

XII.

Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie der Universität Strassburg.
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Uhlenhuth.)

Experimentelle Gehirntumoren bei Mäusen.

Von

Dr. E. Ebeling,

Stabsarzt u. Bataillonsarzt III. Bataillons Inf.-Rgts. v. Grolman (I. Posensches) Nr. 18,
kommandiert zum Institut.

(Mit 3 Textfiguren.)

Die erfolgreiche Erzeugung von Gehirntumoren durch intrakranielle Impfung von Mäusen mit Mäusecarcinom ist unseres Wissens zuerst Uhlenhuth und Bindseil gelungen und darüber am 8. Mai 1913 in der Strassburger militärärztlichen Gesellschaft kurz berichtet worden¹⁾.

Ich habe nun diese Versuche, die uns zu Studien über Operationsimmunität dienen sollten, fortgesetzt, unter Ausarbeitung einer genauen Impftechnik und kann darüber folgendes berichten²⁾:

Der zur Impfung vorgesehene subkutane Tumor wird möglichst bald nach Tötung der Maus in einer Reibschale sehr fein zerrieben, mit warmer steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmt und dann kurze Zeit zentrifugiert. Letzteres ist notwendig um die gröberen Teile aus der Aufschwemmung zu entfernen und dadurch ein Verstopfen der anzuwendenden sehr feinen Kanülen zu vermeiden. Nach guter Fixierung der Maus wird die Nadel der mit der Aufschwemmung gefüllten Spritze möglichst senkrecht im Bereich der Scheitelbeine durch die Schädelkapsel gestochen, was auch bei älteren Tieren unschwer gelingt und sofort, nachdem die Nadelöffnung die Schädeldecke passiert hat, etwa 0,01 ccm der Aufschwemmung injiziert. Ein zu tiefer Stich in das Gehirn oder zu starker Druck bei der Injektion hat oft, ebenso wie die Injektion einer zu grossen Menge und Verwendung

1) Uhlenhuth, Demonstration von experimentellen Hoden- und Hirntumoren. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Vereinsberichte. S. 1859.

2) Die Arbeit ist z. T. ausgeführt mit Mitteln, die in dankenswerter Weise vom Zentralkomitee für Krebsforschung zur Verfügung gestellt wurden.

dicker Kanülen, das sofortige Eingehen der Tiere zur Folge. Bei Beobachtung der genannten Vorsichtsmassregeln hat man etwa nur mit 10 pCt. Verlusten zu rechnen. Es ist auffällig wie gut sich manche Tiere, die stundenlang nach der Impfung in Krämpfen oder kaum atmend auf dem Rücken lagen, wieder erholen. 14 Tage bis 3 Wochen nach der Injektion, selten früher oder später, zeigen sich bei den Tieren, bei denen der Tumor angeht, die ersten Symptome.

Bei der Benutzung eines Gehirntumors als Impfmateriel kann man trotz Verwendung feiner Kanülen auf das Zentrifugieren verzichten, was den Prozentsatz der später positiven Tiere erhöht. Die Gehirntumoren lassen sich zu einer sehr fein verteilten Aufschwemmung verarbeiten, die selbst die feinsten Kanülen passiert. Das erste Symptom des wachsenden Tumors ist gewöhnlich Teilnahmslosigkeit des mit hochgekrümmtem Rücken dasitzenden Tieres. Dann folgt meist schon eine schwache Vorwölbung des Schädels im Bereich der Scheitelbeine. Die Vorwölbung des Schädels kann man sehr frühzeitig durch Betastung feststellen, indem man mit dem Finger von der Nasenwurzel her über den Schädel hinwegstreicht. Ein bis zwei Tage später nimmt man auch die beginnende Formveränderung des Schädels bei Betrachtung des Profils der Maus wahr, während bei der Betrachtung von vorn, die Ohren des Tieres mehr nach unten gerückt scheinen. (Ein Beispiel für einen weiter fortgeschrittenen, rein intrakraniell gewachsenen Tumor zeigt Fig. 1, für einen solchen mit z. T. extrakranieller Entwicklung zeigt Fig. 2, a und b.)

Es ist auffällig wie wenig Ausfalls-, Hirnreizungs- und Druckerscheinungen die Tiere bei den rasch wachsenden und relativ recht grossen Hirntumoren darbieten. Letzteres ist wohl darauf zurückzuführen, dass es beim Wachsen der vorwiegend intrakraniell sich entwickelnden Tumoren fast stets zu einem Auseinanderweichen der Scheitelbeine kommt. Die Hirnsymptome beschränken sich meist auf Paresen einzelner Extremitäten, allgemeine klonische sowie tonische Krämpfe einzelner Muskelgruppen und Zwangsbewegungen (siehe Tabelle).

Diese Tumoren verursachen den Tod des Tieres meist 8—14 Tage nach dem Auftreten der ersten Tumorsymptome, während die Lebensdauer der Tiere mit z. T. extrakraniell gewachsenem Tumor länger ist.

Die innerhalb der Schädelkapsel gewachsenen Tumoren erreichen im günstigsten Falle etwa Erbsengrösse und lassen sich makroskopisch schwer von der normalen Gehirnschubstanz trennen, von der sie sich nur in Farbe und Konsistenz unterscheiden. Ein Tumor wurde beobachtet, der sich zwischen Knochen und Hirnhäuten gebildet hatte und letztere zapfenförmig in das Gehirn vorgestülpt hatte.

Die partiell extrakraniell gewachsenen Tumoren, die seltener beobachtet wurden, erreichen schon wegen der längeren Lebensdauer der Tiere

Tabelle 6 Tiere.
 Impfung intrakraniell. Material: Gehirntumor von Maus Serie 76 No. 7, fein verrieben mit der 5fachen Menge Kochsalzlösung.

Datum	1. (weisse Maus)	2. (weisse Maus)	3. (weisse Maus)	4. (graue Maus)	5. (graue Maus)	6. (graue Maus)
25. 8.	Impfung. Kallus an der Stichstelle.	Impfung. Kallus an der Stichstelle.	Impfung. der Stichstelle. do.	Impfung. ?	Impfung. ?	Impfung. ?
1. 9.	Hirsekorngrosse Vorwölbung.	Auf dem Schädel hirsekorngrosse Vorwölbung, sonst munter.	Auf dem Schädel hanfkorngrosse Vor- wölbung, sonst munter.	?	Teilnahmslos, Scheitelgegend schwach vorgewölbt.	?
2. 9.	Teilnahmslos, vorn schlaffe Lähmung auf dem Scheitel hanfkorngrosse Vorwöl- bung.	Tumor hanfkor- nig, sonst keine Symptome.	Tumor wächst lang- sam weiter.	?	Teilnahmslos, Schädel stärker vorgewölbt, sonst keine Symptome.	?
7. 9.	Schädel stark aufgetrieben, Atemung erschwert, eitrige Konjunktivitis, keine Sen- sibilitätsstörungen.	Tumor wächst weiter, keine Hirnsymptome.	Schädel stärker auf- getrieben, sonst munter.	Munter.	Sehr lebhaft, Reflexe ge- steigert. Vorwölbung stärker.	Munter.
10. 9.	+ Tumor erbsengr., v. Gehirn leicht abzugrenzen, zwischen Scheitelbeinen z. T. aus Schä- delkapsel hinausgewachsen.	Tumor wächst weiter, keine Hirnsymptome. do.	Teilnahmslos, Vor- wölbung stärker, zeitweise sehr heftige klonische Krämpfe.	do.	Wieder teilnahmslos, Atemung erschwert.	do.
13. 9.	—	do.	Teilnahmslos, Vor- wölbung stärker, zeitweise sehr heftige klonische Krämpfe.	do.	+ Scheitelbeine klaffen, Schädel fast zur Hälfte mit weicher Tumormasse ausge- füllt, die sich schwer vom Gehirn abgrenzen lässt.	do.
17. 9.	—	do.	Teilnahmslos, Vor- wölbung stärker, zeitweise sehr heftige klonische Krämpfe.	do.	—	do.
20. 9.	—	Keine Hirnsym- ptome, Tumor zum grösseren Teile extra- kraniell. do.	+ Tumor erbsen- gross, Scheitelbeine stark auseinander- gewichen.	do.	—	do.
29. 9.	—	do.	—	do.	—	do.
2. 10.	—	Auf Schädel halbhirschgrosser Tumor.	—	do.	Minute klonische Krämpfe der linken Körperhälfte. Schädel vorge- wölbt, keine Krämpfe mehr.	do.
4. 10.	—	Linkes Auge stark vorgedrängt.	—	do.	—	do.
10. 10.	—	+ Tumor zum grösseren Teile extrakraniell.	—	do.	—	do.

Etwas 10 mal pro
Minute klonische Krämpfe
der linken Körperhälfte.
Schädel vorge-
wölbt, keine
Krämpfe mehr.
Getötet. Tumor
knapp erbsen-
gross. Verimpft.

eine beträchtlichere Grösse (Fig. 2, a und b). Metastasen wurden übrigens auch in diesen Fällen weder im Gehirn selbst, noch in anderen Organen beobachtet.

Figur 1.



Figur 2a.



Figur 2b.



Die Zahl der positiven Tiere betrug bei Verwendung eines subkutan gewachsenen Tumors als Impfmateriel nur 7,3 pCt., bei Verwendung eines Gehirntumors als Ausgangsmateriel dagegen 82 pCt., in einigen Versuchen

sogar 100 pCt., wobei zu bemerken ist, dass die sofort bei der Impfung eingegangenen Tiere bei der Berechnung nicht in Betracht gezogen sind. Es hat den Anschein, als ob durch die Impfung von Gehirn zu Gehirn eine Anpassung des Tumors an diesen Wachstumsboden stattfände.

Die Gehirntumoren wurden auch, — wie aus der Tabelle ersichtlich —, mit Erfolg auf eingefangene graue Hausmäuse übertragen. Während bei diesen Tieren die subkutane Impfung, sowohl bei Verwendung von Tumormaterial von einer weissen, als auch von solchem von einer artgleichen grauen Maus, in etwa 30 pCt. der Fälle positiv ausfiel, ergab die intrakranielle Uebertragung bei Verwendung von Gehirntumoraufschwemmung 40 pCt. positive Tiere.

Von 8 aus verschiedenen Versuchsreihen stammenden weissen Mäusen, — alles relativ alte Tiere — die eine hohe natürliche Resistenz gegen unsern Carcinomstamm zeigten und sämtlich mehrere verschiedenartige Impfungen erfolglos überstanden hatten, konnten 5 Tiere (62,5 pCt.) durch intrakranielle Impfung bei Verwendung von Gehirntumoraufschwemmung infiziert werden. Es entwickelte sich bei diesen Mäusen ein deutlicher Gehirntumor. Der Einwurf, dass diese Geschwülste vielleicht noch der Resorption anheimgefallen wären, kann naturgemäss wegen des regelmässigen Eingehens der Tiere, sobald der Tumor etwa Erbsengrösse erreicht hat, nicht widerlegt werden. Das Verhalten der Mäuse mit hoher natürlicher Resistenz gegenüber der intrakraniellen Nachimpfung, sowie die Tatsache, dass graue Mäuse auf intrakraniellern Wege leichter als subkutan mit unserm Carcinomstamm infiziert werden konnten, ermutigt zu weiteren Versuchen, den Tumor auf diese Weise zunächst auf das Gehirn verwandter Tiere zu übertragen.

Ein nach dieser Richtung unternommener Versuch bei 8 jungen Ratten hatte allerdings bisher ein negatives Resultat.

Sollte es gelingen, den Mäusetumor durch Gehirnimpfung bei einer andern Tierart zum Wachstum zu bringen, so wird es leicht sein, den einmal angepassten Tumor auf jedes beliebige Organ anderer Individuen derselben Tierart zu übertragen, wie dieses bereits mit Gehirntumoren von grauen und weissen Mäusen von uns ausgeführt wurde.

Herr Prof. Dr. Hertel, Direktor der Universitäts-Augenklinik, hatte die Liebenswürdigkeit, eine ganze Reihe von Gehirntumormäusen, sowie mehrere Gehirntumorratten, welche aus noch nicht publizierten Versuchsreihen von Uhlenhuth und Dold¹⁾ stammen, okulistisch zu untersuchen. Es konnten weder in vivo, noch auf Schnitten im mikroskopischen Bilde,

1) Uhlenhuth und Dold haben bei Ratten mit dem Jensenschen Sarkom typische Hirntumoren erzeugt. Die Tiere zeigten ähnliche Erscheinungen wie die Mäuse. Die Autoren werden darüber besonders berichten.

Veränderungen an den Augen gefunden werden. Besonders zeigte kein Fall eine Stauungspapille, was vielleicht auf das unter dem intrakraniellen Druck sehr frühzeitig erfolgende Auseinanderweichen der Schädelkapsel in den Nähten zurückzuführen ist.

Der Tumor erleidet durch sein Wachstum im Schädelinnern, wie vor auszusehen, übrigens keinerlei Veränderung in seinem mikroskopischen Aufbau. Er zeigt denselben drüsigen Bau, wie beim Wachsen auf andern Organen als Mutterboden; die Grenze gegen das gesunde Gewebe ist ziemlich scharf.

Herrn Prof. Dr. Hertel, sowie Herrn Prof. Dr. Wolff, Direktor der Hautklinik, der die Güte hatte, die photographischen Aufnahmen der beiden Tiere herzustellen, möchten wir auch an dieser Stelle unsern besten Dank sagen.

Anmerkung: Nach Abschluss der vorliegenden Arbeit erschien in Nr. 2, Jahrg. 1914, der Berliner klin. Wochenschrift eine vorläufige Mitteilung aus der Universitäts-Augenklinik in Budapest von Dr. Rados, „Experimentelle Beiträge zur Entstehung der Stauungspapille“. Rados hatte im Sommer 1913 auf Veranlassung von Geheimrat Uhlenhuth in unserem Institute einige Gehirntumoren bei Mäusen und Ratten okulistisch untersucht, ohne jedoch eine Stauungspapille zu finden. Rados hat nun in Budapest eigene Versuche angestellt und will öfter eine Stauungspapille beobachtet haben.

Wir werden unsere Beobachtungen über Stauungspapille in Gemeinschaft mit Prof. Hertel fortsetzen und eventuell weiter darüber berichten.
