

## **Transplantables Lymphosarkom des Hundes.**

Ein Beitrag zur Lehre der Krebsübertragbarkeit.

Aus dem Königl. preussischen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. [Abteilung für Krebsforschung] (Leiter: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Ehrlich).

Von

Dr. med. **Anton Sticker**,  
Assistent des Instituts.

(Erste Mitteilung.)

Mit 3 Tafeln.

---

Seit beiläufig 2 Jahren wurden am Institute für experimentelle Therapie zahlreiche Krebsübertragungsversuche angestellt. Teils waren es unmittelbar nach der Operation herbeigeschaffte Geschwulststücke des Menschen, teils spontane, meist selbst dem lebenden Tiere entnommene Tumoren, welche auf gesunde Tiere überimpft und verpflanzt wurden.

Als Versuchstiere dienten Ziege, Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte und Maus. Die Anzahl der einzelnen Uebertragungsversuche beträgt mehr als 400. Die mannigfachste Art der Uebertragung wurde versucht: die kutane, subkutane, intraokulare, intranasale, intraglanduläre (Mamma, Gl. anales, Gl. thyreoid.), intravaginale, intrauterine, intraskrotale, intrastomachale, intrahepateale, intraperitoneale, intratracheale, intrathorakale, intraarteriale, intravenöse, intramuskuläre, intraosseale, intrakraniale.

Es gelang in keinem Falle, vom Menschen stammende Krebsgeschwulst auf irgend ein Versuchstier mit Erfolg zu übertragen. Die eingeführten Geschwulstsäfte und Geschwulststücke wurden nach gewisser Zeit spurlos resorbiert; ein Ansatz zu neuer Geschwulstbildung, sei es an der Impfstelle, sei es in fernliegenden Organen, wurde weder bei den sorgfältigsten Obduktionen der nach Wochen und Monaten umgestandenen oder getöteten Tiere noch bei den peinlichsten mikroskopischen Untersuchungen der Residuen überimpfter Geschwulstpartikel oder verdächtiger Organanomalien aufgefunden.

Auch die grösste Zahl der Versuche mit Tiertumoren<sup>1)</sup> verlief ergebnislos, selbst wenn diese innerhalb derselben Tierart vorgenommen wurden.

So wurden von Hund auf Hund in 79 Versuchen 16 maligne Tumoren, sowie 6 gutartige Tumoren ohne Erfolg überimpft, und zwar:

- 4 Carcinome der Mamma (3 mit Metastasen in Milz, Leber, Lunge, Brustfell bezw. in Milz und Leber bezw. in den regionären Lymphdrüsen);
- 3 Mischtumoren der Mamma (1 Adenocarcino-Sarkom, 1 Adenocarcino-Myxochondrosarkom, 1 Fibrochondrosarkom);
- 4 Carcinome der äusseren Haut (2 Carcinome des Schwanzes, 1 Carcinom des Halses mit Metastasen in Leber und Nieren, 1 Carcinom des Kopfes);
- 1 Carcinom des Unterkiefers mit Lungenmetastasen;
- 2 Carcinome der Schilddrüse (1 mit Lungenmetastasen);
- 1 Carcinom der Analdrüsen;
- 1 Sarkom der Bauchhöhle (retroperitoneales Sarkom mit Metastasen in Nieren und Lymphdrüsen);
- 4 Cystoadenome der Mamma;
- 1 Fibromyxom der Haut;
- 1 Myom des Scheide.

Von Katze auf Katze wurden 2 maligne Tumoren in 6 Versuchen überimpft, und zwar: 1 Carcinoma mammae (mit Metastasen in Lunge, Milz und Leber) und 1 Sarkom der Unterhaut (mit Metastasen in Lunge und Leber).

Die Uebertragung des Carcinoms war ohne Erfolg; dagegen entwickelte sich bei einer Katze 10 Wochen nach subkutaner Verimpfung des Sarkoms ein überhaselnussgrosser, lappiger Tumor. Derselbe wurde bald darauf wieder vollständig resorbiert.

Erfolgreiche Uebertragungen in zahlreichen Reihen wurden mit verschiedenen Krebstumoren der Maus und mit einem Lymphosarkom des Hundes erzielt; über erstere wird von anderer Seite berichtet werden, die letzteren bilden den Gegenstand vorliegender Mitteilung.

Die Versuche sind keineswegs abgeschlossen. Ich behalte mir weitere Mitteilungen vor, insbesondere über Versuche, welche zur Feststellung der Widerstands- und Lebensfähigkeit der Geschwulstzellen ausserhalb des tierischen Organismus und der Möglichkeit der

---

1) Für die freundliche Ueberlassung von lebenden, mit Tumoren behafteten Tieren sei den Herren: Prof. Dr. Regenbogen in Berlin, Prof. Dr. Georg Sticker in Giessen, Tierarzt Wagner in Frankfurt a. M., Tierarzt Stolz in Lechenich, Grossherzogl. Kreisveterinärarzt Hollerbach in Oppenheim a. Rh., Kgl. Bezirkstierarzt Ehrle in Markt Oberdorf, ganz besonders aber Hof-tierarzt Dr. Diehn in Frankfurt a. M. und Prof. Dr. Uebele in Stuttgart an dieser Stelle gedankt.

therapeutischen Beeinflussung des Lymphosarkoms im tierischen Organismus unternommen wurden.

### Spontanes Lymphosarkom des Penis bei einem Hunde.

Den Ausgangspunkt der Versuche bildete ein männlicher Pintscher — schwarzgrauer Schnauzer —, 7 Jahre alt, bei welchem sich eine ausgebreitete knotige Geschwulstbildung der Genitalien vorfand.

Der Penis war bedeutend vergrößert und fühlte sich, besonders an seinem hinteren Ende, weichknotig an; an seiner unteren Fläche, kurz vor dem Scrotum, eine pfennigstückgrosse Geschwürsnarbe, welche in der Mitte eine stecknadelkopfgrosse Oeffnung aufweist. Durch dieselbe gelangt man mit einer Sonde in den Präputialraum, welcher eine rahmige Flüssigkeit enthält. Diese fliesst auf leichten Druck aus der Vorhautöffnung heraus.

Hinter dem Scrotum in der Regio perinaea liegen zwei taubeneigrosse, ziemlich derbe Geschwulstknoten. Der rechts gelegene läßt an seiner Oberfläche mehrere nabelartige Einziehungen erkennen und ist mit der Haut fest verwachsen. Mehrere pfennigstückgrosse Geschwürswunden, welche mit blutig-eitriger Flüssigkeit bedeckt sind, finden sich in der nächsten Umgebung.

Herr Prof. Uebele von der Tierärztlichen Hochschule in Stuttgart, welchem der Hund zur Behandlung übergeben worden, hatte die grosse Freundlichkeit, dem Institute von diesem Falle Nachricht zu geben und in meinem Beisein die linke Schamdrüse unter strengster Asepsis zu exstirpieren.

Bei der 9 Tage später im Pathologischen Institute durch Herrn Professor Lüpke vorgenommenen Sektion fand sich nach Eröffnung der Vorhaut rechterseits zwischen den Blättern derselben eine rotwurstgrosse, ziemlich derbe Geschwulst, deren Schnittfläche viele einzelne, markige Knoten aufwies und eine krebsmilchähnliche Flüssigkeit absonderte. Hinter dieser Geschwulst war das innere parietale Blatt der Vorhaut mit zahlreichen kleineren und größeren Knoten besetzt, welche zum Teil tiefer in das submuköse Gewebe reichen. Auch das die Rute überziehende viscerele Blatt der Vorhaut war auf grössere Strecken — ventral  $2\frac{1}{2}$  cm, dorsal  $3\frac{1}{2}$  cm weit — mit rundlichen Knoten besetzt<sup>1)</sup>.

Diagnose: Sowohl nach dem klinischen wie anatomischen Befunde lag eine multiple maligne Neubildung vor. Die Wahrscheinlichkeitsdiagnose lautete: Carcinoma in regione perinaea et praeputii. Die eingehende histologische Untersuchung ergab den seltenen Fall eines Penissarkoms.

1) Ausser obigen pathologischen Veränderungen fanden sich noch eine mässige Hypertrophie der Prostata und eine Endocarditis valvularis verrucosa chronica.

**Histologischer Befund des Spontantumors des Stuttgarter Hundes:** Der grösste Teil des mikroskopisch untersuchten Stückes der *intra vitam* exstirpierten Lgl. pubis erwies sich hämorrhagisch infiltriert. Die nächste Umgebung der Markstränge und der Lymphfollikel, die eigentlichen Lymphbahnen, waren mit Schollen roter Blutkörperchen angefüllt. Die Follikel wiesen deutliche Keimzentren auf. Die Kapsel und die Trabekel innerhalb der Drüse waren durch Zunahme des fibrösen Bindegewebes um das Drei- und Vierfache verdickt.

Am stumpfen Ende des keilförmig exzidierten Stückes fand sich eine kalottenartig dem Lymphdrüsengewebe sich anschliessende fremdartige Gewebsmasse. Dieselbe besteht ausschliesslich aus rundlichen, grossen Zellen, welche von vereinzelt Kapillarschlingen durchzogen waren.

Die Zellen gleichen an Grösse und Gestalt den grösseren Lymphzellen der Keimzentren der Follikel; sie besitzen einen zarten, rundlichen, schwach sich färbenden Zelleib, welcher nur wenig den Kern überragt. Die Kerne haben eine ellipsoide Gestalt und eine Länge von  $7,5-11 \mu$  bei einer Breite von  $5-9 \mu$ . Sie sind grob gekörnt und enthalten ein grosses, stark sich färbendes Kernkörperchen. Eine überaus grosse Anzahl der Zellen befindet sich in mitotischer Teilung.

Von den kleinen Lymphocyten, den typischen Lymphkörperchen, unterschieden sich diese Zellen durch ihre doppelte und dreifache Grösse, durch das Vorhandensein eines stark ausgeprägten Kernkörperchens und durch ihr Verhalten gegenüber bestimmten Farbstoffen. Bei Hämalaunfärbung nach Hansen erschienen die Lymphkörperchen stark diffus gefärbt, die fraglichen Zellen grob gekörnt. Bei Triacidfärbung nach Ehrlich erschien der Zelleib der letzteren rötlich, der Zellkern blaugrün gekörnt mit leuchtend rotem Kernkörperchen. In den kleinen Lymphocyten erschien nach Triacidfärbung der kaum sichtbare Zelleib rötlich, der Kern diffus blaugrün.

Ausser den Kapillaren, deren Endothelien einen zarten, bis zu  $15 \mu$  grossen Zelleib mit grossen, länglich-ovalen Kernen besaßen, wurde kein anderes Stroma gefunden; nur hier und da erschien bei stärkster Vergrösserung zwischen den Zellen eine feinkörnige, feinfädige Substanz.

Es handelte sich nach dem mikroskopischen Befunde neben fibröser Hyperplasie der Lymphdrüse um ein in den Randsinus und in den Lymphwegen vordringendes Lymphosarkom.

### Methode der Uebertragung.

Das subkutane Impfverfahren war in der Regel folgendes: Aus der mit einer Billrothschen Hakenzange gefassten Geschwulst wurden reis- bis gerstenkorn-grosse Stückchen mittels scharfer Trokar-

hülsen herausgestochen. Die also beschickten Hülsen wurden durch eine kleine Wunde der rasierten und mit Sublimatlösung und Alkohol gereinigten Haut der seitlichen Brustwand 3—4 cm weit in dem Unterhautzellgewebe vorgeschoben und mit einem Stilett entleert. Die Hautwunde wurde mit wenig Watte und Kollodium verschlossen.

Bei den intraperitonealen Impfungen wurde ein starker Trokar durch die Bauchdecke gestossen, das Stilett entfernt und sodann eine mit Tumorstückchen beschickte schwächere Trokarhülse eingebracht und mittels eines Stiletts entleert. Wundverschluss wie oben.

In einigen Fällen wurde die im Mörser zerstoßene und mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte Tumormasse mittels Spritze injiziert.

## Uebertragungsversuche in I. Generation.

### 1. Versuchsreihe

#### Stuttgarter Hund (Sarcoma penis)

Hund No. 1 (subkutan)	0
Hund No. 2 (subkutan)	+
Hund No. 3 (subkutan)	+
Hund No. 4 (subkutan)	+

Kleine Partikelchen der Schamdrüse des Stuttgarter Hundes wurden sofort nach der Exstirpation auf 4 Hunde verimpft.

Versuch No. 1: Langhaariger, weisser Schosshund, 10 Jahre alt, aus Berlin.

14. V. 03. Subkutane Impfung.

29. V. Wunde per primam verheilt. Das einverleibte Drüsenpartikelchen nicht mehr zu fühlen.

25. VI. Keine Geschwulstbildung.

20. VIII. Tötung des Hundes. Keine Geschwulstbildung.

Versuch No. 2: Männlicher Rehpintcher, über 15 Jahre alt, aus Neustadt.

14. V. 03. Subkutane Impfung.

19. V. Wunde per primam verheilt, an der Implantationsstelle nichts zu fühlen.

25. VI. Linsengrosse Schwellung.

21. V. Leichte, flache Schwellung.

11. VII. Pfenniggrosse Geschwulst.

4. VIII. Tumor stabil.

8. VIII. Tumor zerdrückt.

15. VIII. Tumor völlig resorbiert.

Versuch No. 3: Gelber männlicher Schosshund, über 12 Jahre alt, aus Neustadt.

14. V. 03. Subkutane Impfung.

19. V. Wunde per primam verheilt; an der Implantationsstelle nichts zu fühlen.

11. VI. An der Implantationsstelle nichts zu fühlen.

25. VI. Linsengrosser Tumor.

11. VII. Erbsengrosser Tumor.

4. VIII. Kirschgrosser Tumor.

8. VIII. Ueberkirschgrosser Tumor; derselbe wird zerdrückt.

22. VIII. Der Hund wird getötet; die Geschwulstmasse, welche die Grösse einer halben Kirsche besitzt, wird auf einen anderen Hund (No. 17) verimpft.

Versuch No. 4: Weisse, langhaarige Schosshündin, über 12 Jahre alt, aus Neustadt.

14. V. 03. Subkutane Impfung.

19. V. Wunde per primam verheilt; an der Implantationsstelle nichts zu fühlen.

2. VI. An der Implantationsstelle nichts zu fühlen.

9. VI. Bohnengrosser Tumor.

22. VI. Saubohnengrosser Tumor; der grösste Teil desselben wird operativ entfernt und zur Verimpfung auf andere Hunde (No. 5, 6, 7, 8, 9, 10) benutzt; ebenso wurde der Hund selber an der rechten Thoraxseite geimpft.

11. VII. Die Operationswunde der linken Seite war vollständig vernarbt. Der zurückgelassene Tumorrest war zur Grösse einer zahnen Kastanie herangewachsen.

1. VIII. Die Rezidivgeschwulst war rosskastaniengross und drohte die darüberliegende Haut, mit welcher sie fest verwachsen war, zu durchbrechen.

4. VIII. Durchbruch des Tumors.

In den nächsten Tagen trat Zerfall der obersten Tumorschicht ein, welchem durch Auskratzen, Tamponade und Vernähen der Hautwunde Einhalt zu bringen versucht wurde; die Nähte wurden jedoch durch Scheuern des Hundes herausgerissen.

15. VIII. Der Tumor ist fast ganz zerstört; die Wunde beginnt sich zu schliessen.

21. IX. Vollständiger Wundverschluss. Kastaniengrosses Rezidiv mit höckeriger Oberfläche.

30. IX. Die zur Grösse einer Rosskastanie herangewachsene Rezidivgeschwulst wird zur Hälfte exstirpiert und zur Verimpfung benutzt (II. Generation, 4. Versuchsreihe).

7. X. Operationswunde verheilt.

17. X. Der zurückgelassene Tumorrest ist von neuem zu Kastaniengrösse herangewachsen; derselbe ist ziemlich derb, besitzt eine höckerige Oberfläche.

25. XI. Tumor stabil.

9. XII. Tumor stabil, wenig regressiv.

8. I. 04. Tod des Hundes durch Abzehrung infolge von Eczema universalis.

Tumor nur noch bohngross.

Histologische Untersuchung des 39 Tage alten Impftumors des Versuchshundes No. 4:

Der Tumor besteht ausschliesslich aus rundlichen Zellen, deren bläschenförmiger, bald kugelig, bald ellipsoider Kern ein grosses Kernkörperchen einschliesst. Ueberaus zahlreiche Mitosen finden sich vor. An einzelnen Stellen dringen weitlumige, nur von Endothelien gebildete Gefässe zwischen die Zellen ein. Im Verlauf der Kapillargefässe und deren Sprossen allerwärts fragmentierte Kerngebilde, meist 6—8 bohnenförmige oder rundliche Stücke, welche bisweilen noch durch zarte Fäden zusammenhängen. Bei Hämatoxylinfärbung nehmen die Kerne der Tumorzellen einen bläulichen, die fragmentierten Kerne einen mehr bräunlichen Ton an.

Das histologische Bild des 138 Tage alten, nach überstandener geschwüriger Degeneration rezidierten Tumors ist dasselbe wie das des voraufgeschilderten. Den Blutkapillaren entlang finden sich jedoch dichte Scharen von ein-kernigen Rundzellen, welche wesentlich kleiner als die Tumorzellen sind und bald reihenartig, bald gruppenweise angeordnet erscheinen. Die Kerne derselben färben sich diffus dunkel.

#### Zusammenfassende Betrachtung der vier ersten Uebertragungsversuche.

Von den vier subkutanen Uebertragungsversuchen des Lymphdrüsenarkoms gelangen drei. Es entwickeln sich nach einigen Wochen an der Implantationsstelle kirschgrosse bis kastaniengrosse Tumoren. Der eine derselben verschwand gegen den 93. Tag, der zweite wuchs, nachdem er am 86. Tage mechanisch zerdrückt worden, von neuem zu Kirschkerngrosse heran, worauf er zur Weiterimpfung benutzt wurde, der dritte rezidierte nach zweimaliger Operation und einmaligem spontanen Durchbruch durch die Haut und erreichte jedesmal wieder Kastaniengröße; die dritte Rezidivgeschwulst blieb 7 Monate lang bestehen und nahm erst im letzten Lebensmonat des hinsiechenden Hundes etwas an Grösse ab.

Der einzige negative Ausfall erklärte sich wahrscheinlich durch Ueberimpfung eines geschwulstfreien Lymphdrüsenpartikel. Die mikroskopische Untersuchung des von der Impfung übrig gebliebenen Lymphdrüsenstückes ergab nämlich, daß in der exstirpierten Drüse nur kleine metastatische Geschwulstherdchen eingelagert waren, und der grösste Teil der Drüse einfach hyperplastisch verändert war.

### Uebertragungsversuche in II. Generation.

2. Versuchsreihe Hund No. 3 (Sarcoma cutis)	3. Versuchsreihe Hund No. 4 (Sarcoma cutis)	4. Versuchsreihe Hund No. 4 (Sarcoma cutis recid.)
Hund No. 17 (subkutan) +	Hund No. 4 (subkutan) + Hund No. 5 (subkutan) + Hund No. 6 (subkutan) + Hund No. 7 (subkutan) + Hund No. 8 (subkutan) + Hund No. 9 (subkutan) + Hund No. 10 (subkutan) +	Hund No. 4 (subkutan) 0 Hund No. 5 (subkutan) 0 Hund No. 7 (subkutan) 0

Es wurde 8 Hunden (7 von Versuchshund No. 4, einem von Versuchshund No. 3) mittels Trokars je ein roggenkorngrosses Stückchen der Geschwulstmasse in das Unterhautgewebe der Regio costalis gebracht. Der Tumor von Versuchshund No. 4 war 39 Tage, der von No. 3 100 Tage alt.

Bei 3 dieser Hunde wurde späterhin noch eine zweite Implantation von Geschwulstpartikeln eines 61 Tage alten Rezidives des Versuchshundes No. 4 vorgenommen.

Versuch No. 4a: Weisse, langhaarige Schosshündin über 12 Jahre alt aus Neustadt.

22. VI. Implantation eines Stückchens des an der linken Thoraxseite operativ entfernten Tumors in die Unterhaut der rechten Seite.

11. VII. Flache, linsengrosse Schwellung.

1. VII. Kirchkerngrosser Tumor.

15. VIII. Kirschgrosser Tumor; derselbe wird operativ entfernt und zur Verimpfung bei anderen Hunden (siehe III. Generation, Versuche 11—16) benutzt.

Versuch No. 4c: Bei demselben Hunde am 30. IX. erneute Implantation eines Stückchens eigener Rezidivgeschwulst; dieselbe blieb ohne Erfolg.

Versuch No. 5: Dachshündin, 8 Jahre alt, aus Baden.

22. VI. Impfung.

11. VII. Dattelkerngrosser Tumor.

17. VII. Dattelgrosser Tumor.

4. VIII. Daumenstarker Tumor.

8. VIII. Anderthalbdaumenstarker Tumor.

20. VIII. Der Tumor erscheint kleiner.

21. IX. Der Tumor ist nur noch haselnussgross; derselbe wird exstirpiert und zur Verimpfung auf einen anderen Hund benutzt (siehe III. Gen., Versuch No. 7b).

Histologischer Befund des 91 Tage alten, regressiven Tumors:

Das Sarkomgewebe ist bis auf einige Reste, welche von Blutherden durchsetzt, durch echtes Granulationsgewebe verdrängt.

Versuch No. 5b: Die bei demselben Hunde am 30. IX. erfolgte Implantation kleiner Partikelchen einer Rezidivgeschwulst von Hund No. 4 an 3 Stellen der Brustwand verlief negativ.

Versuch No. 6: Schwarzer, männlicher Setter, 10 Jahre alt, aus Bonn a. Rh.

22. VI. Impfung.

11. VII. Streichholzstarke Schwellung im Impfkanal.

17. VII. Dattelgrosser Tumor.

1. VIII. Der Tumor wird zum grössten Teile operativ entfernt und zur Verimpfung auf andere Hunde benutzt — mit negativem Erfolg. Der zurückgelassene Rest des Tumors wurde resorbiert.

Histologischer Befund des 40 Tage alten Tumors:

Rundzelliges, in üppiger Mitose begriffenes Sarkom. Nach Triacidfärbung (Ehrlich) — wie bei Tumor des Versuchshundes No. 4 — rötlicher Zelleib, blaugrünlich gefärbter Kern mit grossem, rot gefärbtem Kernkörperchen. Bei Färbung nach Mann erscheint der Zelleib violett, der Kern blaugekört, das Kernkörperchen eosinrot.

Das Sarkom ist in die Lücken des subkutanen Bindegewebes hineingewachsen und erreicht mit einzelnen Ausläufern die untersten Schichten der Epidermis. Nur vereinzelte Blutgefässe durchziehen den Tumor.

Versuch No. 9: Kurzhaariger, brauner Jagdhund, 7 Jahre alt, aus Bonn a. Rh.

22. VI. Impfung.

10. VII. Kürbiskerngrosser Tumor.

17. VII. Saubohnengrosser Tumor.

1. VIII. Kastaniengrosser Tumor.

10. VIII. Der Tumor wird absichtlich zerdrückt; Resorption innerhalb 3 Tagen; kein Rezidiv.

Versuch No. 7a: Bei demselben Hunde wurde am 30. IX. eine zweite Impfung vorgenommen; das von Versuchshund No. 4 stammende Tumorstückchen wurde jedoch spurlos resorbiert.

Versuch No. 8: Foxterrierhündin, 6 Jahre alt.

22. VI. Impfung.

10. VII. Kürbiskerngrosser Tumor.

17. VII. Saubohnengrosser Tumor.

4. VIII. Tumor stabil.

8. VIII. Tumor zerdrückt; vollständige Resorption in 3 Tagen; keine Rezidivbildung.

Versuch No. 9: Ziehhündin, über 15 Jahre alt, aus Bonn a. Rh.

22. VI. Impfung.

17. VII. Kirchgrosser Tumor.

1. VIII. Längliche, 2 cm lange Doppelgeschwulst von Bleistiftstärke.

10. VIII. Tötung des Hundes wegen Ekzems; Verimpfung des Tumors auf 3 andere Hunde — mit negativem Erfolg.

Histologischer Befund des 49 Tage alten Tumors: Rundzelliges Sarkom mit zahlreichen Mitosen. Der Tumor ist in die Pars reticularis der Unterhaut hineingewachsen; er zerfällt in mehrere Lappchen.

Bei Färbung nach Mann erscheint der Zelleib der Tumorzellen violett, der Kern blau, das Kernkörperchen eosinrot. Blutkapillaren finden sich nur wenige. Das Blut sitzt zum Teil ausserhalb der Gefässe in spaltenförmigen, unmittelbar von Tumorzellen begrenzten Räumen.

Die Pars reticularis der Unterhaut tritt besonders bei Triacidfärbung deutlich hervor.

Versuch No. 10. Weisser Spitzhund, 9 Jahre alt, aus Bonn a. Rh.

22. VI. Impfung.

11. VII. Dattelkerngrosser Tumor.

17. VII. Dattलगrosser Tumor.

4. VIII. Pflaumengrosser Tumor.

8. VIII. Tumor stabil.

28. VIII. Tumor exstirpiert und auf andere Hunde verimpft — mit positivem Erfolg.

Histologischer Befund des 77 Tage alten stabilen Tumors:

Rundzelliges Sarkom mit ausserordentlich vielen Mitosen. Zwischen den Zellen verlaufen stark erweiterte, dünnwandige Blutgefässe; rote Blutkörperchen finden sich haufenweise ausserhalb der Gefässe. Bei Hämatoxylinfärbung erscheint der Zelleib der Tumorzellen leicht bläulich, der feingekörnte Kern blau, das Kernkörperchen dunkelblau. Bei van Gieson-Färbung nimmt der Zelleib und das Kernkörperchen rote Farbe an, der Kern erscheint blau.

Stellenweise begleiten Scharen von kleinen, einkernigen Rundzellen die Blutgefässe. Innerhalb der Blutbahn zwischen den Erythrocyten finden sich vereinzelt Leukocyten mit mehrlappigem Kern.

Versuch No. 17: Schottische Schäferhündin, 10—12 Jahre alt, aus Darmstadt.

22. VIII. Subkutane Impfung an 2 Stellen der Regio costalis dextra.

21. IX. Kaffeebohnen- und linsengrosser Tumor.

8. X. Dattel- und bohnergrosser Tumor.

14. X. Kastanien- und haselnussgrosser Tumor; ersterer wird operativ entfernt und auf andere Hunde übertragen — mit positivem Erfolg.

4. XI. Bohnengrosses Rezidiv und pflaumengrosser Impftumor.

2. XII. Haselnussgrosses Rezidiv und überpflaumengrosser Impftumor.

23. I. 04. Der kachektische Hund wird getötet. Die 154 Tage alte Impfgeschwulst und die fast 100 Tage alte Rezidivgeschwulst bestanden noch in unveränderter Grösse.

Histologischer Befund des 57 Tage alten Tumors:

Rundzelliges Sarkom mit stark ausgebildetem Blutgefässsystem. Ueberaus zahlreiche Mitosen. Die Zellen zeigen einen grossen Zelleib, welcher sich mit Hämatoxylin diffus bläulich färbt und einen feingekörnten Kern mit grossem Kernkörperchen enthält. Bei van Gieson-Färbung erscheinen Zelleib und Kernkörperchen rötlichviolett, der Kern blau. Das Blutgefässsystem wird von weiten Kapillarschlingen gebildet, deren Endothelien bis 26  $\mu$  lang sind.

Zusammenfassende Betrachtung der 2.—4. Versuchsreihe.

Die Wachstumsenergie der in II. Generation überpflanzten Tumorstückchen war ersichtlich gesteigert. Während bei den drei in Stuttgart geimpften Hunden erst in der 4. und 5. Woche ein deutliches Wachstum begann und am Ende der 6. Woche die Tumoren nur Erbsen- bis Bohnengrösse erreichten, finden sich bei den acht Versuchshunden der II. Generation schon am 18. bzw. 19. Tage kürbiskern- bis dattelnkerngrosse Geschwülste, welche gegen Ende der 6. Woche Kastanien-, Pflaumen- und Daumengrösse besaßen.

Bei den meisten Tumoren trat gegen das Ende des 2. Monats Wachstumsstillstand und sodann eine rapide Resorption ein. Vier dieser regressiven Tumoren wurden, bevor sie völlig geschwunden, operiert und weiter verimpft. Tumorreste, welche bei operierten Hunden zurückgelassen wurden, gaben keinen Anlass zur Rezidivbildung, sondern wurden vollständig resorbiert.

Nur die Tumoren des Versuchshundes No. 17 zeigten keine Neigung zu regressiver Metamorphose. Sie bestanden noch am 154. Tage, dem Tage der Tötung des kachektischen Hundes; der eine derselben war nach fast totaler Exstirpation rezidiviert.

Den acht erfolgreichen Versuchen der II. Generation standen drei negative gegenüber. Diese letzteren betrafen drei Hunde, welchen vorher mit Erfolg Sarkom überimpft worden war. Weitere, noch mitzuteilende Versuche werden zeigen, dass die einmalige erfolgreiche Impfung mit Tumormasse fast in jedem Falle Schutz gegen erneute Implantationen verschafft.

### Uebertragungsversuche in III. Generation.

5. Versuchsreihe Hund No. 6 (Sarcoma cutis)	6. Versuchsreihe Hund No. 9 (Sarcoma cutis)	7. Versuchsreihe Hund No. 4a (Sarcoma cutis)
Hund No. 4 (subkutan) 0	Hund No. 1 (intraperit.) — <sup>1)</sup>	Hund No. 11 (subkutan) +
Hund No. 6 (subkutan) 0	Hund No. 8 (intravenös) 0	Hund No. 12 (subkutan) — <sup>1)</sup>
Hund No. 5 (subkutan) 0	Hund No. 10 (subkutan) 0	Hund No. 13 (intraperit.) +
		Hund No. 14 (intraperit.) — <sup>1)</sup>
		Hund No. 15 (intravenös) — <sup>1)</sup>
		Hund No. 16 (intravenös) 0
8. Versuchsreihe Hund No. 5 (Sarcoma cutis)	9. Versuchsreihe Hund No. 10 (Sarcoma cutis)	10. Versuchsreihe Hund No. 17 (Sarcoma cutis)
Hund No. 7 (subkutan) 0	Hund No. 10 (subkutan) 0	Hund No. 19 (subkutan) +
	Hund No. 18 (subkutan) +	Hund No. 20 (intraperit.) +
		Hund No. 21 (intraperit.) +
		Hund No. 22 (intraperit.) +
		Hund No. 23 (intraperit.) +
		Hund No. 24 (subkutan) +
		Hund No. 25 (subkutan) — <sup>1)</sup>

Von den Tumoren der II. Generation wurden sechs zur Weiterverimpfung benutzt. Drei derselben (der Versuchshunde No. 5, 6 und 9) wuchsen nach der Ueberpflanzung in die Subcutis anderer Hunde (5., 6. und 8. Versuchsreihe) nicht weiter, wurden vielmehr spurlos resorbiert. Auch eine intravenöse und eine intraperitoneale Verimpfung des Tumors des Versuchshundes No. 9 auf zwei andere Hunde misslangen. Der intraperitoneal Geimpfte musste schon nach 10 Tagen wegen Ekzems getötet werden; der intravenös Geimpfte, welcher ebenfalls mit Eczema universale behaftet war, ging 2 Monate nach der Impfung ein; sämtliche innere Organe waren frei von Tumorbildung.

Drei Tumoren aus II. Generation wurden mit gutem Erfolge weiter verimpft. Es waren dies die Tumoren der Versuchshunde No. 4a, No. 10 und No. 17.

7. Versuchsreihe: Der 58 Tage alte Tumor von Versuchshund No. 4a wurde auf sechs junge Hunde verimpft, und zwar subkutan, intravenös und intraperitoneal bei je zweien. Sämtliche Hunde gingen in den ersten Wochen nach der Impfung an Staupe ein. Bei einem subkutan Geimpften bildete sich ein linsengrosses Geschwulstknötchen aus. Bei einem intraperitoneal Geimpften (Versuchshund No. 13) hatten sich im grossen Netze zahlreiche Geschwulstknoten von der Grösse eines Hirsekornes bis zu der einer Erbse und einer Bohne entwickelt.

Histologischer Befund eines 52 Tage alten Impfknotens des grossen Netzes von Versuchshund No. 13: Rundzelliges Sarkom. Die Zellen sind in ein feines retikuläres Faser-netz eingebettet. Inmitten der Zellmassen liegen einzelne Gewebs-

1) Unentschieden; frühzeitiger Tod.

balken und Blutgefässe, welche vom grossen Netze stammen, in dessen Spalten der Tumor hineingewachsen. Neugebildete Blutgefässe wurden nicht gefunden; ebensowenig lymphocytoide Zellen.

9. Versuchsreihe: Ein Stück des 67 Tage alten Tumors von Versuchshund No. 10 wurde unmittelbar nach der Operation an einer anderen Stelle der Brust bei demselben Hunde subkutan implantiert; es erfolgte vollständige Resorption.

Dass der Tumor noch lebens- und wachstumsfähig war, lehrte folgender Kontrollversuch:

Versuch No. 18: Foxterrierhündin, 7 Jahre alt, aus Berlin.

29. VIII. Kleine Partikelchen des Tumors von Versuchshund No. 10 wurden an drei Stellen in die Subcutis der rechten Brustwand implantiert. An allen drei Stellen entwickelte sich in 21 Tagen je ein erbsengrosser Tumor, welcher bis zu Bohnengrösse heranwuchs. Der Hund litt gleichzeitig an chronischer experimenteller Trypanosomosis. Die Tumoren waren zeitweise in dem periodisch auftretenden diffusen Oedem der Unterhaut der Wahrnehmung entzogen. Zwischen dem 50. und 60. Tage trat (wie bei den Versuchen der II. Generation, Reihe 4) völlige Resorption derselben ein.

10. Versuchsreihe: Der 53 Tage alte Tumor von Versuchshund No. 17 wurde auf einen älteren Hund und auf sechs junge Hunde verimpft.

Versuch No. 19: Gelbe, 8 Jahre alte Bastardhündin aus Frankfurt.

14. X. Subkutane Implantierung je eines hanfkorngrossen Geschwulstpartikelchens an sechs Stellen. Nach 3 Wochen an zwei Stellen deutliche Knötchen fühlbar, von denen das eine am 56. Tage haselnussgross, das andere kaffeebohngross. An einer dritten Implantationsstelle am 56. Tage ein linsengrosses Knötchen bemerkbar.

24. XII. Tod des infolge eines Ekzemleidens stark abgemagerten Hundes. Die Tumoren hatten in den letzten Tagen abgenommen.

Versuch No. 20: Weibliche, 3 Monate alte, gelbe Dogge.

14. X. Intraperitoneale Einspritzung von 0,1 ccm leicht verriebener Tumormasse mittels Kochscher Spritze.

16. XII. In der Bauchhöhle lassen sich mehrere kastaniengrosse Tumoren fühlen.

29. I. Kokosnussgrosse, abgerundete Tumormasse im Abdomen; dieselbe nahm seit dem 3. II. an Grösse ab. Seit dem 28. I. wurden alle 2 Tage Blutproben mikroskopisch untersucht. Die polymorphen Leukocyten erschienen vermehrt, Lymphocyten fehlten gänzlich. Im Anfang fanden sich einige eosinophile Zellen. Die Leukocytose nahm bis zum letzten Tage vor dem Tode zu.

In der letzten Zeit magerte der Hund stark ab. Am 13. II. betrug das Körpergewicht noch 7000 g, am 24. II. 6000 g. Appetit

war stets vorhanden. Am Tage vor dem Tode stellte sich starkes Erbrechen ein.

Der Hund nahm in den letzten Tagen meist eine Sitzstellung ein, um das Zwerchfell von der Last der im grossen Netz sitzenden Tumoren zu befreien.

25. II. Exitus letalis am 134. Tage.

Sektionsbefund: Im grossen Netz eine 350 g schwere Tumormasse, welche aus 3 faustgrossen, 1 hühnereigrossen und 1 kastaniengrossen Geschwulstknoten bestand.

An der Einstichstelle ein haselnussgrosser Knoten unter dem Bauchfell. Sonst nirgends Metastasen oder bemerkenswerte pathologische Veränderungen der inneren Organe.

Versuch No. 21: Weibliche, 3 Monate alte, gestromte Dogge.

14. X. Intraperitoneale Einspritzung von 0,2 ccm leicht verriebener, mit etwas Kochsalzlösung (0,85-proz.) aufgeschwemmter Tumormasse.

An der Einstichstelle (regio omphalica) entwickelt sich ein Tumor in der Unterhaut, welcher am 39. Tage Erbsengrösse erreicht. Am 46. Tage ist in der Bauchhöhle ein haselnussgrosser Tumor fühlbar.

16. XII. Am 53. Tage Tötung des Hundes, welcher noch regen Appetit und kaum merkliche Abmagerung zeigte.

Sektionsbefund: An der Einstichstelle unter der Haut ein bohnengrosser Knoten, an der korrespondierenden Stelle der Bauchhaut eine überkastaniengrosse Geschwulst mit nabelförmiger Einziehung. Das parietale Blatt des Bauchfells dicht besetzt mit hirsekorn- bis linsengrossen rundlichen Knötchen; diese bilden auf dem fleischigen Teile des Zwerchfells jederseits eine daumenstarke wulstförmige Masse. Der Netzbeutel ist in eine faustgrosse, aus zahlreichen kleineren und grösseren Knoten sich zusammensetzende Geschwulstmasse umgewandelt. In der Milz am unteren Rande ein linsengrosser Knoten, am Fundus des Magens mehrere hirsekorn-grosse Knötchen unter der Serosa; im Becken zu beiden Seiten des Mastdarms je ein pflaumengrosses Geschwulstglomerat.

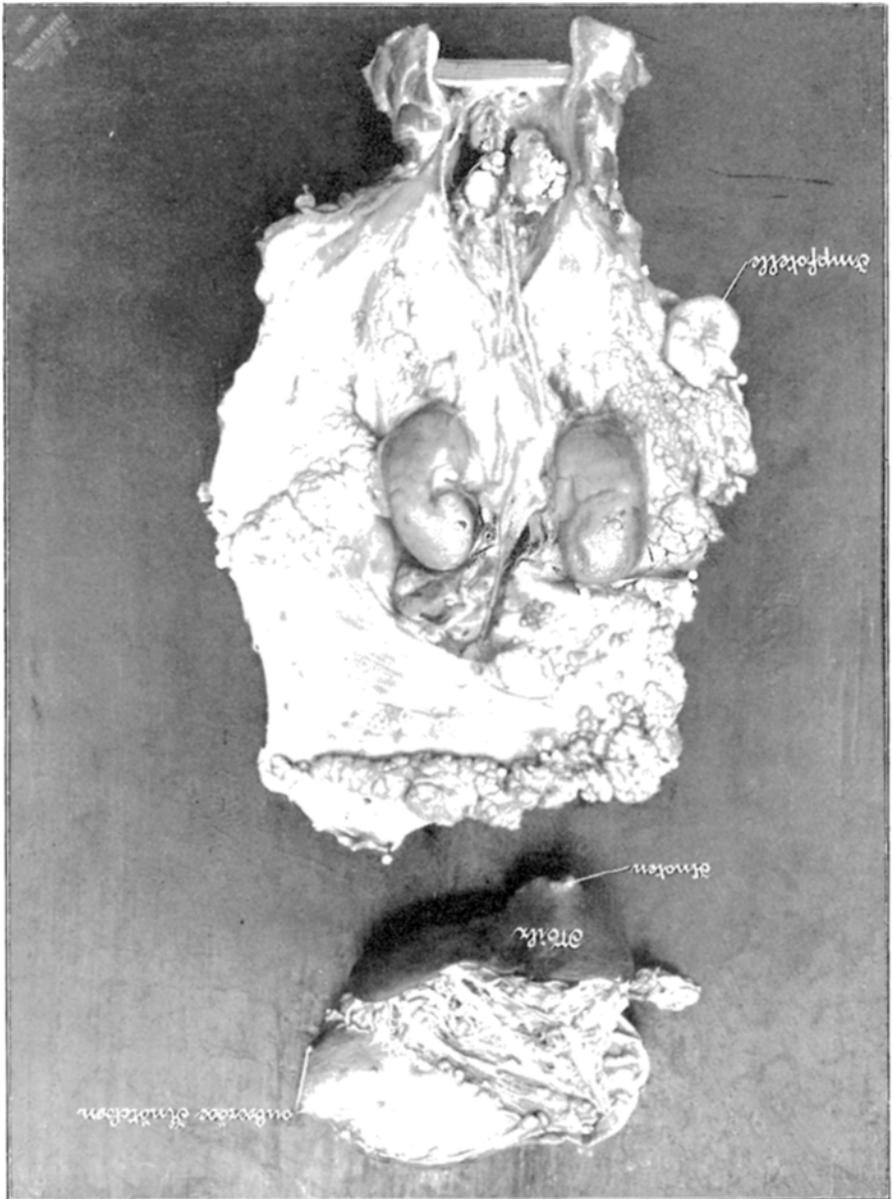
Bakteriologische Untersuchung eines Netztumors von Versuchshund No. 21<sup>1)</sup>. Ein unter streng aseptischen Massnahmen ausgeschnittener Tumor des grossen Netzes wurde auf Mikroorganismen untersucht. Sowohl die aërobe als auch anaërobe Züchtungsmethode ergab ein völlig negatives Resultat.

Versuch No. 22: Weibliche, 3 Monate alte, gelbe Dogge.

14. X. Intraperitoneale Implantation eines hanfkorngrossen Geschwulstpartikelchens mittels Doppeltrokars.

An der Einstichstelle entwickeln sich mehrere Tumoren, welche

1) Herr Prof. Dr. Max Neisser hatte die Freundlichkeit, diese und die S. 428 erwähnte Untersuchung vorzunehmen.



Sticker. Sarcomatosis peritonei (Versuch No. 21, Beschreibung s. S. 426).

Verlag von Gustav Fischer in Jena.



Sticker. Sarcomatosis peritonci (Versuch No. 22, Beschreibung s. S. 426 u. 427).

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

am 49. Tage Linsen- und Bohnengrösse, am 56. Tage Erbsen- und Haselnussgrösse erreicht haben. In der Bauchhöhle am 49. Tage ein taubeneigröser, am 56. Tage ein hühnereigröser Tumor fühlbar.

Am 63. Tage letaler Ausgang des in den letzten Tagen sichtlich abmagernden Hundes. Die Schleimhäute stark anämisch. Das Blut weist einen vermehrten Befund von Leukocyten (polynukleäre und eosinophile) auf, jedoch keine Lymphocyten. Die Tumoren der Einstichstelle haben Kastaniengrösse erreicht. Beim Eröffnen der Bauchhöhle bietet sich das Bild einer Sarcomatosis universalis peritonei. Das die Bauchdecken überziehende seröse Blatt ist gepanzert mit tausenden hirsekorn- bis linsengrosser Knötchen. Der seröse Ueberzug des Zwerchfells und sämtlicher Eingeweide dicht besät mit hirsekorn- bis linsengrossen Knötchen. Ebensolche bis zur Grösse einer Erbse finden sich zahlreich im Gekröse. Das grosse Netz ist in eine mannsfaustdicke, traubenförmige Geschwulstmasse umgewandelt, in welcher sich einzelne Knoten bis zur Grösse einer Kastanie finden.

Auch in die Bauchspeicheldrüse, sowie in einzelne Spalten der hinteren Leberfläche sind zahlreiche hirsekorn-grosse Knötchen eingelagert.

Die Knötchen und Knoten liegen jedesmal unter der Serosa des Bauchfells bzw. zwischen den Blättern des Gekröses; Blutgefässe ziehen über die Oberfläche der grösseren Knoten hinweg. Die Schnittfläche der Knoten ist opak-weiss.

Die mikroskopische Untersuchung eines kleinen Knötchens der Bauchserosa ergibt: rundzelliges Sarkom mit zahlreichen Mitosen; in der äussersten Peripherie des Tumors kleinzellige Infiltration.

Versuch No. 23: Weibliche, 3 Monate alte, gestromte Dogge.

14. X. Intraperitoneale Implantation eines hanfkorngrossen Geschwulstpartikelchens mittels Doppeltrokars.

Der Hund wurde nach 36 Tagen wegen starker Abmagerung getödet. Im grossen Netze findet sich eine Anzahl Knoten von Erbsen- bis Kastaniengrösse. Ihre Form ist rundlich mit deutlichem Hilus, in welchen Blutgefässe ein- und austreten. Die Schnittfläche ist markig, weiss und zeigt einen strahligen Bau nach dem Hilus zu. Die Konsistenz mässig derb. Ein kirschgrosser Knoten infolge von Blutung dunkelrot.

Histologischer Befund eines 36 Tage alten Tumors des grossen Netzes von Versuchshund No. 23: Rundzellensarkom mit überaus zahlreichen Mitosen. Die Randpartien bestehen nur aus Tumorzellen, zwischen welchen sich ein feines retikuläres Fasernetz ausspinnt. Dasselbe tritt besonders deutlich hervor nach Ehrlichs Triacidfärbung.

Die Weigert-van Gieson-Färbung bringt bei zartester bräunlicher Tönung des Zelleibes, welcher in jüngeren Partien des Tumors

kugelig, in älteren Partien beim Auftreten einer Interzellulärsubstanz unregelmässig begrenzt erscheint, die schärfsten Zeichnungen der Kerne hervor. Diese bilden kugelige Bläschen, welche zahlreiche, in feinstem, hellem Fadennetz verteilte Chromatinkügelchen und ein grosses dunkelviolett gefärbtes Kernkörperchen besitzen. Die vom Netz her stammenden Bindegewebsbalken erscheinen leuchtend rot, die glatten Muskelfasern gelb gefärbt.

In der mittleren Zone finden sich zahlreiche, zwischen die Tumorzellen eindringende, weitlumige Kapillargefässe.

In der nach dem Hilus gelegenen Zone inmitten der Tumorzellen vom Netz herrührende Bindegewebsbalken und grössere Blutgefässe.

Im Lumen mancher Gefässe eine grössere Anzahl polynukleärer Leukocyten. In den perivaskulären Lymphscheiden und den Lymphspalten des Netzbalkengewebes reihenartig angeordnete einkernige Rundzellen, welche etwas kleiner als die Leukocyten erscheinen.

Versuch No. 24: Männliche, 3 Monate alte, gestromte Dogge.

14. X. Subkutane Implantation einer hanfkorngrossen Geschwulstpartikel mittels Trokars. An der Implantationsstelle entwickelt sich ein Tumor, welcher am 21. Tage überlinsengross. Derselbe wird zerdrückt und bildet nach 13 Tagen eine flache, zehnpfennigstückgrosse Geschwulst. Am 42. Tage nach der Einpflanzung erreicht die Geschwulst Haselnussgrösse, am 49. Tage Daumenstärke. 3. XII. Der Tumor wird exstirpiert. Derselbe ist deutlich gegen die Umgebung abgesetzt, ziemlich derbe, seine Schnittfläche weiss und von strahligem Bau. Subkutane und intraperitoneale Verimpfung desselben auf andere Hunde.

Zwei linsengrosse Tumorreste, welche bei der Operation zurückgelassen, wachsen in den folgenden 8 Tagen zu Bohnen- und Pflaumengrösse heran. Ersterer wird zerdrückt.

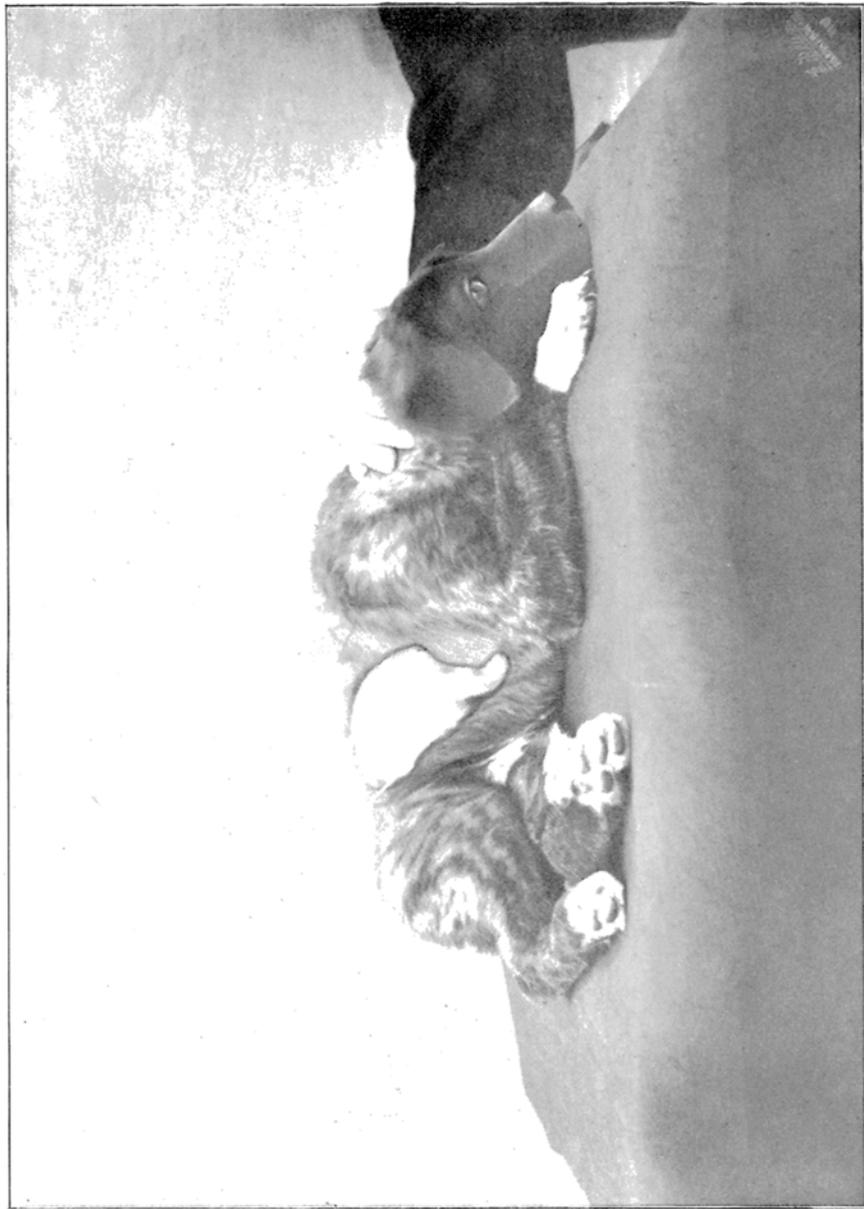
Am 13. Tage nach der Operation haben die Rezidive Taubeneigrösse erreicht, am 18. Tage (21. XII.) Hühnereigrösse. Am 14. I. 1904 (42 Tage nach der Operation) wird der Hund getötet. Der Tumor hat eine Länge von 10 cm bei einer Breite von 4 cm und einer Dicke von  $2\frac{1}{2}$  cm. Sein Gewicht beträgt 51 g.

Bakteriologische Untersuchung des Tumors von Versuchshund No. 24: Die mikroskopische Untersuchung von Ausstrichpräparaten ergab weder nach Anwendung der gewöhnlichen Anilinfarben, noch nach der Gramschen Färbung, noch nach der Tuberkelbazillenfärbung den Befund von Mikroorganismen.

Versuch No. 25: Männlicher, 3 Monate alter Wolfsspitz.

14. X. Subkutane Verimpfung eines hanfkorngrossen Geschwulstpartikelchens mittels Trokar.

Tod nach 20 Tagen an Hydronephrose; keine Geschwulstentwicklung.



*Sticker.*

*Sarcoma cutis (Rezidiv, Versuch No. 24, Beschreibung s. S. 428).*

*Verlag von Gustav Fischer in Jena.*

### Zusammenfassende Betrachtung der 6.—10. Versuchsreihe.

Die Wachstumsfähigkeit der in III. Generation verpflanzten Tumoren zeigte sich in mehreren Versuchsreihen erloschen, jedoch nur bei solchen Hunden — es waren sieben an der Zahl —, welche zu früheren Versuchen mit Erfolg schon benutzt worden waren; bei denselben war wie bei drei Hunden der II. Generation durch die vorhergegangene Impfung völlige Immunität erzeugt worden.

Bei allen Hunden, welche noch nicht zur Impfung gebraucht worden waren — es waren zehn an der Zahl — kann es zu mehr oder weniger umfangreicher Tumorentwicklung.

Es ergab sich ferner aus einer grossen Reihe von Versuchen, dass die Impftumoren in der Bauchhöhle weit günstigere Wachstumsbedingungen finden als in der Unterhaut. Während in letzterer sich meist nur solitäre, seltener zwei bis drei dicht aneinander gelagerte Knoten ausbildeten, kam es in der Bauchhöhle stets zu multipler Tumorbildung. Diese blieb entweder auf den Netzbeutel lokalisiert (Fälle 13, 20 und 23) — die Annahme liegt nahe, dass die mittels Trokars oder Spritze eingepfunden Partikelchen unmittelbar in den Netzbeutel gelangten und so an der Zerstreung im freien Raum der Bauchhöhle gehindert waren — oder es wurde allmählich durch beständige Dissemination das ganze parietale und viscerale Blatt des Bauchfells in den Geschwulstbildungsprozess hineingezogen.

Die erste Ansiedelung der Zellen fand — wie die mikroskopische Untersuchung kleinster Knötchen zeigte — unter der Serosa, sei es des Darmes oder des Gekröses, oder der Leber, der Niere, der Blase, der Milz, der Bauchspeicheldrüse oder des Zwerchfelles, oder der Bauchwand statt; es bildeten sich dort kleine rundliche Herde, welche anfangs nur aus Geschwulstzellen bestehen und jeglichen Stromas erlangen. Die spärlich vorhandenen Blutgefässe gehörten ebenso wie das in einzelnen Zügen vorhandene Balkengewebe der Subserosa an. In den grösseren Knötchen tritt sodann neben der Entwicklung eines retikulären Fasernetzes eine mässige Vaskularisation auf, bestehend aus lakunär erweiterten Kapillaren, welche prall mit Blut gefüllt sind. Eine Neubildung von eigentlichem Bindegewebe fand sich nur spurenweise in der Nähe der grossen Blutgefässe. Ein histologischer Unterschied zwischen den in der Unterhaut und den in der Bauchhöhle gewachsenen Tumoren bestand nicht. Polynukleäre Leukocyten und kleine, einkernige Rundzellen, welche in den Tumoren der Unterhaut bald gänzlich fehlten, bald in geringerer oder grösserer Zahl vorhanden waren, wurden auch in den Tumoren der Bauchhöhle bald gänzlich vermisst (so beispielsweise in dem 52 Tage alten Tumor des

Versuchshundes No. 13), bald aufgefunden (so bestand in dem 36 Tage alten Tumor des Versuchshundes No. 23 neben einer starken kleinzelligen Infiltration in der Nachbarschaft der Blutgefäße eine vermehrte Leukocytenansammlung innerhalb der Blutbahn).

Eine Hineinbeziehung der Lymphdrüsen der Bauchhöhle in den Geschwulstprozess wurde in keinem Falle beobachtet.

In einem Falle (Versuch No. 20) konnte auch an den Tumoren der Bauchhöhle gleich wie an denen der Unterhaut das Eintreten eines stabilen und regressiven Stadiums verfolgt werden. Die kokosnuss-grosse Tumormasse nahm vom 112. Tage an langsam ab und betrug am 134. Tage — dem Todestage — noch etwa  $\frac{2}{3}$  der ursprünglichen Grösse.

Die Frage, wie die freiwillige Rückbildung der Tumoren zu stande kam, wurde an Hand von vergleichenden histologischen Untersuchungen wachsender, stabiler und regressiver Tumoren zu lösen versucht. Der Tumor von Versuchshund No. 9 wurde am 49. Tage seines Bestehens, nachdem erst seit 2 Tagen Wachstumsstillstand eingetreten war, untersucht. Es finden sich geringe Blutherde zwischen den Tumorzellen; diese in reichlicher Mitose begriffen.

Der Tumor von Versuchshund No. 10 wurde am 77. Tage seines Bestehens, 20 Tage nach Eintritt seines Wachstumsstillstandes untersucht. Es finden sich ausgebreitete Blutherde vor, inmitten derselben regelrechte karyokinetische Bilder der Tumorzellen.

Der Tumor von Versuchshund No. 5 wurde am 91. Tage seines Bestehens, 50 Tage nach Eintritt seines Wachstumsstillstandes und nachdem er von mehr als Daumenstärke bis zu Haselnussgrösse abgenommen hatte, untersucht. Es finden sich ausgedehnte Blutherde und echtes Granulationsgewebe neben Resten wohl erhaltenen Tumorgewebes.

Aus den Befunden erhellt, dass nach einem Stadium der üppigen Wucherung der Geschwulstzellen und der Ausbildung eines dünnwandigen Blutgefässsystems allenthalben durch Berstung der erweiterten Kapillaren hämorrhagische Herde zwischen den unversehrten Tumorzellen auftreten.

Während im Umfang des Tumors noch eine Zeitlang eine Neubildung neuer Zellen andauert, beginnt an den älteren Teilen die Resorption, welche so rapide verläuft, dass selten ein Zerfall der Zellen in loco, beziehungsweise die Produkte ihrer regressiven Metamorphose nachgewiesen werden können.

## Uebertragungsversuche in IV. Generation.

11. Versuchsreihe Hund No. 23 (Sarcoma omenti)	12. Versuchsreihe Hund No. 24 (Sarcoma cutis)	13. Versuchsreihe Hund No. 21 (Sarcoma peritonei)
Hund No. 4 (subkutan) 0	Hund No. 26 (subkutan u. + intraperit.) +	Hund No. 29 (intraperit.) +
Hund No. 19 (intraperit.) 0	Hund No. 27 (subkutan u. + intraperit.) +	Hund No. 30 (intraperit.) +
	Hund No. 28 (subkutan u. + intraperit.) +	Hund No. 31 (intraperit.) +
	Hund No. 4 (subkutan) 0	Hund No. 32 (subkutan u. + intraperit.) +
	Hund No. 24 (subkutan) 0	Hund No. 33 (subkutan u. + intraperit.) +
		Hund No. 34 (subkutan u. 0 intraperit.) 0
		Hund No. 35 (subkutan u. 0 intraperit.) 0

Es wurden in drei grösseren Versuchsreihen je ein Sarkomknoten des Netzes, der Unterhaut und der Bauchwandserosa auf 14 Hunde übertragen.

11. Versuchsreihe. Ein erbsengrosser Tumor des Netzbeutels von dem vor 36 Tagen geimpften Versuchshund No. 23 wurde verrieben und in einem Falle (Versuchshund No. 4) subkutan, in einem anderen Falle (Versuchshund No. 19) intraperitoneal überimpft.

Beide Versuche verliefen negativ. Versuchshund No. 19, welcher 5 Wochen nach der intraperitonealen Impfung an Eczema universalis und allgemeiner Körperschwäche einging, zeigte bei der Sektion nicht den geringsten Ansatz von Tumoren in der Bauchhöhle. Wie andere Versuche zeigten, hätte es in der Zeit von 5 Wochen schon zu grösserer Tumorbildung im grossen Netz und auf dem Bauchfell kommen können. Da auch die in der Haut bestehenden, von einem anderen Versuche (Reihe 10 der III. Generation) herrührenden drei Knoten zu dieser Zeit, drei Wochen vor dem Tode, in ein regressives Stadium traten, so ist anzunehmen, dass damals Schutzkräfte des Organismus wirksam wurden, welche sowohl die Fortentwicklung der alten, als den Ansatz neu überimpfter Geschwulstmassen verhinderten.

12. Versuchsreihe. Der 50 Tage alte Tumor aus der Subcutis des Versuchshundes No. 24 wurde subkutan auf No. 24 selber und auf einen älteren, schon mit Erfolg benutzten Hund No. 4 und auf 3 junge noch nicht benutzte Hunde No. 26—28, bei letzteren auch intraperitoneal, überimpft. Die beiden ersten Versuche blieben negativ.

Versuch No. 26: Weiblicher, 4 Monate alter schottischer Schäferhund.

3. XII. 03. Intraperitoneale und subkutane Einspritzung von je

0,1 ccm leicht verriebener und mit etwas NaCl-Lösung versetzter Tumormasse.

28. I. 04. Haselnussgrosser Tumor in der Unterhaut. Derselbe beginnt 41 Tage nach der Impfung sich etwas abzufachen, ist am 56. Tage noch etwa bohngross und wird zerdrückt.

Im Abdomen lassen sich am 56. Tage (28. I.) mehrere kirschgrosse Tumoren palpieren.

5. III. In der Haut kaffeebohngrosser Tumor; im Abdomen überaus zahlreiche Knoten fühlbar.

Tod am 126. Tage; Tumor der Unterhaut bohngross; vollständig negativer Befund im Abdomen.

Versuch No 27: Männlicher, 4 Monate alter Spitzhund.

3. XII. 03. Subkutane und intraperitoneale Impfung wie bei No. 26.

28. XII. Bohngrosser Tumor in der Unterhaut; derselbe erreicht am 41. Tage die Grösse einer Walnuss, am 56. Tage (28. I. 04) die eines Apfels und ist seit dem 64. Tage stabil.

13. I. 04. An der Einstichstelle des Abdomens ein erbsengrosser, derber Knoten; derselbe am 69. Tage haselnussgross. Im Abdomen selbst mehrere kirschgrosse Tumoren.

8. III. Hauttumor exstirpiert bis auf einen bohngrossen Knoten und weiterverimpft. Der Tumor mässig derb, ohne Zerfall. Im Abdomen zahlreiche Knoten; beide Samenstränge knotig verdickt.

Am 28. III. wird der linke Hoden nebst einem Stück des Samenstranges, an welchem zwei erbsengrosse Tumoren sass, abgebunden; die letzteren wurden zur Weiterverimpfung benutzt.

Die rechte Achseldrüse ist erbsengross und derbe.

31. III. Die Kastrationswunde heilt per primam.

12. IV. Der in letzter Zeit stark an Staupe leidende Hund hatte sich etwas erholt, auch ein Ekzema universalis erschien etwas gebessert.

Der Hund wird mittels Chloroform getötet.

Sektionsbefund: In der Bauchhöhle finden sich nur vereinzelte Tumoren vor; so am Zwergfell mehrere hirsekorn-grosse junge Knötchen; am Pankreaskopf ein bohngrosser, frischer Tumor; am linken Samenstrang ein linsengrosser Tumor.

Die Rezidivgeschwulst in der Unterhaut der rechten Brustwand ist haselnussgross.

Die Achseldrüse derselben Seite ist bohngross und enthält einen erbsengrossen Knoten von sehr regelmässiger Gestalt und weisslichem, markigem Aussehen. Die vorderen Mediastinaldrüsen bilden eine pflaumengrosse weiche Tumormasse, welche einen kleinen serösen Hohlraum umschliesst.

Versuch No. 28: Männlicher, 4 Monate alter Spitzhund.

3. XII. 03. Impfung wie bei No. 26.

28. XII. Haselnussgrosser Tumor in der Unterhaut.

13. I. (41. Tag). 3 Knoten von Linsen-, Kastanien- und Bohnengrösse in der Unterhaut; letzterer wird zerdrückt.

28. I. (56. Tag). 3 Knoten von Bohnen-, Hühnerei- und Kastaniengrösse.

Im Abdomen mehrere kirchgrosse Tumoren fühlbar. An der Einstichstelle ein kirschgrosser Tumor.

9. II. Die kinderfaustgrosse Tumormasse wird extirpiert und auf andere Hunde verimpft.

10. II. Operationswunde trocken, ohne jede Schwellung.

23. II. Hühnereiggrosser Abscess geöffnet. Nähte entfernt.

5. III. Tötung des Hundes am 73. Tage nach der Impfung.

An der Operationsstelle (linke Brustwand) in der Unterhaut eine von messerrückendicker Membran umschlossene, flache Abscesshöhle. Zwischen derselben und der äusseren Haut eine fünfmarkstückgrosse, federkieldicke Rezidivgeschwulst. Die linke Achseldrüse haselnussgross, weist in der Peripherie auf dem rötlichen Durchschnitt 3 regelmässige, erbsengrosse, markige, grauweisse Geschwulstknoten auf. Die unmittelbar auf dem Brustbein in der Brusthöhle gelegenen Lymphdrüsen bilden 2 über haselnussgrosse Knoten. In beiden Lungen sowohl unter der Pleura als auch mitten im Parenchym mehrere hirsekorngrosse weisse Geschwulstknötchen, welche nach der mikroskopischen Untersuchung ausschliesslich aus Tumorzellen bestehen.

An der Injektionsstelle der Bauchhöhle eine haselnussgrosse derbe Geschwulst. Das Netz bildet eine flache, handteller-grosse Scheibe, welche aus tausenden von isolierten, hirsekorn- bis linsengrossen Knötchen besteht.

Auf dem perietalen Blatte des Bauchfells mehrere Geschwulstkonglomerate von Haselnussgrösse. Das Mesenterium enthält keine Tumoren, ebensowenig die Darmserosa.

Auf dem Mesocolon und dem mittleren Blasenbände kleinere Geschwulstkonglomerate, Beide Samenstränge sind in ihrer ganzen Länge, von der inneren Oeffnung des Bauchringes bis zum Hoden, mit runden, linsen- bis erbsengrossen Tumoren besetzt.

13. Versuchsreihe. Bei dem am 61. Tage nach der intraperitonealen Impfung getöteten Hunde No. 21 wurde von der seitlichen Bauchwand eine etwa markstückgrosse,  $\frac{1}{2}$  cm dicke Sarkommasse abgetragen; kleinere Partikelchen derselben wurden mittels Trokarhülsen ausgestanzt und in die Bauchhöhle von 3 Hunden (No. 29, 30, 31) gebracht.

Der Rest der Geschwulstmasse wurde zur Hälfte 24 Stunden im

gewöhnlichen Eisschrank, zur anderen Hälfte 24 Stunden bei  $-13^{\circ}$  aufbewahrt; kleinere Partikelchen wurden sodann auf je einen Hund (No. 33 und 32) subkutan und intraperitoneal überimpft.

Von demselben Hunde wurden grössere Knoten des Netzbeutels 30 Tage lang bei  $-13^{\circ}$  aufbewahrt. Kleinere Partikelchen aus der Mitte eines solchen Knotens entnommen, wurden subkutan und intraperitoneal auf 2 Hunde (No. 34 und 35) überimpft.

Versuch No. 29: 10 Wochen alter, männlicher Foxterrier.

22. XII. Intraperitoneale Impfung mittels Doppeltrokar.

13. I. 04. Zahlreiche linsengrosse Tumoren in der Bauchhöhle.

23. II. Nussgrosse Knoten fühlbar.

1. III. Letaler Ausgang am 69. Tage nach der Impfung, nachdem in der letzten Zeit verminderte Fresslust bestanden.

Sektionsbefund: An der Impfstelle des Abdomens ein erbsengrosser flacher Tumor.

Das grosse Netz mit tausenden mohn- bis hirsekorngrossen Knötchen besetzt, welche zum Teil zu grösseren Tumoren konfluieren.

Im Mesenterium zahlreiche hirsekorn- bis linsengrosse Tumoren. In der Leber dicht unter der Serosa einzelne mohnkorn-grosse Knötchen. In der rechten Niere mehrere subseröse Knötchen. Das Mesocolon und das Aufhängeband der Harnblase dicht besetzt mit Geschwulstknötchen.

Das seröse Wandblatt der besonderen Scheidehaut beider Hoden ist in eine gleichmässige, messerrückendicke Geschwulstmasse umgewandelt; dieselbe umgibt mantelartig den durch eingelagerte Geschwulstknoten bleistiftstarken Samenstrang. Die seröse Bauchfellfalte, in welcher die Gefässe und Nerven des Samenstranges zur Lenden-gegend ziehen, ist mit zahlreichen Knötchen besetzt.

Versuch No. 30: 10 Wochen alter weiblicher Foxterrier.

22. XII. Intraperitoneale Impfung mittels Trokar.

13. I. 04. An der Impfstelle hirsekorn-grosses Knötchen.

28. I. In der Bauchhöhle mehrere Knötchen fühlbar.

23. II. Bohnengrosser Tumor an der Injektionsstelle. Im Abdomen zahlreiche Knoten.

5. III. Tod infolge von Pneumonie (Staupe).

Sektionsbefund: Am unteren Rande des grossen Netzes 3 haselnuss-grosse Knoten und zerstreut einige kleinere Knötchen. Das ganze Mesenterium und die Darmserosa besetzt mit hirsekorn- bis linsengrossen Knoten. Die Gekrösdrüse (Pancreas Aselli) unverändert an Grösse und Gestalt; nur ein hirsekorn-grosses, subseröses Knötchen am konvexen Rande derselben. Auch die übrigen Lymphdrüsen der Bauchhöhle frei von Metastasen. Die Serosa des Zwerchfells und der

seitlichen Bauchwände dicht besetzt mit Tumorknötchen. Die Leber von dem Geschwulstprozess stark ergriffen; zahlreiche kleinere und grössere Knötchen zerstreut im Parenchym unter der Serosa; am stumpfen Rande des viereckigen Lappens eine bleistiftstarke, wulstförmige Tumormasse von 2 cm Länge, von der Leberserosa bedeckt.

Das Mesocolon, die breiten Mutterbänder, die Bänder der Harnblase dicht besetzt mit kleinen Knötchen.

Versuch No. 31: 10 Wochen alter weiblicher Foxterrier.

22. XII. Intraperitoneale Impfung mittels Doppeltrokar.

13. I. Kirschgrosser Tumor im Abdomen.

20. I. Mehrere Tumoren von Kirschgrösse.

28. I. Einzelne Tumoren haselnussgross.

10. II. Zahlreiche Knoten bis zur Taubeneigrösse.

23. II. Derselbe Befund.

1. III. Plötzlicher Tod.

Im grossen Netze 3 bohngross, markige Knoten mit schwärzlichen Pigmentflecken an der Oberfläche.

Versuch No. 32: 10 Wochen alter Foxterrier.

23. XII. Intraperitoneale und subkutane Ueberimpfung eines 24 Stunden bei  $-13^{\circ}$  gehaltenen Peritonealsarkoms.

20. I. Linsengrosses Knötchen in der Unterhaut.

28. I. (36. Tag). Bohngrosses Knötchen in der Unterhaut; auch im Abdomen erbsengrosse Knötchen fühlbar.

11. II. (50. Tag). Hautknoten haselnussgross.

23. II. Der Hauttumor besteht aus 2 getrennten Knoten, von denen der vordere kirschgross, der hintere bohngross; letzterer wird zerdrückt.

25. II. Tod infolge von Staupe.

In der Unterhaut ein bohngrosser, nierenförmig gebauter und ein erbsengrosser Tumor. In der Bauchhöhle finden sich keine Tumoren.

Versuch No. 33: 10 Wochen alter Foxterrier.

23. XII. Intraperitoneale und subkutane Ueberimpfung eines 24 Stunden im Eisschrank gehaltenen Peritonealsarkoms.

20. I. In der Unterhaut flaches, bohngrosses Knötchen.

28. I. In der Unterhaut haselnussgrosser Knoten, im Abdomen erbsengrosser Knoten.

11. II. (50. Tag). In der Unterhaut pflaumengrosser, im Abdomen taubeneigrosser Knoten.

28. II. Tod des abgemagerten Hundes.

Sektionsbefund: In der Unterhaut der rechten Brustwand eine

grauweisse, markige Geschwulst von der Grösse und Form eines der Länge nach halbierten Hühnereies. An der Injektionsstelle des Unterleibes ein subkutaner, haselnussgrosser Knoten. Im Netzbeutel sechs rundliche Tumoren von Kirsch- bis Kastaniengrösse. Im Leber-Nierenbande ein pfefferkorngrosses Knötchen. An der Zwerchfellsfläche der Leber mehrere subseröse, mohnkorngrosse Knötchen. Auf dem Zwerchfell 2 hirsekorn-grosse Knötchen, desgleichen am Dünndarm an der Ansatzstelle des Gekröses.

Versuch No. 34: 5 Monate alter schwarzer Pintscher.

21. I. 04. Intraperitoneale und subkutane Ueberimpfung eines 30 Tage bei  $-13^{\circ}$  aufbewahrten Peritonealsarkoms.

2. III. Tötung des Hundes. Weder in der Unterhaut noch in der Bauchhöhle fanden sich Spuren der Implantation.

Versuch No. 35: 5 Monate alter gelber Bastard.

21. I. 04. Impfung wie bei No. 34.

1. III. Tötung des Hundes. Völlig negativer Befund.

#### Zusammenfassende Betrachtung der Versuchsreihen 11—13.

Das bessere Wachstum der intraperitonealen Tumoren gegenüber den subkutanen, welches schon zahlreiche Uebertragungsversuche in III. Generation gezeigt hatten, trat noch überzeugender in mehreren Fällen (Versuche No. 26—28) hervor, in welchen derselbe Hund gleichzeitig subkutan und intraperitoneal geimpft wurde. Es wurde bei diesen Hunden an den Hauttumoren nach einer bestimmten Zeit ein Wachstumsstillstand, in einem Falle auch eine starke freiwillige Rückbildung beobachtet, während die Tumorenentwicklung in der Bauchhöhle ihren steten Fortgang nahm.

Dass aber auch an den Tumoren der Bauchhöhle eine freiwillige Rückbildung eintreten kann, wurde, wie schon in einem früheren Versuch (III. Generation, No. 20), so auch jetzt wieder in zwei Fällen (Versuch No. 26 und No. 31) beobachtet. Die intra vitam am 63. Tage als taubeneigrosse Tumoren diagnostizierten Gebilde fanden sich bei der Sektion des plötzlich am 70. Tage an Staupe (?) gestorbenen Hundes No. 31 nur noch als bohnen-grosse Gebilde wieder mit schwärzlich pigmentierten Stellen und die noch am 93. Tage bemerkten zahlreichen intraperitonealen Tumoren des Hundes No. 26 waren am 126. Tage vollständig verschwunden.

Eine Affektion der Bauchlymphdrüsen zeigte sich auch dieses Mal in keinem der Fälle. Der Geschwulstbildungsprozess hielt sich streng an die Ausbreitung des Bauchfells und erzeugte in dessen sub-

seröse Räume gelangend, bald vielfache, knotige Gebilde, welche durch grössere Zwischenräume von einander getrennt waren, bald auch zusammenhängende Massen von grosser Mächtigkeit.

Eine Verschleppung von Zellen auf dem Wege der Lymphgefässe nach den Lymphdrüsen hin wurde in zwei Fällen, No. 27 und 28, nach operativer Entfernung eines Unterhauttumors beobachtet. Es traten lokale Rezidive auf und umfangreiche Metastasen sowohl in den benachbarten Lymphdrüsen (Lgl. axill.), als auch in den entfernteren (Lgl. mediast. ant.); in einem der beiden Fälle fanden sich auch zahlreiche Knötchen in der Lunge.

Hunde, welche zum zweiten oder öfteren Male mit Tumormassen geimpft wurden, zeigten sich, wie schon in früheren Versuchen beschrieben, völlig immun, auch gegenüber der Einverleibung von Tumorstückchen in die Bauchhöhle (Fall 19).

Eine 24-stündige Aufbewahrung der Geschwulst im gewöhnlichen Eisschrank (Versuch No. 32) schädigte ihre Wachstumsenergie in keiner Weise; eine 24-stündige Aufbewahrung bei  $-14^{\circ}\text{C}$  (Versuch No. 33) tötete die Geschwulstzellen nicht, schwächte sie aber merklich in ihrer Vitalität. Eine 30-tägige Aufbewahrung des Sarkoms bei  $-13^{\circ}$  vernichtete die Uebertragungsfähigkeit (Versuche No. 34 und 35) vollständig.

## Uebertragungsversuche in V. Generation.

### 14. Versuchsreihe

Hund No. 28  
(Sarcoma cutis)

Hund No. 36 (intrascrotal)	+
Hund No. 37 (subkutan)	+
Hund No. 38 (subkutan u. intraperit.)	— <sup>1)</sup>
Hund No. 39 (stomachal)	— <sup>1)</sup>

Vier mit Tumormasse des Versuchshundes No. 28 geimpfte Hunde starben in der 2. Woche an einer infektiösen Krankheit. Bei zweien derselben konnte eine beginnende Tumorentwicklung festgestellt werden.

Versuch No. 36: Männlicher, 2 Monate alter, brauner Jagdhund.

9. II. 04. Injektion von fein verriebener, in Kochsalzlösung aufgeschwemmter Tumormasse in den rechten Hodensack.

21. II. Tod infolge von Staupe. Beginnende Knötchenbildung im Hodensack.

Versuch No. 37: Männlicher, 2 Monate alter, brauner Jagdhund.

9. II. 04. Implantation eines 2 Stunden bei  $50^{\circ}\text{C}$  warm ge-

1) Unentschieden; frühzeitiger Tod.

haltenen Tumorstückchens in die Unterhaut der rechten und linken Bauchseite.

19. II. Tod infolge von Staupe. An beiden Impfstellen je ein linsengrosser, lappig gebauter Tumor.

### Schlussbetrachtungen.

Der überimpfte Tumor hat trotz zahlreicher Uebertragungen in jedem Falle seinen ursprünglichen Typus bewahrt. Es findet sich stets dasselbe Rundzellensarkom, wie es in der spontanen Geschwulst der Schamdrüse vorlag. Die Grösse der Tumorzellen schwankte zwischen 7 und 11  $\mu$ , während zum Vergleich die Lymphkörperchen des Hundes kaum 4  $\mu$  betragen; ihr rundlicher Kern enthält ein stark ausgeprägtes Kernkörperchen. Anfangs liegen die Zellen dicht, fast ohne jede Interzellulärschubstanz, beieinander. Bald macht sich jedoch das Auftreten eines feinen retikulären Fasernetzes bemerkbar. In die älteren Partien wachsen lakunär erweiterte Kapillaren ein, manchmal fehlt die Wand gänzlich, und die Bluträume sind unmittelbar von Geschwulstzellen begrenzt. Ausser der retikulären Interzellulärschubstanz und den Blutkapillaren findet sich kein anderes Stroma vor. Die in einzelnen Tumoren inmitten der Zellmassen sich vorfindenden Gewebsbalken gehören ebenso wie die grösseren Blutgefässe dem Stützgewebe des Organes an, in dessen Spalten der Tumor hineingewachsen ist.

Es besteht somit eine völlig morphologische Uebereinstimmung der überimpften Geschwulst mit dem typischen kleinzelligen Rundzellensarkom, dem Lymphosarkom.

Der klinische Verlauf einer Anzahl der Impftumoren, ihre Involution und Resorption legten im Anfang die Frage nahe, ob es sich in fraglichen Fällen nicht um ein sogenanntes Sarkoid der Haut handle. In neuerer Zeit wurde letztere Form von Spiegler, Joseph u. a. vom eigentlichen Sarkom der Haut abgetrennt. Beide Geschwulstformen zeigen fast denselben typischen Bau; den Sarkoiden spricht man aber zum Unterschied von den Sarkomen Involutionfähigkeit bzw. Stationärbleiben von einem gewissen Entwicklungsstadium und das Erhaltenbleiben des Grundgewebes der Cutis zu. Die Sarkoide bilden beim Menschen oft multiple, in der Pars reticularis der Haut zur Entwicklung kommende Tumoren von Stecknadel- bis Hasel- und Walnussgrösse, von teils flacher, teils halbkugeligem Gestalt. Ihre Oberfläche ist meist glatt oder leicht gekerbt und häufig von telangiektatischen Gefässen durchzogen.

Die Abstammung der Impftumoren jedoch von einer auch klinisch den echten Sarkomen zugehörigen Geschwulst, die Rezidivierung und Beständigkeit einiger Tumoren der Unterhaut, die gelungenen intraperi-

tonealen Verimpfungen mit Erzeugung einer Sarcomatosis universalis des Bauchfelles, die infiltrative Wachstumsart, welche zur Zerstörung der Haut in mehreren Fällen führte, und endlich die in zwei Fällen beobachtete Metastasenbildung in den regionären Lymphdrüsen und das Eindringen in den grossen Kreislauf sind vollgiltige Beweise für die echte Sarkomnatur.

Die Uebertragung des Sarkoms gelang bei 31 Hunden<sup>1)</sup>. Die subkutane Impfung führte meist zu solitärer, die intraperitoneale zu multipler Tumorenbildung.

Die Wachstumsenergie der überpflanzten Tumorzellen war durch das Alter der zur Impfung verwandten Geschwulst nicht bemerkenswerth beeinflusst. Es kamen ganz junge Sarkomknötchen des Bauchfelles (Versuchsreihe No. 13) und über 3 Monate alte Tumoren der Unterhaut (Versuchsreihe No. 2) zur Verimpfung; graduelle Unterschiede in der Zeit und Art der Entwicklung wurden nicht gefunden. Es erklärt dies sich aus dem Umstande, dass auch in den älteren Tumoren stets noch junge, in Teilung begriffene Zellen vorhanden waren, wie die mikroskopische Untersuchung belehrte.

Die Lymphdrüsen der Bauchhöhle zeigten sich in keinem Falle<sup>2)</sup>, selbst nicht bei den hochgradigsten Geschwulstbildungsprozessen, affiziert. Dagegen wurden in zwei Fällen die Achseldrüsen und mediastinalen Drüsen metastatisch erkrankt befunden.

Die Rückbildung, welcher zahlreiche ältere Tumoren verfielen, erfolgte nur zum geringen Teile auf dem Wege der Fettmetamorphose, — die inneren Abschnitte der Geschwulstknotten erschienen in diesen Fällen für das blosse Auge trübe, gelb und gelblichweiss und unter dem Mikroskope aus zahlreichen Körnchenzellen und fettigem Detritus bestehend —; sie geschah vielmehr in den meisten Fällen, nachdem durch die fortschreitende Wucherung der zelligen Elemente der Tumor in ein Stadium der Erweichung<sup>3)</sup> getreten und durch Berstung der weitlumigen, strotzend gefüllten Kapillaren herdweise Blutungen

1) Im ganzen wurden 39 Hunde zur Impfung verwendet; 6 Fälle blieben wegen frühzeitigen Todes unentschieden; 2 Impfungen, welche mit 30 Tage lang bei — 13° aufbewahrtem Tumorgewebe ausgeführt wurden, verliefen ergebnislos; der Fehlversuch Fall No. 1 erklärt sich aus der Verwendung einer geschwulstfreien Lymphdrüsenpartikel.

2) Die häufige Immunität der Lymphdrüsen ist nach Virchow eine Eigentümlichkeit, welche die Sarkome unter den malignen Geschwülsten auszeichnet. (Die krankh. Geschwülste, Bd. II, S. 257.)

3) Bei der Erweichung der Sarkome handelt es sich nicht um einen regressiven Prozess, sondern um einen einfachen Zerfall der Geschwulst durch das Ueberhandnehmen der zelligen Elemente und das Verschwinden der Interzellularsubstanz (Virchow l. c. S. 262); auch Birch-Hirschfeld wies darauf hin, dass die Degenerationsvorgänge bei Sarkomen weniger an die Zelle gebunden sind, als es in den Carcinomen der Fall ist.

zwischen den Tumorzellen aufgetreten waren, durch eine plötzlich einsetzende, rapid verlaufende Resorption.

Dass Alter und Rasse der Impftiere keinen Einfluss auf die Entwicklung der Tumoren bildeten oder gar eine Familiendisposition zur Geschwulstbildung in Anschlag zu bringen war, erhellt aus dem verwerteten Material. Es wurden Hunde von 4 Wochen bis zum höchsten Alter benutzt, Dachshunde, Setter, schottische Schäferhunde, Foxterrier, Spitze, Ziehhunde, Schosshunde, Bastarde, ohne dass graduelle Unterschiede der Geschwulstentwicklung mit der Rasse in Verbindung gebracht werden konnte. Wurden Tiere von einem Wurf genommen (7. Versuchsreihe No. 11—14; 10. Versuchsreihe No. 20 und 22 und No. 21, 23, 24; 13. Versuchsreihe No. 27 und 28 und No. 29—33), so machten sich hier ebenso individuelle Unterschiede bemerkbar wie bei den übrigen Tieren.

Die Fähigkeit der Tumorerzeugung konnte dem Sarkomgewebe weder durch eine 24-stündige Aufbewahrung im gewöhnlichen Eisschrank, noch durch eine ebenso lange bei  $-14^{\circ}$ , noch auch durch eine 2-stündige Erwärmung auf  $50^{\circ}$  genommen werden.

Es darf in diesen Tatsachen kein Argument gegen die Implantationstheorie gefunden werden. Man würde von der unbewiesenen Voraussetzung ausgehen, dass die Sarkomzellen bei solchen thermischen Einflüssen ihrer Lebensfähigkeit beraubt wurden. Prochownik hat experimentell nachgewiesen, dass die Lebensbreite von Zellen höherer Säuger — es handelte sich um Hoden- und Speicheldrüsenzellen des Kaninchens — von  $-21^{\circ}$  bis  $+60^{\circ}$  C reicht. Auch Wentscher fand, dass die Epidermis des Menschen noch nach 14-stündiger Erhitzung auf  $50^{\circ}$  lebensfähig blieb. Jensen konnte Carcinomgewebe, welches von Mäusen stammte, auf  $46^{\circ}$  erwärmen und 10 Minuten lang auf  $-10^{\circ}$  abkühlen, ohne die Lebensfähigkeit desselben zu vernichten. Erst Temperaturen von  $47^{\circ}$  und  $-12^{\circ}$  wirkten deletär.

Weder durch aërobe und anaërobe Züchtungsversuche, noch durch die mikroskopische Untersuchung histologischer und nach bakteriologischen Methoden gefärbter Präparate konnten Parasiten in dem Sarkomgewebe nachgewiesen werden. Ein Beweis zu Ungunsten der Infektionstheorie liegt jedoch nicht in dem negativen Ergebnis.

Der Nachweis der Tumoren in der Unterhaut war in zahlreichen Fällen schon in der dritten Woche möglich, wie folgende Beispiele zeigen:

Versuchshund	No. 5:	am 19. Tage	dattelkerngrosser Tumor
"	" 6:	" 19. "	streichholzstarker "
"	" 7:	" 18. "	kürbiskerngrosser . "
"	" 8:	" 18. "	" "
"	" 9:	" 25. "	kirschgrosser "
"	" 10:	" 19. "	dattelkerngrosser "

Die Tumoren in der Bauchhöhle waren meist von der vierten Woche ab deutlich zu fühlen:

Versuchshund	No. 29:	am 22. Tage	linsengrosser Tumor
"	" 31:	" 22. "	kirschgrosser "
"	" 32:	" 36. "	erbsengrosser "
"	" 33:	" 36. "	" "

Besondere krankhafte Erscheinungen begleiteten die allgemeine Sarkomatose des Bauchfelles nicht. Der Appetit bestand, selbst in den schwersten Fällen, bis in die letzten Tage hinein, so dass bei besonders guter Pflege selbst die Abmagerung hintenangestellt werden konnte. Die Blutuntersuchung ergab ausser einer mässigen Leukocytose<sup>1)</sup> nichts Abnormes. Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle, wie sie sonst bei schweren Affektionen des Bauchfelles beobachtet wird, stellte sich in keinem Falle ein. Der letale Ausgang bei allgemeiner Sarkomatose des Bauchfelles trat in den meisten Fällen im 3. Monat ein, in wenigen verzögerte er sich bis an das Ende des 4. oder den Beginn des 5. Monats.

Fast alle Hunde, auf welche mit Erfolg Sarkom übertragen worden war, zeigten sich gegen erneute, nach einiger Zeit unternommene Impfversuche immun. Es gelang nur in einem einzigen Falle (Versuch No. 4) an einer anderen Hautstelle 39 Tage nach der ersten Impfung eine zweite Geschwulst zu erzeugen; spätere noch dreimal wiederholte Versuche bei demselben Hunde blieben ergebnislos. Auch eine nach 36 Tagen vorgenommene intraperitoneale Impfung bei einem schon an Hautsarkom leidenden Hunde (Fall No. 19) verlief negativ.

Die bereits in der Literatur mitgeteilten Krebsübertragungsversuche von Hund auf Hund sind ausserordentlich zahlreich, verliefen aber fast sämtlich ohne Erfolg. Nur drei Forscher, Nowinsky, Wehr und Geissler, berichten über positive Resultate.

Nowinsky (Zur Frage über die Impfung der krebsigen Geschwülste, Centralbl. f. die mediz. Wiss., Berlin 1876) stellte Implantationsversuche mit Carcinoma medullare naris eines Hundes an; zwei Versuche hatten einen positiven Ausgang.

a) In eine frische Hautwunde auf dem Rücken wurde ein 2 mm grosses Stückchen eingepflanzt. Die Wunde wurde vernäht. Heilung p. p.

1) Leukocytose ist bei Sarkomen verhältnismässig häufig beobachtet worden. Reinbach fand unter 20 Fällen von Sarkomen 16mal die polynukleären Zellen vermehrt; in einem Falle von Lymphosarkom auch eine abnorme Vermehrung der eosinophilen Zellen und Befund von Markzellen.

Nach 14 Tagen erbsengrosser Knoten, nach 3 Monaten walnussgrosse Geschwulst, deren Oberfläche höckerig und geschwürig. Nach 4 Monaten wurde der Hund getötet. Die Geschwulst hatte einen Durchmesser von  $3\frac{1}{2}$  cm. Die Schnittfläche war weiss und saftig. Die Lymphdrüsen der Regio subclavia stark geschwollen.

Die mikroskopische Untersuchung der Impfgeschwulst, sowie der Lymphdrüsenmetastasen zeigte in der Peripherie Haufen von dichtgedrängten polygonalen, epithelialen Zellen, im Zentrum alveolenartige Anordnung kleiner epithelialer Zellen.

b) Von der Hauptgeschwulst (a) wurde eine weitere Impfung auf einen 3 Monate alten Hund gemacht. Es entwickelte sich ein erbsengrosser Tumor von der Impfstelle ohne Metastasenbildung. Die weitere Entwicklung des Tumors konnte nicht verfolgt werden, da das Tier  $1\frac{1}{2}$  Monat später an Pest einging.

Wehr (Demonstration der durch Impfung von Hund auf Hund erzeugten Carcinomknötchen, Dtsch. Chirurgenkongress 1888 und 1889, Ref. im Centralbl. f. Chir., 1888 u. 1889) machte subkutane Uebertragungsversuche eines Carcinoma medullare vaginae canis auf andere Hunde.

Von 24 Knötchen, welche gewachsen waren, wurden 5 entfernt und zur Untersuchung benutzt. Dieselben erwiesen sich als Epithelialgeschwülste. Die übrigen Knoten wurden mit der Zeit resorbiert.

Bei einer Hündin verschwanden jedoch die an 4 Stellen des Unterleibes verimpften Stückchen eines Carcinoma vaginae nicht, sondern wuchsen bis zu Pflaumen- und Nussgrösse. Nach 4 Monaten traten Tochterknoten in der Umgebung auf. Bei der 6 Monate nach der Impfung erfolgten Obduktion fanden sich retroperitoneale Geschwülste von Nuss-, Ei- und Apfelgrösse, kleinere Knötchen in der Milz, 2 krebsig entartete Lymphdrüsen von Nuss- und Pflaumengrösse im vorderen Mittelfellraum.

Geissler (Gelungene Carcinomübertragung beim Hunde, Bericht über die Verhandl. d. Dtsch. Gesellsch. f. Chir., 24. Kongress Berlin 1895, Ref. im Centralbl. f. Chir., 1895, No. 27) überimpfte ein Stückchen eines Carcinoma praeputii eines Hundes unter die Haut der Regio ventralis bei einer Hündin. Nach 3 Wochen pflaumengrosse Knoten, nach ca. 3 Monaten vollständige Resorption. Die Probeentnahme 3 Wochen nach der Impfung fiel positiv aus.

Bei einem anderen Hunde wurde ein Stückchen eines Carcinoma praeputii subkutan (Regio ventralis) und intraskrotal verimpft. An allen 3 Stellen entwickelten sich nach 8 Wochen Tumoren. Bei der Obduktion des nach 8 Monaten verendeten Hundes wurde folgender Befund festgestellt: Auf jeder Seite des Unterleibes in der Haut etwa 6 linsen- bis bohnen-grosse Geschwulstknoten. In der Unterhaut des Scrotums ein erbsengrosser Knoten. An der linken Seite des Präputiums eine  $7\frac{1}{2}$  cm lange,  $3\frac{1}{2}$  cm breite harte Geschwulst, welche stellenweise einen höckerig-knolligen Bau zeigte.

In der Haut der inneren Schenkelfläche lagen zahlreiche bis linsengrosse Knoten. Der linke Samenstrang knollig verdickt.

Auf dem Bauchfell (mesenterialen und visceralen Blatte) zahlreiche Tumoren. Die Milz von zahlreichen kirschkorngrossen Tumoren durchsetzt. Fast sämtliche Lymphdrüsen in pflaumengrosse Tumoren umgewandelt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab ein alveoläres Gerüst, welches polygonale, platte, teils dicht gedrängte, teils in lockerer Anhäufung liegende Zellen einschloss.

Die Weiterverimpfung einzelner Knoten auf eine andere Hündin gelang. Nach 4 Wochen erreichten dieselben Erbsengrösse, nach 12 Wochen Pflaumengrösse.

von Hansemann stellte in der Diskussion die Carcinomnatur in Frage, es handle sich weit eher um ein Granulations- oder Sarkomgewebe.

Während also Novinsky durch Ueberpflanzung eines Carcinoma medullare naris in 2 Fällen je einen epithelialen Knoten in der Unterhaut erzeugte, erzielten Wehr und Geissler nicht nur lokale Geschwulstbildung, sondern auch zahlreiche Metastasen in Bauch- und Brusthöhle. Alle 3 Forscher betonen den epithelialen Charakter der überimpften Geschwulst. Wie weit dies im Falle Novinsky und Wehr zutrifft, vermag ich nicht zu beurteilen. Der Fall Geissler ist aber insofern lehrreich, als bei einer genaueren Nachprüfung die Diagnose Carcinom sowohl bezüglich des Primärtumors als der Impftumoren unhaltbar erschien. von Hansemann brachte seine Zweifel schon damals bezüglich der Impftumoren zur Sprache. Geissler selbst ist, wie er mir brieflich mitteilte, von der Carcinomdiagnose zurückgetreten. An den mikroskopischen Präparaten, welche er die grosse Freundlichkeit hatte mir zu übersenden, konnte ich feststellen, dass sowohl die Primärgeschwulst als auch die Impftumoren dasselbe Lymphosarkom darstellen, wie ich es in meinen obigen eigenen Versuchen beschrieben.

### Schlussätze.

1) Die Uebertragung eines Lymphosarkoms des Hundes auf andere Hunde gelang auf subkutanem und intraperitonealem Wege in 31 Fällen.

2) Die Wachstumsenergie des Lymphosarkoms nahm trotz mehrfacher Passagen nicht ab, sondern ersichtlich von Generation zu Generation zu.

3) Weder das Alter, noch die Verwandtschaft, noch die Rasse hatten einen besonderen Einfluss auf die Entwicklung des Lymphosarkoms.

4) Die Uebertragbarkeit und Fortentwicklung des Lympho-

sarkoms wurden weder durch eine 24-stündige Aufbewahrung bei 0° und eine ebensolange bei — 13°, noch durch eine 2-stündige Erwärmung auf 50° vernichtet.

5) Fast alle Hunde, auf welche mit Erfolg das Lymphosarkom übertragen worden, zeigten sich gegenüber späteren erneuten Implantationsversuchen immun<sup>1)</sup>.

6) Die Latenz des Lymphosarkoms, d. i. die Zeit zwischen Infektion und evidentem Auftreten, betrug nur wenige Wochen.

7) Die Dauer einer durch Impfung erzeugten allgemeinen Sarkomatose des Bauchfells bis zum letalen Ausgang betrug nur wenige Monate.

8) Die bakteriologische Untersuchung des Lymphosarkoms ergab ein negatives Resultat.

---

1) Die Versuche, ein Immuserum herzustellen, bleiben vorbehalten.