischen auch die gutartigen Tumoren unscharf begrenzt sind¹⁾ wie auch z. B. die Thyreoidea der Salmoniden sich von der menschlichen Schilddrüse durch ihre Disseminiertheit auszeichnet und die Karzinome relativ gutartig zu sein scheinen. Ob daraus der Schluß zu ziehen ist, daß bei diesen niederen Vertebraten der Unterschied zwischen Gutartigkeit und Bösartigkeit überhaupt noch nicht ausgeprägt ist wie bei anderen Wirbeltierklassen, möchte ich nicht entscheiden; vielmehr daran erinnern, daß auch bei höherstehenden Wirbeltieren die Frage, gutartig oder bösartig?, nicht immer leicht zu beantworten ist.

Weitere Unterschiede werden wir bei Besprechung der Organdisposition kennen lernen. Wir wenden uns nun zu den

Beziehungen zwischen Alter bzw. Geschlecht und Tiergeschwülsten.

Die meisten gut- und bösartigen Stützsubstanzgeschwülste kommen ebenso wie die reifen Epitheliome in jedem **Alter** auch kongenital (multiple Papillome der Haut beim Füllen; Nierenadenom und „Ovarialblastom“ beim Kalb; Gehirnlipom bei einem 3jährigen Rinde vom Balkenwulst ausgehend und durch Hemisphäre und Stirnbein links nach außen durchgebrochen) zur Beobachtung.

Besondere Erwähnung verdienen dagegen die Melanome der Schimmelperde, welche mit dem Alter so zunehmen, daß schließlich jeder Schimmel.

1) M. Plehn erwähnt infiltrierendes Wachstum in einem gutartigen Epitheliom bei einer Schleie, ferner in einem Lipofibrom eines Hechtes und einem Myom einer Laube.

falls er lange genug am Leben bliebe, mit dieser exquisiten Alterserscheinung zugrunde ginge, wenn wir der Statistik van Dorssen's (S.370) folgen dürfen.

Für die echten (Epithel-)Krebse, für welche es beim Menschen als charakteristisch gilt, daß sie erst im mittleren oder späteren Lebensalter in Erscheinung treten — eine Regel, welche ja durch die Seltenheit der Ausnahmefälle von Karzinomen bei Minderjährigen geradezu bestätigt wird — scheint betreffs der Tiere über die „Alterdisposition“ zur Karzinombildung keine Klarheit oder doch keine Einigkeit zu bestehen.

In seiner Lehre von der Krebskrankheit (2) äußert sich Wolff 1914 diesbezüglich sehr zurückhaltend wie folgt: „Ob das Alter (und Geschlecht) irgend welchen Einfluß auf die Häufigkeit der Krebserkrankung bei Tieren haben, hat bisher noch nicht ermittelt werden können. Das vorliegende Material ist noch viel zu klein und zu lückenhaft um Schlüsse zu ziehen.“ Wolff sieht darin einen der zahlreichen Unterschiede zwischen Tier- und Menschenkrebs. Demgegenüber schreiben Jost und Koch (29) in ihrer im gleichen Jahre erschienenen Abhandlung über die „Krankheiten junger Tiere“ (Haussäugetiere): Im großen und ganzen haben die für den Menschen gemachten Feststellungen, daß die Karzinome mehr die späteren Lebensjahre bevorzugen, auch für die Tiere Gültigkeit.

Jost und Koch gehen aber noch weiter. Für sie ist der Einfluß des Alters nicht nur unverkennbar, sondern der Tierkrebs wäre nach ihren Äußerungen noch viel eher eine Alterskrankheit zu nennen als das Karzinom des Menschen; denn nach ihren Beobachtungen „zählt der Krebs jugendlicher Haustiere zu den Raritäten und dürfte noch erheblich seltener vorkommen als beim Kinde“ und „Ueber das Vorkommen von Karzinomen bei jungen Haustieren (in unserem Sinne) liegen“ nach diesen Autoren „in der Literatur keine positiven Angaben vor.“

Was vorerst die Bedenken Wolff's bezüglich der Verwertbarkeit der Tiergeschwulstkasuistik anbelangt, so ist die Lückenhaftigkeit des Materials zwar sehr zu bedauern; ich glaube aber, daß Wolff doch zu weit geht, wenn er seine Skepsis speziell auch auf die „Alterdisposition“ ausdehnt, welche, wie ich zeigen werde, in der vorliegenden Kasuistik trotz der nur spärlichen genauen Altersangaben und der Lückenhaftigkeit unserer Tierstatistik in so anschaulicher Weise zur Geltung kommt, daß der Unvoreingenommene¹⁾ sich dieser Tatsache kaum zu verschließen vermag: Ihre Verkennung durch Wolff erklärt sich vielleicht weniger aus der Lückenhaftigkeit der Kasuistik, als durch unrichtige Deutung der vorliegenden Altersangaben.

1) Wolff bezeichnet die von ihm selbst wiedergegebenen Mitteilungen ausgesprochener Bevorzugung alter Tiere (Hündinnen, Kaltblüter) ohne jeglichen Grund als Hypothesen und spricht ihnen jede Zuverlässigkeit ab.

Im allgemeinen finden wir, wie Tabelle (S. 331) zeigt, bei krebskranken Tieren ein Alter von mindestens 6 Monaten (Maus) bis zu 25 Jahren (Pferd) angegeben. Das ist allerdings rein zeitlich betrachtet und im Vergleiche zum Menschen früh. Man könnte danach tatsächlich versucht sein, die Ansicht Wolffs, daß der Einfluß des Alters beim Tierkrebs nicht deutlich zu erkennen ist, zu teilen.

Bedenkt man aber, daß die meisten Tiere nicht so alt werden wie der Mensch, z. B. die häufig krebskranke Maus das Säuglingsalter des Menschen nur wenig überlebt, so wird es klar, daß obiger Maßstab in der Frage der Altersdisposition unbrauchbar ist.

Für die uns interessierende Frage hat das „absolute Alter“ in der Tat eine viel geringere Bedeutung als das „relative Alter“ in bezug auf die Entwicklung des krebskranken Tieres. Auch bei den übrigen Vertebraten unterscheidet man ja dieselben Entwicklungsperioden (Minderjährigkeit, Volljährigkeit, Alter) wie beim Menschen, die aber natürlich ganz anders bemessen sind als bei diesem, und so fragt es sich denn, ob nicht auch beim Tiere eine dieser Lebensperioden mit erhöhter Krebsbildungsfähigkeit einhergeht, event. ob dieses „Alter der Krebsfähigkeit“ in eine frühere oder spätere Lebensperiode fällt als beim Menschen.

Besonders wichtig ist die Bestimmung der unteren Volljährigkeits- bzw. oberen Minderjährigkeitsgrenze bei den verschiedenen Tierarten.

Da nun aber zwischen der Dauer der einzelnen Lebensabschnitte und dem jeweilig höchst erreichbaren Lebensalter der verschiedenen Tierspezies ebenso wie zwischen den verschiedenen Lebensperioden untereinander kein konstantes Verhältnis besteht, ferner bei den verschiedenen Arten große Unterschiede besonders auch bezüglich der unteren Grenze der Volljährigkeit bestehen, endlich bei der Festsetzung dieser letzteren von verschiedenen Autoren verschiedene Maßstäbe angelegt werden, so ist dieselbe selbst für alle Haustiere weder einheitlich bestimmt, noch im allgemeinen leicht zu bestimmen.

Nach Koch und Jost, welche, den Zahnwechsel als Kriterium nehmend, die „Jugendperiode“ mit der „Vollendung des definitiven Gebisses“ abschließen lassen, ist der $1\frac{1}{2}$ jährige Hund am Ende seiner Jugendzeit angelangt und demnach als ungefähr „gleichaltrig“ anzusehen mit einem $1\frac{1}{2}$ jährigen Schwein, einem $3\frac{1}{2}$ jährigen Schaf, einem $4\frac{1}{2}$ jährigen Rind, einem 5 jährigen Pferd und einem 12—14 jährigen Menschenkinde“, welche alle auf gleicher Entwicklungsstufe stehen.

Wie schon aus den Angaben über den Menschen zu ersehen ist, ist diese Grenze der „Jugendzeit“ ziemlich früh angesetzt; mit 12—14 Jahren ist von einer Vollendung des definitiven Gebisses keine Rede. Der Abschluß der „Kindheit“, dem Koch und Josts Angaben entsprechen, ist noch keineswegs gleichbedeutend mit dem Ende der „Jugendzeit“. Ganz abgesehen davon, daß die Zahnentwicklung weder ein allgemein brauchbarer (z. B. bei zahnlosen Tieren [Hühnern]) noch ein praktischer Maßstab (bei kleinen Säugetieren wie Mäusen) sein dürfte,

Krebsaltertabelle.

Alter	Mensch ¹⁾	Katze ²⁾	Löwe	Hund ²⁾	Maus ³⁾	Kanin. ⁴⁾	Rind ²⁾	Schaf ⁵⁾	Schwein ⁵⁾	Pferd ⁴⁾	Maultier ⁵⁾	Huhn ⁶⁾
Monate:	3											
"	5				2		1					
"	6				4				1			
"	7-8				11				1			
"	9-11				18							
"	12-14				25							
"	15-17			1	16							
"	18-24			23	4		7			1		4
Jahre:	2						3			2		8
"	3							1	1			3
"	4											
"	5-6			36						13		1
"	7			36						25		1
"	8			49		12				38		1
"	9-10		1							24		
"	11-12			27						30		
"	13-14	2		19								
"	15-16	1		6		1	87					
"	17-18									39	2	
"	19-20			1						23	1	
"	21-22									19		
"	23-24									6		
"	25											
"	26-29											
"	30-33											
"	34-39											
"	40-45											
"	46-49											
"	50-55											
"	56-59											
"	60-65											
"	66-69											
"	70-75											
"	76-79											
"	80	1										
Total:	275	12	1	188	80	13	98	1	4	220	3	18

¹⁾ Nach Lubarsch. ²⁾ Nach Sticker und Folger. ³⁾ Nach Murray und eigenen Beobachtungen. ⁴⁾ Nach Stilling und Aubertin. ⁵⁾ Nach Folger. ⁶⁾ Nach Literatur und eigener Beobachtung.

entspricht er also gar nicht den für unsere Zwecke an ihn gestellten Anforderungen und die auf die Jugendzeit (oder Minderjährigkeit) folgende Volljährigkeit beginnt gar nicht mit der Beendigung des Zahnwechsels, sondern später. Sticker (l. c.) rechnet z. B. den Hund nicht wie Koch-Jost vom 7. Monat, sondern erst vom Ende des 2. Lebensjahres an als volljährig. Es genügt eben nicht den Zahnwechsel als Basis zu nehmen, sondern es muß alles vorhanden sein, was auch beim Menschen die Volljährigkeit ausmacht. Dazu gehört nicht nur der Zahnwechsel, die Vollendung des definitiven Gebisses und die Geschlechtsreife, welche letztere ja bei manchen Tieren lange vor dem Zahnwechsel eintritt, sondern die vollendete anatomische und physiologische Entwicklung auch der sekundären Geschlechtscharaktere und die Rassenmerkmale. Auch die Pathologie gibt uns hierbei einen Anhaltspunkt in den sogenannten Kinderkrankheiten.

So läßt sich z. B. annehmen, daß die schon nach wenigen (3) Wochen selbstständige, im Alter von 9—12 Wochen zum ersten Male werfende Maus sicherlich viel früher am Abschluß der Jugendperiode steht als die übrigen Haussäugetiere und bereits Großmutter wird, während das gleichzeitig geborene Menschenkind noch in den Windeln liegt.

Nehmen wir nun obige Kriterien als Grundlage, so können wir als volljährig bezeichnen:

Tierart	Löwe	Pferd	Maultier	Rind ¹⁾	Schaf	Hund	Schwein	Katze	Kaninchen	Huhn	Maus
Im Alter von	7—8 J.	5 J.	5 J.	2½ J.	2 J.	1½—2 J.	1½ J.	¾—1 J.	9 M.	9 M.	3—4 M.

und vergleichen wir nun damit die Krebsalterstabelle (S. 331), und ordnen sie (statt nach zoologischen Gesichtspunkten) nach dem Eintritt der Volljährigkeit¹⁾, so tritt uns der Einfluß des Alters bei der Entstehung der Karzinome sowohl der Säugetiere wie der Vögel klar vor die Augen, wie folgender Auszug aus der Tabelle auf S. 331 zeigt:

Auszug aus der Tabelle auf Seite 331.

	Löwe	Pferd	Maultier	Rind	Schaf	Hund	Schwein	Katze	Kaninchen	Huhn	Maus	Total
minderjährig. . . .	0	3	0	8	0	1	2	0	0	0	0	14
volljährig	1	217	3	90	1	187	2	12	13	18	80	622

Eine im Alter von 9 Monaten stehende krebserkrankte Maus z. B. ist also, wenn wir deren Alter nach dem ersten Wurf (im 2.—3. Monat) als Dreifaches der Pubertätsreife ansehen, mit einer 35jährigen Frau zu ver-

1) Der Eintritt der Volljährigkeit ist in der Krebsalterstabelle durch einen Querstrich in jeder Rubrik angegeben.

gleichen, welche an Brustkrebs leidet. Das Vorhandensein einer ähnlichen Altersdisposition bei Mensch und Maus ist also nicht zu leugnen. Der Parallelismus im Einfluß des Alters kommt aber erst darin deutlich zur Geltung, daß die Häufigkeitskurve von da an bei beiden stetig ansteigt und daß das Alter von 18 Monaten, welches (wenn wir für die Maus eine durchschnittliche Lebensdauer von 3 Jahren annehmen) ungefähr dem 60. Lebensjahre des Menschen entspricht, nach Murray einen Kulminationspunkt in der Alterskurve der Jenseitentumorträger darstellt. — (Daß Impftumoren ebenso oder besser auf jungen als auf älteren Mäusen angehen, hat mit dieser Frage garnichts zu tun.)

Und wie bei der Maus, so verhält es sich auch bei den anderen in unseren Tabellen berücksichtigten Tieren.

Die Angaben über die höchste Altersfrequenz der Tumorträger schwanken zwar etwas je nach der Herkunft des Materials aus klinischen oder pathologischen Instituten (was wohl damit zusammenhängt, daß nicht immer der uns besonders interessierende Beginn der Geschwulstbildung, sondern oft bloß die Zeit der manifesten Erkrankung oder des Todes bekannt ist); dessenungeachtet geht auch aus der vorliegenden Kasuistik mit aller Deutlichkeit hervor, daß zum mindesten auch bei Säugetieren und Vögeln die Krebskurve in der Regel in der Volljährigkeitsperiode, im horizontalen Teil der Lebenskurve beginnt, ihre eigentliche Höhe aber erst im mittleren oder späteren Drittel derselben erreicht, um im späteren Alter — wohl weil alte Tiere noch viel seltener sind als alte Menschen — wieder abzufallen. Ob auch bei Reptilien und Amphibien diese Regel gilt, ist bei der Spärlichkeit des Materials nicht zu entscheiden. Beim Salmonidenkrebs sind die ersten makroskopischen Anzeichen der Neubildung nach dem 5. Monat zu sehen. Mit dem Alter ist eine Zunahme der Blastombildungen zu verzeichnen (Gaylord und Marsh).

Ihr Relief erhält die Altersdisposition des Krebses aber erst durch das von Wolff dem Menschenkrebs gegenüber hervorgehobene tierstatistische Ergebnis, daß im allgemeinen die Sarkome bei Tieren fast ebenso häufig sind wie die Karzinome, während sie beim Menschen nur etwa 6—15 pCt. aller malignen Tumoren ausmachen. Dieser Unterschied ist nämlich, wie Semmer bereits betont hat und speziell für das Kaninchen feststeht (vgl. S. 322), wohl im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß die meisten in Betracht kommenden Tiere nicht eines natürlichen Todes, also im allgemeinen vor dem krebsfähigen Alter sterben; kann also geradezu als Beweis für die **Uebereinstimmung der Altersdisposition bei Mensch und Tier** gelten: Während im jugendlichen Alter beider mehr Sarkombildungen vorkommen, disponieren die späteren Lebensperioden mehr zur Karzinom-

bildung. Die Frage, was unter dieser Disposition zu verstehen ist, soll später erörtert werden.

Wie beim Menschen gibt es nun allerdings auch beim Tier Ausnahmen von der Regel, indem sich Karzinome gelegentlich „vor der Zeit“ entwickeln. Ob dies nun bei diesem gerade seltener der Fall ist als bei jenem, wie Jost und Koch, welche solchen Fällen weder in der Literatur noch in ihrem reichhaltigen Material begegnet sind, angeben, läßt sich nach dem vorliegenden Vergleichsmaterial nicht zahlenmäßig nachweisen; doch finde ich in der Literatur folgende **Fälle von Karzinom bei jungen Tieren** verzeichnet:

Bei einem 5 Monate alten Stierkalb ist von M. Schlegel unter der Bezeichnung „generalisiertes malignes Hypernephrom“ über ein adenomatöses Karzinom beider Nebennieren berichtet worden, welches Metastasen in beiden Nieren, in den Nierenlymphdrüsen, in der Leber, im Herzmuskel und in einigen Körperlymphdrüsen gesetzt hat; also jedenfalls schon lange — vielleicht kongenital — vorhanden war.

Bei einem 2jährigen Hengst entfernte Himpel einen Plattenepithelkrebs des Präputiums, das sich nach 7 Monate lang bestehender Phimose entwickelt hatte und rezidierte (vgl. S. 346).

Bei der Sektion eines bloß 6 Monate alten Schweines, das nach Blutharnen an Verblutung verendet war, ermittelte Schulze als Ausgangspunkt der Blutungen 2 fast faustgroße papillomatöse, nach der mikroskopischen Untersuchung als „Zottenkrebs“ angesprochene Tumoren des Harnblasengrundes, wobei die übrigen Organe keine Tumorbildungen aufwiesen.

In einem Aufsatz über: „Karzinome bei jungen Tieren“ beschreibt endlich Görig bei zwei 7 Monate alten Schweinen adenomatöse Nierengeschwülste, die er dem mikroskopischen Aussehen nach für Karzinome hält. Metastasen fehlten.

Fibiger, der seine Spiroterakankroide bei jüngeren wie bei älteren Ratten erzeugen konnte und bei letzteren keine größere Promptheit im Entstehen der Tumoren als bei den jüngeren beobachtete, schließt daraus, daß dem Alter seiner Versuchstiere keine, dagegen vielleicht der Inzucht, die unter denselben in großem Umfang stattgefunden hat, also einer vererbten Disposition größere Bedeutung zuzuschreiben sei. Dadurch ist aber diesen Resultaten gewissermaßen ein Ausnahmecharakter eingeräumt; ist die Disposition ererbt und sehr groß, so braucht sie eben nicht durch das Alter erworben zu werden, denn, daß sonst kongenitale Mißbildungen — und solche müssen wir doch bei einer ererbten Disposition wenigstens im physiologischen Sinne annehmen — zum Ausgangspunkt echter Geschwülste werden können, ist heute bewiesen durch Askanazy's Versuche, der in 3 Fällen auf dem Boden experimenteller Teratoide sich bösartige Blastome, 2 Kankroide und 1 Sarkom entwickeln sah. Auch Bjelogolowy gibt an, durch intraperitoneale Implantation von Morula- und Blastulastadien von Amphibien Sarkome erzeugt zu haben. Fibiger's Versuche sprechen also nicht gegen die Bedeutung einer eigentlichen Altersdisposition für die Krebsbildung unter gewöhnlichen Verhältnissen. Wir werden übrigens noch weitere Resultate der fortgesetzten Versuche Fibiger's abwarten müssen.

Bei den Fibiger'schen Versuchen ergab sich auch, daß männliche und weibliche Tiere gleich gute Resultate gaben. Dies spricht nicht dafür, daß das Geschlecht als besonderer biologischer, dem Tiere infolge seines Geschlechts innewohnender Faktor eine direkte wesentliche Rolle bei der Entstehung von Geschwülsten anderer als der Genitalorgane spielt. Ob aber aus diesen experimentellen Ergebnissen ohne weiteres zu lesen ist, daß bezüglich der **Geschlechtsdisposition** ein Unterschied zwischen Menschen- und Tiergeschwülsten vorliegt? — Tatsache ist, daß das weibliche Geschlecht in der Kasuistik der Tiertumoren viel häufiger genannt wird als das männliche: Man könnte nun einwenden, daß die Bevorzugung vielleicht doch weniger ausgebildet sein könnte als es den Anschein hat, da der Einfluß des Menschen sich hier besonders bei gewissen Tierarten, Geflügel, Rind, Schaf, Ziege, Schwein insofern zugunsten des weiblichen Geschlechts geltend macht, als die Männchen dieser Tiere im allgemeinen früh geschlachtet werden. Bei Zuchtmaus, Hunden, Katzen, Elefanten, Meerschweinchen, Kaninchen ist dies aber nicht der Fall und doch konnte ich Geschwülste auch bei diesen Tieren meist oder ausschließlich bei Weibchen beobachten oder beschrieben finden (Kaninchen). Auch unsere Sammlung zeigt eine große Mehrheit von weiblichen Geschwulstträgern.

Für die Zuchtmaus ist das übrigens von allen Beobachtern hervorgehobene bevorzugte Befallensein des weiblichen Geschlechts eine feststehende Tatsache. Alle 207 Zuchtmäusegeschwülste unseres Instituts (s. S. 325) betreffen weibliche Tiere; die einzige männliche Spontantumormaus war eine Feldmaus!

Beim Huhne finden wir in unserer Sammlung 77 Hennen und nur 3 Hähne mit Geschwülsten behaftet. Berücksichtigen wir bloß die Karzinome, so finden wir, daß 54 weibliche bloß 2 männlichen gegenüberstehen. Dem entspricht auch die Kasuistik der Literatur: Die Verhältniszahlen sind 157 : 9 bzw. 55 : 0. Im ganzen finden sich also: 234 Weibchen zu 12 Männchen bzw. 109 : 2.

Auch in den statistischen Erhebungen Sticker's über die Geschlechtsdisposition speziell zur Krebsbildung bei Haustieren, Pferden, Rindern, Hunden, Katzen, finde ich das weibliche Geschlecht mit 460, das männliche nur mit 168 Karzinomen vertreten. Nur beim Pferd ist ein umgekehrtes Verhältnis (72 männliche, 48 weibliche) zu konstatieren, das zum Teil dadurch zustande kommt, daß die Wallachen außerordentlich zu Präputialkarzinomen neigen (Sticker, S. 35), welches als häufigste aller Lokalisationen (Sticker S. 136) den Ausschlag zugunsten des männlichen Geschlechts gibt. Da bei Hengsten das Peniskarzinom viel seltener ist, erklärt sich diese scheinbare Ausnahmeerscheinung durch den störenden Einfluß des Menschen [Kastraten (s. später!)] Bei Ausschaltung der Kastraten, also unter physiologischen Verhältnissen überwiegt auch beim Pferd das weibliche Geschlecht in der Krebsstatistik.

Damit scheint also unter natürlichen Verhältnissen für alle Säugetiere und Vögel, von welchen ein größeres Beobachtungsmaterial vorliegt, das gleiche zu gelten, wie für den Menschen auch aus den Werner'schen Untersuchungen für Baden (1912, Tab. IV.) hervorgeht, daß das weibliche Geschlecht in der Krebsstatistik überwiegt.

Das Gleiche dürfte für die Geschwülste im allgemeinen gelten, denn die Organe, welche die beiden Geschlechter unterscheiden, sind beim Weibe ungleich viel häufiger Sitz von Geschwülsten als beim Manne und es gibt Geschwülste, die zu den häufigsten gehören, welche fast ausschließlich im weiblichen Genitale (Uterusmyome) angetroffen werden. Die Beweise hierfür werden erbracht in der nun folgenden **ätiologischen Besprechung der Lokalisationen der Geschwülste in den verschiedenen Organsystemen und Organen.**

Die Unterschiede in den Lokalisationen der Primärgeschwülste, insbesondere des Karzinoms, weisen zum Teil so deutlich auf ganz bestimmte äußere Ursachen hin, daß wir die Besprechung beider kaum zu trennen vermögen.

Bei der ätiologischen Beurteilung der Lokalisationsunterschiede kommt uns der Umstand zu statten, daß die so lang ersehnte Neuerzeugung echter Blastome bereits einer ganzen Reihe experimenteller Forscher geglückt und dadurch, sowie durch gewisse, geradezu als natürliche Experimente zu bezeichnende besondere Geschwulstlokalisationen bei Ausnahmeständen, die Bedeutung zahlreicher kausaler Faktoren für die Tieronkologie festgestellt ist.

Die Existenzberechtigung der Reiztheorie, besonders für die Krebse der Haut und des Verdauungskanals beweisen folgende Beobachtungen:

Auf mechanischem Wege erzeugten Fibiger und Secher durch die bei andauernder Haferfütterung in die Zunge sich einbohrenden Haferhaare bei Ratten Zungenkankroide. — Diesen Experimentalerfolgen fast gleichwertig sind folgende eigentümlichen Lokalisationen: Epitheliome an den Ohren argentinischer Schafe, welche sich an den Dornsträuchern der Pampas verletzen (Beatti); bei Schweinen Krebse des Unterkinns, wo sich das Tier am Futtertrog wundscheuert (Eggeling); Karzinome an der rechten Hornwurzel beim Zugrind („Horn-core-disease“) in Indien, wo es Sitte ist, an den Hörnern anzuspannen (Hewlett). Fibiger erwähnt ferner bei einer Ratte ein Zungenkarzinom an der Berührungsstelle eines deviierten Zahnes, der wohl ähnlich wie kariöse und falsch gewachsene Zähne beim Menschen einen chronisch ursprünglich mechanischen Reiz auf die Schleimhaut ausübte.

Zu den zunächst auf physikalische, mechanische und thermische Schädigungen zurückzuführenden Tumorbildungen gehören auch die Narbenkrebs der äußeren Haut: Die auf Kastrationsnarben bei weiblichen Schweinen (Sticker) und an der Stelle, wo das Herdenzeichen beim australischen Herdenvieh eingebrannt wird („Cancerbrand“), entstehenden Karzinome entsprechen beim Menschen dem „Kangrikrebs“ der Bauchhaut der Tibetaner, dem Lippenkrebs der Pfeifenraucher und dem

von Orth beschriebenen Fall, in welchem sich auf multiplen Brandnarben multiple Karzinome primär entwickelten.

Durch chemische Substanzen konnten Yutaka Kon bei mit Lanolin gefütterten Kaninchen Lippen-, Mundschleimhaut- und Zungenpapillome, durch Teerpinse lung Yamagiva und Ischikawa 12mal in 200 Versuchen am Kaninchenohr und Tsutsui am Rücken von Mäusen Hautkarzinome erzeugen. — Diesen experimentellen Erfolgen stehen beim Tiere keine ätiologisch entsprechenden Beobachtungen gegenüber, und so stehen daher die durch chemische Einwirkungen bedingten Skrotumkarzinome der Schornsteinfeger, Braunkohlen- und Paraffinarbeiter, die Harnblasenkrebs bei Anilinarbeitern, die Karzinome der Handflächen und der Fußsohlen bei längerem Arsengebrauch und der Wangenschleimhautkrebs der Bethelkauer Indiens aus naheliegenden Gründen — diese Krebse sind gewissermaßen Kulturprodukte — ohne gleichwertiges Gegenstück beim Tiere da.

Durch Röntgenbestrahlung riefen Marie, Clunet und Raulot-Lapointe, wie schon erwähnt, Sarkome bei Ratten hervor, Versé sah bei einer Krötenlarve, die mit Radium bestrahlt war, ein Fibrom des Schwanzes und O. Hertwig bei radiumbestrahlten Froschlarven Geschwülste des zentralen Nervensystems. Diesen Experimentalbefunden entsprechen die unwillkürlichen Experimente in schlecht geleiteten Röntgenbetrieben (Strahlenkrebs).

Durch Injektion eines zellfreien Filtrates von Hühnersarkomen gelang es Rous u. Murphy, Fujinami u. Inamoto und Tytler bei Hühnern Spindel- und Osteochondrosarkome zu erzeugen. Rous nimmt für seine Tumoren ein belebtes Agens als Ursache an. — Auf ähnliche, chemische, fermentative oder parasitäre Reize sind vielleicht auch die sog. Tumorvariationen sowie die angeblich gelungenen heterologen Tumorübertragungen von Dagonet und Werner zu erklären (vgl. auch Salmonidenkrebs S. 342).

Die ätiologische Bedeutung höherer Parasiten für die Geschwulstforschung zu beweisen blieb Fibiger vorbehalten, welcher in seinen Spiropteraversuchen bei 85 Ratten und 3 Mäusen im ganzen 92 Kankroide des Vormagens (84mal bei Ratten und 3mal bei Mäusen) und der Zunge (5mal bei Ratten, davon 4mal neben Vormagenkarzinom) beobachtete. Bei 102 Ratten, welche die Infektion mehr als 45 Tage überlebten, fand er nicht weniger als 54 Vormagenkarzinome = 53 pCt. — Die blastomatöse Natur der von Kopsch durch Infektion mit *Rhabditis pellio* hervorgerufenen Gewebsveränderungen, angeblich ein Sarkom der Zunge und ein Karzinom der Leber ist meines Erachtens sehr zweifelhaft. Dagegen unterliegt es keinem Zweifel, daß, wie zuerst Löwenstein bemerkte, zwischen der *Trichodes crassicauda*-Infektion und Papillomen der abführenden Harnwege, besonders der Blase, ebenso wie zwischen der Infektion mit *Bilharzia* und Blasenkrebs bei Ägyptern ein ätiologischer Zusammenhang besteht.

Andere noch hierher gehörige Fälle werden, um Wiederholungen zu vermeiden, erwähnt bei der nun folgenden Besprechung der

Lokalisationsunterschiede der Primärgeschwülste

bei verschiedenen Tieren und beim Menschen, deren ätiologische Beurteilung zum Teil nicht ohne weiteres möglich ist.

Bezüglich des statistischen Materials werde ich für die Haus-
säugetiere die ausgezeichneten Zusammenstellungen von Sticker, Schütz,
Trotter, Johnne und Folger benutzen¹⁾. Darüber hinaus werde ich auch
die Tumorbefunde bei den für die experimentelle Krebsforschung besonders
wichtigen, in jenen Zusammenstellungen nicht inbegriffenen Laboratoriums-
tieren, speziell auch bei Hühnern, berücksichtigen; letztere unter Verwer-
tung der statistischen Bearbeitungen von Joest und Ernesti, Eber und
Kriegbaum und unter Zuhilfenahme unseres relativ großen Instituts-
materials.

Eigentümlich scheint nach allen Statistiken der Tieronkologie ganz
allgemein die überraschende Seltenheit der **Karzinome des Verdauungs-
kanals** zu sein. Während nämlich beim Menschen der Verdauungstraktus
hauptsächlich infolge der großen Zahl der Magenkarzinome und besonders
in bezug auf die Krebsbildung an vorderster Stelle steht, dann das weib-
liche Genitale und die Haut (mit der Mamma) folgen, treten beim Tier
diese Systeme an erste und zweite Stelle, der Digestionsapparat aber nimmt
erst den dritten oder vierten Platz ein.

So finden wir z. B. beim Huhn, bei welchem Karzinome der Verdauungswege
verhältnismäßig häufiger als bei anderen Tieren beobachtet sind, dieselben unter
104 Karzinomfällen (davon 54 in unserer Sammlung) mit 19 Fällen (6 aus
unserer Sammlung) erst an dritter Stelle nach dem Urogenitalapparat (46 Kar-
zinome, davon 20 unserer Sammlung) und der Haut (28 Karzinome inkl.
Wernicke's Fälle, alle aus unserer Sammlung).

Besonders die Magenkarzinome, welche beim Menschen eine so große
Rolle spielen und z. B. in der Giegrich'schen Aufstellung 30 pCt. aller Karzinome
ausmachen, sind in der Tierstatistik sehr schwach vertreten. Dem hohen Prozent-
satz der Giegrich'schen Statistik stehen nämlich nach meiner Berechnung aus
den Sticker'schen Zahlen bloß 7 pCt. Magenkarzinome beim Rind, 3 pCt. beim
Pferd und 0,1 pCt. beim Hund (!) gegenüber. Bei der Maus kommen auf viele
Tausend Karzinomfälle bloß 7 Vormagenkarzinome (2 von Murray, 1 von Little
u. Tyzzer, 1 von Itami und 3 von Slye, Holmes und Wells). Von der Ratte
sind nur die experimentellen Vormagenkankroide Fibiger's, vom Kaninchén nur
1 Spontankarzinom der Kardia (Schmorl), vom Meerschweinchen kein ein-
schlägiger Fall bekannt. Beim Huhn gingen vom Drüsenmagen 1, vom Muskel-
magen 2 Karzinome der Literatur, d. i. kaum 3 pCt. aller Hühnerkarzinome, aus.

Noch seltener als die Magenkarzinome sind Karzinome des Darms (1,5 pCt.
beim Pferd, 1,2 pCt. beim Rind nach der Sticker'schen Zusammenstellung, in
welcher wir Darmkarzinome beim Hund gänzlich vermissen). Von der Maus sind
nur die Dünndarmkarzinome von Murray und von Twort zu nennen und beim
Huhn, das häufiger Darmkarzinome aufweist, sind mir nur 5 sichere Darmkrebe

1) Der während der Drucklegung erschienene 1. Band der „Speziellen patho-
logischen Anatomie der Haustiere“ von Joest konnte nicht mehr berücksichtigt
werden.

aus der Literatur bekannt. — 1 Fall von Joest u. Ernesti und 2 eigene sind bezüglich des primären Sitzes nicht ganz klar gestellt.

Auffallend ist auch, daß besonders bei Säugetieren die oberen Verdauungswege nur selten als Sitz von Krebsen befunden worden sind; notiert doch Sticker nur einen Fall von Oesophaguskrebs, und zwar vom Pferd (= 0,3 pCt. der Karzinome dieses Tieres) und auch Fibiger betont bei der Ratte das Freibleiben des Oesophagus in seinen Spiroptera-versuchen, bei welchen er Vormagen- und Zungenkarzinome erzeugte. Auch im sog. Kropf des Huhns, in welchem Nematodeninfektionen (Abb. 13) und mechanische Verletzungen keineswegs selten sind, ist noch keine krebsige Geschwulst gefunden worden, wogegen der obere Teil der Speiseröhre, Rachen- und Mundhöhle bei diesem Tier anscheinend häufiger Sitz von Kankroiden sind: Dem von Joest u. Ernesti mitgeteilten Fall von Plattenepithelkarzinom des Oesophagus und dem Pharynxkankroid von Koch kann ich zwei, den genannten auch topographisch sehr genau entsprechende Fälle an die Seite stellen, ferner ein Kankroid des Gaumens und eines vom Zungengrund, welche letzteren noch 2 vom Mundhöhlenboden ausgehende Tumoren von Pick und Joest u. Ernesti beizufügen sind.

Bzüglich der Seltenheit spontaner Mund-, Zungen- und Rachenkarzinome bei Tieren kann ich auf die diesbezüglichen Literaturangaben Fibiger's verweisen (Experimentelle Karzinome S. 336).

Von den Anhangsgebilden des Verdauungstraktes erscheint die **Leber** verhältnismäßig häufig als Sitz besonders bösartiger Geschwülste, eine bei der eben hervorgehobenen Seltenheit der tierischen Darmblastome und der Befunde von primären Lebertumoren beim Menschen besonders merkwürdige Tatsache.

Sie springt besonders in die Augen in der Sticker'schen Zusammenstellung, nach welcher sich beim Hund unter 23 krebsigen Neubildungen des Verdauungstraktes 20 in der Leber, 2 im Pankreas und bloß 1 im Magen fanden! Auf alle (766) Karzinome berechnet bilden diese Lebertumoren 2,5 pCt. aller Fälle. In unserer Sammlung von 90 Hundetumoren aller Art besitze ich 2 Gallengangskarzinome der Leber unter 44 Karzinomen, dagegen keines vom Magendarmkanal.

Auch bei der Katze notiert Sticker 2 (= 9,5 pCt.), beim Schwein 1 (= 9 pCt.) Leberkrebs; während er aber beim Pferd nur 3 Lebertumoren bei 332 Karzinomperden konstatiert (= 0,9 pCt.), gibt Eichler unter 213 Fällen von Karzinom bei Pferden 6 = 3,26 pCt. Primärherde der Leber an.

Besonders das Rind scheint nach Trotter zu Geschwulstbildungen in diesem Organ zu neigen, das nach seiner Tabelle in 74 pCt. seiner Fälle Sitz von Primärgeschwülsten war; nach Detroye dagegen kommen (nach meiner Berechnung) nur 18 pCt. seiner bösartigen Primärtumoren auf die Leber, und zwar bilden davon die epithelialen Tumoren 22 pCt. aller Karzinome, die mesenchymalen etwa 8 pCt. aller Sarkome des Rindes. Aber selbst wenn diese Zahlen zu hoch sind — Sticker erwähnt auf 78 Krebse nur 4 (= 5 pCt.) der Leber —, so beweisen sie doch das häufigere Befallensein dieses Organs als des

Darmkanals dieser Tiere einerseits, und zwar nicht nur von Karzinomen, sondern auch von Sarkomen, was bei der Häufigkeit parasitärer Erkrankungen dieses Organs nicht weiter überraschend ist. Da die Rinderleber besonders häufig mit Distomen infiziert ist, liegt es nahe, an solche zu denken, zumal da Askanazy in überzeugender Weise auf den Zusammenhang der Opisthorchis felineus-Infektion mit der auffallenden Häufigkeit der Leberkarzinome bei den Anwohnern des Kurischen Haffs hingewiesen hat. Uebrigens zeigen die zuerst von Bridré bei Ratten beschriebenen „sarcomes à cysticerques“ (Bridré, Coy, Hirschfeld), daß auch Cestoden¹⁾ in der Aetiologie der Geschwülste eine Rolle spielen können. Mir ist es bisher nur in einem Falle gelungen, in der eine solche Finne umgebenden Bindegewebskapsel eine zirkumskripte Spindelzellenwucherung zu finden, die vielleicht als beginnende Sarkombildung anzusprechen ist.

Neuerdings sind auch primäre Leberkarzinome (und -Adenome zusammen 29 Fälle) bei Mäusen mitgeteilt worden (Slye, Holmes und Wells); es handelte sich um Leberzellkrebs, die sich in nicht zirrhotischen Organen entwickelt hatten; Parasiten konnten in den Lebern nicht nachgewiesen werden. — Die kleine Tumorkasnistik von Kaninchen und Meerschweinchen weist meines Wissens keine hergehörigen Beobachtungen auf.

Beim Huhn sind endlich primäre Karzinome der Leber keineswegs selten: Die beiden adenomatösen Gallengangskarzinome der Institutssammlung stellen 3,7 pCt. aller meiner 54 Hühnerkarzinomfälle, mit den 4 Fällen der Literatur (2 Leberzellkrebs und 1 adenomatöses Karzinom von Joest u. Ernesti, 1 Leberkarzinom von Siedamgrotzky) 5,7 pCt. aller 104 mir bekannten Karzinombeobachtungen dar. — Das von Wernicke beschriebene Leberkarzinom unseres Materials ist als Metastase nicht zu den Lebertumoren gezählt; dagegen gehört vielleicht noch hierher der Fall XV von Joest, bei dem der Ursprungsort nicht ganz sicher feststeht.

Aus dem Parallelismus zwischen der Häufigkeit der genannten Lebergeschwülste und parasitärer Infektion der Leber, sowie aus dem Zusammenreffen beider geht die Bedeutung infektiöser Reize für die Krebsbildungen der Leber hervor. Daß sie auch im Verdauungskanal eine Rolle spielen können, beweisen nicht nur die Fibiger'schen Experimente bei Ratten und Mäusen, dafür spricht auch der Prädispositionssitz der Magenkarzinome in der Portio oesophagea, wo sich die Gastrophiluslarven mit Vorliebe festsetzen, ferner die „adénomes vermineux“ (Petit u. Germain), adenomatöse Wucherungen des Magens bei Esel und Pferd bei Strongylus axei-Infektion sowie die adenomatösen Wucherungen des Taubenvormagens, welche v. Wasielewski bei Dispharagus-Infektion beschrieb. Immerhin zeigt das umgekehrte Verhältnis zwischen der Häufigkeit krebssiger Tumoren und von Parasiten im Magendarmkanal bei Mensch und Tier, daß die parasitären Reize weder das einzige, noch das ausschlaggebende

1) Der *Cysticercus fasciolaris* ist die Finne der *Taenia crassicolis*.

Moment in der Aetiologie der Krebsbildungen im Verdauungsschlauch sein können.

Dasselbe gilt für die neuerdings von Ribbert wieder besonders betonte Bedeutung der Keimversprengung, welche nach diesem Forscher geradezu die Vorbedingung jeder (!) Geschwulstbildung darstellt. Ist dies richtig, so wäre anzunehmen, daß die Verdauungswege der Tiere seltener mißbildet wären als beim Menschen. Bei der anatomisch und histologisch sehr ähnlichen Beschaffenheit beider und der komplizierteren Konfiguration des Kanals bei vielen Tieren, z. B. Wiederkäuern und Vögeln, ist das aber sehr unwahrscheinlich.

Da besonders die berüchtigten Engen und Biegungen der Durchgangswege auch beim Tier vorhanden sind, und der tierische Verdauungsschlauch mechanischen Schädigungen (Knochen, Holzsplitter, Pflanzen, Tierhaare u. a.) viel mehr ausgesetzt ist als der menschliche Darmtraktus, so ist, trotz den erfolgreichen Versuchen Fibiger's und Secher's, durch andauernde Haferfütterung bei Ratten Zungenkarzinome zu erzeugen, die Richtigkeit des Satzes „ohne Trauma kein Tumor“ (Herzfeld) sehr zu bezweifeln, falls überhaupt ein einmaliges Trauma oder auch chronische mechanische Reize als solche Krebs zu erzeugen vermögen. Das Mißverhältnis zwischen der Häufigkeit von Traumen und Krebs im Verdauungsschlauch der Tiere spricht nicht dafür.

Da endlich auch die Art der Nahrung keinen Einfluß auf die Entstehung krebsiger Tumoren zu haben scheint, indem pflanzen- und fleischfressende sowie von gemischter Nahrung lebende Tiere sich in diesem Punkte ganz ähnlich verhalten, wird wohl mit Recht das gewöhnliche Verschontbleiben der Verdauungswege der Tiere durch den zweckmäßigeren natürlicheren Gebrauch derselben erklärt; werden diesen doch keine solchen Leistungen zugetraut wie dem menschlichen Magendarmtraktus, dem nur allzu oft mit den Würz- und Reizmitteln (Alkohol u. a.) chemische, hier und da auch thermische Reize zugemutet werden, mit welchen das Tier kaum je in Berührung kommt. So sind die Unterschiede in der Lokalisation der Geschwulst bei Mensch und Tier, wie unsere Betrachtung zeigt, geradezu beweisend für die Bedeutung derselben Reizwirkungen bei beiden.

Eigentümlich für Rind, Pferd und Schaf, welche auch sonst ähnliche primäre Karzinomlokalisationen zeigen, sind nicht nur Karzinom-, sondern auch Sarkombildungen des **Respirationstraktus**, hauptsächlich der Nase und ihrer Nebenhöhlen, welche sonst bei Mensch und Tier nicht so häufig Sitz von bösartigen Blastomen sind. Vielleicht ist die Ursache hierfür in der Aspiration von Pflanzenteilen, welcher diese großen Tiere beim Fressen trockener Nahrung aus Krippen, vorgebundenen Säcken besonders ausgesetzt sind, zu suchen und eine ähnliche Wirkung anzunehmen,

wie sie den Haferhaaren in den Versuchen von Stahr, Fibiger und Secher zukommt. — Auch in Mäuselungen habe ich wiederholt Fremdkörper beobachtet, die vielleicht mit den von Borrel erwähnten Ueberresten von Nematoden identisch sind und vielleicht in der Aetiologie adenomatöser und adenokarzinomatöser Lungentumoren eine Rolle spielen könnten.

Slye, Holmes und Wells berichten von 160 primären Lungentumoren, die sie bei 6000 Sektionen von Mäusen, die seit einigen Generationen nur durch Geschwisterehe fortgezüchtet waren, gefunden haben. Es handelte sich um einfach papilläre Wucherungen bis zu papillären metastasierenden Adenokarzinomen. Diese Lungentumoren stehen in dem Tumormaterial der untersuchten Zucht an zweiter Stelle nach den Mammatumoren und bilden ein Drittel aller Spontangeschwülste. (Plattenepithelkarzinome wurden nie beobachtet.) Unter 150 konnte bei 146 auf Heredität untersuchten Tieren eine solche festgestellt werden. — Auch Livingood und Tizzer konnten Lungentumoren bei Mäusen beobachten. Auch bei Kaninchen sind von Schmorl und Petit ein Adenom und ein Karzinom und bei Meerschweinchen gutartige und bösartige Adenome der Lunge mitgeteilt.

Die **Schilddrüse** ist bei Hunden und Forellenarten besonders häufig Sitz von Karzinomen (und Sarkomen). Bezüglich der Salmonidenkrebsse, welche in Forellenzüchtereien gehäuft auftreten, wird durch Gaylord und Marsh angenommen, daß sie durch ein im Wasser befindliches und an den Zuchtbehältern haftendes, nach Ansicht dieser Autoren belebtes Agens verursacht werden, da nach Zusatz von Jod und Quecksilbersalzen in minimalen Mengen die Geschwülste (?) sich zurückbilden. Durch Tränkung mit dem infizierten Wasser konnten auch Schilddrüsenhyperplasien bei Hunden erzeugt werden. In der Thyreoidea solcher Versuchshunde fanden sich ebenso wie bei einigen Forellen Nematoden vor, deren Bedeutung noch nicht klargestellt ist.

Betreffs der Häufigkeit ihrer Geschwulstlokalisationen stehen beim Tier das (weibliche) Genitale und das Integument obenan (s. S. 338).

Die Beziehungen dieser beiden Systeme sind, besonders deutlich bei den Säugern, so innige, daß es fraglich ist, ob es vom onkologischen Standpunkt aus vorzuziehen ist, die Geschwülste der Mamma und des äußeren Genitale mit Rücksicht auf die Topographie und die Histogenese zur Haut oder wegen der für die Aetiologie zweifellos wichtigen funktionellen Inanspruchnahme durch das Geschlechtsleben zu den Geschlechtsorganen zu rechnen. Wir werden daher im folgenden statistisch die Mammageschwülste gesondert, diejenigen der äußeren Genitalpartien der Haut bei den Genitalorganen, ätiologisch aber zusammen besprechen.

Die **Mamma** — wie beim Menschen fast ausschließlich die weibliche! — ist bei vielen Säugern nicht nur die von Geschwulstbildungen bevorzugte Hautdrüse, sondern überhaupt ein Lieblingssitz meist bösartiger epithelialer Tumoren:

Beim Hund fand Sticker auf 766 krebsartige Geschwülste nicht weniger als 341 Mammakrebse ($\approx 44,5$ pCt.). Noch häufiger leidet aber die Maus am Mammakrebs; ergibt doch das Inventar unserer Sammlung, daß 96 pCt. aller Tumoren adenomatöse Geschwülste der Mamma meist Karzinome sind.

Von der Ratte ist nur 1 Fall von Mammakrebs von Karl Lewin beschrieben; die übrigen zahlreichen Mammatumoren dieses Tieres waren Adenofibrome.

Beim Meerschweinchen scheint die Mamma ebenfalls relativ stark disponiert. 2 der 7 beschriebenen Tumoren und der 3 Karzinome waren Adenokarzinome der Mamma!

Beim Kaninchen sind von Apolant 2 zystische Adenome beschrieben; Karzinome scheinen nicht bekannt zu sein.

Von den beiden Katzenschwülsten, die ich beobachtete, war die eine ein Adenokankroid der Mamma, und nach Sticker's Zusammenstellung saßen von 100 Karzinomen 16 in der Mamma.

Dagegen scheint von den Haustieren das Pferd und das Rind nach Sticker eine interessante Ausnahme zu machen; kamen doch auf 100 Krebsfälle beim Pferd bloß 2—3, beim Rind sogar bloß 1 Karzinom der Mamma, während beim Weibe nach Sticker $\frac{1}{5}$ aller Karzinome Mammakarzinome sind, was mit den Angaben Werner's ziemlich übereinstimmt.

Was die **eigentlichen Geschlechtsorgane** anbelangt, so zeigt wieder das weibliche Geschlecht ähnliche ungünstige Zahlen wie betreffs der Mammakarzinome.

Während beim Menschen Giegrich 237 Uterus-, 61 Ovarial- und 21 Scheidenkarzinome auf 1062 weibliche Karzinomfälle findet und nach Sticker 33 Uteruskarzinome auf 100 Karzinome beim Menschen kommen, sind die weiblichen Genitalorgane bei Tieren folgendermaßen in der Krebsstatistik vertreten:

Rind: Auf 78 Karzinome kommen nach Sticker 16 Uterus- (≈ 23 pCt.), 6 Ovarial- ($\approx 7,8$ pCt.) und 3 Scheidenkarzinome ($\approx 3,8$ pCt.); dagegen nach Trotter auf 36 Karzinome 4 Ovarial-, 3 Vulva- und bloß 1 Uteruskarzinom, d. h. 11, bzw. 8, bzw. 2,7 pCt. Scholer betont ebenfalls die Seltenheit der Uteruskarzinome bei der Kuh.

Pferd: Auf 332 Krebsfälle findet Sticker 18 Scheiden-, 8 Uterus- und 4 Eierstockskarzinome, während Eichler auf 213 Karzinomfälle 6 Eierstocks-, 4 Vulva- (bzw. Klitoris-) und 1 Vaginalkarzinom findet, d. i. 3,26, bzw. 2,17, bzw. 0,54 pCt.

Hund: Auf 766 Fälle findet Sticker 6 Scheiden- (inkl. Vulva-), 3 Eierstocks- und 2 Uteruskarzinome.

Beim Kaninchen finde ich auf 29 Geschwülste (Karzinome u. a.) 17 Uterustumoren, meist Karzinome, beschrieben!

Bei der Ratte hat Hanau als einziges mir bekanntes weibliches Genitalkarzinom ein Kankroid der Vulva beobachtet und beim Meerschweinchen vermisste ich Genitalumoren überhaupt, da ich die Loeb'schen „transitorischen“ Chorionepithelome des Ovars nicht als echte Blastome anzuerkennen vermag.

Bei der Maus beschrieb Erdheim ein gestieltes Kankroid der Klitoris. Sonst ist mir aus der Literatur bloß ein Ovarialkarzinom bekannt, einen zweiten Tumor dieser Art konnte ich selbst bei einer Maus beobachten.

Das Tier, welches eine besondere Vorliebe zur Bildung von Ovarialtumoren zeigt ist das Huhn, dessen 27 von Eber u. Kriegbaum erwähnten Ovarialkarzinomen ich 16 neue Fälle hinzufügen kann.

Da es uns weniger darauf ankommt, die spezielle Aetiologie der Krebse der einzelnen Organe, als vielmehr ganz allgemein die Momente kennen zu lernen, welche bei den Krebsbildungen der Tiere überhaupt eine ätiologische Rolle spielen, werden wir, um Wiederholungen zu vermeiden und da die Bedeutung der ätiologischen Faktoren durch Vergleich der verschiedenen Organe besser zu erkennen, die Aetiologie der weiblichen Geschlechtsorgane und der Mamma zusammen besprechen.

Bei diesen, durch eine mehr periodische Funktion ausgezeichneten Organen liegt es nahe, die Entstehung der Karzinome mit den verschiedenen physiologischen Zuständen (der Tätigkeit und Ruhe) in ätiologischen Zusammenhang zu bringen. Wir wollen daher zunächst die für diese Organe ganz besonders interessante Frage, ob sich irgendwelche ätiologische Beziehungen zur **funktionellen Inanspruchnahme** ergeben, erörtern.

Dafür, daß die funktionelle Inanspruchnahme für die Krebsentstehung von einer gewissen Bedeutung ist, spricht:

Vor allem, daß das durch die Geschlechtstfunktion viel mehr belastete weibliche Geschlecht viel häufiger an Geschwülsten der besagten Organe und daher, wie wir gesehen, an Geschwülsten überhaupt leidet als das männliche (s. Geschlechtsdisposition) und

besonders die Karzinome der Mamma sich fast ausschließlich beim Weibe finden,

daß der-Beginn ihres Auftretens mit dem Alter höchster Geschlechtsreife zusammenfällt und von hier an ein Zunehmen der Krebsbildungen zu beobachten ist.

Daß sie bei solchen [länger lebenden¹⁾] Tieren am häufigsten vorkommen, die, wie Hund und Maus, besonders zahlreiche Junge zur Welt bringen oder doch, wie das Huhn, eine sehr intensive Geschlechtstätigkeit entfalten,

und daß beim Haushuhn der Eierstock, entsprechend seiner außerordentlichen (auch künstlich gesteigerten) funktionellen Inanspruchnahme ein Prädispositionssitz bösartiger Primärtumoren ist, im Gegensatz zum Eileiter, der nur als Durchgangsschlauch dient, beim Säuger dagegen umgekehrt der funktionell vielmehr belastete Uterus im allgemeinen viel häufiger krebsig befunden wird als das Ovarium, mit anderen Worten, die Häufigkeit der Krebsbildungen in den verschiedenen Abschnitten des Geschlechtsapparates der phylogenetischen Entwicklung der Beziehungen zwischen Mutter und Kind entsprechend variiert.

Aus der Statistik geht aber auch gleichzeitig hervor, daß die funktionelle Inanspruchnahme nicht eine *conditio sine qua non* ist, da Mammakarzinome auch bei männlichen Individuen und Uteruskarzinome z. B. bei zeitlebens in Gefangenschaft isoliert gehaltenen Tieren vorkommen. Daß sie auch kein unbedingt wirksamer wesentlicher Faktor ist, zeigt ferner die auffallende Selten-

1) Kaninchen, Meerschweinchen kommen z. B. nicht in Frage.

heit der Karzinome bei Kuh und Maus und der Mamma beim Pferd und besonders beim Rind, an dessen Euter doch sicherlich die größten Ansprüche gestellt werden (Milchkuh).

Wie haben wir uns nun den Einfluß der funktionellen Inanspruchnahme zu denken? Wirkt sie als Funktion, oder bloß durch Schaffung besonders günstiger Gelegenheit zur Wirkung äußerer Reize (Exposition), oder beides?

Ohné Zweifel ist die größere **Exposition** der funktionierenden Organe (Mamma, Uterus) von großer Bedeutung. Besonders deutlich zeigt sich dies bei der Mamma, die beim männlichen Geschlecht (ebenso wie andere Hautdrüsen) entsprechend ihrer geringeren Exposition auch seltener vom Krebs befallen wird als die weibliche Milchdrüse, der sich in diesem Punkte eine andere exponierte Hautdrüse, die Zirkumanaldrüse des Hundes vergleichen läßt. Auch beim Ovarium kann die Exposition gegenüber der Funktion nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden¹⁾, also auch wieder ein Beweis für die Bedeutung der Exposition.

In Widerspruch hierzu scheinen nur die statistischen Ergebnisse der Mamma bei Rind und Pferd zu stehen: Die physiologisch (durch die Volumenzunahme des Organs und das Stillgeschäft) vermehrte Exposition (gegenüber Traumen, Infektion) findet sich in der Tat auch bei Kuh und Stute, und doch sind Karzinome des Euters dieser Tiere relativ selten; ich frug mich daher, welchen besonderen Verhältnissen das Euter dieser Tiere diesen Vorzug verdankt. — Zunächst kam dafür die anatomische Beschaffenheit der beim Stillen zunächst gefährdeten Zitzen in Betracht, welche bei Wiederkäuern und Pferd mit der Drüse nur indirekt in Beziehung stehen, so daß also die in die Mammartasche mündenden Drüsenausführungsgänge hier geschützter liegen als bei den Karnivoren, deren Zitzentypus sich demjenigen des Menschen nähert. Wäre das aber der Grund der verschieden großen Exposition, dann müßten die Zitzen der Maus und des Meerschweinchens, welche ja auch zu den „Mammakrebstieren“ gehören, dem Karnivorentypus entsprechen, was jedoch nach meinen Untersuchungen nicht zutrifft, indem ich beim Meerschweinchen einen mit verhornendem, bei der Maus einen mit unverhorntem Plattenepithel ausgekleideten „Strichkanal“ nachweisen konnte, welcher erst in einer gewissen Tiefe die Ausführungsgänge aufnimmt. — Dagegen dürfte die geschützte topographische Lage und geringe Zahl der Milchdrüsen bei Kuh und Stute eine geringere Exposition bedeuten und die Seltenheit der Krebsbildungen und den scheinbaren Widerspruch erklären: Je zahlreicher und schlechter geschützt die Milchdrüsen (Hund, Maus), desto größer, je geschützter lokalisiert (Pferd, Rind), desto geringer ist die Exposition, damit die Häufigkeit der Krebsbildungen in der Mamma.

Damit sind aber bereits alle Unterschiede der Häufigkeit der Krebsbildungen in den verschiedenen Organen, wie festgestellt, erklärt. Die Vermehrung der Exposition durch die funktionelle Inanspruch-

1) Daß die Mamma im Zustande der Laktation und beim Stillen, der Uterus durch Koitus, Schwangerschaft, Geburt äußeren Schädlichkeiten (Traumen, Infektionen) mehr ausgesetzt ist als im Ruhezustand steht fest.

nahme spielt also zweifellos eine große Rolle in der Aetiologie der Karzinome der weiblichen Geschlechtsorgane und der Mamma.

Da das allgemeine Ueberwiegen des weiblichen Geschlechts in der Krebsstatistik durch die größere Häufigkeit der Karzinome des weiblichen Geschlechtsapparats bedingt ist (S. 343) und diese Tatsache offenbar darin begründet ist, daß die weiblichen Genitalien viel mehr als die männlichen durch das Geschlechtsleben belastet und daher exponiert werden, so beruht meines Erachtens nicht nur die funktionelle Inanspruchnahme der weiblichen Geschlechtsorgane, sondern überhaupt die sog. Geschlechtsdisposition wohl in der Hauptsache auf der größeren Exposition durch die funktionelle Inanspruchnahme.

Daß dabei nicht die funktionelle Inanspruchnahme das wichtigste ist, zeigt die Häufigkeit der durch vermehrte Exposition infolge der durch Funktionsausfall bedingten Peniskarzinome bei Wallachen, auf deren Mitteilung ich die Besprechung der statistischen Ergebnisse über die **Karzinome der männlichen Geschlechtsorgane** (unter Hinweis auf die Tabelle II) beschränken möchte: Während nämlich Hengste mehr an Hodenkrebs leiden, wird durch die Kastration, wie man sonst zu sagen pflegt, eine Disposition zur Krebsbildung des Penis geschaffen. Diese „erworbene Disposition“ erklärt Sticker sehr einfach durch den Funktionsausfall, der in diesem Falle — ebenso wie bei der funktionellen Inanspruchnahme der weiblichen Organe! — eine vermehrte Exposition bedeutet, indem sich infolge des Ausbleibens der Erektionen und der Ausschachtung des Gliedes aus dem Präputium „Smegma und anderer Unrat“ ansammelt, dessen (chemisch-infektiöser?) Reiz schon nach kurzer Zeit bei genügender Disposition sogar bei jungen Tieren Karzinome erzeugen kann¹⁾. Durch die Häufigkeit der Peniskarzinome bei Kastrierten kommt in der Sticker'schen Pferdekrebsstatistik das Ueberwiegen der Karzinome bei männlichen Tieren zustande (s. S. 335). Ziehen wir die gewissermaßen geschlechtslosen Tiere ab, so überwiegen auch beim Pferde die weiblichen Tiere in der Krebsstatistik.

Ein gut Teil dessen, was überhaupt mit dem Schlagwort Disposition bezeichnet wird, kann also auf anatomische, topographische und physiologische Momente zurückgeführt werden, welche eine besondere Gefährdung durch äußere Schädlichkeiten bedingen, und es ist meines Erachtens notwendig, mit dem Abbau des nichtssagenden Dispositionsbegriffes zu beginnen!

Ob auch der Funktion eines Organs selbst eine so große Bedeutung in der Aetiologie der Krebsbildungen in Genitalorganen und Mamma zukommt, wie dies für die durch die funktionelle Inanspruchnahme bedingte Exposition der Fall ist, dafür vermag ich keine Anhaltspunkte in den statistischen Daten zu finden. Die oben erwähnte Seltenheit des Mammakrebses bei der Kuh, ebenso die Entwicklung von Karzinomen auf funktions-

1) Fall Hempel (S. 334).

losen versprengten Keimen spricht dagegen. Nur die Häufigkeit der Ovarialkarzinome beim Huhn könnte vielleicht in diesem Sinne gedeutet werden, zumal da diese Tumoren in unzweifelhaft noch lebhaft funktionierenden Eierstöcken (Dotterbildung in Geschwülsten) vorkommen.

Nach Lauterborn's Hypothese, wonach, der Ausfall der Keimdrüsen und damit deren wachstumsregulierender Hormone (Perückengeweih der Zerviden nach Kastration) eine Bedeutung für die Krebsbildung haben soll, könnte man versucht sein, die Peniskarzinome bei Wallachen auch durch den Ausfall der inneren Sekretion zu erklären, besonders nach der Mitteilung von Brailsford und Burnett, daß es ihnen gelungen ist, durch künstliche Anomalien der inneren Sekretion (Injektion von Extrakt des vorderen Lappens von Ochsenhypophyse), wenn auch nicht Geschwülste zu erzeugen, so doch das Wachstum vorhandener Geschwulstkeime zu steigern. Es ist demnach sehr wohl denkbar, daß noch andere, durch die Funktion selbst bzw. Erlöschen der Funktion bedingte innere, auch intragenitale Faktoren eine disponierende oder begünstigende Rolle spielen; aus der sehr lückenhaften tieronkologischen Statistik läßt sich das aber nicht erkennen.

So interessant die Lauterborn'sche Hypothese ist, die mit den statistischen Ergebnissen beim Menschen, wonach das Krebsalter entsprechend dem Erlöschen der Fortpflanzungsfähigkeit beim Manne später als beim Weibe eintritt, in Einklang zu stehen scheint, so überraschend ist es, daß gewissermaßen in Widerspruch hierzu gerade bei den Zerviden und beim Rind Karzinome nicht sehr häufig sind.

In Zukunft wäre der Bedeutung der Kastration für die Krebsätiologie mehr Beachtung zu schenken (Statistik! Experimente!)

Die große Rolle, welche wir der Exposition zuschreiben müssen, spricht auch für die Bedeutung der äußeren Reize.

Als äußere Ursachen, speziell für die der Entstehung der Mammakarzinome, wie der gleich zu besprechenden Hautkarzinome kommen bei Mensch und Tier außer mechanischen, besonders infektiöse Reize in Betracht. Da für letztere auch höhere Parasiten, Nematoden und Milben, sei es als Ueberträger eines invisiblen Virus (Borrel), sei es als direkter Erreger (Saul) in Betracht gezogen werden, ist in unserem Institut von den Herren Marsh und Wülker das Vorkommen solcher Ekto- und Endoparasiten bei normalen und Spontanmormäusen verfolgt worden. Bezüglich der Nematodenbefunde, welche auch beim männlichen Geschlecht erhoben wurden, das bei der Maus noch viel seltener am Mammakrebs erkrankt als beim Menschen und beim Hunde, spricht meines Erachtens nichts für die Bedeutung der Nematoden in der Ätiologie der Mäusetumoren etwa im Sinne der Spiropterainfektion bei Fibiger's Rattenkankroiden. Marsh und Wülker scheinen übrigens den Nematoden eine geringere Bedeutung

beizumessen als den von ihnen gefundenen Milben. Was letztere anbelangt, so glaube ich dagegen den Milben jede Bedeutung in der Aetiologie der Mammatumoren absprechen zu müssen, nicht nur, weil die männlichen Tiere ebensoviel Milben beherbergten wie die weiblichen, sondern besonders, weil nirgends der Beweis erbracht wird, daß die sauerstoffbedürftigen Milbenarten, welche gefunden wurden, überhaupt je unter die Haut eindringen oder gar, daß sie in den Spontantumorfällen in reaktionsfähiges Mammagewebe eingedrungen waren. Bei der Lebensweise der Milben ist ihr Eindringen unter die Haut kaum zu verstehen, und da die Milben, welche Marsh und Wülker fanden, zum Teil zerstückelt waren, und nirgends von einer Reaktion des Gewebes die Rede ist, glaube ich bei der subtilen Technik (Untersuchungen der abgezogenen Haut unter dem Kompressorium), welche diese Autoren verwendet haben, daß es ihnen trotz größter Sorgfalt nicht gelungen ist zu verhüten, daß postmortal, beim Abziehen der Haut Milben unter dieselbe gelangten. Den Schlußfolgerungen von Marsh und Wülker, daß die von ihnen gefundenen Parasiten keine spezifische Bedeutung für die Tumorbildungen in der Mamma der Maus haben, kann ich also ohne weiteres zustimmen.

Die äußeren Faktoren erzeugen, sei es durch wiederholte, sei es durch chronische Wirkung, Veränderungen des Drüsengewebes (Mastitiden), welche ebenso wie gewisse, bei Mensch und Tier beobachtete Alterationen (sögen. Endometritis bei Myomen [Rhinozeros], Alterserscheinungen [Zystenbildungen] in der Mamma der Maus und im Ovarium beim Huhn) oft genug den Auftakt zur Krebsbildung darstellen (präkanzeröse Zustände — sensibilisierte Gewebe).

Das gehäufte, sog. „endemische“ Auftreten der Mäusetumoren läßt sich sehr wohl ohne spezifische äußere Faktoren, mit Bashford, Slye u. a. durch eine erblich vermehrte spezifische Disposition der Tiere einer Zucht, die außerdem unter gleichen äußeren Verhältnissen in gleicher Exposition leben, erklären.

Nach Abzug der Mamma und der äußeren Genitalpartien der Haut (welche bei den Genitalien besprochen wurden) bleibt für die Hautkarzinome nicht mehr viel übrig; kommen doch dann nach Sticker beim Hunde bloß 174 (statt 620) von 766, bei der Katze 7 (statt 13) von 21, beim Pferd 48 (statt 119) von 332 und beim Rind 5 (statt 9) von 78 Primärkrebsen auf die äußere Decke. Trotzdem haben sie für das Studium der Aetiologie ein größeres Interesse als die noch seltenen Beobachtungen von **Karzinomen der Harnorgane**, bezüglich deren auf Tabelle II und S. 334 al. 4 verwiesen sei.

Wir werden bei den **Hautkrebsen** unterscheiden zwischen den von Hautdrüsen ausgehenden und eigentlichen Hautkarzinomen.

Aus den Statistiken, auch der Sticker'schen, geht meistens der Ausgangspunkt der Krebse des Integuments nicht hervor; wir sind daher auf unsere Tabelle II und unsere Sammlung angewiesen.

Durch das Vorkommen von Hautdrüsengeschwülsten (Adenome und adenomatöse Karzinome) zeichnen sich die Mammalier und Amphibien (S. 318) aus, während Vögel und Reptilien in den entsprechenden Rubriken auf Tabelle II vermißt werden. Diese Unterschiede sind der Ausdruck des Reichtums bzw. der Armut des Integuments an Drüsen, welche, wie wir das schon bei der Mamma erfahren, eine besondere histologische Disposition dieser Tiere zur Krebsbildung bedingen. Dem verdankt wohl der Hund, dessen Haut besonders drüsenreich ist, und bei dem nicht nur die spezifischen, sondern auch die gewöhnlichen Hautdrüsen auffallend häufig blastomatos entarten, seinen Ruf als Karzinomtier.

Auch unsere Sammlung besitzt außer 16 Mammakarzinomen bzw. -adenomen 2 gewöhnliche Talgdrüsen-, 1 Schweißdrüsen- und 5 Zirkumanaldrüsenkarzinome.

Auch bei der Maus sind Talgdrüsenkarzinome von Klinger u. Pourmann beobachtet.

Die Bedeutung der topographischen und anatomischen Exposition wird durch die, auch aus Sticker's Statistik hervorgehende auffallende Häufigkeit der Zirkumanaldrüsenkarzinome — Sticker findet unter 766 Primärkarzinomen beim Hund 89 = 11 pCt. am After! — sehr schön dargetan; sind doch diese, in blindsackähnlichen Vertiefungen am After liegenden Bildungen wie geschaffen zum Auffangen von in Zersetzung begriffenem und infektiösem Material, ohne daß man bezüglich letzterem mit Sticker gleich an einen spezifischen Krebserreger zu denken braucht.

Nicht nur diese Drüsenumoren, sondern auch die eigentlichen Hautkarzinome kommen, wie beim Menschen, mit Vorliebe an den Orificien bzw. Uebergangsstellen der äußeren Haut in die Schleimhäute zur Beobachtung, wie dies schon die Karzinome der Vulva (S. 343) und des Präputiums (S. 346) gezeigt haben.

Bei Hund und Katze scheinen Hautkankroide weniger häufig als die eben besprochenen Drüsenkrebse, besonders Lippenkrebse kommen aber gelegentlich zur Beobachtung. Unsere Sammlung enthält nur 2 verhornende Hautkrebse von Hunden, von denen der eine an einem Vorderfuß saß.

Auch bei Rindern und Pferden sind Kankroide beschrieben (Fröhner), und unsere Zusammenstellung außergewöhnlicher Geschwulstlokalisationen bei Ausnahmeständen zählt mehrere Kankroide bei Haus- und Zuchttieren auf (S. 336).

Bei Kaninchen und Meerschweinchen vermissen wir einschlägige Mitteilungen; um so wertvoller sind die oben mitgeteilten Experimentalkankroide am Kaninchenohr.

Die von Borrel als „tumeurs cancroïdes“ bezeichneten Veränderungen der Rattenkrätze gehören, wie ich nachgewiesen habe, nicht hierher. Demnach ist bei der Ratte nur das Hanau'sche Vulvakankroid (s. S. 305) bekannt.

Sehen wir von den heteroplastischen Adenokankroiden der Mamma ab, so sind bei der Maus 3 orthoplastische Hautkankroide: 1 Analkrebs, 1 Kankroid des

Gesichts und 1 von der Flanke mitgeteilt, sowie die Experimentalgeschwülste (S. 337) am Rücken.

Verhältnismäßig häufig sind solche Tumoren bei Vögeln und besonders beim Haushuhn. Da auch die von Wernicke mitgeteilten 2 Fälle aus unserer Sammlung stammen und sonst, soweit ich die Literatur übersehe, keine anderen hergehörigen veröffentlicht zu sein scheinen, beschränkt sich unsere ganze einschlägige Erfahrung auf die Beobachtungen unseres Instituts. Die von mir mikroskopisch festgestellten 28 Hautkrebse, ausschließlich verhornende Plattenepithelkarzinome, welche 50 pCt. unserer 54 (oder 25 pCt. aller mir bekannten) bösartigen Epithelgeschwülste des Haushuhns ausmachen, zeigen nur eine geringe Zahl anscheinend bevorzugter Lokalisationen. Als Lieblingssitz erscheint mit 18 Fällen (64 pCt.!) der Mittelfuß. 5 Kankroide saßen am After (18 pCt.), 4 am Schnabelwinkel (14 pCt.) und 1 fast handtellergrößen, ausgedehnt ulzeriertes Karzinom an der Brust (3,5 pCt.).

Erwähnen möchte ich noch, daß bei Karpfenarten, im Gegensatz zu anderen Fischen, Hautkarzinome wiederholt diagnostiziert worden sind.

Die allgemeine Angabe Lubarsch's, daß echte Hautkarzinome beim Tier ungemein selten sind, trifft also nach meiner Erfahrung und speziell für das Haushuhn nicht zu. Bei diesem Tier sind sie sogar sehr häufig. Sofern aber unter den „echten Hautkarzinomen“ nicht verhornende Plattenepithelkrebse zu verstehen sein sollten, kann ich dagegen Lubarsch durchaus zustimmen; da ich zwar wiederholt nicht verhornte Stadien von Kankroiden, aber noch nie dauernd hornfreie Plattenepithelkarzinome bei Tieren gesehen. Die andere Angabe Lubarsch's, daß Lippen- und Zungenkrebse beim Tier nur ganz ausnahmsweise beobachtet werden, trifft wohl für die Zungen-, nicht aber für die Lippen- (bzw. Schnabelwinkel-)karzinome zu.

Bezüglich der Aetiologie gestatten die statistischen Daten über die Hautkrebse der Tiere, mit Ausnahme der Analkarzinome (funktionelle Exposition beim Legeakt betr. des Huhns) und des später zu besprechenden Mittelfußkankroids nicht, irgendwelche Schlüsse zu ziehen, welche die Ergebnisse der mitgeteilten Experimentalerfolge erweitern oder mit ihnen in Widerspruch stehen würden.

Fassen wir das Gesagte zusammen, so fanden wir im wesentlichen die nämlichen äußeren und inneren Ursachen wie in der Aetiologie der menschlichen Epithelkrebse.

Für besonders wünschenswert halten wir ganz allgemein die Abtrennung des nach unseren Untersuchungen sehr wichtigen Moments der „Exposition“ von dem vagen und heterogenen Begriffskomplex der „Disposition“.

Daß bei Tieren höhere Parasiten häufig eine Rolle spielen, worauf Wolff für den Beweis der Wesensverschiedenheit besonderes Gewicht zu

legen scheint, tut nichts zur Sache, da ja auch beim Menschen gewisse Karzinome durch Infektion mit höheren Parasiten entstehen; ja, ich sehe gerade darin auch wieder eine wesentliche Uebereinstimmung, denn hier wie dort scheinen sie bloß eine indirekte und unspezifische Rolle wie alle anderen äußeren Momente zu spielen; der Kern der Aetiologie aber, die eigentliche (letzte) spezifische Ursache, welche die Wucherung auslöst, ist uns hier wie dort unbekannt. —

Die verschiedenen Lokalisationen der gewöhnlichen Geschwülste — als deren Prototyp wir das Karzinom ansehen — sind also weniger durch eine prinzipielle Verschiedenheit der Aetiologie, als durch die verschiedenen Angriffspunkte und Angriffsgelegenheit der indirekten unspezifischen Momente bedingt. Die Verschiedenartigkeit der uns bekannten äußeren Ursachen bedeutet nicht nur keine wesentliche Verschiedenheit, sondern im Gegenteil die wesentliche Aehnlichkeit der Geschwürsbildungsprozesse bei Mensch und Tier.

Weitergehende theoretische Schlußfolgerungen, welche sich aus diesem Kapitel ziehen lassen, werden uns am Schlusse dieser Arbeit zu beschäftigen haben.

Zum Schluß möchte ich hier noch einige statistische Ergebnisse über andere Geschwulstbildungen erwähnen:

Eine Eigentümlichkeit der Mamma des Hundes besteht z. B. darin, daß deren Bindegewebe in Geschwülsten eine große Neigung zu (metaplastischer?) Knorpel- und Knochenbildung bekundet. Fibroadenome und Karzinome können dadurch den Eindruck eigentlicher Mischgeschwülste machen. Auch unsere Sammlung weist Fibrochondro-, Myxochondroosteoadenome und chondroplastische Karzinome auf, wie deren bereits von Petit und von Jaeger beschrieben wurden. Die Mamma des Hundes hat also beim Hunde eine ähnliche Neigung zur Bildung vielgewebiger Blastome wie die Parotis des Menschen.

Während ferner beim Menschen und den Säugetieren Fibrome mit Vorliebe in der Subkutis sitzen, ist ihr Lieblingssitz bei Vögeln die Bauchhöhle. Die Kasuistik des Huhns enthält nur ein subkutanes Fibrom (der Wange [Skiba]); dagegen finden sie sich meist multipel entweder bloß in der Darmserosa (3 eigene Fälle) oder neben ebensolchen Geschwulstknoten im Ovarium (2 Fälle von Sommer und von Ehrenreich und Michaelis). Ehrenreich und Michaelis leiten diese Tumoren von Dottertumoren ab, die sich in der Bauchhöhle angesetzt und in Fibrome umgewandelt haben sollen; ich habe pendelnde Dottertumoren wiederholt isoliert gefunden, eventuell auch Oelzysten frei in abdomine, aber nie bei Fibromatose.

Ob und in welcher Weise endlich die relative Häufigkeit der Uterusmyome bei gewissen Tieren zoologischer Gärten, Elefant und

Rhinozeros (s. S. 327), mit funktioneller Inaktivität, welche für den von mir abgebildeten Fall feststeht (Abb. 3), zusammenhängt, läßt sich nicht entscheiden. Immerhin ergibt sich auch daraus wieder eine Uebereinstimmung mit den anamnestischen Daten der Mehrzahl der Uterusmyome beim menschlichen Weibe!

II. Spezieller Teil. (Besondere Tiergeschwülste.)

Die Besonderheiten, welche die hier zu besprechenden Tiergeschwülste den menschlichen Blastomen gegenüber aufweisen oder aber aufweisen sollen, sind ätiologischer, histologischer und biologischer Natur. Danach wird sich auch die Einteilung dieses Abschnittes gestalten, in welchem untersucht werden soll, ob und inwiefern diese Besonderheiten eine Klassifikation der in Frage kommenden Tumoren nach dem onkologischen System der menschlichen Pathologie gestatten, mit anderen Worten, ob die Tumoren trotz ihrer Eigentümlichkeiten unter die gewöhnlichen Geschwülste eingereiht werden können oder aber als „eigenartige“ bzw. „arteigene“ Blastome eine Sonderstellung einnehmen.

1. Aetiologisch besondere Geschwülste.

Hier möchte ich zunächst die Aufmerksamkeit lenken auf

das Mittelfußkankroid des Haushuhns,

dessen bereits hervorgehobene Häufigkeit und eigenartige Lokalisation auf eine besondere Aetiologie hinweist und auf welches sich folgender Passus eines 1912 von Herrn Prof. v. Wasielewski gehaltenen Vortrags „Ueber Tiergeschwülste in der Umgebung des Menschen“ bezieht: „Besonders häufig sind Neubildungen an den Füßen der Hühner, sie gehen entweder von Verletzungen aus oder von sehr verbreiteten Milbeninfektionen, welche die sog. Kalkbeine veranlassen. Diese an sich gutartige Erkrankung verändert sich im Laufe der Zeit, wenn sie vernachlässigt wird, verhältnismäßig häufig in Plattenepithelkrebs.“ Diese Behauptung, welche auch auf der an der internationalen Konferenz für Krebsforschung in Brüssel 1913 demonstrierten Tabelle der Epithelwucherungen der parasitären Reize wiederkehrt, wird nicht weiter begründet, und weder in den Abbildungen eines einschlägigen Falles durch v. Wasielewski, noch zweier Mittelfußkankroide durch Wernicke (l. c.), auf welchen v. Wasielewski's Annahme im wesentlichen beruhte, finden wir die Beziehungen der Milben zu den Kankroiden dargestellt. Sonst haben sich nur zwei Autoren zu dieser Frage geäußert — beide, ohne eigene Erfahrung über den Mittelfußkrebs des Haushuhns zu besitzen:

Saul ergreift für den ätiologischen Zusammenhang zwischen Infektion und Krebs Partei, indem er schon die einfache Fußräude als „Epitheliom“ bezeichnet, während Joest im Anschluß an eine Bemerkung meinerseits an der Pathologentagung in München 1914 folgende Meinung äußerte: „Milben kommen bei Hühnern sehr häufig vor. Bei einer Anzahl der Geschwulsttiere fanden sich Milben bald dieser, bald jener der soeben erwähnten Arten, jedoch ohne irgendwelchen lokalen Zusammenhang mit den Neubildungen. Ebenso häufig findet man Milbeninvasionen bei nicht mit Geschwülsten behafteten Hühnern. Es haben die Milben bei Hühnern somit nichts mit der Entstehung von Geschwülsten zu tun.“ Ungefähr gleich spricht sich Joest in seiner seither mit Ernesti veröffentlichten Arbeit über Hühnergeschwülste aus.

An der Hand von 18 eigenen Fällen, mit 23 Mittelfußkarzinomen des Huhns, suchte ich mich über die uns interessierende Frage durch möglichst kritische Untersuchungen zu orientieren. — Diesbezügliche Experimente, durch Cnemidocoptesinfektion blastomatöse Wucherungen zu erzeugen, blieben erfolglos; sie mußten sich übrigens, da erst nach Kriegsausbruch begonnen, auf die geringe Zahl von 3 Tieren beschränken.

Trotzdem ich nicht zu einem abschließenden Urteil gelangt bin, glaube ich meine Beobachtungen wegen der Bedeutung, welche der von Prof. v. Wasielewski angenommene Zusammenhang zwischen Milbeninfektion und Krebs für die experimentelle Krebsforschung haben könnte, eingehender mitteilen zu müssen, zumal da diese ätiologisch interessante, eigenartige, zugleich auch die häufigste Krebslokalisation unserer Hühnertumorensammlung ist und, ungeachtet der Wernicke'schen Mitteilung der zwei einschlägigen Fälle unseres Instituts, den Tierärzten bisher völlig entgangen ist.

Bevor wir uns der Frage der Beziehungen zwischen Akarinen und „Krebs“ zuwenden, werden wir den Beweis zu erbringen haben, daß das uns interessierende Gewächs tatsächlich ein **echtes Blastom** ist. Diese Beweisführung wird auch gleichzeitig Gelegenheit geben, an einem Beispiel die weitgehende histologische und biologische Übereinstimmung der gewöhnlichen Geschwülste selbst dem Menschen phylogenetisch fernerstehender Tiere mit entsprechenden Blastomen des Menschen darzutun.

Mikroskopisch ist die Struktur der Geschwülste je nach deren Entwicklungsstadium verschieden. Das vollentwickelte Blastom zeigt in einem bindegewebigen gefäßhaltigen Stroma solide Zellnester (Abb. 24), in deren Innerem, wenigstens im Zentrum der Geschwulst, geschichtete, die „Ernst-Gram'sche Hornreaktion“ gebende Massen — Hornperlen — liegen, während gegen den Rand zu die verschiedenen Schichten der Epidermis in den Alveolen bald besser, bald (meist) nicht sehr gut ausgeprägt sind. In dem bindegewebigen Stroma dringen die Zellzapfen in die Tiefe und scheinen recht oft präformierte, mit seröser Flüssigkeit gefüllte und leukozytenhaltige Kanälchen zu benützen, welche, von platten Zellen umsäumt, wohl als Lymphgefäße zu deuten sind.

In den oberflächlichen Abschnitten der Geschwulst fanden wir in den Vorstufen der Verhornung nicht selten Keratohyalinkörnerbildung, nicht so in den tiefer liegenden Alveolen. Die Alveolen sind auf dem Schnitt bald schmal (Abb. 22), bald breit (Abb. 24) — in den breiten liegen stets die Hornperlen —, bald strangförmig, bald rund, verzweigt oder netzförmig. Gegen die Oberfläche zu fließen die Hornmassen zusammen und mischen sich mit nekrotischem Gewebe und serösen Ausschwitzungen und bilden hauthornartige Auswüchse (Abb. 18 u. 20).

Im Innern der Zellnester kommen alle Formen der als parasitäre Einschlüsse gedeuteten Formveränderungen der Epithelien („Invagination“ u. a.) vor.

In mehreren Fällen habe ich das Auftreten von Riesenzellen beobachtet, besonders häufig um nekrotische Partien (vgl. S. 297), nicht selten wandern solche auch in die bereits zum Zerfall neigenden Alveolen ein und räumen mit deren Inhalt auf, indem sie zwischen die Zellen und Hornlamellen eindringen und dieselben zur Einschmelzung bringen (Fremdkörperriesenzellen). Sie sind zweifellos, wie beim Menschen, nicht epithelialer Abkunft und ihrer Bedeutung nach „neuro-, nicht kanzerophagen“ (Delamare et Lecène, Arch. de méd. 1906) und gleichen sehr den bei Tuberkulose beobachteten Riesenzellen der Vögel.

Das mikroskopische Bild des Tumors entspricht also bis in Einzelheiten dem menschlichen Kankroid.

Daß es sich auch **klinisch** um Krebs handelt, der sich durch seine Bösartigkeit unbedingt mit den Karzinomen des Menschen vergleichen läßt, beweist sein Verhalten den Geweben und dem befallenen Organismus gegenüber; bei dem ersten von mir beobachteten Mittelfußkrebs fiel eines Tages der ganze Mittelfuß ab, „Autoamputation“ (Abb. 21) durch Zerstörung der gesamten Gewebe des Gliedes durch das Blastom und demarkierende Entzündung um zerfallenes Tumorgewebe; in einem anderen Falle blieb am Stummel noch das Horngehäuse der Geschwulst zurück. In einem dritten kam es bloß zur Spontanfraktur ohne Abstoßung des Gliedes (Abb. 18) und in anderen Fällen konnte im Röntgenogramm, wie in Abb. 19, aber ohne daß von außen davon etwas zu sehen war, eine Usur der Mittelfußknochen bereits deutlich erkannt werden.

Geht schon aus diesen klinischen Beobachtungen der destruierende Charakter der Neubildung mit großer Deutlichkeit hervor, so gestattet das Mikroskop das zerstörende Tiefenwachstum der Muskulatur (Abb. 25) und im Knochen (Abb. 26) am Schnitt direkt nachzuweisen. Die Karzinomalveolen in der Muskulatur können, bevor sie Horn bilden, an Sarkosporidienschläuche erinnern (Abb. 25). Der Knochenabbau scheint seltener durch Osteoklasten als durch Trypsis zu erfolgen.

Bei der Sektion der Tiere fanden wir in 3 (4?) von 18 der Fälle **Fernmetastasen**: 2 (3?) mal in den Lungen (Abb. 27), 2 (3?) mal in der Leber, 1 mal in der Milz (!) und 1 mal im Herzen (subepikardial). In einem Falle waren bei Metastasenbildung in der Leber die makroskopisch und mikroskopisch untersuchten Lungen frei geblieben. Ähnliches wird ja auch beim Karzinom des Menschen beobachtet. Transplantationsversuche schlugen fehl.

Stets handelt es sich um ältere Tiere, meist weibliche; doch habe ich auch ein Kankroid (des Mittelfußes) bei einem älteren Hahn gefunden. Einige Tiere zeigten m. E. kachektische Erscheinungen: Abnahme der Freßlust,

mehr oder weniger hochgradige Abmagerung, Blässe des Kammes, und schließlich gingen die Tiere (sofern wir sie nicht vorher töten ließen) direkt oder indirekt an dem blastomatösen Prozeß zugrunde, und zwar mußte in den meisten Fällen das Blastom — in dem Autoamputationsfalle dagegen eine profuse Blutung aus dem Stumpf — als Todesursache angesprochen werden.

Es handelt sich also bei dem Plattenepithelkrebs des Huhns um einen blastomatösen Wucherungsprozeß, der — histologisch bis auf Einzelheiten! — mit dem als Krebs bzw. **Kankroid** bezeichneten Wucherungsprozeß des Menschen übereinstimmt.

In einem gewissen Gegensatz zu dem Plattenepithelkarzinom des Menschen steht beim Huhn außer der oben erwähnten überraschenden Bösartigkeit des Mittelfußkarzinoms besonders die geringe Mannigfaltigkeit der Formen; die nicht verhornende Form vermissen wir vollständig. Alle unsere Plattenepitheliome, nicht nur des Mittelfußes, waren Kankroide (vgl. S. 350).

Eine für die Diagnose intra vitam sehr wichtige Eigentümlichkeit des Mittelfußkarzinoms ist die oft ganz kolossale Hornbildung über dem Blastom. Die widerhornartig spiralig eingerollten (Fig. 20) oder schlank pyramidenförmigen oder aber unförmlichen Horngehäuse, welche, wie in einem unserer Fälle, 9,5 : 6,5 : 5,2 cm, bei einem Umfang an der Basis von 19 cm messen, können von Unerfahrenen sehr wohl für einfache Cornea cutanea gehalten werden, zumal da es oft wiederholter Exzisionen und stets mikroskopischer Untersuchungen bedarf, um das darunter verborgene Karzinom zu entdecken¹⁾.

Wichtiger für uns ist vorerst aber die Tatsache, daß das Mittelfußkankroid regelmäßig verbunden war mit mehr oder weniger hochgradigen **entzündlichen Veränderungen** ausgesprochen exsudativen Charakters mit zelliger Infiltration der Kutis, seröser Ausschwitzung, Verdickung des Epithels und Hyperkeratose, kurz: mit ausgedehnten ekzematösen Alterationen der Haut des Mittelfußes auch in weiterer Entfernung vom blastomatösen Herd (Fig. 15 u. 17), wie ich sie auch bei der Rattenkrätze beschrieben.

Makroskopisch erhält der Mittelfuß durch dieses Ekzem in gut ausgeprägten Fällen ein Aussehen, als ob das Tier in Kalkmilch getreten wäre. Die einzelnen verdickten Schuppen sind nicht mehr zu unterscheiden, und

1) Will man das makroskopische Präparat nicht verderben, so ist man darauf angewiesen, das Untersuchungsmaterial dem wulstigen, von glänzend geröteter Haut überzogenen Rand des Krebsgeschwürs, dem die Hornmassen aufsitzen, zu entnehmen. Dieser besteht aus einem grau-roten, ziemlich derben Bindegewebe, welches oft erst mit der Lupe die Karzinomzapfen als kleine gelbliche Einsprengungen erkennen läßt. Es kam vor, daß ich an 6 verschiedenen Stellen exzidieren mußte, bis ich in dem Randwulst Ausläufer des Krebses feststellen konnte.

die unregelmäßig verdickte Deckschicht sieht weiß aus. An den Zehen, auf welche die Krankheit gewöhnlich erst später überzugreifen pflegt, findet man dabei oft noch die Anfangsstadien der Erkrankung, welche durch Emporstehen der stark verdickten, plumpen, aufgelockerten Schuppen gekennzeichnet sind. Kurz, es ist das ausgesprochene Bild jener auf den Fuß beschränkten ekzematösen Hauterkrankungen, welche der Geflügelzüchter als „Kalkbein“ bezeichnet und die auf einer Infektion mit einer besonderen Krätzmilbe, *Cnemidoptes mutans* (Fig. 15—17), beruht. Mit „Epitheliom“ (Saul) hat sie nichts zu tun. Alle unsere Fälle wurden uns von unseren Zwischenhändlern als „Kalkbeine“ eingeliefert und es ist verständlich, daß auch dadurch das versteckt gelegene Blastom übersehen werden kann.

Der Nachweis der *Cnemidoptes*-milbe gelang mir im Gewebe in 17 meiner 18 Fälle, d. h., da 4 Fälle doppelseitig waren, bei 21 der 22 Mittelfußkarzinome. Sie könnten in den hyperkeratotischen Effloreszenzen leicht, sowohl aus den Formolpräparaten wie am lebenden Tier, isoliert und zum Teil lebend meist als *Cnemidoptes mutans*-Weibchen erkannt werden (Fig. 16). Besonders schön ließen sie sich an Gefrierschnitten durch Scharlachrothämalaunfärbung darstellen; denn, wie ich gegenüber Saul betonen möchte, sie fallen selbst an Gefrierschnitten bei guter Härtung nur selten aus, und zwar liegen die trägen weiblichen Tiere stets am Ende der durch sie in den Auflagerungen geschaffenen Gänge, welche auf dem Schnitte als abgeschlossene Hohlräume imponieren und so zahlreich sein können, daß die Effloreszenzen mikroskopisch ein wabiges, makroskopisch ein kleieartig lockeres Aussehen haben.

Nur in einem Falle, der sich auch sonst durch die Lage des Kankroids an der Hinterseite, am Sprunggelenk, durch stärkeres extrudierendes Wachstum und durch sehr geringe Entwicklung der Hornschale vor den übrigen auszeichnete, fehlten Kalkbeinveränderungen und Milben. Dieser „atypische“ Fall scheint ganz besonders für die Bedeutung des Ekzems bei der Hauthornbildung über dem Kankroid zu sprechen.

Für das typische Mittelfußkankroid des Huhns scheint dagegen die regelmäßige Kombination mit der Fußbräude, durch welche es sich von allen bisher bekannten bösartigen Geschwülsten bei Mensch und Tier (s. S. 360) unterscheidet, geradezu charakteristisch; wir können daher von einem „**Kalkbeinkarzinom**“ sprechen.

Wir haben also hier ein Zusammentreffen eines Ausnahmestandes mit einer eigenartigen Lokalisation eines echten Blastoms beobachtet, und so liegt es nahe, anzunehmen, daß, wie in anderen Fällen (vgl. S. 336), zwischen beiden ein ätiologischer Zusammenhang besteht, zumal da die Fußbräude eine sehr verbreitete und oft beiderseits entwickelte, gelegentlich

epidemisch auftretende Krankheit ist, und auch unsere Mittelfußkarzinomfälle, die in 4/18 unserer Beobachtungen doppelseitig waren, größtenteils aus ein und demselben Dorfe, dem berühmten Mauer bei Heidelberg stammen, und zwar in einem Zeitraum von 5 Jahren zur Beobachtung kamen.

Welche Gründe lassen sich für und wider den ätiologischen Zusammenhang zwischen Räude und Karzinom des Mittelfußes anführen?

Da die Erfahrung lehrt, daß bei körperlich heruntergekommenen und kachektischen Individuen sich gern — sekundär! — Ungeziefer aller Art ansiedelt, ist zunächst auszuschließen, daß es sich auch hier um eine Sekundärinfektion infolge Kachexie oder Nichtgebrauchs des befallenen Gliedes handelt, falls dem Milbenbefunde wirklich etwelche Bedeutung zugemessen werden soll.

Gegen eine sekundäre Milbeninfektion spricht:

Daß wir bei anderen kachektischen oder moribunden Tumorbütern keine Kalkbeine gefunden haben und

daß auch bei dem atypischen Mittelfußkankroid ebenso wie bei anderen Mittelfußkrankungen (1 Fall von Sarkom, 2 Fälle von Tuberkulose, 1 Fall von einfacher eitriger Entzündung des Unterhautzellgewebes) die Fußräude vermißt wurde oder doch kaum ausgesprochen war,

daß wir ferner viel häufiger Fußkrätze allein als solche mit Karzinom antreffen, aber nicht umgekehrt,

daß das Karzinom in allen typischen Fällen mit der Räude verbunden ist; diese aber stets doppelseitig, also nicht nur auf das karzinomatöse Glied beschränkt ist und auch in weiterer Entfernung vom blastomatösen Herde meist hochgradig entwickelt ist,

daß die Hühnerkrätze sich auch bei ganz jungen Karzinomen, deren Träger noch keinen schwerkranken Eindruck machten, in vorgerückten Stadien vorfand und

daß das Kalkbein beiderseits im allgemeinen ziemlich gleich stark entwickelt zu sein pflegt, auch wenn bei beiderseitiger Blastomatose diese eine ungleiche Entwicklung zeigt, so daß also eine Abhängigkeit der Fußräude vom Karzinom nicht nahe liegt.

Die eigentümlichen Hauthornbildungen über den typischen Mittelfußkarzinomen lassen sich am einfachsten erklären (in ihrer an dieser Stelle geradezu charakteristischen Häufigkeit) durch ein frühzeitiges Zusammenwirken der Räude mit dem verhornenden Plattenepithelkrebs, indem die serösen, ekzematösen Ausschwitzungen die Kalkbein- und Karzinomhornmassen verkleben und so deren Anhäufung ermöglichen.

Manches scheint aber direkt dafür zu sprechen, daß die Milbeninvasion primär ist:

Die auffallende regionäre Disposition des Fußes beim Huhn für die blastomatöse Erkrankung, für welche wir kein Gegenstück bei

anderen Tieren kennen und welche mit dem Lieblingssitz der Fußräude in allen Punkten übereinstimmt. Wir fanden beide mit Vorliebe an der Vorderseite und hauptsächlich in den oberen zwei Dritteln des Mittelfußes entwickelt, während das einzige Kankroid, welches am Mittelfuß atypisch lag (an der Rückseite in der Nähe des Sprunggelenks) und keine Hauthornbildung aufwies, nicht mit Räude kombiniert war! — die absolute Häufigkeit des Mittelfußkarzinoms — es ist nicht nur der häufigste Hautkrebs, sondern geradezu das häufigste Blastom unserer Hühnertumorensammlung! — und besonders seines doppelseitigen Auftretens (4 bei 18 aller Fälle), welche von den auf den Mittelfuß lokalisierten pathologischen Prozessen nach meiner Erfahrung bloß durch die — gewöhnlich beiderseitige (!) — Kalkbeinerkrankung übertroffen zu werden scheint; die Tatsache, daß unsere Mittelfußkankroide größtenteils aus ein und demselben Dorfe stammen und im Verlaufe weniger Jahre gesammelt wurden, welche auf ein epidemisches Agens in der Aetiologie hindeuten scheint und sich wohl am einfachsten durch die Kontagiosität der Mittelfußkrätze, d. h. der Cnemidocoptesinfektion erklären läßt. Dies um so mehr, als

die Cnemidocoptesmilbe ganz besonders intensive pathogene Eigenschaften besitzt und in dem Kalkbein ein chronisches Leiden erzeugt, welches große Ähnlichkeit hat mit manchen der bei Mensch und Tier als „präkanzeröse Reizzustände“ und Entzündungen bekannten pathologischen Prozesse und besonders auch mit den dem Spiroterakarzinom in den Fibiger'schen Versuchen vorausgehenden Epithelveränderungen im Vormagen der Ratte.

Die Tatsache, daß bei anderem Hausgeflügel (Truthahn, Pfau und Taube), bei dem die Fußräude viel seltener ist als beim Huhn oder, wie bei Schwimmvögeln, garnicht beobachtet wird, auch Mittelfußkarzinome nicht gefunden wurden, ist zwar gewiß von Interesse, aber sie verliert dadurch an Bedeutung, daß auch das Mittelfußkarzinom des Huhns den Tierärzten bisher vollkommen entgangen ist.

Dafür, daß die Kombination keine zufällige und gleichgültige ist, sondern ein bestimmtes Abhängigkeitsverhältnis zwischen Milbenerkrankung und Karzinom besteht, in welchem das Karzinom der abhängige Teil ist, spricht endlich, außer dem bisher Angeführten, besonders unsere letzte klinisch-histologische Beobachtung eines doppelseitigen typischen Kalkbeinkarzinoms. Da die Herde noch sehr klein (bei der ersten Untersuchung kaum mehr als pfefferkorngroß) waren und keine Verhornung zeigten, das Rezidiv, welches einen Monat später wieder etwa die gleiche Größe erreicht hatte, kaum beginnende Verhornung aufwies, handelte es sich bei Beginn dieser Beobachtung wohl kaum um einen seit viel länger als einem Monat bestehenden Herd. Und doch war auch hier bereits die Fußräude in einem Stadium, das sich nur nach monatelanger

Dauer zu finden pflegt. Die Hauthornbildung über dem jungen Blastomknötchen war bei Beginn der Beobachtung noch nicht vorhanden, an ihrer Stelle bedeckten durch seröse Ausschwitzungen zusammengehaltene Hornschuppen und nekrotisches Material den Tumor. Die Fußräude bestand also in diesem Falle wohl sicher vor dem Karzinom.

Es ist also nach unseren klinischen, mikroskopischen und parasitologischen Befunden **nicht unwahrscheinlich, daß die Cnemidocoptesmilben in der Aetiologie der typischen, d. h. mit Räude und hochgradiger Hauthornbildung einhergehenden Mittelfuß (oder Kalkbein-) karzinome eine Rolle spielen.** Ein exakter Beweis hierfür steht aber noch aus, da es mir nicht gelungen ist, das Kalkbeinkarzinom durch Milbeninfektion experimentell zu erzeugen; und weder die ungenügenden anamnestischen Daten noch die makroskopischen und mikroskopischen Befunde gestatten, das gegenseitige Alter der Milbeninfektion und des Blastoms in allen Fällen genau festzustellen.

Der negative Erfolg meiner Experimente mit cnemidocoptesinfizierten Hühnern besagt — schon wegen der in jetziger Zeit notwendigen nur kleinen Zahl unserer Versuche (3) — natürlich nichts gegen unsere theoretischen Ergebnisse, ihnen stehen die positiven Resultate Fibiger's gegenüber, welche, wenn auch nicht für Milben, so doch für andere, wie unsere Milben im Plattenepithel sich einnistende höherstehende Dauerparasiten beweisen, daß solche sehr wohl imstande sind, die von v. Wasmann den Milben zugedachte Rolle zu spielen.

Gesetzt den Fall, der ätiologische Zusammenhang wäre bewiesen, wie hätten wir uns die **Rolle der Milben** dabei vorzustellen? —

Da in einem unserer Fälle von Mittelfußkarzinom sowie in dem Brusthautkrebs und den Anal- und Schnabelwinkelkankroiden sowohl Milben, wie die durch sie gesetzten typischen Veränderungen fehlten, so ist dadurch zum Ueberfluß bewiesen, daß die Krebsbildung — und darin bin ich mit Joest einverstanden — selbst am Mittelfuß (!) auch ohne Milben zustande kommen kann. Saul's Behauptung, welche sich im wesentlichen auf die Beobachtung Beyerding's, daß Milben Pflanzengallen erzeugen, begründet, kann also von uns nicht unterstützt werden, zumal, da ja auch die Identität derselben mit echten Geschwülsten (der Tiere) bestritten wird. Gerade die Pflanzengallen sollten Saul zur Warnung gereichen, denn bei ihnen finden sich auch in den Metastasen stets die Erreger wieder, die letzthin noch Blumenthal und Hirschfeld nachgewiesen haben, während in den Metastasen des Kalkbeinkarzinoms, wie ich an der Pathologentagung betonte, dies nicht der Fall ist (ebenso wenig wie im Innern des Primärtumors selbst). Daß den Milben direkte und spezifische „geschwulsterregende Eigenschaften“ beizumessen seien, ist also zurückzuweisen. Die Fermentwirkung ist nicht ohne weiteres zu leugnen, aber erst zu beweisen und dürfte unseres Erachtens keine spezifische sein.

Ebensowenig annehmbar scheint uns die Ansicht Borrel's, nach welchem Milben bloß als Ueberträger („agent inoculateur“, „vecteur“)

und Zwischenwirte eines invisiblen Krebsvirus in Betracht kommen, verlangt sie doch von uns die blinde Annahme der infektiösen Theorie, welche mit unseren pathologisch-anatomischen Befunden kaum in Einklang zu bringen, geschweige denn, trotz der Roussarkome, bewiesen ist — und eine zweite Hilfshypothese, daß das Virus überhaupt eines Ueberträgers bedarf. Gesetzt den Fall, die infektiöse Theorie wäre richtig, so würde doch für manche Karzinome eine solche Uebertragung des Krebserregers kaum denkbar sein; derselbe würde also weder eines Zwischenwirtes noch eines Ueberträgers durchaus bedürfen! — Dagegen sind wir mit Borrel einverstanden, daß die Milben bloß indirekt mit der Krebsbildung in Zusammenhang stehen können.

Die Akarinen würden also — wenn überhaupt eine wesentliche — eine unspezifische und indirekte Rolle spielen. Das kann ich mir nach unseren heutigen Anschauungen nur so denken, daß — wie es Fibiger für das Spiroterakankroid des Rattenmagens annimmt und v. Wasielewski für das Kalkbein anzunehmen scheint — die Parasiten einen chronischen Reizzustand — in unserem Falle das Kalkbein — erzeugen, der aus unbekannten Gründen — vielleicht bei besonderer Disposition (spezifische Reaktionsweise?) — in einer gewissen Anzahl von Fällen zur Krebsbildung führt [„präkanzeröse Erkrankung“ (Orth)].

Sog. Krebsepidemien lassen sich sehr wohl erklären durch die Tatsache, daß die präkanzerösen Infektionen nicht selten epidemisch auftreten.

Was für diese eine Milbenart gelten mag, gilt aber keineswegs für alle. Ich habe mich mit den Beziehungen von Milben zu Tumorbildungen eingehender beschäftigt und meine Untersuchungen auch auf andere Räudeformen bei Tieren ausgedehnt. Auf Grund dieser Untersuchungen glaube ich sagen zu können, **daß bei keiner der bisher mitgeteilten Beobachtungen — mit Ausnahme des Mittelfußkarzinoms des Huhns! — Milben krebsätiologisch ernstlich in Frage kommen** (vgl. S. 361).

Es würde zu weit führen, auf diese Beobachtungen einzugehen. Einige derselben sind schon von anderen Autoren (andere von mir selbst) als unrichtig oder unbrauchbar bezeichnet worden, da es sich entweder bei den Veränderungen nicht um Geschwülste handelte (z. B. bei der Rattenkrätze) — oder von den Beobachtern der Beweis nicht geliefert ist, daß die Milbenbefunde nicht künstliche oder sekundäre sind (Myokoptesbefunde unter der Haut tumorkranker Mäuse [Marsh und Wülker], Tarsonembefunde Saul's in allerlei menschlichen Geschwülsten) — oder endlich keine regelmäßigen Beziehungen zwischen Parasiten und Tumorbildungen nachgewiesen werden können (Demodex bei Epitheliomen, Akarus bei Papillomen und Lymphosarkomen).

Daß Herr Joest keinen Zusammenhang zwischen seinen Ovarialkarzinomen (!) und Milben nachweisen konnte, wird nach dem Gesagten wohl Niemanden über-

Uebersicht der bei und in Gewebswucherungen gefundenen Milben.

Wirt	Milbe	Gewöhnlicher Sitz der Milben	Echte und angebliche Blastome bei Milben		Onkoiologische Bedeutung der Milbenbefunde	
			gutartige	bösartige	angenommen	verneint, da
Ratte:	Sarcoptes lepis.	Haut (Rattenkrätzeekzem).	"Papillome" (Ascher)	"Kankroide" (Borrel).	Borrel, Saul.	Keine Blastome: Teutschlaender.
Maus:	Myocoptes.	Haut.	Keine Blastome (Teutschlaender). Adenome und Karzinome der Mamma.		? Marsh und Wülker. (Milben in der Subkutis!)	Subkutane Milbenbefunde Artefakte. Teutschlaender.
Mensch:	Demodex follic.	Haarbälge.	Desgl.		Borrel.	Keine Beziehungen nachweisbar: Marsh und Wülker.
	Desgl.	Desgl. (Komedonen).	Hautepitheliome (v. Wasielewski).	Mammakarzinome (Borrel).	Borrel. ? v. Wasielewski.	Ebenso: Tsunoda, Teutschlaender.
	Tarsonemus hominis (Saul) n. sp.	?	Zysten, Fibrom.	Karzinom, Sarkom.	Saul. (Milben in den Tumoren!)	Laboratoriumsinfektion. Reuter, Teutschlaender.
Hund:	Acarus.	Haut (Akarusräude).	Papillome (v. Wasielewski).	Sticker's Lymphosarkome (Borrel). Blastom? (Bashford).	Borrel. ? v. Wasielewski.	Milbenbefund stets negativ. Teutschlaender.
Huhn:	Cnemidocoptes mutans.	Fußhaut („Kalkbein-Ekzem“).	Kalkbein-„Epitheliome“ (Saul).	—	—	Kein Blastom! Teutschlaender: Joest (keine eigene Erfahrung).
				Kalkbein + Kankroid (secund.) v. Wasielewski, ? Teutschlaender.	v. Wasielewski. Teutschlaender (ätiol. Zusammenhang zw. Kalk [resp. Milben] u. Ca. wahrscheinlich, aber nicht bewiesen.)	

raschen. Dies beweist aber gar nichts gegen die Beziehungen von *Cnemidocoptes mutans* zum Mittelfußkarzinom und ein solches hat Joest noch gar nicht gesehen! — Damit möchte ich aber keineswegs sagen, daß ich den Beweis erbracht hätte, daß die Milben tatsächlich eine ätiologische Rolle in (allen) unseren Fällen gespielt haben; nur daß es nicht angeht, aus negativen Befunden irgendwelcher Art so weitgehende Schlüsse zu ziehen wie Joest.

Wenn ich der Besprechung des unbewiesenen Zusammenhanges zwischen Milbeninfektion und Krebs mehrere Seiten gewidmet habe, so geschah dies besonders in anbetracht der großen Bedeutung, welche dieser Zusammenhang m. E., falls er tatsächlich besteht, für die Krebsforschung haben könnte.

Sollte es nämlich gelingen, Mittelfußkarzinome durch *Cnemidokoptes*-infektion (oder Milbenextrakte) willkürlich zu erzeugen, so wäre das von nicht zu unterschätzendem Wert; denn diese Hühnergeschwulst scheint uns für die experimentelle Forschung insofern geradezu ideal geeignet, als sie die Vorteile des Spiropterakarzinoms (leicht diagnostizierbare, allgemein erkannte, bösartige Geschwulstbildung epithelialer Natur) mit denjenigen intrapektoral geimpfter Hühnersarkome (Sichtbarkeit von außen, daher Kontrollierbarkeit der Entwicklung, günstige Verhältnisse für Eingriffe) vereinigt und das Huhn ein für Experimente besonders geeignetes — weder allzu großes, noch sehr kleines, nicht sehr teures, leicht züchtbares, genügend langlebiges, gegen etwaige Eingriffe und Krankheiten ziemlich resistentes, warmblütiges Laboratoriumstier ist, die Milben aber (wie die Spiroptera) einen chronischen Reiz hervorrufen, wie er experimentell auf nicht parasitärem Wege nicht so leicht zu erzeugen ist.

Da auch beim Menschen Karzinome bekannt sind, welche in einem ätiologischen Zusammenhang mit parasitären Erkrankungen stehen und die Milben beim Mittelfußkrebs (falls überhaupt) nicht direkt, sondern wie auch die parasitären Infektionen beim Menschenkrebs bloß indirekt zu wirken scheinen und zwar durch eine ekzematöse Hauterkrankung, wie solche ja auch in der Anamnese menschlicher Hautkankoide als präkanzeröse Zustände nicht selten genannt werden, bei beiden aber die eigentliche kausale Genese unbekannt ist, so können wir sagen, daß das Mittelfußkankroid des Huhns in allen wesentlichen Punkten, d. h. ebenso histologisch wie klinisch, auch pathogenetisch mit dem verhornenden Plattenepithelkrebs des Menschen übereinstimmt.

Das „Kalkbeinkankroid“ ist also zu den gewöhnlichen Geschwülsten zu zählen. Aetiologisch gehört es vielleicht in eine Gruppe mit dem Fibiger'schen Spiropterakankroid und anderen auch durch höhere Parasiten hervorgerufenen Karzinomen, biologisch zeichnet es sich durch seine besondere Bösartigkeit aus.

Als Stütze oder geradezu als Beweis für die parasitäre Geschwulsttheorie [Chlamydozoen (da Rocha Lima)] werden von manchen Forschern die zwar sehr interessanten, aber leider nicht eindeutigen Experimente von Gaylord und Marsh, von Peyton Rous und von Sticker bezeichnet. Beim

„Schilddrüsenkrebs“ der Salmoniden,

mit welchem Gaylord und Marsh experimentierten, handelt es sich zum Teil um einfache Hyperplasien, zum Teil, wie auch Wegelin konstatierte, um „böartige Geschwülste, welche vom histologischen Standpunkt aus als Krebse bezeichnet werden müssen“.

Diese Veränderungen, welche zuerst von Bonnet (1883) beschrieben, aber erst 1891 von Scott als Krebs bezeichnet wurden und als deren Matrix dann M. Plehn die Schilddrüse erkannte (1902), sind von Pick, Marine und Gaylord und Marsh eingehender erforscht worden.

Bisher bei 16 Lachsarten beobachtet, sind sie bei wilden Forellen selten, treten aber in Fischzüchtereien, in stromabwärts liegenden Becken zunehmend, endemisch auf. Die „Krankheit“ (Gaylord und Marsh) nimmt in langsam fließendem Wasser schnell überhand, ist nicht direkt ansteckend und kann nicht durch direkte Fütterung der Schilddrüsentumoren, dagegen bei Proteidfütterung (Herz, Lunge, Leber, besonders ungekocht) hervorgerufen werden. Mit dem Alter der Fische nimmt die Häufigkeit der „Krankheit“ zu.

Durch Verfüterung von ausgeschabtem Material aus den hölzernen Fischbottichen, Schlamm und Wasser von Fischteichen, in welchen Schilddrüsenkrebs endemisch war, konnten nicht nur bei den Forellen, sondern auch bei Hunden und Ratten Schilddrüsenhyperplasie erzeugt werden, nicht aber wenn das Wasser ungekocht war. Die Schilddrüsenveränderungen der Salmoniden, nach Ansicht Gaylord's und Marsh's Karzinome, bilden sich unter gewissen Bedingungen (reines Wasser, natürliche Nahrung, Zusatz von Jod-, Quecksilber- und Arsensalzen) zurück.

Aus all dem schließen sie, daß die Ursache des „Salmonidenkrebses“ (!) ein „lebender Organismus“ ist; während Marine weder die krebsige noch die infektiöse Natur der Wucherungen erkennt, sondern sie als einfache Strumen bezeichnet, und auf unzureichende Ernährung zurückführt.

Trotzdem wir bei der normal unscharfen Begrenzung der nicht kompakten, sondern aus einzelnen in der Naht der ventralen Aorta zwischen 1. und 3. Kiemenbogen verstreut liegenden Schilddrüsen bei den Salmoniden mit der Anerkennung destruierenden Wachstums sehr vorsichtig sein müssen, läßt sich meines Erachtens an dem karzinomatösen Charakter mancher der von Gaylord und Marsh abgebildeten Veränderungen kaum zweifeln, dagegen wohl daran, daß wirklich die Karzinome auf so einfache Weise

zur Rückbildung gebracht werden konnten, wie gewöhnliche Strumen, von welchen Aehnliches ja auch aus der menschlichen und Tier-(Ratten)pathologie bekannt ist. Wenn auch, wie Gaylord und Marsh angeben, die gutartige Hyperplasie in Krebs übergeht, so ist meines Erachtens die Identifizierung beider nicht gerechtfertigt; — jene ist wohl als präkanzerös, nicht aber als krebsartig zu bezeichnen. **Bis auf weiteres vermag ich also im Salmonidenkrebs noch keinen Beweis für das Vorkommen infektiöser Karzinome und daher auch kein Blastom besonderer Art zu sehen.**

Da wir über die eigentliche Ursache des bösartigen Geschwulstwachstums, wie auch daraus wieder hervorgeht, im Allgemeinen noch im Unklaren sind, so scheint es müßig, die Frage zu erörtern, inwiefern die ätiologisch noch durchaus rätselhaften

Hühnersarkome vom Rous'schen Typus

zu den gewöhnlichen transplantablen Blastomen zu rechnen sind oder ein Zwischending zwischen echten Geschwülsten und infektiösen Granulationsgeschwülsten darstellen. Anhänger der parasitären Theorie sehen darin bereits den endgiltigen Beweis dafür, daß alle Krebse Infektionsgeschwülste sind.

Peyton Rous injizierte als Erster [1909¹⁾] bei Hühnern Berkeley-Filtrate aus Hühnersarkomemulsionen. Diese Erfolge waren auch dann noch erfolgreich, wenn er durch vollständige Austrocknung im luftleeren Raum feinste Pulverisierung und mehrwöchige Aufbewahrung des Extraktes in 50proz. Glycerin die Beteiligung lebender Tumorzellen an den Impferfolgen auszuschließen versuchte.

Später haben Rous und Murphy noch ein angiomatöses, ein Spindelzellen-, ferner, ebenso wie Tytler, ein Osteochondrosarkom in gleicher Weise übertragen können. Aehnlich konnten Fujinami und Inamoto¹⁾ mit Reichel- und Chamberland-Filtraten eines Myxosarkoms eines japanischen Huhnes Geschwülste derselben Art erzeugen,

In unserem Institute vorgenommene Nachprüfungen mit Material des Original-Roustumors bestätigten die Versuchsergebnisse des amerikanischen Forschers.

Da ich demnächst über eigene Experimente mit meinem neuen aus der Umgebung Heidelbergs stammenden Hühnersarkom, das

1) Es ist historisch interessant, daß die in Japan gemachte Entdeckung des transplantablen Tumors im selben Jahre (1909) wie die des amerikanischen erfolgte, während aber Rous bereits 1911 positive Impfversuche mit „zellfreiem“ Material mitteilen konnte, stammen die ersten diesbezüglichen Angaben der Japaner aus dem Jahre 1914.

seinem histologischen Bau (angiomatöses Spindelzellensarkom) und biologischen Verhalten nach (es geht in 100 pCt. der Versuche an, führt innerhalb 8—6 Wochen unter ausgedehnter Metastasenbildung in Lungen, Herz, Haut, Leber, Milz, Hoden, Ovarien zum Tode und läßt sich auch durch Blutimpfung übertragen), auch in die Gruppe der Roustumoren zu gehören scheint, berichten werde, will ich mich hier über diese Blastome kurz fassen.

Sollte es sich bei den Roussarkomübertragungen auch nicht, wie zahlreiche Forscher, allen voran Rous selbst, annehmen, um Neuerzeugung von Geschwülsten durch Infektion mit einem streng spezifischen invisiblen Erreger oder durch ein unbelebtes chronisches Agens handeln, sondern um eine eigentliche Transplantation von Tumorzellen, so müßten wir diesen außerordentlich bösartigen Vögelgeschwülsten dennoch eine Sonderstellung einräumen.

Wir sind dann nämlich gezwungen, den transplantierten Elementen dieser Sarkome ganz außerordentliche Fähigkeiten zuzuschreiben: entweder subzellulären Elementen, welche das Filter passieren können, die Fähigkeit zu neuen Zellen zusammenzutreten (Keysser) oder aber lebensfähigen Zellen selbst eine bei Säugetierzellen nie beobachtete Zählebigkeit:

Während die Transplantabilität von Nagetiertumorzellen besonders durch Eintrocknung aufgehoben wird und diese Zellen nicht (Schultze) oder nur ausnahmsweise (Keysser) durch gewöhnliche Papierfilter hindurchgehen vermögen, gelingt die Uebertragung der Roustumoren bei Hühnern bekanntlich auch dann noch, wenn man die Tumoren vor der Ueberimpfung wiederholt gefrieren und auftauen läßt, das mit Kieselguhr oder Sand zu einem feinen Brei zermahlene Material im Exsikkator tagelang trocknet, pulverisiert, das Pulver in Glyzerin oder Alkohol bringt oder eine Tumoremulsion durch Berkefeld- (Rous), Chamberland- oder Reichelfilter (Fujinami und Inamoto) filtriert.

Unschädlich wird das Material dagegen bei Erhitzung über 53°, bei Autolyse in Chloroform und Toluol, 2proz. Phenol und Saponin. Der den Imperfollfolg bestimmende Bestandteil wird sowohl durch Dialysiermembranen wie Porzellanfilter zurückgehalten. Im trockenen Material konnte Aschoff erhaltene Tumorzellen nachweisen; dagegen ist es aber doch nicht wahrscheinlich, daß sie nach vollständiger Austrocknung noch teilungsfähig sind, mit anderen Worten eventuell längere Zeit hindurch latent zu leben vermögen, um dann unter günstigen Verhältnissen wieder zu aktivem Leben zu erwachen. Sehr fraglich erscheint es ferner, daß Tumorzellen auch Berkefeldfilter passieren, wie dies für gewöhnliches Filtrierpapier feststeht (Aschoff, Pentimalli, Löhlein).

Da nicht nur Tumormaterial, sondern auch Blut und Preßsäfte der auch nach meiner Erfahrung stets metastasenfrei bleibenden Nieren — selbst nach Filtrierung! — überimpft dieselben (!) Tumoren erzeugen (Bürger) und

ultraviolette Strahlen nach Rous die Lebensfähigkeit der Zellen abschwächen, die Uebertragbarkeit der Tumoren aber nicht beeinträchtigen — liegt es meines Erachtens näher, die Uebertragung der Roussarkome durch Uebertragung eines von den Tumorzellen trennbaren (belebten oder unbelebten, wahrscheinlich nicht fermentartigen) Agens, das bloß Bindegewebszellen zur Blastombildung anreizt, zu erklären; ja nach Rous müßte man für jeden Tumortypus einen spezifischen Erreger annehmen.

Vielleicht handelt es sich auch in der von mir besprochenen Kombination von Sarkom mit Epithelioma contagiosum in multiplen Hautknoten einer Taube (diese Zeitschr., Bd. 16, S. 1 u. 279) um ein in die Gruppe der Roustumoren gehöriges Sarkom. Die eigentümliche Neigung zur Bildung von Hautgeschwülsten bei beiden ließe sich durch die „Infektiosität“ des Blutes erklären, das Epithelioma contagiosum hätte dann die Lokalisation der Pseudometastasen des Blastoms in der Haut durch die begleitende Hyperämie und kleine Blutaustritte (Pigment) begünstigt.

Bewiesen ist die Infektiosität der Roustumoren nicht. Bevor wir aus den Roustumoren eine besondere Gruppe von Gewebswucherungen, die histologisch und biologisch als bösartige Geschwülste zu bezeichnen, ätiologisch aber Infektionsgeschwülste sind, bilden und damit gewissermaßen den Begriff des Blastoms im Sinne einer Wucherung nicht einfach reaktiven Charakters aufgeben, sind weitere Ergebnisse abzuwarten.

Das Gleiche gilt für das umstrittene

venerische Rundzellensarkom des Hundes,

dessen zuerst von Sticker festgestellte Uebertragbarkeit durch den Koitus u. a. auch in unserem Institute bestätigt werden konnte (v. Wasielewski).

Histologisch sind diese metastasierenden Tumoren; deren unsere Sammlung 4 Fälle besitzt, von echten Blastomen nicht zu unterscheiden. Die einförmige Anordnung ihrer Elemente, ihre Zusammensetzung aus gleichartigen (meist epithelioiden) Zellen mit großem Protoplasmaleib, blassen runden Kernen und stets sehr deutlichem Nukleolus erinnert so wenig an Granulome, daß ich der Bashford'schen Ansicht, daß hier den Granulomen der menschlichen Lues entsprechende Infektionsgeschwülste vorliegen, nicht ohne Weiteres beipflichten kann, wenn auch die Untersuchungen von Dungern's mit der Präzipitationsmethode beweisen, daß die bei den erfolgreichen Uebertragungen des Tumors von Hunden auf Füchse bei letzteren gefundenen Tumoren als autochthon entstanden aufzufassen sind (s. S. 307).

Darnach handelt es sich vielleicht auch hier um Uebertragung eines (direkt?) blastogenen Agens, wie bei den Roustumoren? — Auch über diese, wie über die Hühnertumoren ist ein endgültiges Urteil noch nicht

zu fällen. Die Frage, ob es sich hier tatsächlich um ätiologisch eigenartige Geschwülste handelt, wird erst dann zu lösen sein, wenn wir über die Aetiologie echter (Epithel-)Krebse mehr Bescheid wissen als bisher. **Eine Verwertung der besagten Beobachtungen gegen die Identität von Tier- und Menschenkrebs oder umgekehrt, eine Verallgemeinerung der bisher bloß hypothetischen Ergebnisse der ätiologischen Krebsforschung, ist meines Erachtens nicht gestattet.**

Die Melanome der Schimmelpferde.

Unter den Säugetiergeschwülsten sind es besonders die Jentsentumoren der Maus und die Schimmelmelanome, aus welchen Wolff eine „absolute Identität“ — als ob eine solche überhaupt gedacht werden könnte! — „zwischen Tier- und Menschenkrebs ablehnt und nur eine Analogie zuläßt“.

Die Schimmelmelanome, welche sich von den melanotischen Blastomen des Menschen nicht nur durch ihr klinisches Verhalten, sondern auch pathologisch-anatomisch und nach van Dorssen, Jaeger sowie Folger auch histo- und pathogenetisch unterscheiden sollen, sind bei den gewöhnlichen, d. h. tarbig geborenen, später aber durch Pigmentverlust abbleichenden weißen und grauen Pferden außerordentlich häufige, metastasierende Melanome, die zunächst an der Schweifrübe, am Anus und um das Genitale auftreten und sich meist durch einen ganz kolossalen Pigmentreichtum auszeichnen.

Die von mir untersuchten, bis mannskopfgroßen, bald derben, bald weicheren Tumoren¹⁾ erinnern in der Farbe an maximal anthrakotische Lungenhilusdrüsen, d. h. sie sind von einheitlich braunschwarzer Farbe. Von der Schnittfläche läßt sich ein ebensolcher Saft abschaben und das zur Konservierung dienende Formol nimmt bald einen sattbraunen Farbton an. An ungebleichten Schnitten erkennt man nur schwarzbraune, bald runde oder polygonale, bald spindelige oder sternförmige, zum Teil auch Riesenzellen, deren Kern infolge des Pigmentreichtums ganz verdeckt zu sein pflegt. Der histioide Bau der Geschwülste ist schon am unbehandelten Schnitt zu erkennen; aber erst nach (evtl. tagelanger) Bleichung mit H_2O_2 gelingt es, am ungefärbten, unvollständig gebleichten Präparat als pigmentfreie Kreise erscheinende Kerne und einzelne Pigmentkörnchen im Protoplasma deutlich zu unterscheiden und mit den üblichen Färbungen einigermaßen brauchbare Resultate zu erhalten. Bei Mallory- und Achúcarrofärbung läßt sich zwischen

1) Den Herren Schlachthofdirektoren Zahn-Heidelberg und Fetsch-Mannheim, sowie Herrn Veterinärarzt Vath sei hier für die Ueberlassung des interessanten Materials mein verbindlichster Dank ausgesprochen.

den Zellen eine bald mehr, bald weniger reichlich vorhandene faserige Zwischensubstanz nachweisen, so daß wir also die mesenchymale Abkunft¹⁾ des Gewebes anerkennen müssen.

Zwar werden Melanome auch bei farbigen Pferden und Maultieren, ferner bei Rind, Schaf, Ziege, Schwein, Maus, Hund und Katze beobachtet. Ich selbst habe vor kurzem Gelegenheit gehabt, ein Melanom eines Dobbermannpinschers, das sich histologisch von einem gewöhnlichen Melanom des Menschen nicht unterschied, zu untersuchen. Da aber nur für die Melanome der ableichenden Schimmelpferde die Behauptung der Eigenartigkeit aufgestellt worden ist, ihnen also nicht nur den menschlichen, sondern auch den tierischen Pigmentgeschwülsten gegenüber eine Sonderstellung eingeräumt wird, werden wir nur sie zu berücksichtigen haben.

Sehen wir zunächst von den später zu besprechenden Beziehungen zur Pigmentwanderung und der Häufigkeit der Schimmelmelanome ab, so unterscheiden sich dieselben nach Wolff zunächst durch folgende **anatomisch-klinische Eigentümlichkeiten**: kolossalen Pigmentgehalt, schwankende Interzellulärsubstanz, relative Gutartigkeit und eigentümliche Lokalisation.

Daß die Masse des seitens des Geschwulstparenchyms aufgespeicherten Pigmentes beim Schimmel im allgemeinen eine viel beträchtlichere als bei farbigen Tieren und beim Menschen ist, ist nicht zu bezweifeln. Immerhin ist dies bei dem sehr schwankenden Melaningehalt der menschlichen Tumoren — bloß ein gradueller Unterschied, der an sich ebenso wenig Bedeutung hat, wie das gleiche mikrochemische Verhalten des Farbstoffs (H_2O_2 : Bleichung; Silbernitrat: Schwärzung; fehlende Eisenreaktion), das bei der Multiplizität der mikrochemisch gleichreagierenden Melanine nichts für oder gegen die Identität der Tier- und Menschenmelanome beweist.

Das Gleiche gilt auch betreffs der schwankenden Entwicklung der Interzellulärsubstanz, die ja nicht nur in den Pferd melanomen,

1) Von dem in der Menschenpathologie herrschenden Streit über die Histogenese der melanotischen Blastome, in welchem vielleicht die neuentdeckte Dopareaktion Bloch's eine entscheidende Rolle spielen wird, ist die Veterinärpathologie unberührt geblieben. Die Melanome der Tiere werden auch heute noch gemeinlich von A. Jaeger mit Vorbedacht als „Melanosarkome“ bezeichnet. Ribbert, welcher solche Tumoren von Hunden, Pferden, Katzen untersucht hat, ist dagegen bekanntlich der Ansicht, daß alle Melanome bei Mensch und Tier von spezifischen Pigmentzellen, Chromatophoren ausgehen, daß es also bloß Chromatophorome gäbe. Diese extreme Ansicht — welche den unzweifelhaften Melanoepitheliomen Bekey's und Krompecher's ebensowenig wie der durch die Dopareaktion festgestellten Pigmentbildung in Epithelzellen [die Basalzellen der Epidermis enthalten die Dopaoxydase, ein Ferment, welches Dopa (Dioxyphenylalanin) in Melanin umwandelt] gerecht wird! — stützt sich besonders auf den Nachweis (Abbildung!) von Chromatophoren auch in Schimmelmelanomen, während von Jaeger sternförmig verzweigte Pigmentzellen vermißt wurden.

sondern auch bei den menschlichen Chromatophoromen, wie allen möglichen Geschwülsten zu finden ist.

Im übrigen glaube ich nicht, daß das histologische Bild — wenn man vom Pigmentgehalt absieht! — das Melanom eines Schimmels von einem anderen zu unterscheiden gestattet und der auch mir gelungene Nachweis einiger sternförmiger Pigmentzellen die Chromatophoromnatur der Schimmeltumoren oder der negative Befund die Herkunft von gewöhnlichen Fibroblasten beweist; denn einerseits kommen auch in gewöhnlichen Sarkomen, wie im normalen Bindegewebe, Sternzellen vor, andererseits gibt es menschliche Melanome fraglos mesenchymaler Abkunft, in denen man vergebens nach typischen Chromatophoren sucht. Das histologische Bild der fertigen Melanome erlaubt uns also meines Erachtens nicht ohne weiteres, die Frage, ob die Schimmelmelanome histogenetisch gleicher Natur sind wie die menschlichen (Ribbert) oder nicht (Jaeger), zu entscheiden.

Was die Behauptung anbelangt, daß „die Melanomatose beim Pferde gutartiger“ verlaufe als beim Menschen, so möchte ich dagegen bemerken, daß van Dorssen diese Tumoren als zwar langsam wachsende, aber frühzeitig metastasierende Alveolarsarkome beschreibt. Wenn Wolff nun ohne Anstand mit Petit selbst dann noch von Gutartigkeit spricht, wenn bereits Metastasen vorliegen, so gewinnt der Ausdruck „gutartig“ dadurch eine ungewohnte verschwommene, um nicht zu sagen sich selbst widersprechende Bedeutung, die jede Diskussion unmöglich macht. Im übrigen widersprechen sich die Autoren gerade betreffs des klinischen Verhaltens, so Wolff selbst, wenn er auf S. 239 die Behauptung von der angeblichen Gutartigkeit als nicht für alle Fälle zutreffend bezeichnet; da nach den Untersuchungen Hermann Löffler's die gutartigen Melanome mit den einfachen Naevis pigmentosis zu vergleichen seien, während andere durch ihren bösartigen Verlauf „durchaus an die Melanosarkome des Menschen erinnern!“ und nach Johne die melanotischen Spindelzellensarkome, trotzdem sie oft eine ungeheure Ausdehnung annehmen, „nicht so gefährlich“ sind, wie die Rundzellenmelanome, welche, „ebenso wie beim Menschen, einen sehr bösartigen Verlauf“ zeigen „und durch zahlreiche Metastasenbildung schnell zum Tode führen“.

Da auch die menschlichen Melanome verschiedene Grade von Bösartigkeit aufweisen können, so dürfen wir die biologischen ebenso wie die morphologischen Unterschiede zwischen ihnen und Schimmelmelanomen als gering bezeichnen:

Wichtig erscheint dagegen die eigentümliche Lokalisation der Schimmelmelanome. Es muß in der Tat zugegeben werden, daß worauf Wolff besonderes Gewicht legt, beim Menschen meist die unteren Extremitäten und der Kopf, beim Pferde Schweifrübe, Anus und Genitalien

am häufigsten den Primärtumor aufweisen; und daß, wenn auch beim Menschen Melanoblastome der Analgegend (Ravenna) und des Genitale (Melanosarkom des Präputiums (Martina), der Vulva (Hinselmann, Markus, Rob. Meyer), des Penis (Key) und der Klitoris (Versé, Vogt) beschrieben worden sind, es sich in diesen Fällen gewissermaßen um Ausnahmen handelte. Uebrigens dürfte die verschiedene Lokalisation pathologischer Prozesse bei Mensch und Tier an sich auch kein Grund gegen deren Identität sein, so lange dieselben in wesentlicheren Punkten übereinstimmen. Dagegen weisen solche Unterschiede oft auf besondere ätiologische Faktoren hin.

Was nun die **Pathogenese** der uns interessierenden Neoplasmen anbelangt, so ist schon 1828 von Trousseau und Leblanc die Melanombildung der Schimmel mit der Depigmentierung des Haarkleides in Zusammenhang gebracht worden. Diese Annahme stützte sich auf die Tatsachen, daß die Pferdemelanome sich fast ausschließlich bei weißen und grauen Tieren entwickeln, welche gewöhnlich nicht weiß geboren werden, sondern fuchsfarbig, braun oder schwarz zur Welt kommen und erst nach 6—10 Jahren ihr Pigment verlieren („ableichen“) und daß gewisse Veränderungen an den Haaren (Krauswerden, Trockenheit, Glanzlosigkeit, Brüchigkeit), die auf eine konstitutionelle Störung hinweisen, der Melanombildung voranzugehen pflegen. (Virchow, Geschwülste).

An der außerordentlichen Häufigkeit dieser Blastome bei den ableichenden Pferden ist nicht zu zweifeln: Die vereinzeltten Beobachtungen bei anderen Tieren, bei Füchsen, Braunen und Rappen verschwinden in der Tat im Verhältnis zu den einschlägigen Befunden bei Schimmeln, deren absolute Häufigkeit besonders daraus hervorgeht, daß van Dorssen von 234 Schimmelpferden (der Amsterdamer Straßenbahn) nicht weniger als 105 (d. h. 44,8 pCt.) mit Melanomen behaftet fand¹⁾.

Für einen Zusammenhang zwischen Pigmentverschiebung und Melanombildung sprechen ferner besonders auch:

Die regelmäßigen Beziehungen, welche van Dorssen zwischen Lebensalter und Melanombildung sehr deutlich nachgewiesen hat, fand er doch mit zunehmendem Alter der Tiere — d. h. mit fortschreitender Depigmentierung des sonst immer noch reichlich gefärbten Haut- und Haarkleides — eine fortschreitende Zunahme der Blastome¹⁾, deren Folge wäre,

1) Von 17 weniger als 6jähr. Schimmeln waren melanombehaftet 0 = 0pCt.						
„ 45	6—8	„	„	„	„	5 = 11 „
„ 52	8—10	„	„	„	„	19 = 36 „
„ 60	10—12	„	„	„	„	37 = 61 „
„ 38	12—14	„	„	„	„	27 = 71 „
„ 7	14—15	„	„	„	„	5 = 71 „
„ 15 über	15	„	„	„	„	12 = 80 „

Von 234 Schimmeln waren also melanombehaftet . . . 105 = 44,8pCt.

daß „alle Schimmel höheren Alters an Melanosarkomatose erkranken“ würden — falls sie lange genug am Leben blieben, endlich auch die topographischen Beziehungen zwischen den sog. „Prädilektionsbezirken“ (Jaeger) der Melanombildung und gewissen Stellen, an welcher stets eine tiefschwarze Pigmentierung zurückbleibt: Umgebung des Afters, Schweifübe (Unterseite), Vulva, Präputium. (Nach van Dorssen sollen an diesen Stellen bei farbigen Pferden keine Pigmentzellen, bei Schimmeln dagegen nur im mittleren Alter zu finden sein).

Eine ätiologische Bedeutung der Depigmentierung für die Melanombildung ist nach dem Gesagten also kaum zu verkennen. Ob aber daraus der Schluß zu ziehen ist, daß die Histopathogenese der Schimmelmelanome eine wesentlich andere ist, als diejenige der übrigen Pigmentgeschwülste, scheint mir ebensowenig bewiesen, wie die sehr interessante Hypothese, welche Jaeger über die Pathogenese der Geschwülste überhaupt auf Grund seiner Untersuchungen über die Schimmelmelanome aufgestellt hat.

Nach J. entsteht nämlich die subkutane Melanombildung der Schimmel in Folge der Pigmentablagerung. Die Tumorbildung wird also die Folge der Pigmentaufnahme einer Stoffwechselstörung.

Schon Rindfleisch hat eine ähnliche Idee geäußert („Entlastungswucherung“ der pigmentbeladenen Zellen). Bei Jaeger wird nun daraus eine „proliferative Zellentartung infolge Entgleisung des funktionellen Leistungskernes“¹⁾ der Fibroblasten: Der Depigmentierung, welcher im Alter fast das gesamte sonst mer noch reichlich dunkel gefärbte Haut- und Haarkleid unterliegt, gehe nämlich kompensatorisch gesteigerter abnormer Melaninstoffwechsel parallel, welcher den durch besonderen Pigmentreichtum ausgezeichneten Prädilektionsstellen besonders lebhaft sei. Da die Fibroblasten nicht auf den Melaninstoffwechsel eingestellt seien, führe die Melaninablagerung zu fehlerhafter Umsetzung von Prorennen und infolgedessen zur Bildung von Fermenten, welche ihrerseits die Fibroblasten zur (Melano-) Sarkombildung, die eine „Entgleisung“ des formativen Leistungskernes bedeute, anregen.

Auf die Einzelheiten und die Besprechung dieser Hypothese kann hier nicht eingegangen werden, dagegen seien die Tatsachen angeführt, auf welche Jaeger hier beruft: Dies sind außer den bereits erwähnten, für die Beziehungen der Melanombildung zur Depigmentierung des Haarkleides sprechenden Momenten: das Fehlen von Chromatoblasten bei farbigen Pferden an den Prädilektionsstellen (v. Dorssen), das angebliche Fehlen von Pigmentzellen bei Schimmeln und besonders das Verhalten des Schweißdrüsenepithels in den Prädilektionsbezirken. Obgleich pigmentiert, treten sie im Gegensatz zu den Fibroblasten nicht in blastomatöse Wucherung,

1) Jaeger unterscheidet an der Zelle 3 Leitungskerne: einen funktionellen, einen nutritiven und einen formativen Leitungskern.

nach Jaeger eben deswegen, weil sie von Haus aus als Abkömmlinge der Basalzellen der Epidermis zur Pigmentverarbeitung befähigt seien.

Um die Bedeutung des Melaninstoffwechsels im Jaeger'schen Sinne zu prüfen, impfte ich weiße Mäuse intraperitoneal mit Schimmelmelanomemulsion (in Ermangelung einer entsprechenden Menge Mäusmelanins). Dabei kam es zu Pigmentablagerungen an verschiedenen Stellen, aber Tumorbildung wurde bisher nicht beobachtet, womit natürlich nichts bewiesen ist.

Gesetzt den Fall, die J.'sche Auffassung wäre in allen Teilen, histo- und pathogenetisch, richtig, so hieße das noch keineswegs, daß die melanogenen Schimmelsarkome, wie man sie dann kurz bezeichnen könnte, eigenartige Geschwülste sind. Da nämlich eine Depigmentierung im Alter auch bei anderen Säugern und beim Menschen eintritt, ist es nicht unwahrscheinlich, daß beim Schimmel nur besonders augenfällig, häufig und gewissermaßen im Großen in Erscheinung tritt, was auch bei jenen in entsprechend kleinerem Maßstab, ja, wie Jaeger selbst annimmt, im Prinzip auch bei nicht melanotischen Tumoren vorkommt. Wir hätten dann hier bloß einen Fall, in welchem die blastogene chemische Reizwirkung körpereigener Produkte ausnahmsweise infolge der Färbung des Stoffwechselproduktes besonders deutlich zum Ausdruck kommt.

Gesetzt aber den Fall, die besprochenen Gewächse wären tatsächlich als eigenartige Geschwülste zu bezeichnen, so geht es doch nicht an, sie als Beweis gegen die Identität der Tier- und Menschengeschwülste (im allgemeinen) zu verwerten; denn die Unterschiede, welche zwischen Schimmel- und Menschmelanomen zu konstatieren sind, bestehen auch den melanotischen Neubildungen anderer Tiere gegenüber, von welchen wir annehmen können, daß sie wohl im allgemeinen den menschlichen entsprechen¹⁾.

Nach dem Gesagten bin ich der Ansicht, daß die weitere Entwicklung der Melanomfrage, die ja durch die Erfindung der Dopareaktion in ein neues vielversprechendes Stadium eingetreten, abzuwarten ist, bevor wir das Schimmelmelanom definitiv als Geschwulst *sui generis* oder gar als Beweis gegen die Identität der Tier- und Menschengeschwülste anerkennen können.

1) Beziehungen zu einer Pigmentabnahme sind bei den Melanomen der Tiere im allgemeinen ebenso wenig wie beim Menschen zu erkennen, werden die Tumoren doch gelegentlich bei ganz besonders intensiv pigmentierten Individuen beobachtet. Mulvey teilte ein einschlägiges Blastom einer schwarzen Katze mit. Petit, Douville und Germain berichten über eine allgemeine Melanosarkomatose bei einem schwarzen Hund, den sie mit einem Neger verglichen. Auch bei dem von mir untersuchten Hundemelanom handelte es sich um ein sehr stark pigmentiertes Tier (Dobbermann) und zwar saß der subkutane Tumor nicht etwa an einer braun-, sondern an einer schwarzbehaarten Stelle.

2. Klinisch-biologisch besondere Geschwülste.

Von den Blastomen, die von manchen Autoren wegen gewisser Unterschiede in ihrem klinisch-biologischen Verhalten gegenüber entsprechenden Menschentumoren als Argument gegen die Identität zwischen Menschen- und Tierkrebs angeführt werden (während andere Forscher sich dieser Ansicht nicht anschließen können), sind vor allem zu nennen:

die „Jensentumoren“ der Maus,

welchen wir, auf Grund zahlreicher, von Jensen zuerst in größerem Maßstabe erfolgreich durchgeführter Transplantationsversuche, in allererster Linie die Fülle interessanter Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte über die Biologie der Geschwülste verdanken.

Auf Grund eigener Beobachtung von 169 Mäusespontantumorfällen und einer großen Zahl von Impfversuchen wollen wir in Folgendem zu der besonders wichtigen, aber immer noch umstrittenen Identitätsfrage des Mäusekrebses Stellung nehmen.

Der Stand der Diskussion ist folgender:

Während zahlreiche Forscher wie Bashford, Gierke, Lewin u. A. die Identität der typischen Mäuseumoren mit dem menschlichen Mammakrebs bejahen, weigern sich v. Hansemann u. A., diese Uebereinstimmung, eine Analogie beider anzuerkennen und zwar gestützt: auf das rasche Proliferationsvermögen (die großen Dimensionen), das zirkumskripte Wachstum, die sehr geringe Neigung zu Metastasenbildung und den histologischen Bau der von ihm ebenso wie von Eberth und Spude als Endotheliome bezeichneten Mäuseblastome; ferner auf die Befunde Deton's, welcher unter v. Hansemann's Anleitung zwei derartige junge, in der Nähe einer Milchdrüse spontan entstandene Geschwülste in lückenlose Serienschnitte zerlegte, nach dem Plattenmodellierungsverfahren rekonstruierte und deren Entwicklung von den zunächst gelagerten Milchdrüsen ausschließen zu können glaubt, zumal da wiederholt Primärgeschwülste in der Achselhöhle, auf der Schulter und am Rücken, vorn oder hinten über dem Becken beobachtet worden sind, ohne daß aberrierende Mammae nachweisbar waren.

Apolant und Henke sprechen in ihren 1912 im Anschluß an v. Hansemann's Ausführungen über die Jensentumorfrage erschienenen Aufsätzen, das Wort Identität vermeidend, bloß von „Analogie“. Sie anerkennen zwar trotz „erheblicher biologischer Differenzen“ (Apolant) doch „eine gewisse Ähnlichkeit“ (Henke) mit dem menschlichen Karzinom, die gestattet, diese Geschwülste als „echte Krebse und zwar Krebse der Brustdrüse“ zu bezeichnen (Apolant). Ähnlich Anitschkow.

In Anbetracht mannigfacher Uebereinstimmungen in klinischer und pathologisch-anatomischer Beziehung läßt Wolff zwar eine „Analogie“, nicht aber eine „vollständige Identität“ zu und bezeichnet die Mäusegeschwülste mit Michaelis als ein „Mittelding“ zwischen gut- und bösartigen Geschwülsten, das eine besondere Stellung im onkologischen System einnimmt. Er führt dafür an: das häufige Fehlen der Kachexie, das häufige Vorkommen von Spontanheilungen, die

leichte therapeutische Beeinflußbarkeit, das charakteristische Fehlen einer scharfen Grenze zwischen gutartigen und bösartigen Mäusetumoren, zwischen welchen Uebergänge vorkommen, endlich, daß nach Michaelis „wirklich echtes infiltrierendes Karzinom bei Mäusen noch nicht“, nach Wolff „nur in geringem Grade“ und „selten beobachtet zu sein scheint“.

Die Behauptung Roger Williams', welcher selbst die von allen Forschern anerkannte blastomatöse Natur der Mäusetumoren abstreitet und den sogenannten Jentsentumor geradezu als Infektionsgeschwulst bezeichnet, braucht nicht speziell widerlegt zu werden.

Die Einwände, welche gegen die Mäusetumoren als bösartige Geschwülste erhoben worden sind, beziehen sich wohl in der Hauptsache auf die **Impftumoren**:

Diese erreichen oft in wenigen Wochen ganz gewaltige Dimensionen (s. S. 289), wie sie bei Spontangeschwülsten nicht bekannt sind, metastasieren bei der gewöhnlichen Subkutanimpfung nur selten und neigen in geradezu charakteristischer Weise (s. S. 297) zu nekrotischem Zerfall und nicht selten auch zu Spontanheilung durch Resorption oder Spontanabstoßung (s. S. 296). Als Metastase in einem Organismus ohne Primärtumor stellt der Impftumor eben gewissermaßen ein experimentell-onkologisches Kunstprodukt dar, das sich nicht nur vom Primärkrebs des Menschen, sondern auch der Maus, sowohl prinzipiell (als Metastase), wie in seinem anatomischen und klinischen Verhalten unterscheidet.

Die **spontanen Mäusetumoren** dagegen besitzen, wenn auch mit graduellen Unterschieden alle diejenigen Eigenschaften, welche wir bei Menschenblastomen als charakteristisch für deren Malignität anzusehen pflegen:

Ihre Neigung zu rezidivieren (nach Haaland in 54 pCt. der Fälle) und zu Metastasenbildung, besonders in den Lungen (mikroskopisch häufig), aber auch in anderen Organen ist sehr ausgesprochen (Abb. 34).

Auch infiltratives und destruierendes Wachstum kann nachgewiesen werden, z. B. in der Muskulatur (gar nicht selten) und im Knochen (Henke). — Bei systematischen Untersuchungen an Serienschnitten würde es sich wohl häufiger finden lassen.

Die Krebskachexie tritt beim typischen Mäusetumor gar nicht selten ein (bei Ulzeration des Primärtumors und Metastasenbildung) und kennzeichnet sich durch Anämie und Leukozytose (C. Lewin; Hirschfeld), Gewichtsabnahme (in einem meiner Fälle wog das ausgewachsene tote Tier nur noch 19,1 g bei einem Durchschnittsgewicht einer Tumormaus von etwa 28 g), Struppigwerden des Haarkleides, profuse Diarrhoen und Ueberhandnehmen etwa bestehender Milbeninfektion.

Auch die Uebertragbarkeit, welche zwar an sich nichts beweist, da ja auch gutartige Geschwülste transplantiert werden konnten (vgl. S. 304), spricht, da sie viel häufiger bei bösartigen als gutartigen Geschwülsten ist, für die krebssige Natur der uns interessierenden Geschwülste.

Die Tatsache, daß die Zeichen von Malignität (destruierendes Wachstum) nicht immer scharf ausgesprochen sind, das Ausbleiben gewisser Sekundärererscheinungen (Kachexie, Metastasen), endlich auch die ausnahmsweisen Spontanheilungen — Haaland fand sie in 1000 Spontangeschwülsten nur 1mal. Ich habe solche bei Spontanblastomen nie gesehen! — beweisen nichts gegen die Bösartigkeit der Jentsentumoren; denn:

1. sind ohne Zweifel nicht alle Jentsentumoren bösartig, sondern es gibt neben solchen auch gutartige Formen! Es finden sich fließende Uebergänge zwischen typisch adenomatösen, zystadenomatösen, papillenbildenden, hämorrhagisch-zystischen, retikulären und den solid- oder gar medullär-karzinomatösen Formen der Mäusetumoren;

2. wird im Prinzip all das — wenn auch nicht im gleichen Prozentsatz! — auch beim Menschenkrebs beobachtet. So unterstreichen denn auch diese graduellen Unterschiede die Uebereinstimmung der Jentsentumoren mit bösartigen Geschwülsten des Menschen.

Unsere nächste Aufgabe ist, bezüglich der **Matrix der Jentsentumoren** Stellung zu nehmen.

Endotheliome (Eberth und Spude, v. Hansemann) oder Epithelkrebs (Apolant, Bashford) lautet die Parole. Michaelis läßt es dahingestellt sein, ob die Ursprungsstätte in den Gefäßendothelien oder in den Hautdrüsen zu suchen ist.

Von den Spontantumoren, welche in unserem Institut zur Untersuchung kamen, waren die meisten eigentliche „Jentsentumoren“ (s. S. 325). Auf Grund dieser Beobachtungen scheint mir außer dem sonstigen histologischen Verhalten dieser Blastome — typisch-organoider Bau, Bildung solider Zellnester ohne Zwischensubstanz oder drüsenähnlicher Schläuche aus epithelartigen Elementen — **der beste Beweis für deren epithelialen Ursprung, ihre gelegentlich zum Ausdruck kommende keratoplastische Potenz** zu sein (ein Moment, das auch Jensen bewog, sich zugunsten der krebsartigen Natur dieser Geschwülste zu entscheiden).

Diese Neigung zur Hornbildung kommt nämlich in dem von Murray zuerst beobachteten „**Adeno-Kankroiden**“ zum Vorschein, welche in großer Ausdehnung das typische Bild der Jentsentumoren zeigen, sich aber dadurch auszeichnen, daß mitten in den adenomatösen oder adeno-karzinomatösen Partien Nester verhornenden Plattenepithels eingestreut sind, wie dies folgender ganz besonders interessante Fall zeigt:

Spontantumormaus Nr. 52. Wie bei den gewöhnlichen Jentsentumoren handelt es sich auch hier um ein ausgewachsenes (24 g schweres) Tier, dessen genaueres Alter leider nicht bekannt ist. Es stammt aus dem hyg. Institut Freiburg, woher wir zur gleichen Zeit (aus derselben Zucht?) zwei gewöhnliche Mäusekarzinome erhielten. Der Tumor hatte sich rechts der Vulva (im Bereiche der hinteren

Milchdrüsen) entwickelt und war beim Eintritt 1,0:2,0 cm groß und erreichte in einem Monat fast Walnußgröße (2,6:3,6 cm), dabei das Genitale verdrängend und unwachsend.

Die Sektion des spontan verendeten Tieres ergab: starkes subkutanes Oedem in der Umgebung der Geschwulst. Blase prall gefüllt. Zystizerkus im rechten Leberlappen, Milz vergrößert. In der rechten Lunge an der Spitze des Unterlappens ein hämorrhagischer Herd, links im Ober- und Unterlappen ebenso wie in der Hilusgegend weißliche Knötchen von etwa Hirsekorngröße.

Der Primärtumor war vollständig intakt als Schaustück in Formol konserviert, als ich in den allein eingebetteten Lungenmetastasen eigenartige geschichtete Körper fand, welche sowohl durch ihre Struktur, als durch ihr färberisches Verhalten an Hornperlen erinnerten und in den äußeren Schichten größere und kleinere Tropfen aufwiesen, welche als Keratohyalinkörper gedeutet wurden (Abb. 34 u. 35).

Die nachträgliche Untersuchung des Primärtumors ergab nun, daß sich auch hier an mehreren Stellen mehrschichtiges, über Keratohyalinbildung verhornendes Plattenepithel fand und zwar eingestreut, wie auch in der Metastase in Partien, welche alle möglichen bei den typischen Jensentumoren beobachteten (adenomatöse, zystische, papillärzystadenomatöse) Bildungen zeigten, und den Hauptanteil des Tumors darstellten (Abb. 33).

Die keratoplastische Potenz unseres Blastoms ist für die Frage der Histogenese der Jensentumoren natürlich nur entscheidend, wenn feststeht, daß die Adenokankroide nicht, wie Lewin z. B. annimmt, aus zwei verschiedenen Tumoren zusammengesetzt sind, sondern eine einzige Matrix haben (Bashford, Murray und Haaland).

Unsere Annahme, daß es sich um echte „Adenokankroide“ handelt im Sinne eines einzigen nicht kombinierten Blastoms mit Fähigkeit zur Bildung sowohl adenomatöser Geschwulstteile, wie in den gewöhnlichen Jensentumoren, als von verhornendem Plattenepithel, stützt sich auf die Tatsache, daß in unserem Fall auch in den Metastasen, wie in dem Primärtumor beide Formationen vorkommen, und daß im Gegensatz zu dem von Leo Loeb beobachteten Kontraktkombinationstumor die beiden Tumoranteile miteinander verschmolzen sind, d. h. die verhornenden Stellen evtl. multipel und disseminiert in den Metastasen wie in dem Primärherd mitten zwischen den anderen liegen und so durchaus den Eindruck integrierender Bestandteile des Geschwulstparenchyms erwecken.

Wir müssen also für unseren und die von Bashford, Murray und Haaland beobachteten Fälle eine einzige Matrix mit verschiedener Differenzierungsfähigkeit annehmen. Daraus folgt unbedingt, daß es sich in diesen Fällen nur um eine Abart der Jensentumoren handelt. Dies geht schon daraus hervor, daß der Hauptteil dieser Geschwülste den typischen Jensentumoren durchaus entspricht, ferner auch aus dem keineswegs selten beobachteten Auftreten verhornenden Plattenepithels in späteren Generationen überimpfter gewöhnlicher Jensentumoren, wie es von Murray, Bashford und anderen beschrieben worden ist. Allerdings

ist die Hornbildung, wenn sie nicht auch in den Metastasen nachgewiesen ist, bei den Impftumoren unseres Erachtens deswegen nicht so beweisend wie bei den Spontanumoren, und besonders in unserem Fall, weil es nicht auszuschließen ist, daß bei dem Impfakt gleichzeitig mit dem transplantierten Tumormaterial Epidermistheile in die Tiefe verlagert werden und, sich dann zu (traumatischen) Epithelzysten entwickelnd und, von Tumorgewebe umwachsen, heteroplastische Verhornung in den Impftumoren vortäuschen können.

Die endotheliale¹⁾ Hornbildung ist bisher nur als Nothypothese zur Erklärung der pialen Cholesteatome angenommen worden, bis die Bostroem'sche Epidermoidkeimverlagerungstheorie diese Hypothese überflüssig machte. Nach unseren heutigen Anschauungen kann nur Epithel Horn erzeugen und da, wie wir gesehen haben, die Jenseantumoren (metaplastisch) Horn bilden können, müssen wir sie unbedingt **als epitheliale Geschwülste betrachten**, als echte Adenome bzw. Karzinome.

Daran ändert auch die Tatsache nichts, daß die Jenseantumoren sich mit Vorliebe hämatogen verbreiten (Goldmann); denn, wenn das Menschenkarzinom auch klassischerweise den Lymphweg zu benutzen pflegt, so erfolgt seine Metastasierung, wie Goldmann als erster zeigte, doch auch nicht selten auf dem Blutwege und umgekehrt kann das Mäusekarzinom sich auch lymphogen ausbreiten (M. B. Schmidt, Endler).

ad 2a). Ob nun alle Jenseantumoren, wie von vielen Autoren angenommen wird, vom Brustdrüsengewebe ausgehen, ist natürlich schwer zu entscheiden.

Im allgemeinen ist dies ohne Frage der Fall; gelingt es doch recht oft, wie schon Apolant gezeigt hat, den Zusammenhang mit solchem Drüsengewebe direkt nachzuweisen und, wo er selbst auf Serienschnitten

1) Zu der Auffassung, daß es Endotheliome wären, hat wohl die charakteristische Stromaarmut dieser Geschwülste mit beigetragen, welche es mit sich bringt, daß die Gefäßendothelien (welche das Stroma fast ausschließlich bilden) oft zwischen den Epithelien liegen und so als Matrix der Tumorzellen imponieren, ferner die zystisch-hämorrhagischen Formen der Jenseantumoren, welche an (kavernöse) Angiome erinnern können. Bei der sarkomatösen Umwandlung des Stromas, die zuerst von Apolant beobachtet wurde, scheint die Wucherung der Stützsubstanz von den Endothelien oder der Adventitia der Gefäße auszugehen; daraus aber zu erklären, daß die „Mutation“ ein Beweis für die endotheliomatöse Natur der Jensengeschwülste sei, welche infolgedessen alveolär, adenomartig und histioid (sarkomatös) wachsen können, ist nicht zu rechtfertigen. Bei der Umwandlung des Stromas müssen wir eine Neuentstehung eines zweiten Tumors im Sinne Lewin's (s. S. 300) annehmen und nicht eine einheitliche Geschwulstbildung; es sei denn ein Karzinom von sarkomähnlichem Bau (Carcinoma sarcomatodes?). Daß auch Endotheliome vorkommen mögen, soll damit nicht bestritten werden.

und durch das Plattenmodellierungsverfahren nicht zu finden ist (Deton), kann doch — Ribbert (Karzinom S. 412) scheint diese Herkunft als die gewöhnliche aufzufassen — an versprengte Drüsenkeime gedacht werden.

Das histologische Bild der adenomatösen Formen entspricht unbedingt dem Mammagewebe des Tieres, zumal, wenn man in Betracht zieht, daß einerseits die Milchdrüsen der Maus ein sehr ausgedehntes Gebiet beanspruchen, andererseits die uns interessierenden Spontantumoren nur in diesem Bereiche vorzukommen pflegen (Murray).

Auch die keratoplastische Potenz der Jentsentumorzellen scheint in Anbetracht der Tatsachen, daß auch in der krebsfreien Mamma der Maus Hornbildung keineswegs selten beobachtet wird (Haaland) und in der Brustdrüse Adenokankroide auch bei anderen Tieren [Katze (Abb. 36), Hund (Jaeger)] und verhornende Plattenepithelkarzinome und Plattenepithel tragende Adenome beim Menschen (Ribbert) vorkommen, gewissermaßen für den Ausgang der Jentsentumoren vom Milchdrüsen-gewebe zu sprechen.

Trotz alledem ist es aber nicht ausgeschlossen, daß histologisch sehr ähnliche Tumoren auch von anderen Derivaten der Haut als der Mamma (besonders Schweißdrüsen) ausgehen könnten; auch Komprecher'sche Basalzellenkrebse und Borrmann'sche Korkiumkarzinome, die ja — wie die Mäusetumoren! — lange Zeit als Endotheliome aufgefaßt wurden, kämen histogenetisch in Frage, zumal wo sie garnicht selten eine große Ähnlichkeit mit den Jentsentumoren aufweisen.

Dafür, daß **die Mäusekarzinome wohl fast ausschließlich im Milchdrüsen-gewebe entstehen**, spricht aber besonders die Tatsache, daß es sich bei den tumorbehafteten Tieren fast nur um weibliche Tiere handelt — auch in unseren Fällen trifft dies zu (s. S. 335)—; denn während zur Annahme einer verschiedenen Disposition der übrigen Hautdrüsen in beiden Geschlechtern kein Grund vorliegt, liegt es nahe, die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts mit Apolant dadurch zu erklären, daß beim Weibchen die durch die funktionelle Inanspruchnahme mehr exponierte Milchdrüse ganz besonders zu krebsiger Erkrankung neigt. Dies gewinnt um so mehr an Wahrscheinlichkeit, als die Tiere frühestens im 9., meistens im 18. Lebensmonat krebskrank gefunden werden (Murray Haaland), d. h. in einem Alter, in welchem sie im allgemeinen schon mehrmals geworfen und gesäugt haben (vgl. S. 332).

ad 2b). Eine andere Frage ist die, ob es angeht, sie gerade mit dem Brustkrebs des Menschen zu identifizieren. — Wenn wir rein histologisch eine Milchdrüse der Maus mit derjenigen des Menschen vergleichen, so bietet sie uns trotz einer gewissen Ähnlichkeit doch ein in manchen Punkten abweichendes Bild:

durch ihren einfachen Bau und ihre sehr ausgesprochene keratoplastische Fähigkeit, welche für eine sehr geringe Differenzierungshöhe des Organes sprechen;

es steht der Haut noch so nahe, daß die Drüse und deren epitheliale Tumoren viel häufiger als beim Menschen heteroplastisch Horn bilden. Auch ihr Bindegewebsgerüst ist normalerweise sehr wenig entwickelt oder besteht fast nur aus Gefäßen und Fettgewebe.

Doch alle diese Unterschiede sind nur gradueller Art. Das Wesentliche ist, daß wir es auch hier mit einer azinösen Drüse zu tun haben, wenngleich die Verbindungsstücke nicht mehr sehr deutlich hervortreten, und daß ihre Funktion im wesentlichen dieselbe ist wie bei *Homo sapiens*.

Und so wie mit dem normalen, so verhält es sich auch mit dem blastomatös erkrankten Organ. Auch das Blastom zeigt in der Tat keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem Karzinom der menschlichen Brustdrüse; dagegen recht viel Aehnliches:

Vor allem ist zu erwähnen, daß trotz der außerordentlichen Vieltätigkeit der Tumoren die meisten bei der Maus beobachteten Formen sich auch beim Menschen wiederfinden, ebenso ist ja auch der Verlauf im wesentlichen derselbe.

Als **Unterschiede** können wir nur die häufig primäre Multiplizität, die Mannigfaltigkeit der Formen, die relative Gutartigkeit bei starker Proliferationskraft, also graduelle Abweichungen nennen und das Fehlen der beim Menschen so häufig beobachteten szirrhösen Form. Letzteres ist vielleicht durch die abweichende Beschaffenheit des normalen Organs zu erklären, d. h. durch dessen Mangel an Stützgewebe. Uebrigens ist es denkbar, daß die sarkomatöse Umwandlung des Stromas im Mäusekarzinom eine Umwandlung darstellt, welche dem menschlichen Scirrhus mammae vergleichbar wäre.

Was wir beim Mäusekarzinom Unterschiedliches gegenüber dem Menschenkarzinom konstatierten, liegt u. E. noch in den Breiten der uns beim Menschenkrebs geläufigen Schwankungen und kann geradezu als ein Beweis für die große Aehnlichkeit beider gelten!

Immerhin sind die Unterschiede doch nicht gleichgültig. Nach Analogie der Verschiedenheit des Krankheitsbildes bei Infektionskrankheiten (Diphtherie, Tuberkulose, Typhus, Lues) bei Mensch und Tier ließen sich die (geringen) Verschiedenheiten der Virulenz und des klinischen Bildes der Karzinome bei Mensch und Maus zum Teil durch die Verschiedenheit der Nährböden erklären, wobei das Blastom die Rolle des Parasiten spielt.

Da ferner die Mäusemilchdrüse mit der menschlichen Brustdrüse nicht identisch ist, können auch ihre Karzinome nicht ganz gleichwertig sein; so muß also trotz aller Identität des Krankheitsprozesses in beiden ein gewisser, durch die Verschiedenheit des Wirtes und des Ausgangsortes

bedingter Unterschied bestehen. — v. Hansemann kann mit Fug behaupten, daß er nicht so leicht einen Mäusekrebs mit einem menschlichen Karzinom verwechseln würde.

Wir können demnach die Mammakrebse bei Maus und Mensch als in allem Wesentlichen übereinstimmende Blastome in analogen Organen bezeichnen. Je nachdem wir uns auf den Boden der allgemeinen oder aber der speziellen Pathologie stellen, werden wir die Jäsentumoren als „gewöhnliche“ oder aber als eigenartige Tumoren bezeichnen.

Vielleicht werden wir aber am besten tun, sie zu den nun zu besprechenden typischen Organgeschwülsten zu zählen.

3. Histogenetisch besondere oder -typische Organgeschwülste.

Ich verstehe darunter Geschwülste, die zwar insofern auch zu den „gewöhnlichen“ gehören, als ihre Klassifikation, da morphologisch ähnliche Tumoren auch beim Menschen und anderen Vertebraten vorkommen, keine Schwierigkeiten bereitet, die aber doch durch besonders auffallende (morphologisch und physiologisch zum Ausdruck kommende) Differenzierung und Lokalisation ihres Ausgangsgewebes ein eigentliches Äquivalent beim Menschen, der ja im Zentrum unserer vergleichend-pathologischen Untersuchung steht, nicht haben und daher histogenetisch und auch topographisch eine Sonderstellung einnehmen, **so daß man über ihre Identifizierbarkeit mit menschlichen Geschwülsten verschiedener Ansicht sein kann.**

Da ihre Ausgangsgewebe für die betreffenden Tiere typische Bildungen darstellen, können wir je nach der Verbreitung ihres klassen-, familien- usw.-typischen Ausgangsorganes zwischen klassen-, familien-, sippen- usw.-typischen Organgeschwülsten unterscheiden.

Wir werden hier zunächst Drüsentumoren (Adenome und Karzinome) a) der Haut und b) der inneren Organe besprechen.

a) Unter den typischen Hautdrüseneschwülsten sind besonders interessant

die Zirkumanaldrüsentumoren des Hundes (vgl. S. 349).

Diese Tumoren stellen insofern eine spezifische Bildung dar, als ihre Matrix, eigenartig entwickelte Talgdrüsen der Analgegend, einen der Familie Canis eigenen Organtypus darstellt und dieser Typus sich, wie Jaeger betont, in vollendeter Weise („vollwertiger Organbau“) auch in den Analdrüsenadenomen und -karzinomen (?) ausprägt; besser hieße es ausprägen kann, denn, wie ich beobachten konnte, ist dies durchaus nicht immer der Fall (s. S. 302 und 303 und Abb. 28—31). Da auch die anderen Ver-

treter der Familie Canis sich durch den Besitz solcher Drüsen auszeichnen, sind die Zirkumanaldrüsentumoren, trotzdem sie bisher nur beim Hund beschrieben sind, familien- oder sippentypische Drüsen- geschwülste.

Die **Hautdrüsenblastome der Amphibien**, welche, der Eigenart ihres Ursprungs entsprechend, mehr an adenomatöse oder medulläre Zylinderzellengeschwülste des Darmes der Säugtiere erinnern, unterscheiden sich sehr von deren Hautdrüsenblastomen.

In der noch sehr kleinen Geschwulstkasuistik der Lurche (11 Fälle s. S. 318) nehmen sie mit 6 Fällen von Eberth, Pentimalli, Secher, Murray jetzt schon eine hervorragende Stellung ein.

Da die beiden Hautdrüsen der Vögel, die Bürzeldrüse und die Ohrdrüse bisher ebensowenig wie die Schenkeldrüsen der Reptilien oder entsprechende Bildungen der wenigen Fische und Dipnoer, deren Haut nicht ganz drüsenlos ist, als Ausgangsort von Geschwulstbildungen genannt worden sind, so sind mit den oben genannten die klassentypischen Hautdrüsengeschwülste, zu denen vom vergleichend-anatomischen Standpunkt auch die Hautdrüsen- und besonders Mammageschwülste der Säuger (Maus) gehören (S. 349), vorläufig erschöpft.

b) -typische innere Drüsentumoren: Die inneren Drüsen lassen im allgemeinen bei den verschiedenen Tieren zum mindesten morphologisch eine weitgehende Aehnlichkeit mit denjenigen des Menschen erkennen, doch gibt es auch unter ihnen solche, die für gewisse Tiere und Tiergruppen charakteristisch und von denen Tumorbildungen bekannt sind.

Hierher gehört vielleicht v. Wasielewski's Fall von multiplen Adenopapillomen des Drüsenmagens einer Haustaube, welche Tumoren er mit einer lokalen Dispharagusinfektion in Zusammenhang bringt. Da dieser Drüsen- oder Vormagen ein für die Vögel charakteristisches Organ ist und seine in der Schleimhaut und in der Submukosa liegenden, an Brunner'sche Drüsen erinnernden Epithelbildungen sehr hoch und eigenartig differenzierte Gebilde darstellen, könnten wir die Drüsenmagenadenome — falls es sich dabei nicht bloß um heteroplastische Wucherungen handelt — als für die Vögel typische Magengeschwülste betrachten. Eine genaue, mit zahlreichen Abbildungen versehene Beschreibung dieses Falles durch v. Wasielewski und Wülker ist in dieser Zeitschrift (l. c.) erschienen.

4. Histologisch und biologisch besondere Geschwülste.

Es sind dies Neubildungen, deren Analoga wir bisher bei anderen Wirbeltieren nicht kennen, deren Einreihung ins onkologische histologisch-

biologisch orientierte System der menschlichen Pathologie auf Schwierigkeiten stößt — „**eigenartige bzw. arteigene Geschwülste**“.

Als solche erscheint die „molluskumähnliche“ Geschwulst der Maus „**Tumeur molluscoïde**“ (Borrel-Haaland), für welche ich die Bezeichnungen

Haarfollikel- oder Haarscheidengeschwulst¹⁾, Trichokoleom

(oder „strahlig-adenomatöses Keratoepitheliom“)

vorziehe (Abb. 37—40).

Eine solche Geschwulst stellt folgender Fall unserer Sammlung dar, den ich wegen der Seltenheit solcher Beobachtungen — aus Deutschland scheint noch keine einschlägige Mitteilung vorzuliegen — eingehender beschreiben möchte:

Fall: Spontanatumormaus Nr. 55b. (33,7 g schwere weibliche weiße Maus aus der Zucht von W. in N. bei M.) Bei der Aufnahme finde ich am Gesäß, bzw. an der Rückseite des rechten Oberschenkels (also noch im Bereiche der Milchdrüsenbezirke) einen derben ungefähr kirschgroßen (2:2:2 cm), kugelförmigen Tumor, der an einer Stelle eine etwa stecknadelkopfgroße tiefe Einziehung zeigte.

3 Monate nach Ankunft stirbt das Tier. Der nur walnußgroße Tumor ist ausgedehnt geschwürig zerfallen, das Geschwür mit trockenen, gelblich-bröckeligen nekrotischen Massen ausgefüllt.

Auf dem Durchschnitt durch die Geschwulst finden wir in einem graulichen Gewebe gelblich-weiße, etwas glänzende, trockene, oft ausgesprochen radiär angeordnete Streifen. Die Nachbarorgane (äußeres Genitale, Rektum und Anus) scheinen durch die Geschwulst auf die Seite gedrängt und erstere auch umwachsen. In den inneren Organen finden sich keine verdächtigen Herde. Die Haut ist mit der Unterlage zum Teil verwachsen, zum Teil auf ihr verschieblich, die Geschwulst zum Teil mit der Umgebung verwachsen.

Mikroskopisch finden wir in einem spärlichen, stark mit Leukozyten infiltrierten Bindegewebsstroma einen aus mehreren Lappen bestehenden Tumor (Abb. 37), der zunächst aus radiär vom Zentrum ausstrahlenden, dünnen, ziemlich gerade verlaufenden, gelegentlich gablig geteilten Zellschläuchen besteht. Gegen das Zentrum der Geschwulst zu sind diese Zellschläuche — Strahlen — mit Hornmassen ausgefüllt, die auf Querschnitten konzentrische Kreise bilden, auf Längsschnitten längs geschichtet erscheinen und von kubischen oder abgeplatteten Zellen meistens in ein-, selten mehrfacher Lage umsäumt sind.

Während diese „Strahlen“ als solide Gebilde imponieren können (Abb. 38), wachsen die Zellschläuche an der äußersten Peripherie drüsenartig aus, d. h. sie zeigen eine bald rundliche, bald herzförmige Lumenbildung, im Innern aber weder Anzeichen von Hornbildung noch einen typischen mehrschichtigen Plattenepithelbelag. Diese Blindsäcke sind von kubischen Zellen in einfacher oder doppelter Lage ausgekleidet und die Epithelien, oft mit Leukozyten untermischt, in die Lich- tung abgestoßen (Abb. 41).

1) Von *Θρίξ* (Haar) und *κολόζ* (Scheide).

An der Uebergangsstelle von der soliden in die drüsige Partie (Abb. 38) finden wir zwischen dem einfachen kubischen Epithel (seiner Bedeutung nach Basalzellenbelag?) der Hohlschläuche und der ausgedehnt verhornten zentralen Partie der Strahlen einen allmählichen Uebergang in Form von mehrschichtigem Epithel, das über Keratohyalinbildung verhornt (Abb. 39 und 41). Je nachdem, ob die Lappen der Geschwulst quer oder längs getroffen sind, haben wir bloß strahlenförmige oder bloß kreisförmige Hornlamellen vor uns; besonders letztere erinnern sehr an Querschnitte von Haarscheiden. Durch die Regelmäßigkeit ihrer Verteilung wird man auf solchen Querschnitten unwillkürlich an einen Flachschnitt durch eine allerdings ungewöhnlich stark behaarte Haut erinnert, nur fehlen hier die drüsigen Anhangsgebilde (Talgdrüsen) und eigentliche Haare. Das Zentrum der ulzerierten Geschwulst ist ausgedehnt nekrotisch.

Betreffs der Beziehungen zu den Nachbargeweben ist mitzuteilen, daß der Mastdarm bloß auf die Seite geschoben und auch die Vagina und Harnröhre verdrängt und umwachsen ist, die Geschwulst aber nicht in das Lumen eindringt und die Schleimhaut dieser Gebilde noch gut erhalten ist. Die Muskelschicht, die sich zwischen Haut und Tumor befindet, ist auch noch zum Teil erhalten und scheint mehr durch Druck als durch echtes destruierendes Wachstum gelitten zu haben; immerhin ist sie ebenso wie die Fascia superficialis an verschiedenen Stellen durchbrochen. Die peripheren Zellschläuche liegen zwischen Faszie und der Haut, während das Gros der Geschwulst unterhalb der Faszie liegt (Abb. 38).

Berücksichtige ich nun auch die übrigen (im Ganzen meines Wissens bloß 6) Fälle, die aus Paris und London von Haaland (5) und von Fobling (1) beschrieben worden sind, so ergibt sich folgendes Verhalten der Geschwulst:

Bald breitbasig, bald gestielt, meist im Bereiche der Milchdrüsenbezirke im Unterhautgewebe entwickelt, läßt das Blastom — als deren histologische Hauptcharaktere ich den strahligen Bau und die ausgedehnte (zum Teil obliterierende) Hornbildung in den zentralen geradlinigen Zellschläuchen und die zystoide Hohlraumbildung in den peripheren Teilen der schlauchförmigen Geschwulstausläufer bezeichnen möchte — in 4 der bisher bekannten Fälle keine Anzeichen von Malignität erkennen, während in einem fünften infiltrierendes und destruierendes Wachstum und (bei primärem Sitz im Unterhautzellgewebe über dem Schwertfortsatz) „Metastasenbildung im Mediastinum“ angenommen wird.

Eine Einziehung an der Oberfläche ist nur zu Beginn zu erkennen, da der Tumor zu Nekrose und Ulzeration neigt.

Was zunächst den Geschwulstcharakter der Neubildung anbelangt, so haben wir es hier unbedingt mit einem echten Blastom von epithelialeem Typus (Keratohyalin, Hornbildung) zu tun, und zwar steht die Geschwulst auf der Grenze zwischen den soliden und adenomatös-zystischen Epithelgeschwülsten und zeigt eher einen bös- als gutartigen Charakter.

Ist es schon schwierig, ihr auf die kleine Kasuistik hin einen festen Platz im onkologischen System anzuweisen, so ist es noch schwieriger, sie mit einer bekannten Epithelgeschwulst des Menschen oder anderer Säuger zu identifizieren.

Die ausgedehnte Hornbildung mahnt zu einem Vergleich mit Kankroiden, verhornenden Jumentumoren und Dermoiden:

Vom Kankroid, das bei der Maus auch vorkommt, unterscheidet ihn der geradlinige Verlauf und die strahlenförmige Anordnung der Zellschläuche, die auffallende Regelmäßigkeit ihrer Struktur, wie wir sie sonst nur bei normalen Organen finden, und das drüsenartige Wachstum an der Peripherie.

Von den Adenokankroiden der Maus (s. Abb. 33) ist er zu trennen auf Grund der oben genannten strukturellen Eigenheiten und auf die unregelmäßige Form der noch nicht ausdifferenzierten Plattenepithelbildungszellen (Basalzellen) hin, welche das periphere, zu einem kleinen Blindsack erweiterte Ende der „Strahlen“ auskleiden und sich bald einfach, bald geschichtet von dem Epithelbelag der adenomatösen Teile der Mammatumoren (in deren Lokalisationsbereich diese Geschwulst zu liegen pflegt) unterscheiden.

Der Bau des Tumors und sein intensives Wachstum lassen zwar eine Identifizierung mit den gewöhnlichen Dermoidzysten nicht sehr nahelegend erscheinen; indessen drängt die Hohlsockbildung an der Peripherie der Ausläufer zur Erörterung der Frage, ob es sich nicht vielleicht doch um ein hornhaltiges Kystom handelt.

Dagegen, das ganze Gebilde als einen von Epithel bekleideten vielkammerigen Hohlraum, als multilokuläre Zyste aufzufassen, ließe sich vorerst nichts einwenden. Der Horngehalt würde für eine den Dermoidzysten verwandte Bildung sprechen und die strahlenförmigen Ausläufer könnte man durch Papillenbildung der Zystenwand, wie sie ja bei Dermoidzysten, allerdings meist nur in Form geringfügiger Wandeinstülpungen, nicht allzu selten beobachtet wird, zu erklären versuchen.

Während aber bei den Dermoiden (und Epidermoiden) es kaum einem Zweifel unterliegt, daß die gelegentlich beobachteten Abweichungen von der Kugel- oder Eiform durch Einbruch des Bindegewebes der Kapsel gegen den Epithelbelag der Zyste zustande kommen, macht es hier durchaus nicht den Eindruck, als ob die dünnen, sich gabelig verästelnden, geradlinig und strahlenförmig verlaufenden Ausläufer des Tumors mit ihren endständigen zystischen Ausbuchtungen ebenfalls durch einen von außen gegen das Zentrum wirkenden, vom Stroma ausgehenden Wucherungsprozeß bedingt sein könnten. Vielmehr erscheint die Strahlenbildung als der aktive, das dazwischen gelegene Bindegewebe als der passive Teil. Dafür spricht auch die große Regelmäßigkeit in der Form des ganzen Tumors.

Gegen eine einfache Dermoidzyste spricht auch das Fehlen der für die „Balg“-geschwulst charakteristischen bindegewebigen Kapsel. Ferner die Beziehungen unserer Geschwulst zu den Nachbargeweben, endlich die Angabe Haaland's, daß er in einem Fall nicht nur infiltratives und destruierendes Wachstum, sondern auch Metastasenbildung nachgewiesen habe.

Der „molluskoide Tumor“ Borrel's läßt sich also nach dem Gesagten mit keiner der sonst bekannten hornbildenden Blastomformen vergleichen.

Histogenese: Die Vermutung Haaland's, daß diese Geschwülste eher von Haarfollikeln als von den Milchdrüsen (Lage) ausgehen, scheint nach dem histologischen Bild der Ausläufer, d. h. die Ähnlichkeit der Zellschläuche mit verhornten Haarscheiden, ihren geradlinigen strahlenförmigen Verlauf und wohl auch durch die zu Beginn vorhandene Dellenbildung¹⁾ und die Zusammensetzung der Geschwulst aus mehreren Lappen mit gemeinsamem Zentrum²⁾ gerechtfertigt.

Da die Ähnlichkeit mit dem *Molluscum contagiosum*, welche bloß in der zu Beginn vorhandenen Dellenbildung besteht und Borrel mit dem Namen „T. molluscoide“ betont, bloß makroskopisch und am Anfang vorhanden ist und durch diese Bezeichnung nur der ungerechtfertigte Verdacht erweckt wird, daß es sich auch hier um eine infektiöse Wucherung (nicht um ein „Epitheliom“ im Sinne Borrel's) handelt, schlage ich vor, um Mißverständnisse zu vermeiden und die vermutliche Herkunft des Tumors schon im Namen auszudrücken, Haarfollikel- oder -scheidengeschwulst, diese Geschwulst als „Haarscheidengeschwulst“ oder „Trichokoleom“ zu bezeichnen oder aber weniger präjudizierend, bloß nach ihrem strahligen Bau, als „strahliges Keratoadenom bzw. strahlig-adenomatoses Keratokarzinom“, Bezeichnungen, die zu keinen Mißverständnissen Anlaß geben können und der Histogenese bzw. dem Bau der Geschwulst gerecht werden.

Bezüglich der Onkogenese möchte ich in erster Linie eine Entstehung auf dysontogenetischer Basis³⁾ von einem Keim mit ähnlichen

1) Die Dellenbildung ist vielleicht dadurch zu erklären, daß eines der drei aus einem Keim sich bildenden divergierenden Haare normal entwickelt ist, die Geschwulst aber von den anderen Haarfollikeln ausgeht, wodurch klinisch ein ähnliches Bild zustande kommen muß wie bei Exsudation um ein Haar (Pusteln).

2) Der lappige Bau scheint der Ausdruck dafür zu sein, daß von jeder Haaranlage eine Gruppe divergierender Haare hervorgeht.

3) Die Verzweigung „der Strahlen“ spricht dafür, daß die teratogenetische Terminationsperiode vor der Zeit der Haargruppenbildung zu suchen ist.

Potenzen wie die Zellen des Bulbuszapfens bzw. Haarfollikels annehmen, von welchen besonders Haarscheidenbildungszellen an der Geschwulstbildung teilnehmen.

Im Sinne einer Mißbildung könnte der von Haaland als Metastasenbildung angesehene Befund eines Tumors im Mediastinum (während ein als Primärtumor aufgefaßter gleichartiger Tumor über dem Sternum lag) gedeutet werden.

Wie kommt es dann aber, daß diese Tumorart, falls sie wirklich von Haarkeimen ausgeht, bisher nur bei der Maus und bei dieser wiederholt beobachtet worden ist? Es sind in der Tat bereits 6 Fälle (aus dem Pariser Institut Pasteur und dem Rockefeller-Institut je 1 Fall und aus dem Londoner Institut für Krebsforschung 4 Fälle), mit dem unsrigen 7 Fälle bekannt geworden.

Diese auffallende Tatsache ließe vielleicht vermuten, daß die ausgedehnte Verwendung der Maus zu Versuchszwecken in Krebsinstituten dabei eine Rolle spielen könnte, z. B. so, daß bei Impfversuchen eine traumatische Verlagerung von Haarkeimen stattfände. Indessen wäre es dann doch auffallend, daß bei den zahlreichen Tumortransplantationen in Krebsinstituten Trichokoleome nicht häufiger beobachtet werden.

Eigentümlicherweise erwähnt Wolff gerade diese eigenartige echte Geschwulst bei der Diskussion der Identitätsfrage nicht, trotzdem sie sich viel mehr von den menschlichen Geschwülsten unterscheidet, als alle anderen Tiergeschwülste, und eine echte Geschwulst darstellt. Bezüglich der Identität können wir sagen, **daß die Geschwulst mit keiner bekannten menschlichen Geschwulstart identisch ist**, daß aber der biologische Prozeß, dessen Produkt der eigenartige Tumor ist, soweit von einem einheitlichen Blastombegriff die Rede sein kann, dem bei allen übrigen echten Blastomen beobachteten wesensgleich zu sein scheint.

Im Anhang an diese unklassifizierbare Neubildung sei noch kurz der von Erdheim beschriebene und als „unklassifizierbar“ bezeichnete „Plattenepitheltumor“ der Maus besprochen.

Es handelte sich um ein der Klitoris gestielt aufsitzendes Epitheliom, dessen verhornende Alveolen mit der Epidermis in direkter Beziehung stehen, aber weder die radiäre Anordnung und periphere Lumenbildung der Haarfollikelgeschwulst, noch deutlich destruierendes Wachstum eines Kankroids aufweisen, dem das Blastom sonst in allen Punkten entspricht.

Ich glaube, diese Geschwulst trotz der kleinen Unterschiede (selbst Fehlens der Ulzeration) als Kankroid nach seinem Sitz als Gegenstück zu dem bei der Maus beschriebenen verhornenden Plattenepithelkrebs der Vulva auffassen zu müssen, denn, wenn auch kein ausgesprochen destruierendes, so ist doch ein sehr unregelmäßiges Tiefenwachstum zu erkennen gewesen, das vielleicht nur deshalb nicht mit Zerstörung tiefer liegenden

Gewebes einherging, weil die Basis des Tumors durch dessen Gewicht sich stielförmig auszog (wie dies ja auch bei den Haarfollikelgeschwülsten vorkommt [Fall Borrel]). Oder handelt es sich um ein Kankroid, das, auf dem Boden eines Polypen entstanden, dessen Stiel noch nicht durchwachsen hat? Grund zur Annahme eines für die Maus charakteristischen Geschwulsttypus ist also hier meines Erachtens nicht vorhanden, wenn auch der fehlende Nachweis destruierenden Wachstums die Diagnose Kankroid nicht mit absoluter Sicherheit zu stellen gestattet. „Gestielte Karzinome“ werden auch beim Menschen beobachtet (Flecken, H., Diss. Bonn 1919).

Ob übrigens der Haarscheidentumor tatsächlich nur bei der Maus vorkommt, ist, da die Matrix ja auch bei allen behaarten Säugern vorkommt, sehr fraglich, und so kann denn auch dieser Tumor nur unter Vorbehalt als eigenartig oder arteigen bezeichnet werden.

B. Die Identitätsfrage und die Verwertbarkeit der Ergebnisse der Tiergeschwulstforschung.

Wir haben gesehen, daß die Tiergeschwülste mit den menschlichen Tumoren in vielen Punkten übereinstimmen, daß zwischen beiden aber auch Unterschiede bestehen. Wolff, der sich wohl am eingehendsten mit der Identitätsfrage beschäftigt hat, läßt, die Unterschiede betonend, nur eine „Analogie, nicht aber eine vollkommene Identität“ beider zu, während andere Forscher (Petit u. A.) sie als identisch erklären (der Standpunkt v. Hansemann's u. A. bezüglich der Jensentumoren ist oben schon besprochen worden).

Bevor wir dazu Stellung nehmen, werden wir auseinanderzusetzen haben, was unter Identität bzw. Analogie zu verstehen ist.

Da zwei vollkommen gleiche Erscheinungen in der Natur nicht existieren, so kann auch — a priori — von einer „absoluten“ oder „vollkommenen Identität“ (Wolff) zweier Geschwülste selbst gleicher Art und Histogenese und beim gleichen Individuum nicht die Rede sein, viel weniger aber bei Vertretern verschiedener Ordnungen oder gar verschiedener Vertebratenklassen. — Darin stimmen wir also mit Wolff überein.

So notwendig aber die Berücksichtigung der Unterschiedlichkeiten ist und so wichtig die daraus resultierende Erkenntnis sein mag, daß die Natur weder Gattungen noch Arten, daher auch keine wahre Identität kennt, so unbrauchbar ist die einseitige Betonung der Verschiedenheiten für die wissenschaftliche Forschung. Die ganze Welt erscheint von diesem Gesichtspunkt aus nicht mehr als harmonisches Ganzes, sondern als ein für den menschlichen Geist verwirrendes und beängstigendes Chaos von heterogenen Einzelercheinungen, aus welchen es nur eine Rettung gibt, eine andere — die systematische Betrachtungsweise. Diese schuf den Begriff der „relativen Identität“.

Auch für die uns interessierende Frage kommt daher von vornherein bloß eine „relative Identität“ oder aber eine Analogie in Frage — verschiedene Grade von Ähnlichkeit (Analogie im weiteren Sinn).

Diese beiden Begriffe sind also miteinander sehr nahe verwandt. Das ist wohl der Grund, warum manche Forscher der Entscheidung, ob Analogie oder Identität, aus dem Wege gehen (Schöne u. A.); die vorsichtige Ausdrucksweise dieser Autoren ist, wie wir zeigen werden, einer wahllosen Anwendung obiger Begriffe für die Tiergeschwülste in genere (!) entschieden vorzuziehen.

Den Unterschied zwischen Identität und Analogie sehe ich darin, daß bei der Analogie selbst in wesentlichen Punkten Unterschiede bestehen, indem selbst prinzipiell ganz verschiedene Dinge analog sein können, die Identität dies aber nicht zuläßt oder — und dies bemerken wir besonders betreffs der Blastome — wenigstens nicht für bewußt verschiedene Objekte angenommen werden kann.

„Relative Identität“ oder kurz „Identität“ (Wesensgleichheit oder Gleichbedeutung) ist also Gleichverhalten nicht in Allem, aber in allem Wesentlichen.

Wesentlich ist, was den Begriff, den wir uns von einem Objekt bilden, ausmacht. Je nach dem Zweck, den man mit der Identitätsfrage verbindet, wird die Antwort verschieden ausfallen.

Während der Histopathologe vom Standpunkt der speziellen Onkologie eine Identität erst anerkennen wird, wenn die Geschwülste histologisch, histogenetisch und in den Beziehungen zum Organismus übereinstimmen, und auf Grund der morphologisch-klinischen Einteilung der Geschwülste sich erst dann zur Bejahung der Identität entschließen wird, wenn er die Tiergeschwülste nach dem System der menschlichen Onkologie genau klassifizieren kann, begnügt sich der experimentelle Geschwulstbiologe entsprechend dem allgemein-biologischen Charakter seines Forschungsgebietes mit einer Uebereinstimmung in den allgemeinen, besonders biologischen Charakteren.

Eine speziell-pathologische und vergleichend-anatomische Frage aus der Identitätsfrage zu machen, geht, wie die typischen Organgeschwülste zeigen, nicht an. Sobald wir mehr berücksichtigen wollen als allgemein- bzw. speziell-onkologische Charaktere, wird ihre theoretische Beantwortung durch die nun auftauchenden Fragen der Organidentität und der phylogenetischen Verwandtschaft der verschiedenen Tiere mit dem Menschen bis zur Undiskutierbarkeit kompliziert. Auch ohne Diskussion ist dann für die Tiergeschwülste ganz allgemein unterschiedslos bloß eine Analogie mit den menschlichen Tumoren anzunehmen; mit anderen Worten, es wird bloß ihr Geschwulstcharakter nicht geleugnet. In diesem Sinne bespricht z. B. Wolff die Identitätsfrage, wenn er bezüglich des Mäusekrebses eine Identität mit dem menschlichen Mammakrebs diskutiert. Im Allgemeinen werden wir uns also bei Besprechung der Geschwulstidentität bloß mit der Berücksichtigung der allgemein-histologischen Einteilung der Gewebe begnügen müssen, wenn wir überhaupt die Identitätsfrage diskutieren wollen.

Daß selbst beim Menschen graduelle Unterschiede bei derselben Geschwulstart beobachtet werden, ohne daß wir daran dächten, für jede kleine Abweichung vom Typus eine besondere Geschwulstart anzunehmen, so müssen wir bei einem Vergleich von Menschen- und Tierneoplasmen erst recht auf quantitative oder andere kleine Unterschiede gefaßt sein. — Solange sie nicht so zahlreich und tiefgreifend sind, um das Gesamtbild zu verändern, kommen sie als unwesentlich bei der Entscheidung der Identitätsfrage nicht in Betracht.

Als solche — wenn sie vereinzelt auftreten — unwesentliche Unterschiede sind unseres Erachtens alle die von Wolff aufgezählten ätiologischen, rein formellen, Größen-, Häufigkeits-, Lokalisationsunterschiede und graduellen Abweichungen im biologischen Verhalten zu bezeichnen, die wir bei den gewöhnlichen Tiergeschwülsten kennen gelernt haben.

Das Gleiche gilt auch für die Unterschiede in der Lokalisation und Häufigkeit der Metastasenbildung, die ja, wie wir durch die Untersuchungen von M. B. Schmidt, Schiedat, Lubarsch, Deelmann u. A. wissen, von dem Vorhandensein oder Fehlen allgemeiner oder lokaler Abwehrvorrichtungen und (wie die Vögel- und Kaltblütergeschwülste zeigen) auch anderen körpereigenen Momenten (Grad der Entwicklung des Lymphfilterapparates) abhängig sind. Die Logik, daß eine Tiergeschwulst deswegen mit einer — sonstentsprechenden — menschlichen nicht identisch sein soll, weil sie entweder nicht so häufig oder häufiger ist oder aber nicht an derselben Stelle sitzt wie diese, ist nicht recht einleuchtend.

Bloß graduelle Unterschiede haben also einzeln keine wesentliche Bedeutung. Dagegen kann ihr Zusammenvorkommen oder eine sehr hochgradige Differenz das Gesamtbild bis zur Unkenntlichkeit verändern.

Ob die Unterschiede wesentlich oder unwesentlich, ob letztere das Gesamtbild tatsächlich in einer Weise verändern, welche die Wesensgleichheit ausschließt, ist von Fall zu Fall zu entscheiden.

Faßt man die Identitätsfrage von dem in dieser Arbeit bisher vertretenen **Standpunkt des Histopathologen** als eine systematische, also speziell-onkologische auf, so ist sie leicht zu lösen. Es stehen uns ohne weiteres klare feste Begriffe als Maßstab zur Verfügung, so daß dem subjektiven Ermessen sehr wenig Spielraum geboten wird: Was der Definition einer speziellen Geschwulstart entspricht, ist identisch, was nicht, analog.

Nach unseren vergleichend-onkologischen Untersuchungen an Warmblütern ist nun die große Menge nicht nur der Säugetier-, sondern auch der Vogelgeschwülste in den oben gezogenen Grenzen morphologisch, biologisch und histogenetisch nach dem beim Menschen angewandten speziell-onkologischen Einteilungsprinzip ohne weiteres klassifizierbar, also mit den entsprechenden menschlichen Tumoren identisch: Wir haben dieselben daher als „gewöhnliche Geschwülste“ bezeichnet.

Zu ihnen gehören von den im speziellen Teil besprochenen Blastomen, — soweit sonst keine Gründe vorliegen, sie hiervon auszuschließen —, die ätiologisch besonderen Geschwülste, sowie die typischen Organgeschwülste. Betreffs der Schimmelmelanome ist noch kein definitives Urteil möglich. Wir werden noch weitere Untersuchungen abwarten müssen, bevor wir uns definitiv für die Gleichbedeutung oder bloß für eine Analogie mit den melanotischen Tumoren anderer Tiere und des Menschen entscheiden.

Nur die eigenartigen Haarscheidengeschwülste der Maus sind einer exakten Klassifikation vorerst nicht zugänglich. Aber selbst für sie ist die Identität mit menschlichen Geschwülsten nicht ausgeschlossen; denn da die vermutliche Matrix dieser Geschwulst auch beim Menschen zur Entwicklung gelangt, ist das Vorkommen des Blastoms beim Menschen und anderen Säugern sehr wahrscheinlich.

Bei den dem Menschen phylogenetisch fernerstehenden Kaltblütern haben wir weniger einschneidende als zahlreiche Unterschiede gegenüber den Neubildungen des Menschen kennen gelernt; wir werden daraus wohl den Schluß ziehen dürfen, daß sogar bei morphologischer Ähnlichkeit (Homologie) je weiter eine Tierart phylogenetisch vom Menschen steht, desto geringer auch die Uebereinstimmung ihrer Blastome mit denjenigen der höheren Vertebraten ist. — Weder sind also alle Tiergeschwülste mit den menschlichen identisch, noch alle solchen bloß analog. Eine allgemein gültige Regel gibt es nicht.

Der eigentliche Endzweck der **vergleichenden und experimentellen Krebsforschung** ist nun aber nicht die Klassifikation der Tiergeschwülste nach dem System der menschlichen Onkologie, sondern die Nutzanwendung besonders der biologischen Ergebnisse der Tiertumorforschung auf den im Zentrum der Onkologie stehenden Menschenkrebs. — Voraussetzung dafür ist die Uebertragbarkeit der Tierbefunde auf den Menschen. Diese Frage bildet denn auch den eigentlichen Kern der Identitätsfrage.

Dies geht auch schon daraus hervor, daß die Diskussion dieser Frage mit der Einführung der experimentellen Methode in die Krebsforschung durch die Mitteilungen Jensen's über seine erfolgreichen Tumortransplantationen beginnt und daß sie sich fast ausschließlich auf die eigentlichen Jentsentumoren beschränkte. Erst seit die Bedeutung der interessanten Ergebnisse aus den Tierexperimenten besprochen wird und die Mitteilungen erfolgreiche Versuche, Geschwülste zu überimpfen und neu zu erzeugen, sich mehren, beginnt man sich erst recht für die allgemeine Frage zu interessieren, ob die Tiergeschwülste überhaupt mit den menschlichen Tumoren zu identifizieren sind.

Die Identitätsfrage ist also von Haus aus viel weniger eine Frage der mehr morphologischen Pathologie als das logische

Resultat der experimentell-biologischen Tumorforschung, für welche ihre Beantwortung ja von größtem Interesse ist (s. S. 286).

Was der Histopathologe von seinem Standpunkt aus für die Identität verlangt, wird dem experimentellen Forscher, der im allgemeinen bloß allgemein-onkologische Fragen zu erörtern hat, ebenfalls genügen, ja seine Ansprüche sind in mancher Beziehung wesentlich bescheidenere. Eine morphologisch-histogenetisch exakte Identifizierung hat für ihn weniger Interesse als zu wissen, ob überhaupt eine echte Geschwulst vorliegt oder nicht, ob sie gut- oder bösartig und in letzterem Fall, ob es sich um ein Karzinom oder um ein Sarkom handelt; (letzteres, weil bei der heterogenen Zusammensetzung der Gruppe „Sarkome“ die Blastomnatur nicht immer ohne weiteres feststeht).

Dagegen wird der experimentelle Forscher, der sich mehr um das biologische Verhalten der Blastome kümmert, dem Träger der Geschwulst bei Beantwortung der Identitätsfrage mehr Bedeutung beimessen als der Morphologe; hängt doch das biologische Verhalten einer Geschwulst zum guten Teil vom Wirtsorganismus ab und wird doch der experimentelle Pathologe tagtäglich daran erinnert, daß trotz der Aehnlichkeit in den Organisationen von Mensch und Tier zwischen beiden Unterschiede bestehen und daß daher die Identität der beiderseitigen Geschwülste doch vielleicht eine weniger weitgehende ist als die meist auffallende morphologische Uebereinstimmung der Tumoren annehmen läßt und daß daher die Verwertbarkeit der Tierresultate für den Menschen nicht ohne weiteres theoretisch festgestellt werden kann wie die Identität.

Die Gültigkeit der Ergebnisse der Tieronkologie für den Menschen ist nicht zum mindesten auch von der Aehnlichkeit des Organismus des tierischen Geschwulstträgers mit dem menschlichen Organismus abhängig, d. h.: von der phylogenetischen Entwicklungsstufe und den Abweichungen in der Organisation der Tiere im Vergleiche zum Menschen.

Trotzdem die meisten Geschwülste der Kaltblüter sich sehr wohl klassifizieren lassen, unterscheiden sich dieselben doch durch Anhäufung nebensächlicher Unterschiede oder Hochgradigkeit der Abweichungen so sehr von den Warmblütertumoren, daß eine Uebertragung von Resultaten aus der Fisch-, Amphibien- und Reptilienonkologie nur für die allgemeine Geschwulstlehre direkt erlaubt ist, weitergehende als prinzipielle Rückschlüsse von diesen auf den Menschen aber kaum zugänglich sind (vgl. S. 294).

Dies erklärt sich sehr leicht durch die der phylogenetisch verhältnismäßig tiefen Entwicklungsstufe entsprechenden, von der menschlichen bedeutend abweichenden Differenzierung und Organisation der Kaltblüter: Für die Geschwulstbildungsfähigkeit ist diesbezüglich besonders hervorzuheben ihr besonders großes Regenerationsvermögen, die verschiedenen

Blut- und Zirkulationsverhältnisse, welche ja in den Beziehungen der Geschwülste zum Organismus eine sehr große Rolle spielen, ferner daß z. B. die Schilddrüse der Salmoniden normaliter kapsellos ist und ihre Follikel keineswegs selten in der Umgebung disseminiert liegen, endlich daß z. B. die Hautdrüsen der Amphibien in direkter Beziehung mit den Lymphgefäßen (Eberth) zu stehen scheinen.

Insofern die Beobachtung bei Tieren bei Warm- und Kaltblütern allgemeine prinzipielle Eigenschaften der Geschwulstbildungen betreffen, können ihre Resultate natürlich mit voller Gewißheit verallgemeinert werden. Während aber eine weitergehende Uebertragbarkeit der Tierbefunde bei den Kaltblüterschwülsten nicht angeht und dies auch für die eigenartigen Geschwülste der Warmblüter und wohl auch einen Teil der -typischen Organgeschwülste gilt, können die gewöhnlichen Geschwülste der Vögel und besonders der Säugetiere im allgemeinen wichtige Aufschlüsse für die menschliche Pathologie auch in Fragen speziell-onkologischer Natur geben.

Dabei ist natürlich zu betonen, daß immer Gleiches mit Gleichem verglichen werde: primäre Spontantumoren mit ebensolchen beim Menschen, Metastasen mit Metastasen, und daß die Resultate von Impfgeschwülsten, welche ja gewissermaßen Kunstprodukte sind (vgl. S. 73), nur zur Lösung allgemein-onkologischer oder die Metastasenbildungen betreffender speziell-onkologischer Fragen in Betracht kommen.

Insofern wir es aber mit Eigenschaften zu tun haben, die von der speziellen Organisation des Tieres abhängig sind, wird die bloße Beantwortung der Identitätsfrage, wie es oben geschehen ist, für die menschliche Onkologie im Sinne speziell-pathologischer Fragestellungen nur bedingtes Interesse haben.

Um die Bedeutung von Tatsachen zu gewinnen, müssen die mutmaßlichen Rückschlüsse erst durch die klinische und pathologisch-anatomische Beobachtung am Menschen bestätigt werden. Diese ist also zur sicheren Entscheidung der Frage unbedingt nötig.

Danach möchte man sich fragen, ob die Besprechung der Identitätsfrage denn überhaupt einen Sinn hat? Ich denke ja; denn wenn auch aus der Identität oder Nichtidentität die Uebertragbarkeitsfrage nicht ohne weiteres für alle Fälle beantwortet werden kann, so können unsere Untersuchungen doch mancherlei Aufschlüsse darüber geben, wo für die menschliche Onkologie die brauchbarsten Studiumsobjekte zu suchen sind, welche Tierblastome die größte Ausbeute für den Menschen versprechen und welche Fragen durch Tierexperimente zu lösen sind.

Wie es keine allgemeine Identität der Tiergeschwülste mit den menschlichen gibt, so sind auch nicht alle Ergebnisse der Tiergeschwulstforschung ohne weiteres für den Menschen von Wert.

Ein allgemein gültiges Urteil über alle Tiergeschwülste ist nicht zu fällen; weder sind alle klassifizierbar, noch alle identisch, noch sind ihre Ergebnisse ohne weiteres in gleichem Maße und Sinne übertragbar.

C. Ergebnisse.

Von den Vertebraten sind nicht nur bei allen Klassen, sondern auch bei den meisten Ordnungen, von manchen Ordnungen sogar bei allen ihren Familien und von den besser bekannten Haustieren sogar bei deren meisten Arten und Unterarten, ebenso bei Kalt- und Warmblütern, wildlebenden und domestizierten Karnivoren und Pflanzenfressern Geschwülste beobachtet worden.

Die unregelmäßige Verteilung der Blastomfälle erklärt sich wohl zum Teil durch ungleiche Beobachtungsgelegenheit von Geschwülsten (durch zu frühe Tötung, Seltenheit gewisser Tiere, geringes Interesse oder Abscheu der Menschen vor manchen Tieren) und Nichtveröffentlichung vieler Beobachtungen, zum Teil — so das auffallend seltene Vorkommen von Tumoren bei gewissen Tieren (Meerschweinchen) im Gegensatz zu der relativen (Kaninchen) oder absoluten Häufigkeit (Hund, Huhn, Pferd, Rind, Maus, Ratte) von Geschwülsten bei anderen unter ähnlichen Bedingungen stehenden Tieren — durch dem Tiere selbst innewohnende Ursachen (verschiedene Disposition bzw. Prädisposition) zur Blastombildung und verschiedenen häufige Einwirkung exogener ätiologischer Momente.

Die Disposition kommt als Alters-, Geschlechts-, Organ-, Gewebs-, Klassen-, Ordnungs-, Familien-, Sippen-, Art-, angeborene oder erworbene Disposition bei Tieren, daher zum Teil noch deutlicher als beim Menschen zum Ausdruck.

Von einer absoluten Unfähigkeit zur Tumorbildung („Adisposition“) darf bei Wirbeltieren — vielleicht mit Ausnahme von Zyklostomen? — wohl überhaupt nicht gesprochen werden. Sie scheint dagegen für die Invertebraten charakteristisch zu sein.

Der „phylogenetische Terminationspunkt“ (B. Wolff) der Geschwulstbildungsprozesse scheint demnach an der Grenze zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen zu liegen.

Die Amphibien scheinen eine geringere Disposition zur Geschwulstbildung als andere Klassen zu besitzen.

Bezüglich der Altersdisposition zur Geschwulstbildung finden wir beim Säugetier wie beim Vogel dieselben Verhältnisse wie beim Menschen: die Krebskurve beginnt in der Volljährigkeitsperiode, im horizontalen Teil der Lebenskurve, erreicht ihre eigentliche Höhe aber erst im mittleren oder späteren Drittel derselben, um im späteren Alter wieder abzufallen.

Das jugendliche Alter disponiert mehr zu Sarkombildung, daher die größere Häufigkeit von Sarkombeobachtungen bei Tieren, welche meist das krebsfähige Alter nicht erreichen.

Als Ausnahmen von der Regel finden wir Karzinome bei jungen Tieren. Die ätiologische Bedeutung dysontogenetischer Momente für die Tumorbildung geht auch aus solchen Fällen hervor.

Bei der Altersdisposition spielt mehr das Moment der Entwicklung als dasjenige der Zeit eine Rolle.

Fast alle Gewebsarten sind auch beim Tiere bereits als Ausgangspunkte von Geschwulstbildungen, gestreifte Muskulatur und zentrales Nervensystem auch hier nur selten, als Matrix genannt worden.

Als einseitige Gewebsdisposition interessant ist die (auch aus meiner Tabelle II ersichtliche) „Prävalenz“, d. h. das Ueberwiegen einer bestimmten Tumorart bei einem Tiere (Salmoniden, Maus: epitheliale; Ratte, Zyprioiden: bindegewebige Geschwülste).

Die allgemeine Behauptung, daß „die Tiere“ mehr zur Sarkombildung neigen als der Mensch, ist nicht richtig.

Es ist nicht bewiesen, daß bösartige Geschwülste beim Tiere häufiger sind als gutartige. Aus größeren Statistiken scheint im Gegenteil hervorzugehen, daß hier ähnliche Verhältnisse vorliegen wie beim Menschen.

Eigentümlich ist die im Verhältnis zu den Beobachtungen beim Menschen auffallende Seltenheit der Karzinome des Verdauungskanals bei Tieren. Sie wird wohl mit Recht durch den zweckmäßigeren natürlicheren Gebrauch bei diesen erklärt. Sie spricht gegen die extremen Ansichten Ribbert's, bzw. Herzfeld's, daß ohne Keimversprengung bzw. Trauma kein Tumor entstehen kann, wie überhaupt dagegen, daß mechanische Reize, etwa gar einmalige Traumen, als solche Krebs zu erzeugen vermögen.

Auffallend häufig ist dagegen die Leber beim Tier Sitz bösartiger Geschwülste. Ein Zusammenhang zwischen diesen und parasitären Infektionen ist hier wiederholt festgestellt.

Die relative Häufigkeit bösartiger Neubildungen im Respirationstraktus bei gewissen pflanzenfressenden Säugern (Pferd, Rind, Schaf) ist vielleicht durch Aspiration von Futterbestandteilen zu erklären.

Betreffs der Häufigkeit ihrer Geschwulstlokalisationen stehen beim Tier das weibliche Genitale und das Integument obenan. Die daraus hervorgehende besondere Disposition des weiblichen Geschlechts ist durch dessen größere funktionelle Inanspruchnahme durch das Geschlechtsleben bedingt.

Ein gut Teil dessen, was unter Disposition verstanden wird, kann auf anatomische, topographische und physiologische Momente zurückgeführt werden, durch welche äußeren Schädlichkeiten Gelegenheit zur Einwirkung gegeben wird bzw. diese vermehrt wird. Diese „Exposition“ ist von der Disposition wohl zu unterscheiden.

Es spricht nichts für einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Nematodeninfektion und Mammakarzinombildung bei Mäusen.

Die uns bisher bekannten exogenen krebส์ätiologischen Faktoren wirken indirekt und unspezifisch durch Erzeugung chronischer präkanzeröser Zustände und führen nur bei spezifischer Disposition des Tieres zur Geschwulstbildung. Da diese Disposition erblich ist, können endemisch präkanzeröse Zustände zu „Krebsendemien“ führen.

Durch den Drüsenreichtum ihres Integumentes sind Säugetiere und Lurche zur Bildung drüsiger Hauttumoren besonders exponiert und disponiert.

Plattenepithelkarzinome der Haut kommen auch beim Tiere mit Vorliebe an den Uebergangsstellen der äußeren Haut in Schleimhäute zur Beobachtung (Vulva, Präputium, Schnabelwinkel). Hautkankroide sind beim Haushuhn häufig. Als Lieblingssitze erscheinen: 1. der Mittelfuß, 2. die Analgegend, 3. der Schnabelwinkel, 4. andere Lokalisationen.

Das Mittelfuss-(oder Kalkbein-)kankroid, nach unserem Material die häufigste Tumorform des Haushuhns, ist ein echtes verhörnendes Plattenepithelkarzinom, das sehr ausgesprochenes zerstörendes Wachstum (Muskeldurchwachsung, Knochenzerstörung, Spontanfraktur, „Autoamputation“) zeigt, Metastasen bildet (Lunge, Leber, Herz, Milz) und über Kachexie den Tod herbeiführt. Es ist in typischen Fällen mit einer ekzematösen, durch die Fußkrätzemilbe (*Knemidocoptes mutans*) erzeugte Hauterkrankung („Kalkbein“) verbunden und ist vielleicht indirekt durch diese verursacht.

Wenn überhaupt, spielen Milben mit den bisher mit solchen in ätiologischen Zusammenhang gebrachten Geschwülsten nur beim Kalkbeinkarzinom eine Rolle.

Der Krebs ist keine infektiöse Krankheit. Nicht das Karzinom ist ansteckend; dagegen handelt es sich bei den präkanzerösen Erkrankungen nicht selten um ansteckende Infektionskrankheiten („Krebsepidemien“).

Primär multiple Geschwülste, besonders Karzinome, sind beim Tier nicht selten; besonders häufig fanden wir multiple Mammakarzinome der Maus (17 pCt. unserer Fälle); das Mittelfußkankroid des Huhnes war sogar 4mal in unseren 18 Fällen doppelseitig!

Der Lieblingssitz der Fibrome bei Vögeln ist die Bauchhöhle.

Uterusmyome finden sich nicht selten auch bei Tieren, die nie geschlechtlich verkehrt haben. Sie sind bei gewissen, früher in einer Gruppe vereinigt gewesenen Tieren (Schwein, Elefant, Rhinoceros) auffallend häufig beobachtet.

Es besteht eine gewisse Disproportion zwischen maximaler Größe von Tumor und Tierart; sie ist zum Teil dadurch bedingt, daß die Tumorelemente (wie die normalen Gewebszellen) nicht in einem direkt proportionalen Verhältnis zur Größe des Körpers stehen (Elefant, Maus).

Häufiger als beim Menschen beobachtet man Geschwürsbildungen an tierischen Tumoren, auch gutartigen.

Zwischen den gewöhnlichen tierischen und menschlichen Tumoren besteht eine große Ähnlichkeit; die Unterschiede sind meist nebensächlich (graduelle, Form-, Häufigkeits-, Lokalisationsunterschiede). Die meisten Tiergeschwülste lassen sich daher ohne Weiteres nach dem Einteilungsprinzip der menschlichen Onkologie klassifizieren — „gewöhnliche Geschwülste“.

Bösartige Geschwülste gehen bei Vögeln und Kaltblütern weniger häufig mit Metastasenbildung (besonders lymphogener) und Kachexie einher als beim Menschen, sei es, daß bessere Abwehrvorrichtungen gegen die Geschwulstzellen vorhanden sind, sei es, daß infolge des weniger entwickelten Lymphdrüsenapparates die Geschwulstzellen weniger Filter zu passieren haben.

Sowohl bei Karzinomen wie bei Sarkomen bleiben die Lungen beim Huhn gelegentlich von Metastasenbildungen verschont, selbst wenn sekundäre Geschwulstknoten in anderen inneren Organen darauf hinweisen, daß Geschwulstzellen in die Lunge gelangt sind. Diese Tatsache erklärt sich entweder durch eine besondere Durchlässigkeit des Lungenfilters oder dadurch, daß die Geschwulstzellen in der Lunge zugrunde gegangen sind, wie dies M. B. Schmidt, Schiedat u. A. beim Menschen, Thorel bei der Maus beobachtet.

Beim Huhn finden sich die ältesten oder einzigen Lungenmetastasen, meist in der Nähe des Hilus. Sie brechen bald in den Hauptbronchus durch. Dies kann zu falscher Deutung als primäre heterologe Tumorbildung führen.

Eine sehr häufige Form der Metastasierung ist die Dissemination im Bauchfell bei bösartigen Geschwülsten der Abdominalorgane des Huhnes.

Die Transplantabilität ist keine besondere Eigentümlichkeit der Nagetiergeschwülste. Heterogene Transplantation von Geschwülsten ist möglich, aber scheint nur bei nahe verwandten Tieren oder auf Embryonen zu gelingen.

Der Bau selbst metastasierender Karzinome kann durchaus organotyp sein. Die Bezeichnung „malignes Adenom“ ist als unnütze *contradictio in adiecto* fallen zu lassen; jede maligne Geschwulst epithelialer Natur ist als Karzinom zu bezeichnen. Die Bösartigkeit ist histologisch mit Lubarsch nur durch den Nachweis destruirenden und heterotopen Wachstums bzw. Metastasenbildung festzustellen.

Ortsfremde Epithelbildungen finden sich auch in Tierkarzinomen nicht selten.

Die Adenokankroide der Maus stellen eine mit hetero-keratoplastischer Potenz versehene Abart der gewöhnlichen Mammakarzinome der Maus dar. Auch in den Metastasen kann es mitten in adenomatös-karzinomatösen Partien zu Horn- und Hornperlenbildung mit oder ohne Keratohyalin kommen.

Die Zirkumanaldrüsentumoren des Hundes zeigen zwar meist vollwertigen Organbau (Jäger); durch sekundäre Anaplasie kann dieser aber verloren gehen. Indem die Keimzellen sich lebhaft vermehren, kommt es bei dem überstürzten Wachstum nicht mehr zur Ausdifferenzierung verfetteter Talgdrüsenepithelien; das Blastom („Basalzellenkrebs“) kann dann nach Art der Sarkome diffus infiltrierend wachsen („Carcinoma sarcomatodes“).

Die Bildung gemischten Epithels in einkammerigen Zysten läßt sich am besten durch retardierte, eventuell prosoplastische oder metaplastische Entwicklung in diesen Choristomen erklären.

Für die Metaplasie im Allgemeinen ist aber Mißbildung durchaus nicht notwendig.

Metaplasie geht der Krebsbildung häufig voraus und hat manche Analogien mit dem biologischen Umwandlungsprozeß, der sich in den Zellen bei der bösartigen Charakterveränderung vollzieht; ihr Studium hat das größte Interesse für die Krebsforschung.

Junge Mittelfußkarzinome, die bei einer ersten Untersuchung noch nicht verhornt waren, zeigten bei einer späteren Untersuchung stets — zum Teil ausgedehnte — Hornbildung. „Nichtverhornende Plattenepithelkarzinome“ scheinen beim Huhn nicht vorzukommen. Wir können hier bloß zwischen verhornten und nicht verhornten Hautkarzinomen im Sinne von verschiedenen Entwicklungsstadien eines und desselben Krebstypus des Kankroids unterscheiden. Man kann darin eine Stütze für die Richtigkeit der Ribbert'schen Auffassung, daß dauernd hornfreie Hautkarzinome adenogene Tumoren sein können, sehen, denn das Fehlen dieser Form beim Huhn läßt sich durch die Drüsenlosigkeit der Vogelhaut zwanglos erklären. Andererseits ist aber auch beim Menschen von Fall zu Fall auszuschließen, daß ein als adenogen angesprochenes Karzinom der Haut nicht ein einfaches Basalzellenstadium eines Kankroids ist.

Neben frühhausreifenden Kankroiden und den nicht verhornenden, nicht ausreifenden „Basaliomen“ Krompecher's und adenogenen Karzinomen kommen Kankroide vor, welche erst nach einem Retezellenstadium von längerer Dauer zu Kankroiden ausreifen.

Die Bezeichnung „adenogenes Karzinom“ (Ribbert), welche sicher nicht für die Histogenese aller „hornfreien Hautkrebs“ zutreffend ist, sollte nicht mit letzterer identifiziert werden.

Die Ursache, weshalb das Mittelfußkarzinom bisher nur in unserem Institut beobachtet wurde, liegt wohl darin, daß die Geschwulst stets unter — oft sehr mächtigen — hauthornartigen Bildungen versteckt ist. — Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, die Gewebsunterlage der Cornua cutanea im Allgemeinen, besonders bei Vögeln, bei welchen mehrere solche Fälle (zum Teil als Tuberkulose!) beschrieben sind, auf Karzinom zu

untersuchen. Es sind oft mehrere Untersuchungen nötig, um das Blastom zu finden!

Riesenzellenbildung um nekrotische Partien in Kankroiden sowie Sarkomen sind beim Huhn häufig und haben mit Tuberkulose (im Allgemeinen) nichts zu tun. Sie weisen nicht auf eine infektiöse Natur des Blastoms hin, sondern sind Sekundärveränderungen.

Eine Eigentümlichkeit der Mamma des Hundes ist die Disposition zur Bindegewebsmetaplasie in Geschwülsten.

Besser als durch alle anderen Argumente wird die epitheliale Natur der Jensentumoren der Maus durch deren gelegentlich zum Ausdruck kommende keratoplastische Potenz bewiesen. Graduelle Unterschiede besonders im klinischen und biologischen Verhalten dieser Mammakarzinome der Maus gegenüber entsprechenden Tumoren des Menschen verdecken zwar die große Ähnlichkeit mit diesen. Bei genauerer Untersuchung ist diese Ähnlichkeit aber eine auffallende. Die Jensentumoren gehören also zu den gewöhnlichen Tiergeschwülsten.

Die Häufigkeit und der offensichtliche Zusammenhang der Melanombildungen bei Schimmelpferden mit der Pigmentwanderung scheint zwar für eine besondere Pathogenese zu sprechen. Da wir aber über die kausale Genese der Geschwülste im Allgemeinen so gut wie nichts wissen, können die Schimmelmelanome ebensowenig wie andere durch besondere ätiologische Momente ausgezeichnete Geschwülste (Kalkbeinkarzinom, Rous- und Stickersarkom, Salmonidenkrebs) als eigenartige oder arteigene Geschwülste bezeichnet werden.

Die für die Familie Canis typischen Afterdrüsentumoren lassen sich ohne weiteres unter die Talgdrüsen Geschwülste einreihen.

Die klassentypischen Hautdrüsen Geschwülste der Amphibien (Karzinome und Adenome), welche mehr an die von Darmdrüsen ausgehenden Geschwülste der Säuger erinnern, sind speziell-onkologisch leicht zu klassifizieren.

Das Adenopapillom des Taubenvormagens (v. Wasilewski) ist ein für die Haustaube typisches, aber leicht klassifizierbares Schleimdrüsenblastom.

Die Haarscheidengeschwulst (Tumeur molluscoide) der Maus läßt sich zwar mit keiner bekannten menschlichen Geschwulstart identifizieren, kann aber auch, da ihre Matrix bei allen behaarten Säugern vorhanden ist, nur unter Vorbehalt als eigenartig oder arteigen bezeichnet werden.

Eine für alle Tiergeschwülste allgemein gültige Regel läßt sich in der Identitätsfrage nicht aufstellen; es sei denn die, daß eine „absolute“ (vollkommene) Identität nicht existiert, sondern bloß verschiedene Grade mehr oder weniger unvollkommener Ähnlichkeit („relative Identität“ bzw. „Analogie“).

Weder sind alle Tiergeschwülste mit menschlichen identisch noch alle solchen bloß analog.

Als identisch sind die „gewöhnlichen Geschwülste“ der Tiergeschwülste der Säugetiere und Vögel (?) zu bezeichnen. Als analoge Bildungen die „eigenartigen“ und Kaltblütergeschwülste.

Wie weit die Ergebnisse der Tiergeschwulstforschung für den Menschen verwertbar sind, läßt sich theoretisch nicht genau feststellen. Während allgemeine Geschwulstfragen aus jeder echten Tiergeschwulst zu beantworten sind, werden speziell-onkologische Fragen nur aus den identischen Geschwülsten, besonders der dem Menschen phylogenetisch näher stehenden Säuger, wohl auch der Vögel zu entscheiden sein.

Wie weit die Tiergeschwülste zur Lösung speziell pathologischer Fragen der Menschen beitragen können, ist von Fall zu Fall zu prüfen.

Regenerationsvermögen und Disposition zur Krebsbildung stehen zu einander in einem umgekehrt proportionalen Verhältnis in der Phylo-, Onto- und Organogenese: Je größer jenes (Invertebraten, Amphibien, Embryonen, Nervensystem), desto geringer diese, je geringer jenes, desto größer diese (Säugetiere und Altersdisposition). Die Geschwulstbildung erscheint demnach geradezu als Beweis für eine durchschnittlich geringe physiologische Regenerationsfähigkeit eines Organes, selbst aber als ein hemmungsloser, anisogener Regenerationsprozeß als Rest oder lokales Wiederauftreten eines in früheren Entwicklungsperioden stärker gewesenen Regenerationsvermögens, wie es auch v. Hansemann annimmt.

Es gibt aber sowohl anaplastische wie metaplastische und prosoplastische Karzinome. Nicht die Entdifferenzierung allein, sondern die Multiplizität der zum Ausdruck kommenden Potenzen der Krebszellen („Labilität der Potenzen“) ist histologisch charakteristisch für die bösartige Geschwulst.

Erklärung der Abbildungen auf Tafeln XI—XVI.

Tafel XI.

- Abb. 1. Weiße Maus: Leiomyom des Uterus bei schwacher Vergrößerung.
Abb. 2. „ „ Dasselbe bei starker Vergrößerung.
Abb. 3. Indischer Elefant: Leiomyom des Uterus bei gleicher Vergrößerung wie 2.
Abb. 4. Feldmaus: (Endothel [?]-)Sarkom der linken Halsseite bei starker Vergrößerung.
Abb. 5. Zuchtratte, alt. ♀: Fibroadenom der hinteren linken Mamma.

Tafel XII.

- Abb. 6. Haushuhn ♀: Lymphosarkomatose des Darmes und der Mesenteriallymphdrüsen.
Abb. 7. Weiße Zuchtmaus ♀: Lymphosarkom des Mediastinums und der Lungen. (Lupenvergrößerung).

- Abb. 8. Weiße Zuchtmaus ♀: Dasselbe bei starker Vergrößerung.
 Abb. 9. Haushuhn: Sarkometastasen im Eierstock (pendelnd) und in den Lungen. Die größten Lungenknoten liegen zunächst dem Hilus. Makroskopisches Bild etwa $\frac{1}{2}$ natürlicher Größe.
 Abb. 10. Haushuhn: Rundzellensarkom des Eierstocks. (Schwache Vergrößerung.)
 Abb. 11. Haushuhn: Roussarkometastase in der Leber. (Schwache Vergrößerung.)
 Abb. 12. Huhn ♀: Gallengangskarzinom der Leber. (Mittlere Vergrößerung.)

Tafel XIII.

- Abb. 13. Huhn: Stark verdickter Plattenepithelüberzug des Kropfs mit Nematode im Durchschnitt. (Starke Vergrößerung). Das Epithel ist stark aufgeheilt über dem Parasiten.
 Abb. 14. Ratte: Fibigerversuch (Fütterung mit mit Spiropteralarven infizierten Kopenhagener Schaben): Die Nematoden (*Spiroptera neoplastica* Fibiger) liegen im Epithel. Unter einer Wurmlücke dringt das aufgeheilte Epithel durch die Muscularis mucosae in die Tiefe.
 Abb. 15. Huhn: Fußräude („Kalkbein“). Milben und Milbenlücken in den durch seröse Ausschwitzungen verklebten Hornmassen. Das Epithel in der Nähe der Milben aufgeheilt, zeigt deutliches Tiefenwachstum. (Schwache Vergr.)
 Abb. 16. *Cnemidocoptes mutans* ♀: Die Erregerin der Fußkrätze aus einem Fall von Mittelfußkankroid des Huhns.
 Abb. 17. Huhn: Einfaches „Kalkbein“ (Fußräude) rechts, junges Karzinom unter den Veränderungen der Fußräude links. In der mittleren Partie eine Milbe in den Hornschichten. (Lupenvergrößerung.)
 Abb. 18. Huhn: Kankroidkalkbein mit Spontanfraktur.
 Abb. 19. „ Röntgenaufnahme desselben. Knochenusur durch das Kankroid.
 Abb. 20. „ Mittelfußkankroid unter widerhornartigem Cornu cutaneum versteckt, daneben typisches Kalkbein (Schuppen verdickt und aufgerichtet).
 Abb. 21. Huhn: Spontanamputation eines Kankroidkalkbeins.

Tafel XIV.

- Abb. 22. Huhn: Probeexzision aus einem ganz jungen Mittelfußkankroid von einem Fall mit beidseitiger Tumorbildung. Die Zellpröpfe zeigen noch keine Verhornung. („Nichtverhorntes verhornendes Plattenepithelkarzinom“ im Stadium des „Basalzellenkrebses“.)
 Abb. 23. Huhn: Dasselbe Kankroid einen Monat später mit beginnender Hornperlenbildung. Gleiche Vergrößerung wie 22.
 Abb. 24. Huhn: Mittelfußkankroid mit ausgesprochener Hornbildung.
 Abb. 25. „ Noch nicht verhornte periphere Partie eines Brustkankroids in der Pektoralmuskulatur. Ähnlichkeit mit Sarkosporidienschläuchen.
 Abb. 26. Huhn: Kankroid im Mittelfußknochen.
 Abb. 27. „ Lungenmetastase eines Kalkbeinkankroids. Die Milben in den Lungenalveolen in einiger Entfernung vom Tumor sind harmlose Schmarotzer der Luftwege (Luftsackmilben), nicht etwa verschleppte Krätzmilben des Kalkbeins.

Tafel XV.

- Abb. 28. Hund: Zirkumanaldrüsenkarzinom. Uebersichtspräparat. Links noch organotyper Bau.
- Abb. 29. Hund: Dasselbe bei mittlerer Vergrößerung. Der organotype Bau verliert sich; links oben sarkomähnlich diffuses, unten infiltrierendes Wachstum der Basalzellen.
- Abb. 30. Hund: Dasselbe bei stärkerer Vergrößerung. Carcinoma sarcomatodes.
- Abb. 31. „ Dasselbe. Uebergang von typischem in atypischen Bau. Basalzellen in lebhafter Wucherung (Mitosen). Starke Vergrößerung.
- Abb. 32. Hund: Versuch heterologer Tumortransplantation von Prof. R. Werner: a) das überimpfte Oberkieferkarzinom des Menschen bei schwacher, c) bei starker Vergrößerung; b) Karzinom der Impfstelle beim Hund bei schwacher (wie a), und d) bei starker Vergrößerung (wie c).
- Abb. 33. Weiße Maus ♀: Adenokankroid der rechten hintersten Mamma.
- Abb. 34. „ „ ♀: Lungenmetastase desselben mit Hornperle.
- Abb. 35. „ „ ♀: Die Hornperle der Lungenmetastase bei starker Vergrößerung. Keratohyalintropfen.
- Abb. 36. Katze ♀: Partie aus dem in eine Lymphdrüse eingebrochenen rechtsseitigen Adenokankroid mit drüsigen, zum Teil fast zystischen Partien und mitten drin Plattenepithelbildung mit Keratohyalinkörnern und Hornperlen.

Tafel XVI.

- Abb. 37. Weiße Maus ♀: Haarfollikeltumor „Tumeur molluscoïde“ (Borrel) der Maus. Bei schwacher Vergrößerung. Bau sehr regelmäßig strahlig. Die Strahlen verzweigen sich gegen die dunkler gefärbte Peripherie. Aus demselben Tumor: Schnitte an der Peripherie quer zu den Strahlen. Durchbrechung einer Muskelschicht. Links Querschnitte der Strahlen mit zentralen konzentrisch geschichteten Hornmassen, daneben die peripheren Zellnester, die zum Teil deutliche Lumina erkennen lassen.
- Abb. 38. Weiße Maus ♀: Aus demselben Tumor: Schnitt in der Richtung der Strahlen. Man erkennt den Zusammenhang der peripheren Zellnester, die zum Teil Blindsäcke darstellen, mit den über Keratohyalinbildung verhornenden Strahlen. Mittlere Vergrößerung.
- Abb. 39. Weiße Maus ♀: Die Keratohyalin- und Hornbildung in einem „Strahl“ aus 38.
- Abb. 40. Weiße Maus ♀: Zwei Blindsäcke der Wucherungszone aus 48. Das Epithel besteht aus meist kubischen Basalzellen.

Literatur.

Der Raumersparnis wegen sehe ich mich gezwungen, im allgemeinen bloß die neuesten, in dem ausgezeichneten Werk von Wolff, Die Lehre von der Krebskrankheit. 3 Bde. Jena, Gustav Fischer, 1912, nicht genannten, größtenteils seither erschienenen Arbeiten anzuführen. Nur einige, von mir häufiger zitierte oder für unser Thema besonders wichtige Arbeiten älteren Datums sollen hiervon eine Ausnahme machen. Die Titel werden zum Teil abgekürzt, zum Teil nach dem uns interessierenden Inhalt abgeändert.

Apolant, Experimentelle Geschwulstforschung in Kolle-Wassermann, Handb. d. pathol. Mikroorg. Jena 1913. G. Fischer. — Apolant u. Bierbaum, Mäusekarzinomimpfung auf Kaninchen. Deutsche med. Wochenschr. 1914. — Askanazy, Experimentelle Teratome. Zentralbl. f. Pathol. 1918. Bd. 29. S. 49. — Bashford, Experimentelle Krebsforschung. Deutsche med. Wochenschr. 1913. — Beatti, Geschwülste bei Tieren. Zeitschr. f. Krebsf. 1916. Bd. 15. — Belogolowy, Amphibieneimplantation. Arch. f. Entw.-Mech. 1918. Bd. 43. — Beizke (Stilling), Uterustumoren beim Kaninchen. Virchow's Arch. 1913. Bd. 214. — Bell und Henrici, 2 Fälle von Adenosarkom der Niere bei Kaninchen. Amer. Ass. 1915. — Blumenthal und Hirschfeld, Pflanzengeschwülste. Zeitschr. f. Krebsf. 1917. Bd. 17. — Borrel, Problème du cancer. Bull. Inst. Pasteur. 1907. — Borrel und Haaland, Mäusegeschwülste. Soc. Biol. 1905. — Borst, Lehre von den Geschwülsten. 2 Bde. Wiesbaden 1902. Bergmann. — Borst, Geschwülste in Aschoff, Lehrb. d. pathol. Anat. 1919. — Bridré et Conseil, Rattensarkome. Bull. Assoc. franç. p. l'étude du cancer. 1909. — v. Brunn, Extremitätenkrebs. B. klin. Chir. 1903. Bd. 37. — Bürger, Roussarkom. Zeitschr. f. Krebsf. 1914. Bd. 14. — Chaladow, Mammafibroadenome bei Ratten. Virchow's Arch. 1912. Bd. 209. — Craster, Mischtumor beim Fasan. Proc. Path. Soc. New York, N. S. 1913. Bd. 13. — Czerny, Vortrag. Naturw. Vortr. u. Schrift. Heft 10. Leipzig 1913. B. G. Teubner. — Day, Embryonale Nierenadenosarkome bei Schweinen. 25. Annual Rep. Bur. of animal industry. 1907. S. 247. — Deton, Histogenese der Mäusetumoren. Zeitschr. f. Krebsf. Bd. 8. — Deelman, Karzinometastasen in Lungen und Milz. (Holländisch.) Veröff. d. Nederl. Kankerinst. Amsterdam 1918. — van Dorssen, Genese der Schimmeldadenome. Inaug.-Diss. Bern 1903. — v. Dungern und Werner, Das Wesen der bösartigen Geschwülste. Leipzig 1907. Akad. Verl.-Ges. — v. Dungern und Coca, Hasensarkomüberimpfung auf Kaninchen. Z. f. Immun.-Forsch. 1909. Bd. 2. — v. Dungern, Maligne Geschwülste in Friedberger-Pfeiffer, Mikrobiologie. Bd. 2. Jena 1919. G. Fischer. — Ehrlich und Apolant, Sarkomentwicklung bei Karzinomtransplantation. Zentralbl. f. Pathol. 1906. — Eber und Kriegbaum, Eierstocks- und Eileitergeschwülste beim Haushuhn. Zeitschr. f. Krebsf. 1916. Bd. 15. — Endler, Einfluß des Impf-orts auf Tiergeschwulstwachstum. Ebenda. 1915. Bd. 15. — Erdheim, Mäusegeschwülste. Ebenda. 1906. Bd. 4. — Ernst, Die Pathologie der Zelle. Krehl u. Marchand, Handb. d. allgem. Pathol. 1915. Bd. 3. Abt. 1. — Derselbe, Knochenresorption durch Geschwulstmetastasen. Pathol. Ges. Bd. 4. — Ewald, Halssarkom einer Katze. Zeitschr. f. Krebsf. 1917. Bd. 16. — Fibiger, Joh., Spiroterakarzinom der Ratte. Ebenda. 1913. Bd. 13 u. 1914. Bd. 14. — Der-

selbe, Disposition der Ratten und Mäuse für die Wirkungen der Spiroptera neoplastica. Zentralbl. f. Pathol. 1916. Bd. 27. — Derselbe, Spiropterakarzinom der Ratte und der Maus. Zeitschr. f. Krebsf. 1919. Bd. 17. — Fiebiger, Jos., Tierische Parasiten der Haus- und Nutztiere. Wien 1912. Braumüller. — Fischer, B., Experimentelle atypische Epithelwucherung. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 42. — Folger, Geschwülste bei Tieren. L.-O. Ergebn. 1917. Jahrg. 18. Abt. II. (Lit.) — Fox, Geschwülste bei gefangenen Tieren. Journ. of Pathol. and Bact. 1912. — Fujinami und Inamoto, Transplantable Hühnergeschwulst. Zeitschr. f. Krebsf. 1914. Bd. 14. — Funk, Mäusechondrom auf Ratten überimpft. Journ. of exper. Med. 1915. — Gaylord und Marsh, Salmonidenkrebs. Carcinoma of the thyroid in the salmonid fishes. Publ. from State Inst. for the Study of Malignant Disease. Buffalo 1914. April 22. — Görig, Karzinom bei jungen Tieren. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1901. S. 129. — Goldmann, Biologie bösartiger Neubildungen. Beitr. z. klin. Chir. 1911. Bd. 72. — Haaland, Mäusegeschwülste. Ann. Inst. Past. 1905. — Derselbe, Cancer res. fund. 4. scientif. Rep. London 1911. — Handschuch, Nierensarkom einer Kuh. Wochenschr. f. Tierheilk. 1898. — v. Hanseman, Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893. Hirschwald. — Derselbe, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902. Hirschwald. — Derselbe, Deszendenz und Pathologie. Berlin 1909. Hirschwald. — Derselbe, Geschwülste in den Tropen. Zeitschr. f. Krebsf. 1914. Bd. 14. — Derselbe, Mäusetumoren. Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 2. — Derselbe, Kritische Betrachtungen zur Geschwulstlehre. Zeitschr. f. Krebsf. 1905. Bd. 3. — Henke, Mäusekarzinome. Münch. med. Wochenschr. 1912. — Derselbe, Mäusekarzinomendemie. Zeitschr. f. Krebsf. 1913. Bd. 13. — Derselbe, Malignität der Mäusekarzinome. Arb. a. d. pathol. Inst. Tübingen. 1914. — Herxheimer und Reinke, Krebs. L.-O. Erg. 1913. Jahrg. 16. Abt. 2. — Herxheimer, Heterologe Kankroide. Ziegler's Beitr. 1907. Bd. 41. — Derselbe, Metaplasie. Kap. Gewebsmißbildungen in Schwalbe's Morphologie der Mißbildungen. 3. Teil. 10. Lief. Anhang. 2. Kap. 1913. — Hewlett, Hornkrebs der Kuh. Journ. of comp. path. 1905. Bd. 18. — Himpel, Karzinom beim Pferde. Mitt. bad. Tierärzte. 1906. Bd. 6. — Hirschfeld, Blutveränderungen bei Tumormäusen und -ratten. Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 2. — Derselbe, Zystizerkussarkom einer Ratte. Zeitschr. f. Krebsf. 1917. Bd. 17. — Hutyrá-Marek, Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 2 Bde. Jena 1910. G. Fischer. — Itami, Vormagenkarzinom der Maus. Proc. New York pathol. Soc. 1916. — Jaeger, Ursachenkomplex der organotypen Tumorengese. Zeitschr. f. Krebsf. 1910. Bd. 9. — Jaffé, Maligne Entartung epithelialer Geschwülste beim Hund. Frankf. Zeitg. 1918. Bd. 21. — Jensen, Uebertragbare Rattensarkome. Zeitschr. f. Krebsf. 1909. Bd. 7. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen. Zentralbl. f. Bakt. 1903. — Derselbe, Pflanzenkrebs. (Dänisch.) Landbohøjskolens Aarskr. 1918. — Jobling, Mäusespontantumoren („Molluscoidaltumor“ einer braunen Maus). Rockefeller Inst. for med. Res. 1911. Bd. 12. — Joest und Ernesti, Vögelgeschwülste. (Kasuistik und Literatur.) Zeitschr. f. Krebsf. 1915. Bd. 15. — Joest, Uterusmyome eines Elefanten. Dresd. Hochschulber. 1912. S. 154. — Jones, Transplantables

Mammakarzinom des Meerschweinchens. Journ. of exp. med. 1916. Bd. 23. — Jost und Koch, Krankheiten junger Tiere. Wiesbaden 1914. Bergmann. — Kitt, Pathologische Anatomie der Haustiere. 2 Bde. Stuttgart 1911. Enke. — Kleinkuhnen, Sarkome bei Meerschweinchen. Inaug.-Diss. Hannover 1916. — Klett und Holthof, Unsere Haustiere. Stuttgart. Deutsche Verlagsanst. — Klinger und Fourman, Krebs epidemie unter Mäusen. Zeitschr. f. Krebsf. 1917. Bd. 16. — Königsfeld und Prausnitz, Filterbarkeit (?) transplantabler Mäusekarzinome. Zentralbl. f. Bakt. 1914. Bd. 74. — Kon, Yutaka, Adenom- und Papillombildungen bei mit Lanolin gefütterten Kaninchen. Gann, 1918. (Jap. Zeitschr. f. Krebsf.) — Kopsch, Die Entstehung von Granulationsgeschwülsten . . . durch die Larve von *Rhabditis pellio*. Leipzig 1919. Thieme. — Korschelt, Lebensdauer der Tiere. Ziegler's Beitr. 1917. Bd. 63. — Krontowski, Pathologie der Geschwülste (Axolotlmelanom). Kiew 1916. — Küster, Riesenlipom in der Bauchhöhle eines Pferdes. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1910. S. 232. — Küster, E., Die Gallen der Pflanzen. Leipzig 1919. Hirzel. — Lauterborn, Sekretionsstörung des Geschlechtsapparates und Geschwulstbildung. Zeitschr. f. Krebsf. 1915. Bd. 15. — Lewin, C., Die bösartigen Geschwülste. Klinkhardt's Bibliothek med. Monographien. 1909. Bd. 7. — Derselbe, Entstehung histologisch neuartiger Geschwülste. Zeitschr. f. Krebsf. 1912. Bd. 11. — Lippmann, Carzinoma sarcomatodes mit gemischten und reinen Sarkommetastasen. Ebenda. 1905. Bd. 3. — Little und Tyzzer, Vormagenkarzinom einer Maus. Journ. of med. res. 1916. — Loeb, Leo, Ueber den Krebs der Tiere. Arch. f. klin. Chir. 1903. Bd. 70. — Derselbe, Sarkomentwicklung bei drüsenartigem Mäusetumor. Berl. klin. Wochenschr. 1906. — Derselbe, Kontaktkombinationstumor einer weißen Maus. Zentralbl. f. Path. 1911. Bd. 22. — Löwenstein, Trichosomawucherungen der Rattenblase. Beitr. z. klin. Chir. 1910. Bd. 49. — Derselbe, *Trichodes crassicauda specifica* und Tumoriologie. Ebenda. 1911. Bd. 76. — Derselbe, Rattengeschwülste durch Nematoden hervorgerufen. Berl. klin. Wochenschr. 1913. No. 16. — Lubarsch, Pathologische Anatomie und Krebsforschung. Wiesbaden 1902. Bergmann. — Derselbe, Destruierendes Wachstum und Geschwulstbösartigkeit. Zeitschr. f. Krebsf. 1907. Bd. 5. — Derselbe, Geschwulstreferat und Schlußwort. Path. Gesellsch. 12. Tagung. 1908. — Derselbe, Grenzen der pathologischen Anatomie und Histologie. Jahreskurse f. ärztl. Fortb. 1913. H. 1. — Derselbe, Präkarzinomatöse Zustände. Ebenda. 1914. H. 1. — Derselbe, Adenofibrome der Rattenmammas. Anmerk. in Folger. 1917. S. 411. (1. c.) — Magnusson, Herzgeschwülste bei Haustieren. Zeitschr. f. Krebsf. 1915. Bd. 15. — Marchand, Geschwulstbildung und parasitäre Aetiologie. Deutsche med. Wochenschr. 1902. — Marie und Aubertin, Uteruskrebs eines 9jähr. Kaninchens. Assoc. franç. p. l'étude du cancer. 1911. No. 8. — Marie, Clunet und Raulot Lapointe, Experimentelles Radiumsarkom bei einer weißen Ratte. Ebenda. 1912. T. V. — Marsh und Wülker, Nematoden und Milben in Spontanmurmäusen. Zeitschr. f. Krebsf. 1917. Bd. 16. — Michaelis, Ueber den Krebs der Mäuse. Ebenda. 1906. Bd. 4. — Mulvey, Melanose einer alten schwarzen Katze. The veter. record. 1906. — Murrey, Zoologische Verbreitung des Krebses. 3. Scientif. rep. of the

imp. cancer res. fund. 1908. p. 41. — Derselbe, Erblichkeit des Mäusekrebses (2 Fälle von Vormagenkarzinom.) 17. internat. Kongreß f. Med. London 1913. — Neumann, Parasites des oiseaux domestiques. Paris 1909. Asselin et Houzeau. — Nicholson, Transplantables Nierenkarzinom einer weißen Ratte. Journ. of path. and bact. 1912/13. — Nürnberger, Embryonale Drüsengeschwulst der Kaninchenniere. Ziegler's Beitr. 1912. Bd. 52. — Orth, Heilungsvorgänge an Epitheliomen. Zeitschr. f. Krebsf. 1904. Bd. 1. — Derselbe, Die Krebsgeschwulst des Menschen. Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. 1909. — Derselbe, Präkanzeröse Krankheiten und künstliche Krebse. Zeitschr. f. Krebsf. 1911. Bd. 10. — Pentimalli, Amphibiengeschwülste. Ebendas. 1914. Bd. 12. — Derselbe, Die Geschwülste bei Hühnern. Ebendas. 1915. Bd. 15. — Petit, Bösartige Geschwülste bei Haustieren. II. Confér. internat. p. l'étude du cancer. Paris 1910. — Derselbe, Melanose osseuse. Ass. franç. p. l'étude du cancer. 1914. — Derselbe, Melanose der Parotis beim Pferde. Ebenda. — Derselbe, Mammamelanose. Ebenda. — Petit, Douville und Germain, Generalisiertes Melanosarkom eines (schwarzen) Hundes. Ass. franç. p. l'étude du cancer. 1912. — Pick und Poll, Neubildungen bei Kalblütern. Berl. klin. Wochenschr. 1903. — Plehn, Geschwülste bei Kaltblütern. Zeitschr. f. Krebsf. 1906. Bd. 4. — de Quervain, Ueber die Stellung der Geschwülste unter den Naturerscheinungen. Leipzig 1913. Vogel. — Raeschke, Hornkrebs bei Mäusen. Inaug.-Diss. Berlin 1911. — Reuter, Acari und Geschwulstetiologie. Zentralbl. f. Bakt. 1910. Bd. 56. Beiheft. — Ribbert, Fibromtransplantation beim Hunde. Zentralbl. f. Path. 1910. Bd. 21. — Derselbe, Das Karzinom des Menschen. Bonn 1911. Cohen. — Derselbe, Geschwulstlehre. Bonn 1914. Cohen. — Derselbe, Heilungsvorgänge im Karzinom. Deutsche med. Wochenschr. 1916. — Risel, Chorionepitheliom und Spontanheilung. 1907. L.-O. Ergebn. 1907. — Da Rocha Lima, Zur Demonstration über Chlamydozoen. Path. Ges. 16. Tagung. 1913. — Rous, Ein übertragbares Hühnersarkom. Journ. of exp. med. 1910. Vol. 12. — Derselbe, Hühnersarkom durch ein von den Tumorzellen isolierbares Agens. Ebenda. 1911. Vol. 13. — Derselbe, Uebertragbares Spindelzellensarkom des Huhnes. Mitt. d. Rockefeller-Institutes for med. res. 1911. Vol. 12. — Rous, Murphy, Tytler, Uebertragbares Osteochondrosarkom des Huhnes. Journ. amer. med. assoc. 1912. — Rous und Murphy, Beobachtungen an einem Hühnersarkom und seiner filtrierbaren Ursache. Berl. klin. Wochenschr. 1913. — Rous und Lange, Ein drittes durch ein filtrierbares Agens übertragbares Hühnersarkom (angiomatöses Spindelzellensarkom). Journ. of exper. med. 1913. Bd. 18. — Rous, Verschiedene Widerstandsfähigkeit des ätiologischen Agens und der Zellen der Hühnersarkome (bei ultravioletter Strahlenbehandlung). Ebenda. — Rous und Murphy, Drei durch filtrierbare Erreger verursachte Hühnerggeschwülste. Ebenda. 1914. — Saul, Acari und Geschwulstetiologie. Zentralbl. f. Bakt. 1911 u. 1912. — Derselbe, Helminthen, Acari und Geschwulstetiologie. Ebenda. 1913. — Derselbe, Zur Aetiologie der Tumoren. Münch. med. Wochenschr. 1916. S. 1803. — Schiedat, Untergang maligner Geschwulstmetastasen in Lunge, Leber, Lymphdrüsen. Inaug.-Diss. Königsberg 1908. — Schlegel, Generalisiertes malignes Hyper-

nephrom. Zeitschr. f. Tiermed. 1908. Bd. 12. — Schmey, Neubildungen bei Fischen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1911. Bd. 18. — Schmidt, M. B., Verbreitungswege der Karzinome. Jena 1903. G. Fischer. — Schultze, W. H., Transplantables Kaninchensarkom. Path. Ges. 1913. 16. Tagung. — Schulze, A., Zottenkrebs der Harnblase beim Schwein. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1911. Bd. 27. — Secher, Geschwülste bei Tieren. Zeitschr. f. Krebsf. 1917. Bd. 16. — Derselbe, Karzinomentwicklung der Rattenzunge nach Haferfütterung. Ebenda. Bd. 17. — Slye, Die Heredität der Spontangeschwülste der Maus. Amer. Ass. for Cancer Res. Tagung in Toronto. 1914. — Slye, Holmes and Wells, Die Erblichkeit der Mäusegeschwülste. (160 primäre Lungentumoren.) Journ. of med. Res. 1914. Bd. 30. — Dieselben, Primäre Spontanumoren der Leber bei Mäusen. Amer. Ass. for Cancer Res. Tagung in St. Louis. 1915. — Stahr, Umwandlung von Mäusekarzinom in Sarkom. Zentralbl. f. Pathol. 1910. — Sternberg, Adenomähnliche Bildungen der Lunge. Verhandl. d. Patholog. Gesellsch. 1903. — Derselbe, Metastasierendes Adenokarzinom der Mamma beim Meerschweinchen. Ebenda. 1913. 16. Tg. — Stent, Sarkom des Ovariums und der Niere. The veter. journ. 1911. Bd. 67. — Sticker, Ueber den Krebs der Tiere. (Statistisch.) Arch. f. klin. Chir. 1902. Bd. 65. — Derselbe, Transplantables Lymphosarkom des Hundes. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1904. Bd. 1. — Derselbe, Transplantables Rundzellensarkom des Hundes. Ebenda. 1906. Bd. 4. — Derselbe, Experimentelle Karzinomerzeugung beim Hunde. Arch. f. klin. Chir. 1909. Bd. 90. — Stilling, Cancer expérimental. Schweizer Rundsch. f. Med. 1910. — Teutschlaender, Teilweise Spontanheilung in einem Hypophysengangsadamantinom. Virchow's Arch. 1914. Bd. 218. — Derselbe, Heterologe Bildungen. Verhandl. d. Pathol. Gesellsch. 17. Tg. 1914. — Derselbe, Ueber die Rattenkrätze und deren angebliche Bedeutung für die Krebsforschung. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1917. Bd. 16. — Derselbe, Regelmäßige Kombination des Epithelioma contagiosum mit echtem Sarkom in multiplen Hautknoten einer Taube. Ebenda. — Derselbe, Epithelmetaplasie in der Lunge. Zentralbl. f. Pathol. Dezember 1919. — Derselbe, Bericht an der 7. Sitzung des Verwaltungsrates des Instituts für Krebsforschung. — Derselbe, Mucormykose des Magens. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1916. Bd. 29. — Derselbe in Fränkel und Klein, Die chemische Aetiologie des Karzinoms nach Nowell. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1915. Bd. 15. — Tilling, Röntgenkrebs. Inaug.-Dissert. Heidelberg 1915. — Tsunoda, Demodex folliculorum und Mammakrebs. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1910. Bd. 8. — Tsutsui, Karzinomerzeugung an der Rückenhaut weißer Mäuse durch Teerpinselung. Gann. 1918. — Tytler, Ein neues transplantables Osteochondrosarkom. Journ. of exper. Med. 1913. Bd. 17. — Versé, Das Problem der Geschwulst malignität. Jena 1914. Fischer. — Virchow, Die krankhaften Geschwülste. 1864/65. Bd. 2. — v. Wasielewski, Tiergeschwülste in der Umgebung des Menschen. Zentralbl. f. Bakteriologie. 1912. Ref. Bd. 54. Beiheft. — Derselbe, Geschwulstbildungen im Geflügelmagen bei Dispharagusinfektion. Travaux de la 3. conf. internation. par l'étude du cancer. 1913. — v. Wasielewski u. Wülker, Ueber dasselbe. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1917. Bd. 16. — Wegelin, Die experimentelle Kropfforschung. Mitteil. d. Naturforsch. Gesellsch.

Bern 1917. — Wenger, Ueber die Entstehung des Krebses. Schweizer Arch. f. Tierheilk. 1918. Bd. 60. — Werner, Badische Krebsstatistik. Tübingen 1910. Laupp. — Derselbe, Alter, Beruf, Familie und Wohnung in bezug auf die Krebshäufigkeit in Baden. 1910. Tübingen, Laupp. — Derselbe, Bösartige Geschwülste. Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. — Wernicke, Bösartige Geschwülste bei Hühnern. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1911. Bd. 10. — Wolff, Bruno, Blastom eines Aals. Virchow's Arch. 1912. Bd. 210. — Yamagiwa u. Ischikawa, Pathogenese der Epithelgeschwülste. (Hervorrufung von Karzinomen am Kaninchenohr durch Teerpinselung.) Mitteil. d. med. Fakultät d. kaiserl. Univers. Tokio. 1918.
