

II.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen.
(Vorstand: Prof. Dr. J. Fibiger.)

Untersuchungen über die Wirkung der Haferverfütterung auf die Zunge von Ratten (Ulzerationsbildung, Karzinomentwicklung).¹⁾

Von

Privatdozent Dr. med. K. Secher.

(Hierzu Tafeln VII—IX.)

Im Jahre 1903 veröffentlichte H. Stahr im „Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat.“ Bd. XIV in einer ganz kurzen Mitteilung das Ergebnis einer Reihe von Untersuchungen über die Wirkung der Haferverfütterung auf die Zunge von Ratten. Durch die Fütterung war „eine geschwulstähnliche Reaktion“, eine fibroepitheliale Geschwulst („Epithelioma papillare“) entstanden; von einer tatsächlich bösartigen Geschwulst (einem malignen Epitheliom) war jedoch nicht die Rede. Die Veränderungen entstanden an einer einzelnen wohlcharakterisierten Stelle, nämlich der unpaarigen Papille der Zungenbasis. Wenn die ganz kurze Mitteilung auch in der Literatur zitiert wurde, hat sie augenscheinlich doch nicht ein so großes Interesse angeregt, daß Kontrollversuche angestellt worden sind, was zweifelsohne von der äußerst bescheidenen und wenig erschöpfenden Darstellung der Stahr'schen Veröffentlichung herrührt.

Erst zu Ende des Jahres 1915²⁾ teilte Stahr in einem größeren Aufsatz sein ganzes Material mit, und es zeigte sich nun teils, daß seine Untersuchungen umfassend (Zungen von 126 Ratten) waren, und teils, daß es ihm gelungen ist, durch die Haferverfütterung bedeutende Veränderungen hervorzurufen.

Während in der Literatur nichts von einer Wiederholung der Versuche vorliegt, kann Stahr doch mitteilen, daß eine solche stattgefunden hat, indem er in seiner großen Abhandlung von 1915 einen Brief von Professor

1) Mitgeteilt in der Sitzung der medizinischen Gesellschaft zu Kopenhagen 16. April 1918.

2) Ziegler's Beiträge. 1915.

Fibiger (Kopenhagen) veröffentlicht, aus dem hervorgeht, daß dieser die Versuche wiederholt hat, und zwar ohne eine Geschwulstbildung hervorrufen zu können. „Ich (Fibiger) habe nur bei den gefütterten Tieren Entzündungen, Ulzerationen und Nekrosen mit mäßigem Epithelwachstum erreichen können, teils an der Zunge, teils an der Mundschleimhaut lokalisiert, gleich wie ich öfters Lockerung der Zähne mit Periostitis durch Einkeilung der Haferhaare gesehen habe“

Diese kurze Mitteilung hat Stahr, ohne sie durch weitere Vorfragen bei Fibiger zu ergänzen, zu weitgehenden Schlußfolgerungen benutzt, u. a. in betreff einer mutmaßlichen Verschiedenheit der Empfänglichkeit der Ratten gegenüber der Haferwirkung. So schreibt er in seinem Aufsatz von 1915 (S. 187 und 202), daß er hervorheben will, daß er selbst entwickelte Tumoren „von recht ansehnlicher Größe“ gefunden hat, und daß es sich nicht nur um Epithelverdickungen handelt, während es Fibiger nirgends im Magendarmkanal gelungen ist, „eine bemerkenswerte Reaktion“ hervorzurufen, was um so bedeutungsvoller ist, als Stahr davon ausgehen zu können meint, daß Fibiger's Versuche eine hinreichend lange Zeit hindurch durchgeführt worden sind.

In einer Antwort an Stahr wegen dessen Besprechung teils von Fibiger's Haferversuchen, teils von den Untersuchungen über *Spiroptera neoplastica*, teilt Fibiger nun mit¹⁾, daß seine Versuche höchstens 2 bis 2½ Monate lang durchgeführt worden sind; und es ist leicht erklärlich, daß die Dauer der Fütterung keine längere war, denn diese Versuche wurden bereits 1908 abgeschlossen, etwa 7 Jahre bevor Stahr überhaupt Einzelheiten von seinen Versuchen mitgeteilt hat. Vergleicht man aber Fibiger's und Stahr's Versuche, so zeigt es sich, daß Stahr in der Regel erst nach 3—4 Monaten geringere Tumorbildungen hervorrufen kann, ja bisweilen ist eine bedeutend längere Periode erforderlich. Die von Fibiger vorgefundenen Veränderungen entsprechen den auch von Stahr beschriebenen Anfangsstadien. Die Schlußfolgerungen, die Stahr aus Fibiger's Untersuchungen zieht, sind somit nicht berechtigt.

Wie die Stahr'schen Versuche nun vorliegen, verdienen sie ein großes Interesse und fordern in hohem Grade zu Wiederholungen und Kontrollversuchen auf, nicht zum mindesten weil Stahr zwischen seinen Versuchen und den hier mit *Spiroptera neoplastica* angestellten Versuchen Vergleiche macht; dazu kommt aber noch, daß Stahr, wie erwähnt, sich auf Grund der Versuche auf eine Erörterung der Frage über Veranlagung zu Geschwülsten einläßt, ohne daß sein Material jedoch vollkommen dazu geeignet ist, zur Lösung dieser Frage beitragen zu können.

1) Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1916. Bd. 27.

Stahr hat also die Beobachtung gemacht, daß er durch eine durchgeführte Haferverfütterung an Ratten Veränderungen an der Zungenbasis hervorrufen kann, und er stellt sich auf den Standpunkt, „daß wir es bei unseren Rattenzungengeschwülsten zum mindesten mit dem Anlauf zu einer epithelialen Neubildung, zu einem wahren Blastom zu tun haben“.

In seiner Antwort an Stahr hat Fibiger mitgeteilt, daß Versuche über Haferverfütterung in dem Kopenhagener Institut wieder aufgenommen werden, und im Folgenden soll nun das Ergebnis einer Reihe dieser Versuche, deren Ausführung mir übertragen wurde, mitgeteilt werden.

Daß durch Haferverfütterung Veränderungen an der Zunge hervorgerufen werden können, beruht auf folgendem Verhältnis: Die Samenschale der Haferkörner ist mit einer Schicht von ganz feinen, steifen Haaren bekleidet, die der Schale ganz dicht anliegen und alle in derselben Richtung verlaufen, weshalb sich auch am einen Ende des Korns ein dichter Büschel findet (s. Fig. 1). Diese Haare können sich in die Zunge hineinbohren, woraus sich erklärt, daß überhaupt durch diese Fütterung Veränderungen an der Zunge hervorgerufen werden können. Die Tiere suchen wahrscheinlich die Haare tunlichst zu vermeiden, indem man in dem Abfall des Futters Massen von abgebissenen Stummeln desjenigen Endes des Korns findet, an dem der erwähnte Büschel sitzt. Versucht man Mäuse mit Hafer zu füttern, wird es sich zeigen, daß diese Tiere die haarbekleidete Schale überhaupt nicht fressen; sie wird in ganz ausgehöhltem Zustande im Abfall wiedergefunden.

Daß sich auch weit weichere Gegenstände als Haferhaare in die Schleimhaut des Mundes, des Magens usw. hineinbohren können, ist von Fibiger, Stahr u. a. beobachtet worden.

Werden die Ratten nun ausschließlich mit Hafer gefüttert, bekommen sie eine außerordentlich große Menge von Haaren in den Mund, und das Eindringen der Haare wird die Möglichkeit einer starken Reizung ergeben. Man sieht denn auch eine bedeutende Menge von Haaren sich allmählich festsetzen, so an den Zähnen entlang, die von dichten Bürsten von Haaren umgeben werden können, und es kann sich, wie bei Fibiger's und Stahr's Versuchen beobachtet wurde, um die Zähne eine Periostitis entwickeln, so daß diese sich sogar ganz lockern können. Ferner können die Haare sich im Sulcus alveololingualis festsetzen. Figur 6 zeigt uns eine solche Zunge, an deren beiden Seiten sich sehr bedeutende Haarbürsten finden. Stahr hat aber mit Recht hervorgehoben, daß die Haare sich zuvörderst an der Papilla vallata festsetzen, die sich an der Mittellinie der Zungenbasis findet. In der bedeutenden Furche um die Papille herum bleiben die Haferhaare sehr leicht sitzen, und man sieht sie als kleine Büschel hervorragen. Außerdem können die Haare sich auch am Zungenrand an den Papillae foliatae festsetzen, und es können sich hier Haarbüschel bilden, um die

sich, wie wir später sehen werden, eine Ulzeration entwickeln kann, so daß sich mehrere „Krater“ bilden, von denen aus die Veränderungen fortschreiten. Stahr bildet einen Fall ab, in dem die Veränderungen augenscheinlich in hohem Grade von der Seite der Zunge ausgegangen sind, und in meinem eigenen Material kommen verschiedene solche Fälle vor.

Da der sonderbare Fall vorliegt, daß Stahr selbst späterhin seine Versuche nicht mit Erfolg hat durchführen können, war ich beim Planen der unten zu besprechenden Versuche darauf aufmerksam; ob die verschiedenen Hafersorten in betreff der Behaarung hervortretende Unterschiede darböten. Durch den Weltkrieg war die Beschaffung von deutschem Hafer unmöglich gemacht; der Direktor der dänischen staatlichen Samenkontrollanstalt, Herr Dorph-Petersen, war aber so liebenswürdig, für mich Untersuchungen über die Behaarung der gewöhnlichsten dänischen und ein paar der gewöhnlichsten schwedischen Hafersorten anstellen zu lassen; außerdem wurde der nackte chinesische Hafer untersucht. Alle Arten boten so ziemlich die gleiche Behaarung dar.

Es ist eine notwendige Bedingung für das Aufkommen der Reizung, daß die Haferhaare sich an der Zunge festsetzen. Wie bereits oben erwähnt, findet das Auffangen der Haferhaare zuvörderst an der unpaarigen Papilla vallata statt, und hier findet man denn auch, wie wir sehen werden, zu meist die Veränderungen.

Die erwähnte Papille findet sich an der Mittellinie. Sie ist, wie Stahr es schildert, von einem hufeisenförmigen Wall umgeben, der nach hinten zu offen ist, und in der umgebenden Furche finden sich zahlreiche Geschmacksknospen. Am Grunde der Drüsen münden große albuminöse und seröse Drüsen. Das Plattenepithel der Zunge deckt sowohl die Papille selbst als den Grund der Furche. Diese Papille findet sich nach Stahr's Untersuchungen auch bei einer Reihe von anderen Tieren, wie Mäusen, Hamstern u. a. m. Ich war auf die Möglichkeit aufmerksam, ob die Papille bei den verschiedenen Rattenarten verschieden gebaut ist, und ob die Haferhaare somit bei einer Rattenart leichter festgehalten werden und Veränderungen an der Papille hervorrufen können als bei einer anderen Art; vergleichende makro- und mikroskopische Untersuchungen (Serienschnitte) der Papillen der benutzten Rattenarten haben jedoch keine Verschiedenheit ergeben.

Die von den Haferhaaren an der Zunge hervorgerufenen Veränderungen teilt Stahr in 5 Stadien ein.

1. Die Papilla vallata ist noch deutlich, nur in der Furche finden sich Haare. Bei weiterem Vorschreiten ist die Form des „Hufeisens“ etwas verwischt und die nach hinten zu liegende Partie in die Veränderungen mit hineingezogen.

2. Erster Anfang eines wirklichen Tumors, der wie ein fester Knoten hervorragt und dessen Form noch deutlich an ein Hufeisen erinnert.

3. Die Papillenform getilgt. Sehr zirkumskripte Knoten oder sehr flache Ausbreitungen mit großem oder geringem Haarbesatz.

4. Große bucklige, oft kissenähnliche Tumoren, die mitunter die ganze Breite der Zungenbasis einnehmen. Die Geschwulst wächst an der Peripherie durch Töchtergeschwülste, zerfällt zentral.

5. Weitere Entwicklung des 4. Stadiums; deutliche Kraterform.

Stahr bemerkt, daß er selbstverständlich die verschiedenen Stadien nicht scharf voneinander trennen kann; er legt vielmehr großes Gewicht darauf, daß man die Entwicklung der Veränderungen im Zusammenhang betrachtet, indem er selbst darauf aufmerksam war, daß man, wenn man nur die letzten Stadien betrachtet, genötigt sein wird, die hervorgerufenen Veränderungen allein als Schleimhauthypertrophien und atypische Proliferationen zu betrachten, die am Rande von Ulzerationen auftreten; betrachtet man aber auch die früheren Stadien, sieht man nach Stahr ein, daß es sich um solide Geschwülste handelt, die an der Peripherie vorschreiten, zentral aber zerfallen.

Ich teile unten das Ergebnis der von mir angestellten Haferverfütterungsversuche mit und stelle hier sogleich einen Vergleich an zwischen den durch Stahr's und durch meine Versuche hervorgerufenen makroskopischen Veränderungen.

Es gelang mir, durch die Haferverfütterung Veränderungen an einer Reihe von Rattenzungen hervorzurufen, und diese Veränderungen erreichen eine ebenso bedeutende Größe wie die durch Stahr's Versuche hervorgerufenen, was sich durch einen Vergleich der Figuren in Stahr's und meiner Abhandlung ergibt.

Ich habe ganz dieselben Entwicklungsstadien vorgefunden wie Stahr und kann hier seine Beschreibung bestätigen.

Es sind also in der Regel von der Papilla vallata ausgehende Veränderungen vorgefunden worden, in einzelnen Fällen augenscheinlich auch mit selbständigen, von den Papillae foliatae oder vielleicht anderen Stellen an der Zungenbasis ausgehenden Veränderungen kompliziert. In den leichtesten Fällen ragt die Papille mit ihren nächsten Umgebungen weiter vor als sonst und finden sich in der umgebenden Furche mehr oder weniger Haferhaare. Die Veränderungen schreiten ganz gleichmäßig vor, die normalen Konturen werden verwischt, es stellen sich bedeutende, sehr unregelmäßige Prominenzen um die großen Ansammlungen von Haferhaaren ein, und die Veränderungen können allmählich große Partien der Zungenbasis einnehmen.

Die Veränderungen gehen stets von der Stelle aus, an der sich die Haferhaare festgesetzt haben, es sei nun die Papilla circumvallata oder

sonstige Stellen. Bei den größeren Veränderungen findet man zuäüßerst die erwähnten schweren, wallartigen Ränder, aber innerhalb derselben die Haferhaare, und in den weiter vorgeschrittenen Fällen findet man in den zentralen Partien der Veränderungen ganze Teppiche von senkrecht zur Zungenoberfläche stehenden Haferhaaren. Dagegen sieht man nie die Veränderungen sich unabhängig vom Vorkommen der Haferhaare über die Zungenoberfläche ausbreiten. Entfernt man die Haferhaare, so zeigt es sich, daß sie sich in die Zungenoberfläche fest hineingebohrt haben, und es wird eine nekrotische Wundfläche sichtbar. An den Rändern der Veränderungen schließen die Haare sich dicht an die wallartigen Prominenzen an, die sich nach einer Entfernung der Haare über die Ulzerationen hineinneigen. Außer den Veränderungen an der Zungenbasis wurden, wie bei Fibiger's und Stahr's Versuchen, Anhäufungen von Haferhaaren zwischen den Zähnen und der Gingiva gefunden. Die Zähne sind oft ganz lose. Außerdem wurden in einzelnen Fällen Ulzerationen mit Haferhaaren an der Seite der Zunge auf der Höhe der Zähne vorgefunden; sie erstreckten sich in den Sulcus zwischen Gingiva und Zunge hinab. An Fig. 3 sieht man ebensolche Ulzerationen an beiden Seiten. Die Ulzeration an der linken Seite hat eine bedeutende Größe erreicht.

Die Beschreibung der mikroskopischen Veränderungen ergibt, daß auch die von mir vorgefundenen histologischen Veränderungen durchaus den durch Stahr's Versuche hervorgerufenen entsprechen.

In allen meinen Versuchen wurden, wo Veränderungen der Zunge vorlagen, die veränderten Partien in Serien aufgeschnitten. In Fällen, wo die Zunge keine makroskopischen Veränderungen darbot, wurde die Partie um die Papille in Serienschnitten untersucht.

Der erste Anfang der Affektion ist, wie von Stahr beschrieben, eine kleine Nekrose und ein Zelleninfiltrat an der Stelle, wo die Haferhaare sich festsetzen, meist am Grunde der Furche um die Papille. Das angrenzende Epithel unterliegt sodann bedeutenden Veränderungen. Während es normaliter dieselbe Dicke hat wie das übrige Zungenepithel, fängt es nun an, an Dicke zuzunehmen, es unterliegt einer bedeutenden Hyperplasie, und gleichzeitig verschwinden die zahlreichen Geschmacksknospen. Ferner hat sich die ursprünglich schmale, tiefe Grube erweitert, entfaltet.

Die beschriebenen Veränderungen beschränken sich auf den Teil der Furche, an dem die Haare sich festsetzen. So habe ich beobachten können, daß die eine Seite der Papille, an der sich keine Haferhaare eingebohrt hatten, als vollständig natürlich mit bewahrten Konturen, Epithel und Geschmacksknospen auftreten konnte, während der andere Teil, an dem sich Haare fanden, bedeutende Veränderungen aufwies. Außer sich am Sulkus selbst festzusetzen, können die Haferhaare auch in die Ausführgänge der in den Sulkus mündenden Drüsen hineindringen, und man sieht dann, daß

die Veränderungen des Epithels sich weit in diese Gänge hinab verbreiten können, die sich dann stark erweitern.

Das Gewebe um die nekrotischen Stellen weist eine bedeutende Rundzelleninfiltration auf, und die Intensität der Entzündungserscheinungen kann sich bis zur Entwicklung von Abszessen steigern. Es finden sich konstant Plasmazellen.

Die weitere Entwicklung der Veränderungen zeigt nun, daß die hyperplastische Vermehrung der Epithelschicht mit einer Hyperkeratose verbunden ist, die sehr bedeutende Grade erreichen kann. Dazu kommt noch, daß sich Ausbuchtungen, Krypten, große sackförmige Höhlen bilden, deren Wände aus verdicktem Epithel bestehen und deren Inneres mit mächtigen Hornschichten erfüllt ist. Diese Veränderungen bieten infolge des unregelmäßigen und sehr variierenden Wachstums ein ganz außerordentlich buntes Bild dar.

Das Epithel bildet nicht nur diese zystischen Erweiterungen, sondern wächst auch nach der Tiefe zu in unregelmäßigen, kolbenartigen Zapfen. Dieses Hinabwachsen kann zwar weit hinabgehen, da es oft von den großen zystischen Krypten ausgeht, die Zapfen sind aber stets durch Bindegewebszüge von der darunter liegenden Muskulatur getrennt. Stahr sagt darüber: „Nach der Tiefe zu wuchert das Epithel in ganz unregelmäßigen, kolbenförmigen Zapfen, die aber nur selten etwas unter das normale Niveau des bindegewebigen Mukosastratum herabreichen.“

Wenn man mitunter das Epithel tief unten im Gewebe zwischen den Muskelfasern nachweisen kann, so handelt es sich dabei immer um veränderte Drüsengänge, deren Epithelbekleidung, wie erwähnt, ganz dieselben Veränderungen aufweisen kann wie die der Oberfläche, mit mächtiger Verdickung und Hyperkeratose, und man findet dann Haferhaare tief unten in diesen Gängen (vgl. Fig. 14).

Dieses Tiefenwachstum des Epithels in Verbindung mit den mit einer reichlichen Hornmenge gefüllten zystischen Krypten kann an vielen Schnitten Bilder abgeben, die in vielen Beziehungen an Plattenepithelkarzinom mit Perlenbildungen erinnern; die Serien haben aber immer die rechten Verhältnisse und daß tatsächlich keine Geschwulstbildung vorlag, klarlegen können.

Die beschriebene Hyperplasie des Epithels kann sehr bedeutende Grade erreichen; aber nach und nach wird auch das Epithel nekrotisierend und abgestoßen werden, so daß sich Ulzerationen mit nekrotischem Gewebe am Grunde bilden, und ferner wird man das verdickte Epithel an den Rändern sehen. Die Veränderungen weisen somit nur das Bild einer einfachen Ulzeration mit Epithelhyperplasie an den Rändern auf, nicht aber das Bild einer Geschwulstbildung.

Die in dem Epithel stattfindenden Veränderungen werden einen großen Einfluß auf die darunter liegenden Drüsen ausüben. Außer der bereits erwähnten Erweiterung und Umbildung des Epithels der Ausführungsgänge findet man, daß die Drüsen in großer Ausdehnung wegen der entwickelten Entzündung zugrunde gehen werden. Diese wird zuvörderst die albuminösen Drüsen betreffen, die um die Papilla vallata in den Sulcus münden, aber demnächst zugleich die auf der Zunge lateral liegenden serösen Drüsen, falls die Veränderungen sich so weit erstrecken.

Wie erwähnt, entsprechen also die Resultate meiner Untersuchungen auch in betreff der mikroskopischen Verhältnisse den Stahr'schen Resultaten. Er fand dieselbe kleine Anfangsnekrose, die auch ich fand: „Die ersten Anfänge der Affektion, die allererste Schädigung wird in kleinen Nekrosen zu sehen sein und in Zellinfiltraten.“ Und Stahr beschreibt die Epithelhyperplasie, die Hyperkeratose, die Pochenbildung, das Epithelhinabwachsen u. a. m., und er führt gleichfalls an, daß das gefundene Bild „lebhaft“ einem Kankroid ähnlich sein kann.

Es fragt sich nun, wie man die entstandenen Bildungen auffassen soll?

Stahr macht hier darauf aufmerksam, daß zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten, und ferner zwischen diesen einerseits und den hyperplastischen Entzündungsprodukten andererseits Uebergänge vorliegen. Er hebt selbst hervor, daß bei dem von ihm beobachteten Tumor an der Rattenzunge tatsächlich destruierendes Wachstum fehlt, indem in keinem Organ, speziell nicht in den Zervikaldrüsen Metastasen vorgefunden wurden. „Und doch kommt dieser mächtigen Epithelhyperplasie mit ihrer chronischen, zelligen Umwandlung des Bindegewebes und dem heterotopen, drüsenartigen, unregelmäßigen und vielgestaltigen Eindringen des Epithels ein großes Interesse zu, zum mindesten als dem Vorstadium eines bösartigen Epithelioms.“ (S. 219.)

Falls Stahr in seiner Ansicht, daß wir hier einer bösartigen Neubildung gegenüberstehen, recht hat, gibt es eine Frage von besonderem Interesse, und zwar, „wie geht das Wachstum dieser Neubildungen vonstatten?“ Wir wollen daher untersuchen, welche Aufschlüsse Stahr's Material, so wie es nun vorliegt, darüber gibt.

Stahr hat sein Material schematisch in 6 Tabellen zusammengestellt, auf denen sich u. a. auch Bemerkungen über den mikroskopischen Befund finden; wie er selbst mitteilt, sind jedoch nicht alle Zungen mikroskopiert worden.

Außer den Tabellen gibt er eine Reihe von Beschreibungen des mikroskopischen Befundes an mehreren Zungen, und sodann teilt er das Resultat einer Reihe von mikroskopischen Untersuchungen mit. Auf Tafel 7 finden sich die schwersten Fälle in den Figg. 17—28 abgebildet, den

Fällen 20, 21, 32, 43, 60, 69, 72, 75, 77, 80, 95 und 117 entsprechend. Es handelte sich in allen Fällen um sehr ausgebreitete Veränderungen, die größten, welche Stahr gefunden hat, und um alle die Fälle, deren makroskopisches Aussehen genauer beschrieben worden ist. Keiner von diesen Fällen ist in dem Texte genauer histologisch beschrieben, wie auch die Haupttabelle keine Aufschlüsse über die histologischen Verhältnisse bringt. Durchmustert man nun die Fälle, von denen eine detaillierte mikroskopische Beschreibung vorliegt, so zeigt es sich, daß von ihrem makroskopischen Aussehen keine Bilder vorliegen, und daß die Beschreibung desselben in der Haupttabelle sehr kurz ausfällt („mittelgroß“, „groß“, „größer“, „gespaltener Tumor“ usw.). Die mikroskopische Beschreibung selbst enthält, wie bereits oben erwähnt, nicht mehr als eben die von mir vorgefundenen Veränderungen, und es finden sich unter Stahr's Mikrophographien keine Bilder von Veränderungen, die in höherem Grade „epithelialen Geschwülsten“ ähnlich wären als meine Fälle (Fig. 18 und 19), von denen ersterer aus einer kleineren Tiefengrube und letzterer von einem Fall herrührt, wo makroskopisch fast nichts zu sehen war, wo aber mikroskopisch diese bedeutenden Veränderungen nachgewiesen wurden, von denen sich mit Recht sagen läßt, daß sie lebhaft an Kankroid mit atypischen Epithelzapfen, Epithelperlen und „Hornperlen“ (vgl. Stahr Nr. 24, S. 207) erinnern, ohne daß es sich jedoch um anderes handelte als eine sehr bedeutende Proliferation des Epithels mit oberflächlicher Verhornung. Das Vorkommen anscheinend isolierter Inseln mit hornperlenähnlichen Gebilden beruht auf der Bildung ganz schmaler Gruben mit verdickter Hornschicht, die an vielen Schnitten anscheinend vollständig von der Hauptgeschwulst gesondert sind.

Meine Untersuchungen haben also dargetan, daß man durch Haferverfütterung, dank der chronischen Reizung, was nun auch darunter zu verstehen ist, Entzündung und bedeutende Verdickung der Schleimhaut mit Hyperkeratose erzeugen kann; diese Veränderungen bringen es aber nur zu einem Grad von Intensität und gehen dann in Nekrose über, so daß die veränderten Partien nekrotische Ulzerationen bilden, an deren Rändern die Veränderungen dann weiter vorschreiten. Die hervorgerufenen Veränderungen lassen sich sicherlich mit Recht mit der unregelmäßigen Epithelproliferation vergleichen, die oft bei langwierigen Entzündungszuständen, z. B. beim Ulcus cruris eine Begleiterscheinung ist.

Ob die Reizung von einer direkten mechanischen Wirkung der Haferhaare herrührt, oder davon, daß diese, dem Vermögen der Weizenspelzen, *Aktinomyces* einzuführen, analog, eine Infektion mit Bakterien oder sonstigen Mikroben erzeugen können, läßt sich nicht entscheiden. Stahr's Untersuchungen (S. 174) bieten keinen Anhalt dafür, einer Mikrobeninvasion eine bedeutungsvolle Rolle zuzuteilen. Ich bin wie Stahr geneigt, das

rein mechanische Irritament als wesentliche Ursache der Veränderungen zu betrachten; ein entscheidender Beweis für diese Auffassung läßt sich aber nicht liefern.

Das Vorkommen von Papillomen am Oesophagus und Schlund des Rindes ist in der Veterinärpathologie durch mechanische Reizung durch Futterbestandteile erklärt worden (Möller Sörensen¹). Daß aber auch rein chemische Irritanten in diesen Teilen des Verdauungskanal eine solche Wirkung haben können, geht aus Yutaka Kōns' Untersuchungen²) hervor, bei denen es gelang, in der Mundhöhle und an den Zungen von Kaninchen durch Verfütterung von Lanolin eine Papillombildung zu erzeugen.

Es entsteht sodann ganz natürlich die Frage, wie sich die hervorgerufenen Veränderungen verhalten werden, wenn man das Irritament, die Haferhaare, entfernt. Handelt es sich um wirkliche Neubildungen, so könnte man vielleicht annehmen, daß sie ihr Wachstum unverändert fortsetzen würden, während die Ulzerationen heilen würden, ähnlich wie das Spiroterakarzinom sein Wachstum trotz des Verschwindens der Spiropteren fortsetzt³).

Um diese Frage zu untersuchen, habe ich an 6 englischen Laboratorienratten Versuche angestellt. Sie wurden erst eine Zeitlang mit Hafer gefüttert, und wenn an der Zunge deutliche Veränderungen zu erkennen waren, bekamen sie danach gewöhnliche Kost. Bei der Inspektion der Zunge kann man jedoch nur die Partie vor der Papilla vallata übersehen; aber diese Partie war in allen Fällen deutlich verändert. Die Versuchstage ergeben sich aus Tabelle I.

Tabelle I.

Ratte Nr.	Versuchstage		
	Hafer	Gewöhnliche Kost	
37	70	31	spontan gestorben
41	79	49	" "
42	79	50	getötet
38	70	120	"
40	70	120	"
39	70	129	"

1) Maanedsskrift for Dyrlaeger. 1915.

2) Gann, Japanische Zeitschr. f. Krebsforsch. 1917. Bd. 11.

3) Fibiger, Verhandl. der medicin. Gesellsch. zu Kopenhagen. 1918. Bd. 16. H. 4.

In Fall 37 wurden nur spärliche Veränderungen um die Papille vorgefunden, und die Mikroskopie ergab ein Bild, das beginnenden Veränderungen entsprach.

In Fall 42 zeigte es sich, daß die Zunge sich von Haferhaaren befreit hatte; an der Basis fanden sich strahlenförmige Einziehungen, die sich durch Mikroskopie als wesentlich aus den gewöhnlichen Veränderungen bestehend ergaben; es bestand jedoch der Unterschied, daß die zystischen Erweiterungen wesentlich größer waren als die früher beobachteten.

Aehnlich verhält es sich bei Fall 38 und namentlich bei 40 und 39. Es handelt sich in allen diesen Fällen um Ratten, an deren Zungen die Heilung der Ulzerationen im vollen Gange war, und wo die Haferhaare so gut wie ganz verschwunden waren. Die Entzündungserscheinungen waren viel weniger ausgesprochen, die Epithelbekleidung der Krypten war stark verdickt, einige Krypten enthielten kein verhorntes Epithel, sondern waren fast leer. Die Infiltration, die bei den mehr akuten Fällen die veränderten Partien umgibt, war nur wenig ausgesprochen und so gut wie geschwunden, und die Muskulatur war nicht wie gewöhnlich von der Kryptenwand durch Zelleninfiltrat getrennt.

Es gab nirgends ein Zeichen von beginnender noch ausgesprochener Geschwulstbildung, weder im Bindegewebe noch in den epithelialen Prozessen.

Die Untersuchung dieser 4 Ratten ergibt also, daß die Veränderungen nicht nur nicht wachsen, sondern nach dem Aufhören der Haferverfütterung sogar einer Involution unterliegen. Von wirklich bösartigen Geschwulstbildungen kann somit kaum die Rede sein. Als Ergänzung der bereits hervorgezogenen Momente bieten diese Untersuchungen somit keinen weiteren Anhalt dafür, daß die von Stahr und mir beschriebenen Haferveränderungen von gewöhnlichem Typus nicht als echte Neoplasmen betrachtet werden können.

Daß auch wirkliches Karzinom durch Haferverfütterung hervorgerufen werden kann, geht aber aus dem Zustand der Zunge von Ratte 41 hervor. In diesem Falle finden wir an der Zungenbasis eine unregelmäßige Ulzeration, die sich von der Umgebung der Papilla vallata nach links und vorne bis zu dem glatten Teil der Zunge erstreckt. Die Ulzeration enthält Haferhaare, und hinter ihr sieht man unregelmäßige Gewerbeproliferationen, die an Granulationsgewebe erinnern (Fig. 10).

An der rechten Seite der Zunge findet sich von den Haferveränderungen 1 und 1,25 cm nach vorne eine feste, weißliche papilläre Geschwulst, deren vordere 75 mm eine oberflächliche Ulzeration mit erhöhten Rändern bilden. Die Ulzeration erstreckt sich in die Falte bei der Gingiva hinab

und greift diese in einer Breite an, die der Zahnreihe entspricht und bis an die Zähne hinauf geht (Fig. 11).

Die Mikroskopie ergibt an dem hinteren Teil der Zunge die gewöhnliche Haferveränderung in Heilung, und es findet sich hier eine Kryptenbildung in einer Ausdehnung wie bei keinem anderen Falle. Man findet nun, daß diese Veränderungen sich dicht bis an die erwähnte Geschwulst erstrecken, ohne doch damit in Verbindung zu stehen. Diese Geschwulst ergibt sich als wirkliche Neubildung, indem sie wie ein typisches Plattenepithelkarzinom gebaut ist. Man findet eine Entwicklung von zahlreichen isolierten Inseln, teilweise mit Hornperlen versehen, und demnächst nach der Tiefe zu ein bedeutendes, infiltrierendes Wachstum, indem lange Reihen von Geschwulstzellen, die in einem sehr frühen Stadium Verhornung aufweisen, invasiv durch die Muskelfasern hinabwachsen. Diese karzinomatösen Veränderungen erstrecken sich von der Zunge auf die Gingiva bis zu den Zähnen hinan, die keine Abnormitäten aufweisen. Die perineuralen Lymphräume mehrerer Zungennerven sind von Karzinomzellen angefüllt. Sonstige Metastasen nicht nachzuweisen. Die Drüsen am Halse und an den Lungen sind in Serien aufgeschnitten, ohne daß sich dadurch Metastasen ergeben haben. Man hat hier also einen Fall von wirklichem Karzinom an einer Rattenzunge vor sich. Wie aus Fibiger's Arbeiten¹⁾ hervorgeht, hat man vor den durch Spiropterainfektion hervorgerufenen Karzinomen trotz sehr ausgedehnter Untersuchungen überhaupt kein Zungenkarzinom bei Ratten beobachtet, so daß der Fall schon aus dem Grund bemerkenswert ist. Dazu kommt aber noch, daß es sich um einen Fall von experimentell hervorgerufenem Karzinom an einem gesunden Tiere handelt, und der Fall läßt sich somit mit den von Fibiger ausgeführten Versuchen²⁾ zusammenstellen, bei denen es zum erstenmal gelang, ein wirkliches Karzinom an gesunden Tieren hervorzurufen; und ferner mit den später von Yamagiwa und Ichikawa³⁾ ausgeführten Versuchen, bei denen man durch lange Zeit hindurch fortgesetzte Teerpinselungen am Kaninchenrohr Karzinom hervorrief.

Dazu kommen aber noch andere Verhältnisse von großem Interesse, nämlich daß das Karzinom bei diesem Tiere nicht an der gewöhnlichen Prädispositionsstelle der Haferveränderungen, sondern an einer ganz anderen Lokalität der Zunge entstanden ist, wo sie sich in der Regel nicht finden

1) Verhandl. der medicin. Gesellsch. zu Kopenhagen. 16. April 1918. (Hospitaltid.). Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskabs Biologiske Meddelelser. 1918.

2) Hospitalstidende 1913, sowie andere Abhandlungen.

3) Mitt. der medicin. Fakultät der kaiserlichen Universität zu Tokio. 1915. Bd. 15. 1917. Bd. 17. 1918. Bd. 19. The journal of cancer research.

oder nur in schwächeren Formen auftreten, und teils daß das Karzinom eine bedeutende Größe erreicht hat, obschon das Tier 49 Tage nach dem Aufhören der Haferverfütterung bei gewöhnlicher Kost (Brot) gelebt hatte und in dieser Periode eine Heilung der Haferveränderungen eingesetzt hatte und so gut wie alle Haare abgestoßen waren. Das Karzinom selbst enthielt überhaupt keine Haferhaare. Diese Verhältnisse kann man mit Fibiger's¹⁾ Beobachtungen über die Entwicklung von Zungenkarzinom an spiropterainfizierten Ratten parallelisieren. Auch das Spiroptera-
karzinom hat sich zu einer Zeit manifestiert, wo die Zungenentzündung ausgesprochen schwach war oder aufgehört hatte, und wo die Spiropteren verschwunden waren. Dies braucht natürlicherweise nicht zu bedeuten, daß die Karzinom-entwicklung nicht bereits eingesetzt hat, während die Spiroptera-glossitis oder die Haferveränderungen noch florid waren, sondern nur daß das Karzinom seine Entwicklung fortgesetzt und die bedeutende Größe erreicht hat, nachdem diese Affektionen in eine Heilung eingetreten waren. Die hier vorliegende Beobachtung kann also wie die von Fibiger²⁾ beschriebene zur Aufklärung darüber dienen, daß Karzinome ihr Wachstum fortsetzen können, auch wenn das Moment, das ursprünglich zu ihrer Entwicklung den Anstoß gab — in casu die Haferhaare oder die durch diese hervorgerufenen Läsionen — nicht mehr vorliegen.

Das Auftreten des Karzinoms an einer anderen Stelle als derjenigen, wo sich sonst gewöhnlich typische Haferläsionen finden, kann gleichfalls mit Beobachtungen über das Spiroptera-
karzinom zusammengestellt werden; letzteres kann sich auch an solchen Stellen der Zunge (z. B. Apex) entwickeln, wo die Spiroptera-glossitis in der Regel nicht stark entwickelt ist und meist nur in leichteren Formen auftritt³⁾.

Wie von Fibiger⁴⁾ erwähnt, ist dieser Umstand beim Spiroptera-
karzinom kaum ein reiner Zufall; es liegt hier möglicherweise ein Verhältnis vor, welches zeigt, daß gewisse Zellengebiete an der Zunge bei der Spiroptera-infektion mehr zu Krebsentwicklung neigen, als andere Gebiete. Etwas Ähnliches könnte vielleicht bei der Haferwirkung auf die Zunge der Fall sein.

Die Ursache der Karzinombildung bei der Haferverfütterung läßt sich vorläufig nicht aufklären. Es ist nicht zu entscheiden, ob die Karzinom-entwicklung ein durch die Entzündung hervorgerufener Prozeß ist, oder ob die Entzündung und die Karzinomentwicklung beide einander parallele

1) Verhandl. d. med. Gesellsch. zu Kopenhagen, 16. April 1918. Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab. Biolog. Meddelelser 1918.

2) l. c.

3) l. c.

4) l. c.

Wirkungen der durch die Haferhaare bewirkten Reizung sind. Daß die durch die Haferhaare hervorgerufene Entzündung allein die Ursache sein sollte, ist nicht wahrscheinlich, indem jedenfalls vermeintlich Grund vorliegt, anzunehmen, daß auch eine besondere Disposition zur Karzinomentwicklung mitwirkende Ursache sein muß. Sonst wäre es recht rätselhaft, weshalb sich unter so vielen Tieren, wie Stahr's und meine Untersuchungen zusammen umfassen, nur in einem einzigen Falle ein Karzinom entwickelt haben sollte.

Von Beobachtungen, die sich mit der vorliegenden parallelisieren lassen, sollen, außer den durch Irritation durch die Zähne hervorgerufenen Zungenkarzinomen, namentlich die von Beatti beschriebenen Entzündungen und Warzenbildungen am Ohr von brasilianischen Schafen angeführt werden. Die Ursache dieses Leidens ist nach Beatti¹⁾ darin zu suchen, daß die Ohren durch die Dorne gewisser Pflanzen verletzt werden, welche an solchen Plätzen wachsen, wo die Schafe ihre Nahrung suchen. In einem der untersuchten Fälle, in dem das Leiden die Amputation des angegriffenen Ohres notwendig machte, war dieses karzinomatös verändert und enthielt einen Dorn.

Es liegt, wie oben erwähnt, das sonderbare Verhältnis vor, daß Stahr selbst später keine Haferhaarveränderungen hat hervorrufen können; Stahr meint daher, von einer Immunität bei Ratten gegenüber den Wirkungen der Haferverfütterung reden zu können, und er schreibt, daß man die Möglichkeit nicht ablehnen kann, daß das negative Resultat von Fibiger's und seinen eigenen späteren Versuchen auf denselben Umstand zurückgeführt werden kann. Die wenigen wilden Ratten im Breslauer zoologischen Garten und die bedeutende Menge aus dem Berliner zoologischen Garten, die er mit negativem Resultat auf Geschwulstbildung hin untersucht hat, „können sich ja seit vielen Generationen bisweilen über die Hafervorräte hergemacht haben“. Ferner meint er, daß die „domestizierte Ratte“ auch eine ähnliche Angewöhnung erworben hat. Das Unberechtigte in den Schlußfolgerungen aus Fibiger's Versuchen haben wir bereits oben erwähnt. Stahr's eigenes Rattenmaterial besteht aus Breslauer und Berliner Ratten und Kreuzungen zwischen solchen, aber die Tiere vertraten alle „die bekannte domestizierte, japanische Spielart der Wanderratte, meist in bunten, seltener in albinotischen Exemplaren“. Stahr's Material eignet sich somit nur in geringem Grade für eine entscheidende Beurteilung darüber, inwiefern sich innerhalb der verschiedenen Rattenarten eine „Immunität“ gegenüber Haferveränderungen findet.

Um das Verhalten der verschiedenen Rassen und Arten genauer zu untersuchen, habe ich verschiedene Ratten mit Hafer gefüttert, nämlich 10 wilde schwarze (*M. rattus*). 16 wilde braune (*M. decu-*

1) Zschr. f. Krebsf. 1916. Bd. 15.

manus), 22 bunte englische und 12 dänische schwarz-scheckige Laboratoriumsratten. Die schwarzen und die braunen Ratten waren hierzulande eingefangen; von den englischen stammten 9 aus einer Sendung von Ratten aus England an das Institut (3 schwarz-scheckige, 6 rotscheckige). Der Rest war im Institut mittels dieser Tiere gezüchtet worden. Von den dänischen Laboratoriumsratten stammten 6 aus dem Stamm des Instituts und 6 waren aus einem anderen Institut.

Das Material umfaßt also 60 Tiere. 8 wurden getötet, nämlich 7 schwarze Ratten nach einjähriger (367—371 tägiger) Haferverfütterung und 1 braune nach 5½ monatiger (167 tägiger) Haferverfütterung.

Die übrigen 52 blieben am Leben, bis der Tod sich spontan einstellte. Die Todesursache war bei einigen Pneumonie; bei anderen wird der Tod im wesentlichen davon herrühren, daß sie die uniforme Kost schlecht vertrugen, und die Veränderungen an der Zunge die mechanische Bearbeitung der Nahrung erschwerten. In der untenstehenden Tabelle II sind sämtliche Ratten nach der Dauer des Zeitraumes gruppiert, in dem sie mit Hafer gefüttert wurden. Wenn von den oben erwähnten 6 Ratten abgesehen wird, entspricht die Gruppierung dem Zeitpunkt nach dem Beginn der Haferverfütterung, zu dem sie starben.

Die Bezeichnung „keine Haferveränderung“ bedeutet, daß die Zunge weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen irgend welcher Art aufwies.

Tabelle II.

Fütterungsdauer	Haferveränderung	Keine Hafer- veränderungen	Insgesamt	
7— 14 Tage	2	2	4	
15— 30 "	2	3	5	
31— 44 "	4	4	8	
45— 60 "	2	1	3	
	} 10		} 20	
61— 90 "	8	1	9	} 40
93—119 "	8	0	8	
120—186 "	14	0	14	
269—371 "	9	0	9	
	} 39		} 1	
	49	11	60	

Die Tabelle zeigt, daß sich unter 20 eine Woche bis etwa monatelang mit Hafer gefütterten Ratten nur 10 fanden, deren Zunge den Sitz von Haferveränderungen bildete, während die Zunge bei nicht weniger als 39 von 40 2 Monate oder längere Zeit hindurch gefütterten Ratten Veränderungen darbot. Das überwiegende Vorkommen derselben bei den Ratten,

die längere Zeit hindurch mit Hafer gefüttert worden waren, wird auch daraus hervorgehen, daß nur die Hälfte von den 1 Woche bis 2 Monate lang gefütterten Veränderungen aufwies, während solche sich bei allen 3 Monate lang oder längere Zeit hindurch gefütterten Ratten fanden.

Stahr benutzt, wie oben erwähnt, eine detaillierte Einteilungsskala der Veränderungen mit Sonderung in 5 Stadien. Ich betrachte es als hinreichend, eine weniger nūanzierte Einteilung durchzuführen, und sondere zwischen 1. leichten Veränderungen, die sich nur mikroskopisch nachweisen lassen oder sich zugleich durch einen geringen Vorsprung der Papilla vallata zu erkennen geben, 2. ausgesprochenen makroskopisch nachweisbaren Veränderungen, allein auf die Papille lokalisiert, und 3. bedeutenden Veränderungen, bei denen die Ulzerationsbildung weiter vorgeschritten ist.

Nach dieser Einteilung ergibt sich folgende Gruppierung:

Tabelle III.

Fütterungs- dauer		Keine Ver- änderung	Leichte Verände- rung	Ausge- sprochene Verände- rung	Bedeu- tende Ver- änderung	Insgesam
7— 60 Tage	Braune und bunte Ratten.	9	4	4	2	19
	Schwarze R.	1	—	—	—	1
61—371 „	Braune und bunte Ratten.	1	11	5	14	31
	Schwarze R.	—	8	—	1	9
		11	23	9	17	60

Die Tabelle tut dar, wie der Entwicklungsgrad der Veränderungen sich im allgemeinen bei den braunen und bunten Ratten der Dauer der Fütterungszeit proportional steigert, ohne doch in allen Fällen gesetzmäßig an bestimmte Termine gebunden zu sein. Bedeutende Veränderungen können nach kürzerer Verfütterung entstehen; und bei lange Zeit hindurch gefütterten Tieren können die Veränderungen nur schwach entwickelt sein.

Auf die Sonderstellung der schwarzen Ratten kommen wir unten wieder zurück.

Die Tabelle zeigt ferner, daß es gelungen ist, voll entwickelte Ulzerationen an 17, d. h. an mehr als ein Viertel von sämtlichen Tieren hervorzurufen. Die Anzahl der Ratten ist zu klein für eine genaue Beurteilung der Häufigkeit der Veränderungen bei den verschiedenen Arten und Rassen. Es mag jedoch Folgendes hervorgehoben werden:

1. daß die Veränderungen bei allen angewandten Arten oder Rassen von Ratten nachgewiesen worden sind;

2. daß braune, wilde Ratten (*M. decumanus*) (bei denen es Stahr nicht gelang, Veränderungen nachzuweisen) häufig angegriffen wurden, indem bei nicht weniger als 10 von 16 Tieren deutliche Veränderungen oder bedeutende Ulzerationen vorgefunden wurden;

3. daß schwarze Ratten (*M. rattus*) eine auffällig große Widerstandsfähigkeit aufwiesen, indem unter 9 Tieren, die $\frac{3}{4}$ —1 Jahr (269—371 Tage) mit Hafer gefüttert wurden, bei 8 nur leichte Veränderungen und nur bei einem Tiere bedeutende Veränderungen nachgewiesen wurden.

Wenn die Anzahl der Versuchstiere, wie hervorgehoben, auch nur gering ist, ist der Unterschied zwischen der Häufigkeit der Veränderungen bei diesen Ratten und bei den übrigen, die kürzere Zeit hindurch gefüttert wurden, doch so bedeutend, daß es keinem Zweifel unterliegt, daß den schwarzen eine größere Widerstandsfähigkeit als den braunen zugeschrieben werden muß.

In dieser Verbindung ist daran zu erinnern, daß *M. rattus* auch widerstandsfähiger gegen die Infektionen (Akarosis, Bronchitis, Pneumonie) zu sein scheint, welche häufiger den Rattenbestand der Laboratorien angreifen als die anderen Arten. Bei der Rattenpest gewonnene Erfahrungen zeigen jedoch, daß diese Widerstandsfähigkeit sich nicht gegenüber allen Arten von Infektionen geltend macht.

Das Gesamtergebnis der hier mitgeteilten Untersuchungen zeigt, daß sich bei mit Hafer gefütterten Ratten außer Veränderungen des von Stahr beschriebenen Typus auch echtes Karzinom entwickeln kann¹⁾. Die gewöhnlichen Haferveränderungen können jedoch nicht als ein Vorstadium eines wirklichen Karzinoms im eigentlichen Sinne betrachtet werden, indem diese gewöhnlichen Veränderungen, wie sehr sie auch Geschwülsten ähnlich sein können, doch nur Entzündungsproliferationen sind, welche abnehmen, wenn die Haferverfütterung aufhört.

Die Karzinomentwicklung ist nicht einfach als die unmittelbare Fortsetzung der gewöhnlichen Veränderungen, als ein vorgeschrittenes Stadium, sondern als eine Komplikation zu betrachten. Nur von diesem Gesichtspunkt aus können die gewöhnlichen Veränderungen als ein Vorstadium einer echten Geschwulst betrachtet werden.

Die Veränderungen können sowohl an bunten Laboratorienratten verschiedener Herkunft als an braunen Ratten (*M. decumanus*) und schwarzen Ratten (*M. rattus*) hervorgerufen werden. Schwarze Ratten sind der vor-

1) Siehe auch die Mitteilung von Fibiger in der Medizinischen Gesellschaft zu Kopenhagen, 16. April 1918.

liegenden — allerdings recht beschränkten — Anzahl von Versuchen gemäß als weniger empfänglich zu betrachten als andere untersuchte Rassen und Arten.

Obenstehende Untersuchungen sind zum Teil auf Kosten des W. Bendix-Legats ausgeführt. Ich erlaube mir hier dem Legat meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Uebersichtliche Darstellung der gesamten Versuche.

0 = keine Veränderungen. + = Durch mikroskopische Untersuchung nachweisbare Veränderungen. ++ = Auf die Papille beschränkte Veränderungen. +++ = Ausgedehnte Veränderungen.

Nr.	Art der Ratte	Versuchsdauer Tage	Resultat	Bemerkungen
1	Hausratte	31	0	Getötet
2	"	269	+++	
3	"	283	+	
4	"	367	+	
5	"	367	+	
6	"	367	+	
7	"	367	+	
8	"	371	+	
9	"	371	+	
10	"	371	+	Getötet
11	Wanderratte	15	+++	
12	"	16	++	
13	"	34	0	
14	"	39	+++	
15	"	50	0	
16	"	87	+++	
17	"	112	+++	
18	"	114	+	
19	"	122	+++	
20	"	127	+++	
21	"	140	++	
22	"	140	+	
23	"	142	+++	
24	"	143	+	
25	"	167	+++	Getötet
26	"	174	+	
27	engl. schwarzweiße Ratte	26	0	
28	" " "	82	0	
29	" " "	108	+++	
30	braunweiße	13	0	
31	" " "	40	+	
32	" " "	44	0	
33	" " "	44	+	
34	" " "	50	++	
35	" " "	60	+++	

Nr.	Art der Ratte	Versuchsdauer Tage	Resultat	Bemerkungen
36	engl. schwarzweiße Ratte	33	0	
37	" " "	70 + 31	+	
38	" " "	70 + 120	+++	
39	" " "	70 + 120	++++	
40	" " "	70 + 120	++++	
41	" " "	79 + 49	++++	
42	" " "	79 + 50	++++	
43	" " "	125	+	
44	" " "	156	++	
45	" " "	162	++++	
46	" " "	165	++	
47	" " "	165	++	
48	" " "	185	+	
49	schwarzweiße R. eigenen Stammes	81	++++	
50	" " " "	93	+	
51	" " " "	93	+	
52	" " " "	106	+	
53	" " " "	106	+	
54	" " " "	107	++++	
55	schwarzw. R. aus ein. anderen Institut	7	0	
56	" " " " " "	14	++	
57	" " " " " "	15	+	
58	" " " " " "	23	0	
59	" " " " " "	27	0	
60	" " " " " "	43	+	

Erklärung der Figuren auf den Tafeln VII—IX.

Tafel VII.

Figur 1. Isolierte Haferhaare. Vergr. 35.

In den folgenden Figuren sind die Zungen 2mal vergrößert wiedergegeben.

Figur 2. Zunge einer Wanderratte, die 112 Tage mit Hafer gefüttert worden war. Unregelmäßige, mit Haferhaaren gefüllte Ulzeration an der Zungenbasis.

Figur 3. Ulzeration an der Seite derselben Zunge.

Figur 4—6. Englische bunte Ratten, die mit gewöhnlichem Futter 70 Tage + 120 Tage gefüttert worden sind. Es finden sich 3 Stadien der Veränderungen.

Figur 4. Veränderungen auf die Papilla lokalisiert, die sich von Haferhaaren gereinigt hat.

Figur 5. Voll entwickelte Ulzeration, mit hervorstechenden Granulationen gefüllt und beinahe vollkommen von Haaren gereinigt.

Figur 6. Bedeutende Ulzerationsbildung, noch Haare enthaltend.

Figur 7. Englische bunte Ratte, 60 Tage gefüttert.

Figur 8. Wanderratte, 142 Tage gefüttert.

Die Haferhaare aus den Ulzerationen dieser Zungen entfernt.

- Figur 9. Hausratte, 269 Tage gefüttert; mäßige Ulzerationsbildung an der Zungenbasis. An beiden Seitenflächen der Zunge finden sich große, in die Schleimhaut eingeeilte Anhäufungen von Haferhaaren.
- Figur 10. Englische bunte Ratte, die 79 + 49 Tage mit gewöhnlichem Futter gefüttert wurde. Bedeutende, sich nach links hinaus erstreckende Ulzerationsbildung an der Zungenbasis. Am rechten Zungenrand eine niedrige Geschwulst.
- Figur 11. Dieselbe Zunge von der Seite gesehen. Karzinomentwicklung.

Tafel VIII.

- Figur 12. Hausratte. Fütterungsdauer 341 Tage. Beginnende Veränderungen um die Papille herum; an der linken Seite sind die Geschmacksknospen und die natürliche Schleimhaut bewahrt, an der rechten Seite Hyperplasie des Epithels.
- Figur 13. Bunte, zum Stamm des Institutes gehörende Ratte. Fütterungszeit 100 Tage. Beginnende Kryptenbildung an beiden Seiten der Papille.
- Figur 14. Hausratte. Fütterungszeit 367 Tage. Veränderungen an der einen Seite der Papille, sich in einen Drüsenausführungsgang hineinstreckend.
- Figur 15. Bunte Ratte eigenen Stammes. Fütterungszeit 93 Tage. Starke Verdickung des Epithels, besonders der Hornschicht, um die Papille herum.
- Figur 16. Bunte Ratte eigenen Stammes. Fütterungszeit 93 Tage. Beginnender Zerfall und Verwischung der normalen Konturen.
- Figur 17. Hausratte. Fütterungszeit 269 Tage. Starke Verdickung des Epithels, Verhornung und Nekrose.
- Figur 18. Englische bunte Ratte. Fütterungszeit 82 Tage. Starke unregelmäßige Proliferation des Epithels, starke Verhornung, Kryptenbildung.

Tafel IX.

- Figur 19. Wanderratte. Fütterungszeit 87 Tage. Veränderungen ganz ähnlicher Art wie die in Figur 18 abgebildeten. Die Veränderungen sind, wenn nicht Untersuchung durch Serienschnitte angewendet wird, leicht mit Karzinom zu verwechseln.
- Figur 20. Karzinom aus der in Figur 11 abgebildeten Zunge.
- Figur 21. Wachstum der Karzinomzellen in perineuralen Lymphbahnen. Dasselbe Karzinom wie in den Figuren 11 und 20.
-