

Über das Problem der bösartigen  
Geschwülste.  
Eine experimentelle und theoretische  
Untersuchung.

2 Bde

Lothar Heidenhain

II

 Springer

ÜBER DAS PROBLEM  
DER BÖSARTIGEN GESCHWÜLSTE

EINE EXPERIMENTELLE UND THEORETISCHE  
UNTERSUCHUNG

ZWEITER, ABSCHLIESSENDER BAND

MIT 229 ABBILDUNGEN

VON

PROFESSOR DR. LOTHAR HEIDENHAIN  
IN WORMS



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

ISBN 978-3-642-51784-6      ISBN 978-3-642-51824-9 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-642-51824-9

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG  
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1930 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG**  
Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Berlin 1930.  
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1930

DEM ANDENKEN  
MEINES TIEF VEREHRTEN ALTEN LEHRERS  
UND FREUNDES

ERNST KÜSTER



## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
<b>I. Einleitung</b> . . . . .	1
Abbildungen, Schrifttum, Fehlerrechnung S. 2.	
<b>II. Morphogenese</b> . . . . .	3
A. Präcarcinom . . . . .	3
B. Frühformen der Krebsentwicklung . . . . .	4
C. Formale Verschiedenheiten im Bau derselben Geschwulst . . . . .	10
D. Variabilität der Zellformen, Carcinosarkome . . . . .	14
E. Metaplasie . . . . .	20
Kolonkrebs mit Bildung von Knorpel und Osteoid S. 20. — Uterus S. 26. — Lunge S. 32. — Hornperlen (?) in der Nierenrinde S. 32. — Maus Sa 509 mit 6 Krebsgeschwülsten in der Bauchhöhle S. 34.	
<b>III. Geschwulsttypen</b> . . . . .	46
Subcutane Sarkome und Carcinome S. 46.	
Lymphosarkome: Sarkomatosis endothoracica S. 54. — Verbreitete Sarkomatose der Lymphdrüsen S. 62. — Fibrosarkom einer mesenterialen Lymphdrüse S. 68.	
Knochengeschwülste . . . . .	71
Unterkiefercysten S. 71. — Unterkieferkrebs S. 71. — Osteosarkom des Unterkiefers S. 72. — Chondro- sarkom des Oberschenkels S. 76.	
Eingeweide . . . . .	80
Plattenepithelkrebs des Thymus S. 80. — Lunge S. 82. — Brustdrüse S. 84. — Magen S. 86. — Dickdarm S. 92. — Leber S. 94. — Gallenblase S. 4—7. — Pankreas S. 102. — Uterus S. 112. — Nebenniere und Niere S. 116.	
Embolischer „Infarkt“ der Niere mit dem Erreger . . . . .	116
<b>IV. Das Problem der Bösartigkeit</b> . . . . .	122
A. Die zerstörende Wirkung . . . . .	123
Zersprengung der Wand einer Arteriole durch Produkte des proteolytischen Gewebsabbaues S. 124. Andere Bilder zur proteolytischen Wirkung der Krebszellenfermente S. 128—134.	
B. Das Problem des Wachstums . . . . .	134
Die proteolytische Wirkung löst das Krebsgewebe aus den Korrelationen mit dem übrigen Körper; hierdurch Entfesselung der immanenten Vermehrungsfähigkeit der Zellen S. 135. — Analogien aus der allgemeinen Biologie S. 136.	
C. Stroma . . . . .	137
<b>V. Statistik</b> . . . . .	139
Allgemeines . . . . .	139
Reihe I S. 138. — Tabelle 1: verimpfte Geschwülste S. 140. — Tabelle 2: Tiere mit mehreren Geschwülsten S. 141. — Tabelle 3: Sitz der Geschwülste S. 142. — Tabelle 4: Rindergeschwülste verimpft S. 144. — Tabelle 5: Fortimpfungen S. 144. — Tabelle 6: Spontantumoren verimpft S. 145.	
Reihe II S. 146. — Verimpfung von Hühnergeschwülsten S. 146. — Versuche mit Kaninchen S. 146. — Fortimpfung vom Kaninchen S. 146.	
Rechnerische Kritik der Ergebnisse . . . . .	147
Tabelle 7 mit den mittleren Fehlern S. 147. — Formeln S. 148. — Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von SLYE S. 149.	
<b>VI. Spontantumoren</b> . . . . .	151
Beobachtungen in Deutschland S. 151. — In Dänemark S. 152. — Ältere Literatur S. 152/153. — Unsere Kontrollversuche S. 153. — Vergleich der Ergebnisse von SLYE und WELLS mit den unseren S. 154/155.	

	Seite
<b>VII. Vererbung und Immunität</b> . . . . .	156
<p>Versuche von <i>SLYE</i> S. 156. — Schädigung des natürlichen Widerstandes gegen das Agens, den Erreger, durch Röntgenbestrahlung S. 158. — Fernwirkung der Teerpinselungen S. 158. — Einfache recessive Vererbung der Empfänglichkeit für Erkrankung an Krebs ist nicht wahrscheinlich S. 159. — Beobachtungen eines Pathologen über Vererbung beim Menschen S. 160. — Immunität und Virulenz S. 161.</p>	
<b>VIII. Die Theorien</b> . . . . .	163
<b>A. Die Infektionstheorie</b> . . . . .	163
<p>1. Übertragbarkeit: Impfmethode S. 164. — Folgen der intramuskulären Impfung S. 164. — Folgen der Impfung in die Leber S. 165. — Folgen intracutaner Impfung S. 166. — Tabelle 10: Impfung mit stark verdünnten Autolysaten, die D-Reihe S. 167.</p> <p><i>SLYE</i> züchtet meist mit Weibchen, die Brustkrebs haben; dies ist mögliche Infektionsquelle für die Abkömmlinge S. 168—171. — Bei <i>LYNCH</i> liegen die Verhältnisse ebenso S. 171. — Bei Krebs in F I und <i>einem</i> krebskranken Elter war von den Eltern 120mal das Weibchen krebskrank und nur 10mal das Männchen S. 172. — Fetale Infektion S. 171—174.</p> <p>2. Weitere Auswertung der Ergebnisse und deren Grundlagen: Vollständig immune Mäusefamilie von <i>SLYE</i> S. 174. — Abhängigkeit der Impfversuche von Widerstand gegen und Empfänglichkeit für den Erreger nach Ausweis unserer Versuche S. 175. — Unser Material in Deutschland ist für solche Versuche nicht günstig S. 176. — Einfluß von Infektionskrankheiten und vorzeitigem Tod auf das Ergebnis der Versuche S. 176. — Alter der Versuchstiere und Krebskrankung S. 177. — Kurve hierzu S. 178.</p> <p>Gleiche Lebenszeiten nach der Impfung bei gleichem Impftag S. 178—180. — Gleiche Lebenszeiten bei verschiedenem Impftag S. 181. — Krebs eine typische Erkrankung, die in gesetzmäßiger Zeit zum Tode führt; Widerstand und Lebenszeit S. 182. — Tabelle 17: Impfungen mit Geweben des Menschen und der Maus S. 182/183. — Bei solchen Einförmigkeit der aufgetretenen Geschwülste nach Sitz und Struktur wie bei den Spontantumoren S. 183. — Widerstand, ruhende Infektion und Spätrezidive S. 184. — Widerstand des Erregers gegen Erhitzung S. 186. — Impfungen mit Kropfgewebe S. 188.</p>	
<p>Andere Arbeiten und Beobachtungen . . . . . 188</p> <p>Invisibles Virus: Allgemeines S. 188. — <i>GYE</i> S. 190. — Rhoda <i>ERDMANN'S</i> Filtrattumoren S. 191. — <i>KRITSCHESKI</i> und <i>BUBINSTEIN</i> S. 191. — Versuche von <i>KOOSE</i> mit gefrorenem Material S. 191. — Infektionsüberträger S. 191. — Der Mensch als Infektionsüberträger S. 192/193. — Epidemiologie: <i>SAMBON</i> S. 194.</p>	
<b>B. Andere Theorien</b> . . . . .	195
<p>Reiztheorie S. 195. — Mutationshypothese S. 197. — Geschwulstkeimanlage durch Abspaltung S. 199. — Wuchsstoffe, Fermente, Katalysatoren, Autokatalysatoren, Nekrohormone S. 199.</p>	
<b>IX. Die Ergebnisse</b> . . . . .	202—204
<b>Sachverzeichnis zu Bd. I und II</b> . . . . .	205

### Berichtigung zum ersten Band:

S. 119, Anm. 2 soll es heißen: „Spontanheilung“ nicht „spontane Behandlung“.

Wir müssen uns bewußt sein, daß wir den Erfolg im Voraus erwartet haben, dann werden wir des Gesetzes bewußt. Denken heißt die Gesetzmäßigkeit suchen; urteilen heißt sie gefunden zu haben. HELMHOLTZ.

## I. Einleitung.

Setzen wir an Stelle des Erwartens des Erfolges die Möglichkeit des Erfolges in betonter Erwartung, so ist der Ausgangspunkt meiner Untersuchungen gegeben. Dies zur Antwort an Freunde, welche mich fragten, ob die Annahme einer Infektiosität der Krebsgeschwülste der Ausgang meiner Untersuchungen gewesen sei. Alte Untersuchungen zeigten dem Denken die Möglichkeit, bestimmten damit eine gewisse Erwartung. Suchen gab das Ergebnis, welches ich hier als Abschluß meiner Untersuchungen vorlege.

Fragstellungen und Gesichtspunkte haben sich auf Grund des nunmehr viel größeren Materials und dessen Auswertung nach den verschiedensten Richtungen verschoben. In Hinsicht auf die Ursache der Krebserkrankung hat sich meine Auffassung nicht geändert. Subjektiv bin ich der Meinung, daß die Gesamtergebnisse der Arbeit, wie sie hier vorliegen, mit sehr großer Wahrscheinlichkeit, ja mit Sicherheit dafür sprechen, daß es sich beim Krebs — Carcinom, wie Sarkom und Sonderformen zerstörender Geschwülste — um eine übertragbare, somit um eine Infektionskrankheit handelt. In objektiver Einstellung bin ich der Auffassung, daß nur eine große Zahl umfangreicher Nachuntersuchungen im Laufe von vielen Jahren Sicherheit im positiven oder negativen Sinne bringen kann. Daß es Jahrzehnte dauern werde, bis diese Frage eindeutig entschieden sei, habe ich in meinem Vortrage auf der Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1928 ausdrücklich betont<sup>1</sup> und habe Veranlassung, dies hier zu wiederholen.

Im Teil I habe ich wiederholt darauf hingewiesen, daß die zerstörende Wirkung der bösartigen Geschwülste das zentrale Problem der Krebsfrage sei. Die zerstörende Wirkung ließ sich jetzt photographisch klar darstellen, besser noch als in Teil I. Wie man am Himmel mit der Photographie mehr sieht als mit dem stärksten Fernrohr, so auch am mikroskopischen Präparate, wenn angemessene Vergrößerungen verwendet werden, die gestatten, Struktur und Einzelheiten einigermaßen gleichmäßig darzustellen. Die Betrachtung der Bilder zerstörender Wirkung ergab Schlüsse auf die Bedingungen und Ursachen jenes wilden, entfesselten Wachstums, das in schärfstem Widerspruch steht zu der streng bedingten Ordnung im normalen Körper, Schlüsse, welche durchaus übereinstimmen mit experimenteller Erfahrung der Anatomen und Biologen. Somit geht das Krebsproblem im Ganzen — pathophysiologisch und formal — zurück auf die Frage, was jene fundamentale Abwandlung von Körperzellen bedinge, was die Ursache der Zerstörung benachbarter Gewebe ist, führt somit zurück auf die Ätiologie.

Vielleicht die schwierigste Aufgabe der Darstellung waren die Abbildungen der Befunde. An lange Beschreibungen der Befunde nach Struktur und zelligem Aufbau, auch nach Art der Zellen war nicht zu denken. Denn einmal bringt es kein Mensch fertig, einige Dutzend solcher genauesten Beschreibungen durchzulesen, andererseits ist allein die Anschauung imstande, ein Bild der Befunde zu geben, insonderheit wenn es sich um neue Befunde handelt oder grundsätzliche Abgrenzungen, welche gezogen werden müssen. Herr Prof. Dr. HANSER hatte die große Freundlichkeit, wiederum mit der Kritik des Fachmannes alle meine Befunde durchzusehen. Ich hebe hervor, daß wir in der Diagnose der Art und Form der Geschwülste durchaus übereinstimmen. Bei den Sitzungen am Mikroskop, denen die Durchsicht der mikrographischen Bilder zu den Befunden zumeist vorausging, ist mir klarer als je geworden, wie außerordentlich schwer es ist, das Mikroskop, an dem man Präparate mit 3, ja 4 Vergrößerungen durchsieht, durch Abbildungen zu ersetzen. Der hieraus

<sup>1</sup> Arch. klin. Chir. 152, 247.

gezogene Schluß war der, daß man, abgesehen von allbekannten Befunden, von jeder wichtigen Stelle 2, gelegentlich 3 Bilder geben müsse, wenn der Leser ein klares Urteil über den Befund gewinnen soll. Im ersten Teil der Arbeit mag nach dieser Seite hin einiges versehen sein. Der Leser hat denn doch andere Bedürfnisse als der Autor, dem die Befunde nach jeder Richtung bekannt sind. So ist denn z. B. das Kapitel der kleinzelligen, sogenannten Lymphosarkome nach vieler Richtung neu bearbeitet worden.<sup>1</sup>

Die Zahl der Abbildungen ist sehr groß, mußte groß sein nicht nur der Darstellung halber, sondern auch weil in Deutschland nur sehr geringe Erfahrungen über spontanen Mäusekrebs, mithin über Mäusekrebs überhaupt bestehen, weil SLYE und WELLS nirgends Bilder gegeben haben und in der englischen Literatur solche fast nur in den älteren Bänden des Imperial Cancer Research Fund zu finden sind. Ich hoffe, daß die große Bilderzahl den Herren Nachuntersuchern nützlich sein wird.

Verweisungen auf den ersten Teil der Arbeit waren nötig. Denn es ist unmöglich und für den Leser höchst langweilig, ausführlich zu wiederholen, was schon einmal gesagt ist. Verweisungen haben die Form (I, 237) und (II, 23), womit erster und zweiter Teil der Arbeit und die Seite bezeichnet sein sollen.

Schrifttum betreffend muß ich auf das Vorwort zum ersten Teil verweisen. Es ist aus der fast unübersehbaren Literatur alles berücksichtigt, was bis Ende 1929 erschien und zur Beleuchtung der behandelten Fragen dienen kann, aber nur dieses. Die experimentellen Arbeiten der Krebsforschung gehen so in die Breite und nach so verschiedenen Richtungen, daß es durchaus notwendig ist, sich unbedingt auf die Fragen zu beschränken, welche hier erörtert werden müssen. Anderenfalls verschwindet das Wesentliche unter dem Unwesentlichen und dies um so mehr, als eine erhebliche Zahl experimenteller Arbeiten sich auf so kleines Material stützt, daß kein sicheres Urteil möglich ist. Auf das Roussarkom habe ich mich nicht eingelassen, da ich keine Erfahrung über dieses habe. Ausnahme macht nur die Verimpfung von 2 Sarkomen und einem Carcinom des Haushuhnes, die aus dem eigenen Küchenbetrieb zugehen. Zudem handelt es sich hier nicht um die von ROUS beschriebene Form.

Auf die sehr interessanten cytologischen Arbeiten von HEIBERG, JOS. KOCH und LIPSCHÜTZ konnte ich nicht eingehen. Denn mein Thema liegt auf anderer Ebene.

Großer Wert ist auf Fehlerrechnung gelegt. Sie stellt die Ergebnisse anschaulich dar. Die Statistik gibt sie mit 4 Stellen, wie sie aus der gebräuchlichen vierstelligen Logarithmentafel herauskommen. Abkürzung von Stellen ist fehlerhaft, da sie keine Vergleiche gestattet. Die drei verwendeten Formeln sind zum Nutzen für jene angegeben, die sich mit diesem Thema noch nicht beschäftigt haben. Sie sind so einfach, daß jeder sie verstehen kann, darum auch diesen Abschnitt lesen, auch dann, wenn er kein Freund von Mathematik ist. Die Formeln zeigen, daß man große Versuchszahlen haben muß, will man bei irgendwelchen Versuchen zweifelsfreie Ergebnisse erzielen. Ohne ausreichende Versuchszahl werden die zufälligen durch das Material bedingten Fehler zu groß, unter Umständen größer als das Ergebnis der Untersuchung.

Zum Schluß habe ich eine dringende Bitte. Das Impfmateriale in meinen Versuchen habe ich als Impfstoff, die geimpften Tiere als Impfmäuse bezeichnet. Ganz allgemein bezeichnet man aber jetzt noch die Überpflanzung von Mäusegeschwülsten auf eine andere Maus als Impfung. Wenn dies nicht aufhört, wenn Transplantation weiterhin als Impfung bezeichnet wird, so entsteht unglaubliche Verwirrung im Schrifttum. Also klare Bezeichnung der Verfahrens ist dringlich.

Die Mittel zur Fortsetzung und Beendigung der Arbeit danke ich wiederum der Notgemeinschaft Deutscher Wissenschaft.

---

<sup>1</sup> Die mikrophotographischen Bilder stammen wieder alle von meiner Hand. Nur der Arbeiter selbst kann ermesen, was im Bilde herauskommen soll und muß, und Belichtung wie Entwicklung danach bemessen. Herauskommen soll natürlich alles, was man im Mikroskop und auf der Mattscheibe bei starker Vergrößerung sieht.

## II. Morphogenese.

In der Einleitung ist erwähnt, welche Gründe für mich bestehen, trotz allen Widerspruches die Krebserkrankung als Infektionskrankheit aufzufassen. Es läßt sich vielfach nicht vermeiden, die Zustandsbilder in diesem und den folgenden Kapiteln auf Wirkung des Virus zu beziehen. Die Darstellung wird hierdurch einheitlicher, ohne daß damit den Tatsachen, welche die Bilder aufweisen, Eintrag geschieht. Der Gegensatz zu den bisherigen Auffassungen, soweit solcher besteht, muß ebenfalls gelegentlich gestreift werden. Eingehende Begründung der Infektionshypothese erfolgt in Abschnitt VIII. Die Begründung voranzunehmen und erst hinterher das Tatsachenmaterial morphologischer Art zu geben, ist unmöglich. Nur dadurch, daß die Morphogenese in Beziehung zu der Hypothese dargestellt wird, ist der Leser gezwungen, die Stichhaltigkeit der Darstellung, besser gesagt, die Möglichkeit einer Erklärung, wie ich sie gebe, oft nur andeute, zu prüfen, indem er entweder die Hypothese einstweilen als richtig unterstellt und die Beweise für sie abwartet oder sich fest auf seinen bisherigen Standpunkt stellt, wodurch er gezwungen wird, zu vergleichen, ob das vorliegende experimentelle und bildliche Material sich mit seiner Auffassung, die doch auch nur Hypothese ist, vereinigen läßt. *Auch nur Hypothese*, das ist scharf zu betonen. Denn Sicheres über die Ätiologie der Krebserkrankung wissen wir bisher nicht.

### A. Praecarcinom.

In einer kürzlich erschienenen, mit besten Abbildungen ausgestatteten Arbeit bespricht DEELMANN<sup>1</sup> den Begriff und die Diagnose der Präcarcinose. Wie andere Forscher hat er das berechtigte Bestreben, die Anwendung dieses Begriffes einzuschränken, sagt am Schluß der Arbeit (S. 315):

„Derjenige, welcher nicht an das allmähliche Entstehen von Geschwülsten glaubt, wird hiergegen einwenden: wenn man sicher weiß, daß die Bilder . . . später maligne werden, so kann man dieselben auch nun schon als Carcinom bezeichnen. Hierauf möchte ich erwidern, daß es, solange die morphologische Krebsforschung noch Wert hat, nicht angängig ist, einen pathologischen Prozeß, der noch keine Spur von Tiefenwachstum aufweist, doch bereits Carcinom zu nennen.“

Die Notwendigkeit, Tiefenwachstum regelmäßig gebildeter Epithelkolben von atypisch wucherndem Krebsepithel zu trennen, ist bei DEELMANN an Bildern klargelegt. Meine Auffassung, und, wie ich glaube, die der meisten deutschen Chirurgen entspricht der DEELMANN'S. Auch der Definition des Präcarcinoms als Prozeß, bei dem mit größerer oder geringerer Wahrscheinlichkeit eine spontane Veränderung in einen malignen Prozeß erwartet werden kann, ist durchaus zuzustimmen. Carcinom, atypisches zerstörendes Wachstum, muß durch zahlreiche Schnitte aus verschiedenen Teilen des verdächtigen Gebildes oder Zustandes nachgewiesen sein. Ohne dies kann man nicht von Carcinom sprechen. Anders muß die *klinische Einstellung* des Chirurgen sein. Da wir kein Mikroskop vor den Augen haben, wenn wir einen Kranken untersuchen, und ausgeschnittene Probestückchen oft keinen wesentlichen Wert haben, da sie eben nicht die ganze verdächtige Stelle umfassen, so nehmen wir, sofern irgend möglich, die chronisch entzündeten oder sonstwie veränderten Teile, welche erfahrungsgemäß auf der Schwelle zwischen gutartigem und bösartigem Zustand stehen, grundsätzlich fort. Es genügt, auf die Zottenpolypen der Blase und auf das Cystoadenoma mammae als Beispiele zu verweisen. Der Entwicklung gefahrbringender Zustände *müssen* wir vorbeugen.

<sup>1</sup> DEELMANN, H. T.: Das Präcarcinom. Z. Krebsforschg **29**, 4, 307.

## B. Frühformen der Krebsentwicklung.

Von der Haut, dem klassischen Objekt zur Darstellung von Frühformen der Krebsentwicklung beim Menschen, kann ich bei der Maus keine Beispiele geben. Wir haben uns bemüht, durch Impfung in die Haut Hautkrebs zu erzeugen, doch vergeblich. Wir können mit Ausnahme des in I, 89 abgebildeten Plattenepithelkrebses des äußeren Gehörganges kein Carcinom der Haut aufweisen.

Ausgesprochene Frühformen habe ich nur bei einem Krebs der Gebärmutter des Tieres **Sa 509** gefunden. Die weiteren 5 Geschwülste bei diesem Tier werden ihrer besonderen Bedeutung halber im Zusammenhange S. 34 besprochen.

**Abb. 1** läßt in der rechten oberen Ecke des Bildes den normalen Cylinderepithelbesatz eines Drüsenschlauches des Uterus sehen. Die Lage langgestreckter Bindegewebskerne, welche das Epithel von dem Bindegewebe abgrenzt, ist recht deutlich. Bei (1) liegt ein mißgestalteter Drüsenschlauch im Längsschnitt vor, dessen Epithel in geschichtetes Plattenepithel umgewandelt ist. Am unteren Rande des Schlauches liegt geschichtetes, vielgestaltiges Epithel mit scharfer Abgrenzung gegen das unterliegende Bindegewebe. Der große wuchernde Epithelhaufen bei (2) ist, weil er ohne scharfe Grenze in das Bindegewebe eindringt, höchst verdächtig auf beginnende Krebsbildung. Doch kann man ihn als heterotypische Epithelwucherung analog den Bildern an der Haut, z. B. am Rande eines *Ulcus cruris*, auffassen.

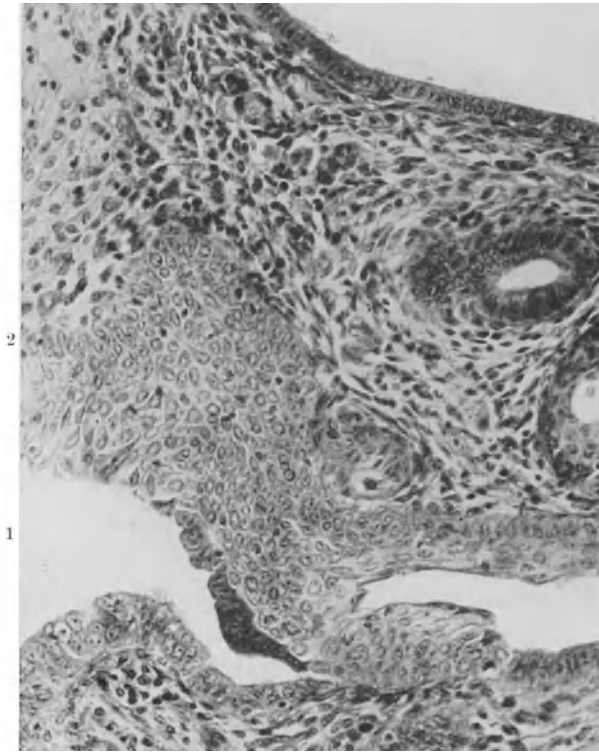
Vieles Suchen zeigte nun an einer Stelle, die in **Abb. 2** wiedergegeben ist, unzweifelhaft den Beginn der Krebsbildung. In der Höhe von (1) liegt der Querschnitt eines normalen, schmalen Drüsenschlauches. Er ist von einer deutlichen *Membrana basilaris* umgeben. Der dreieckig geformte Drüsenschlauch (2) in der Mitte des Bildes ist gegen das unterliegende Bindegewebe nicht mehr scharf begrenzt; an seiner rechten Seite bei (2) ist das Verschwinden der Begrenzung und die Wucherung schon recht deutlich. Der leider im Zusammenhang leicht unterbrochene Zapfen epithelialer Wucherung bei (3) ist unzweifelhaft zerstörende epitheliale Wucherung. Bei genauer Betrachtung ist auch die Stelle in Höhe (4) des Bildes recht verdächtig eben deshalb, weil hier offenbar zerstörende Wirkung, nämlich Verschwinden der scharfen Begrenzung des Epithels gegen das Bindegewebe, vorliegt. Die zerstörende Wirkung war für mich seit je und ist noch immer das charakteristische Kennzeichen des Krebses auch in dessen erstem Beginne.

Die hier noch folgenden Krebsbilder und Formen sind nach dem Maßstab dessen, was man am Menschen zu sehen bekommt, ausgesprochene Frühformen, für die Maus aber, obwohl es sich um ganz kleine umschriebene Herde handelt, doch schon große Geschwülste. Vereinzelte Epithelwucherungen verdächtiger Art lenkten den Blick. Den Krebs zu finden, erforderte oft lange Suche.

Wir beginnen mit zwei *Gallenblasenkrebsen*.

**Abb. 3 A 338** zeigt eine Gallenblasenwand mit epithelialer und polypöser bindegewebiger Wucherung: verdächtig auf Krebsbildung im Organ, aber sicher kein Krebs. Das keilförmige Gewebstück unten im Bilde ist Leber.

Abb. 1.



Sa 509

4  $\mu$

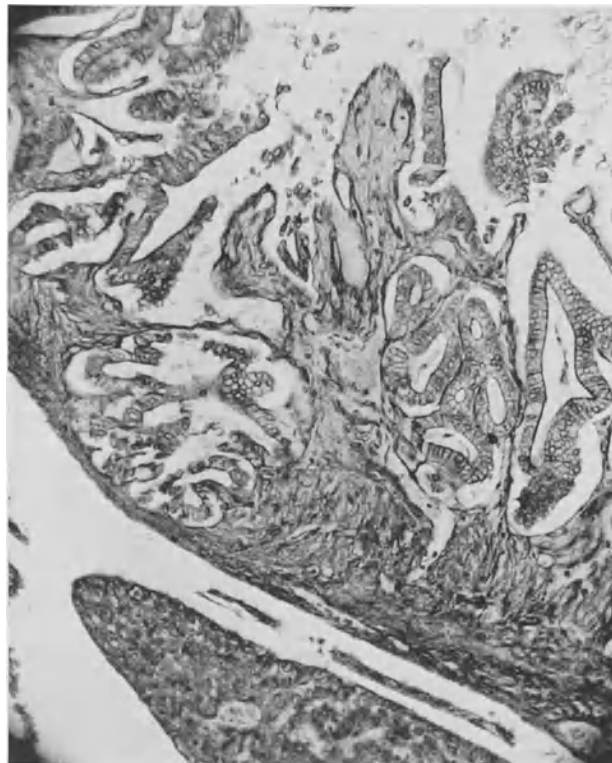
Abb. 2.



Sa 509

5  $\mu$

Abb. 3.



A 338

7  $\mu$

**Abb. 4** von derselben Gallenblase ist mehr wie verdächtig, zumal die Stelle bei (1). Sicherer Nachweis ließ sich in der Gallenblase selbst nicht finden. Aber der Querschnitt einer dünnen peritonealen Falte zwischen Gallenblase und Leber zeigte die Metastase, welche in **Abb. 5** wiedergegeben ist.

Die zweite Gallenblase — **D 351** — zeigte eine Frühform im eigentlichsten Sinne.

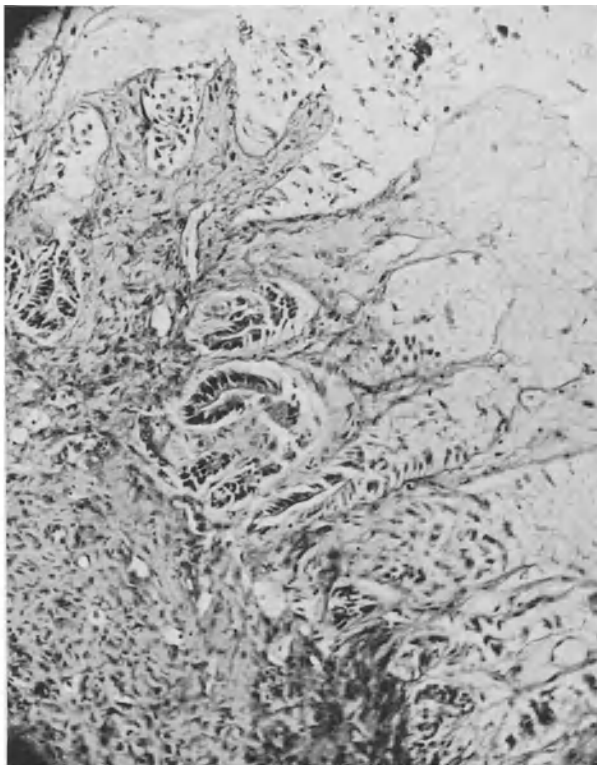
**Abb. 6** zeigte die normale Wandseite dieser Gallenblase. Zu achten bitte ich auf die Dünne der muskulären und bindegewebigen Wandung.

**Abb. 7** zeigt das Carcinom an der gegenüberliegenden Wand der Gallenblase. Das ganze Carcinom umfaßt nicht mehr als das den doppelten Umfang dieses Bildes. Dennoch kann an der Diagnose kein Zweifel sein wegen der vereinzelt Epithelnester in bindegewebig verdickter Wandung, wozu — Vergrößerung ist die gleiche — das vorhergehende Bild zu vergleichen ist. Der breite, dunkle Rand in der rechten unteren Ecke des Bildes ist stark veränderte Gallenblasenoberfläche.

*Kürzlich fragte ein Kollege, der mich besuchte; wie ich die Sektionen mache, ob ich den Magendarmkanal der Länge nach aufschneide. Hiervon ist aufs dringendste zu warnen, da man hiermit alles zerstört, was man etwa finden könnte.* Bei einiger Übung in Sektionen der Maus sieht man ohne weiteres mit bloßem Auge, ob der Magendarmkanal normal ist oder nicht. Kranke Teile weisen fast ausnahmslos Verdickung der Wandung auf. Findet man solche, so ist der ganze Rumpf nach Abhäutung und Verkürzung der Beine zur Fixation einzulegen. Bei der Zerlegung des in Alkohol gehärteten Präparates ist der verdächtige Teil unter allen Umständen im Zusammenhange mit weiter Umgebung so herauszuschneiden, daß der Zusammenhang erhalten bleibt. Beweis hierfür liefert der hier abgebildete *Magenkrebs*, der erste von fünf. Die anderen sind auf S. 86—91 beschrieben.



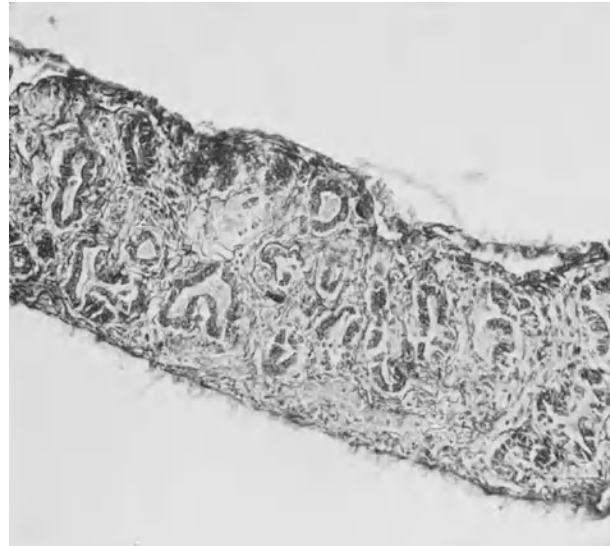
Abb. 4.



A 338

7  $\mu$

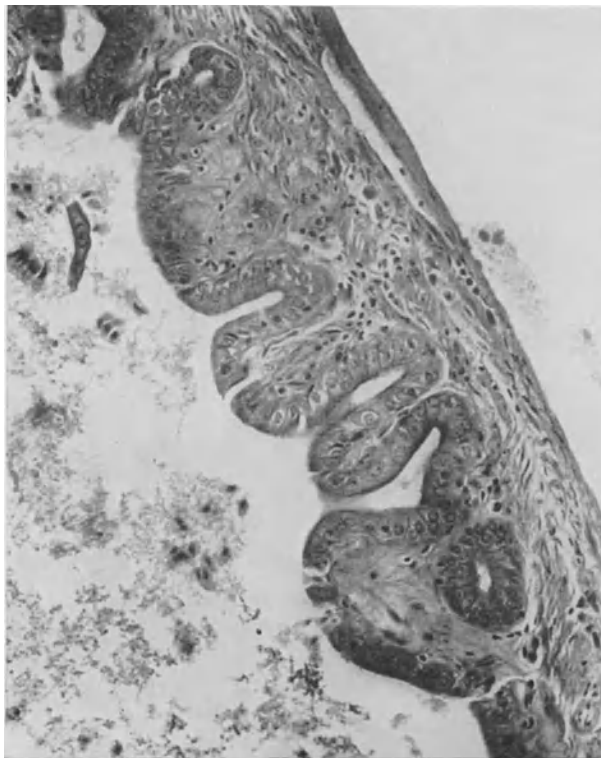
Abb. 5.



A 338

7  $\mu$

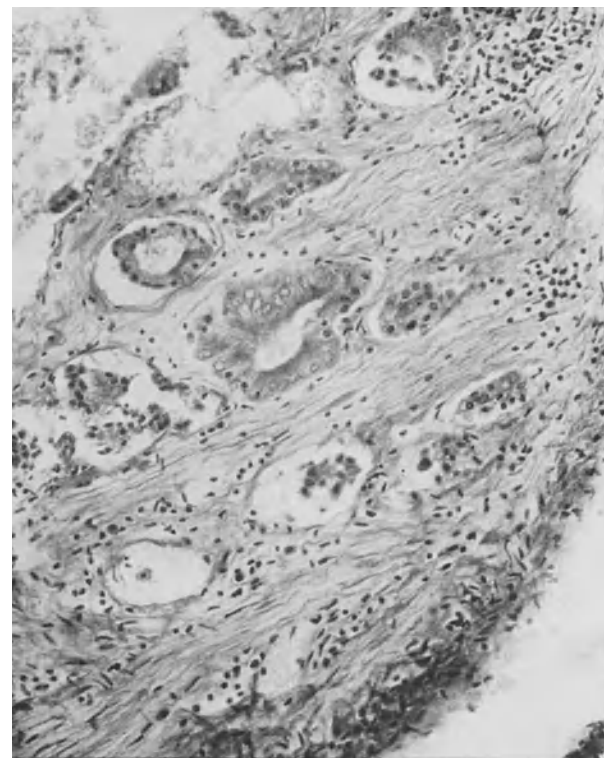
Abb. 6.



D 351

4  $\mu$

Abb. 7.



D 351

4  $\mu$

**Abb. 8** von **D 334** zeigt ein sehr merkwürdiges Bild. Eine einzelne wuchernde Schlauchdrüse inmitten normaler hat die Muscularis mucosae (1—1) durchbrochen, ist in die Submucosa eingedrungen. Also unzweifelhaft zerstörende Wirkung, mithin Krebs. Die kleinen kreisrunden Querschnitte an der Unterseite des Halses dieser Krebsdrüse sind Capillaren.

**Abb. 9** von einem anderen Schnitt zeigt den Krebs in der Submucosa unter nicht durchbrochener Muscularis mucosae. Der Durchbruch ist in anderer Ebene erfolgt.

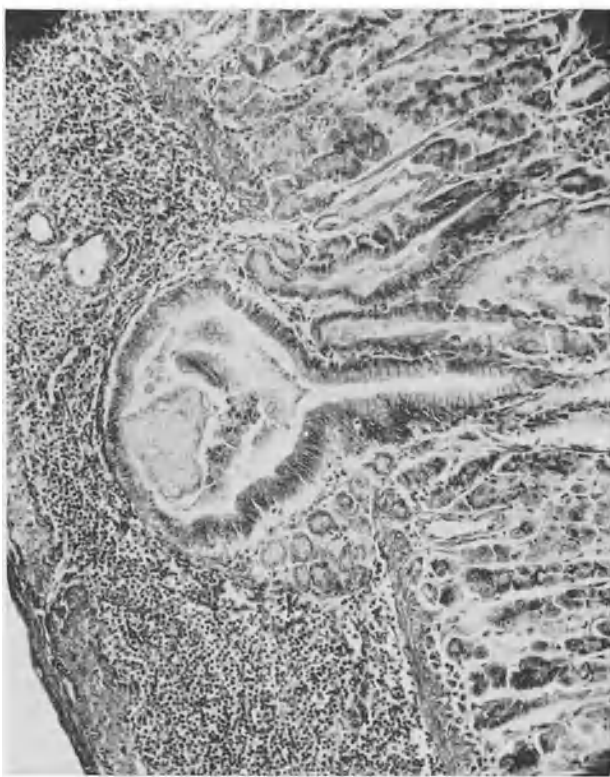
**Abb. 10** läßt sehen, daß dies anscheinend so kleine Carcinom schon die Magenwand in Richtung auf das Pankreas durchbrochen hat. Die Pankreasläppchen liegen in der rechten oberen Ecke des Bildes; im Bindegewebe um die Krebsschläuche massenhaft Wanderzellen.

Ein sicheres *Sarkom kleinsten Maßes* ist in I, 31—34 dargestellt. Da man aus naheliegenden Gründen selten Frühformen des Sarkomes sieht, die *sicher* festzustellen sind, gebe ich hier noch das Bild des Lymphosarkomes einer einzelnen Achseldrüse, des einzigen abnormen Befundes bei diesem Tier. Die von den Lymphdrüsen ausgehenden Rundzellensarkome werden S. 62 ausführlich besprochen.

Das Tier **A 323** war mit 10% Breiaufschwemmung des Brustkrebses Jan. in die Oberschenkelmuskulatur geimpft worden. Die vergrößerte Achseldrüse maß etwa 8 mm in der größten Länge.

**Abb. 11** zeigt die Lymphdrüse mit Umgebung. Die längste Achse des Ovals, welches die Drüse darstellt, liegt schräg. Die Drüse ist durch ihre Kapsel scharf begrenzt bis auf das obere Ende der Längsachse. An dieser Stelle ist sie, wie schon nach diesem Bilde zu vermuten, in die Umgebung durchgebrochen.

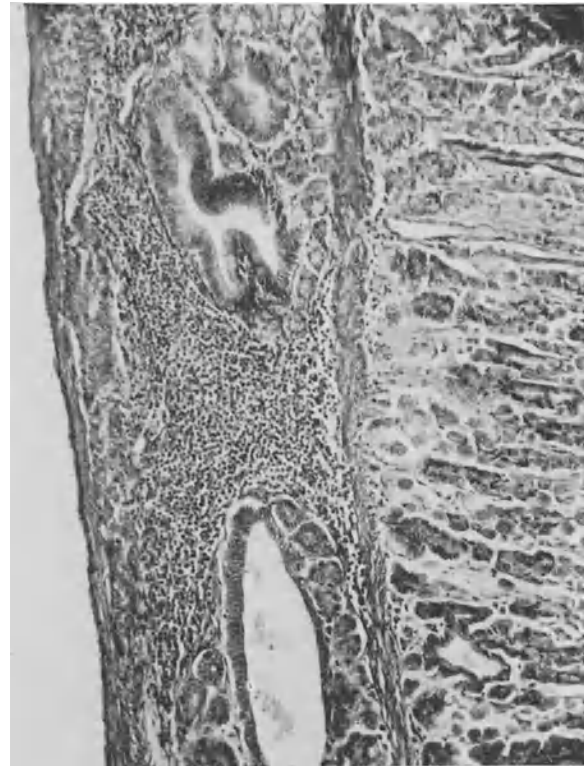
Abb. 8.



D 334

7  $\mu$

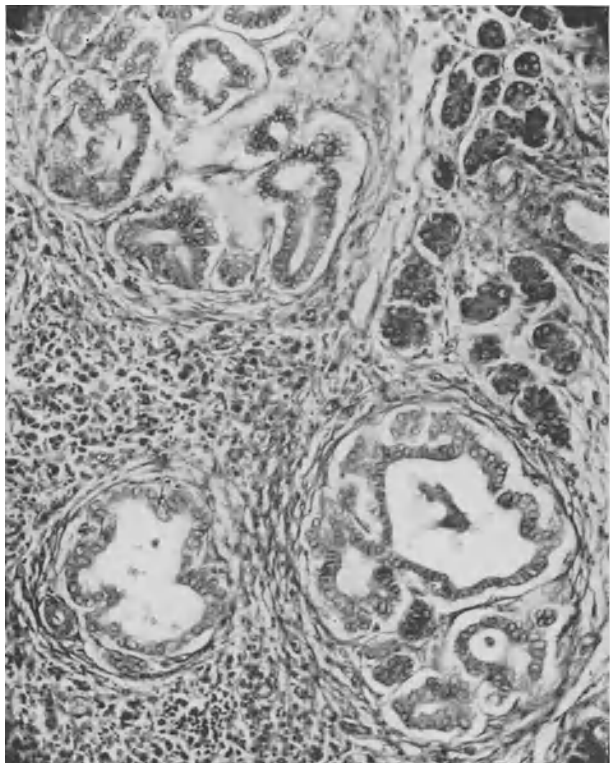
Abb. 9.



D 334

7  $\mu$

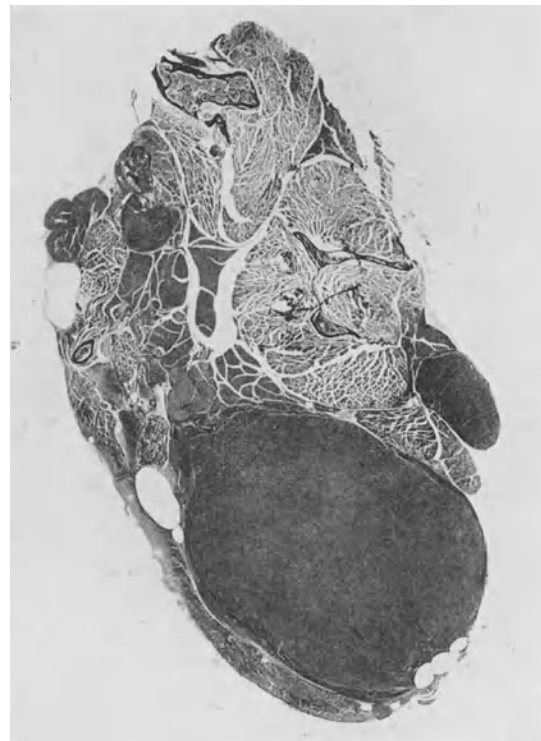
Abb. 10.



D 334

7  $\mu$

Abb. 11.



A 323

6/1

Den Durchbruch zeigt **Abb. 12**. Am oberen Rande des Bildes liegt die Hälfte einer Arterie, links ein quer durchschnittener Nerv, unten Muskulatur. Die Frage, ob Lymphosarkom oder Entzündung läßt sich bei der schwachen Vergrößerung (Maßstab  $7\mu$ )<sup>1</sup> für den Beschauer nicht entscheiden. Der Maßstab mußte so klein genommen werden, um Nerv und Arterie ins Bild zu bringen. Bei Besprechung der Lymphosarkome werden genügend Bilder in einem Maßstab gebracht, der gestattet, Geschwülste von Entzündung zu unterscheiden.

### C. Formale Verschiedenheiten im Bau derselben Geschwulst.

Formale Verschiedenheiten im Bau bei derselben Geschwulst sind bei Mäusen sehr häufig, finden sich nicht nur an verschiedenen Stellen der Neubildung, sondern oft auch in demselben Schnitt. Es genügt an einigen Bildern auf diese Tatsachen hinzuweisen.

An Nachweisen zunächst die Bilder eines Sarkomes.

Maus **C 452** wurde am 4. 12. 25 mit dem 10tägigen Autolysat des Carcinoma mammae **A 5** (Fortimpfung) intracutan in der Mitte des Rückens geimpft, starb am 11. 3. 28, also nach  $27\frac{1}{4}$  Monaten. Bei der Sektion fanden wir das Retroperitoneum unterhalb der rechten Niere durch einen sehr großen, glasigen Tumor hervorgewölbt, welcher anscheinend von der Beckenschaufel ausging. Nach rückwärts wölbte er sich zwischen rechtem Hinterschapel und Steißbein hervor. Sonst kein abnormer Befund.

Der Schnitt, welcher quer durch Becken und Wirbelsäule gelegt ist, mißt querüber 17 mm, zeigt im allgemeinen Schleimgewebe untermischt mit dünnsten Resten zerstörter Muskulatur. Hier und da weist die Geschwulst dichtere Stellen auf, wie sie **Abb. 13** zeigt, und an dieser Stelle (aber nicht in der Abbildung) Osteoidbildung im Fibrosarkom ohne Zusammenhang mit den Knochenanteilen, welche im Schnitt enthalten sind. Osteoid, auch Knorpelbildung aus den mesenchymalen Bestandteilen einer Geschwulst wird später besprochen. Aus demselben Schnitt wie **Abb. 13** stammen **Abb. 14** und **15**. Alle 3 Bilder sind mit gleicher Vergrößerung gefertigt. Der Unterschied der Struktur ist augenfällig. Nicht zu deuten vermag ich die feinsten, rein schwarzen Pünktchen, welche sich in allen 3 Bildern finden, am auffälligsten in **Abb. 15**. Hier liegen sie zum Teil zu zweien nebeneinander wie Kokken; die Mehrzahl derselben ist jedoch einfach. Sie als angeschnittene Kerne aufzufassen, ist kaum möglich.

Die folgenden 4 Bilder stammen von einem *Carcinom am Hals*, alle 4 von demselben Schnitt. Ausgangsort der Geschwulst ist wahrscheinlich eine Speicheldrüse.

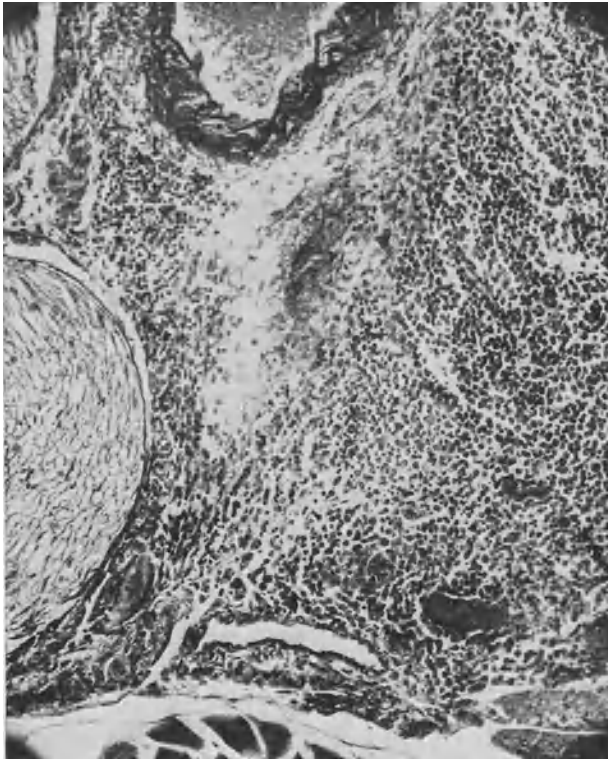
Maus **Sa 484** lebte 26 Monate nach der Impfung mit 10tägigem Autolysat des Osteochondrosarkomes<sup>2</sup> in die Oberschenkelmuskulatur. Bei der Sektion fand sich (neben einer infektiösen Pneumonie mit Leberschwellung, blutigem Ascites und hämorrhagisch infarzierten Lymphdrüsen im Mesenterium) am Hals ein erbsengroßer mit der Haut verwachsener Tumor im Winkel zwischen Vorderbein und Hals.

Das Mikroskop zeigt, daß die Geschwulst einer Speicheldrüse unmittelbar aufliegt. Der Zwischenraum zwischen beiden beträgt nur einige Tausendstel eines Millimeters. Unter der Haut, an welche der Tumor dichtest heranreicht, sind keine Drüsenläppchen einer Halsmamma zu finden.

<sup>1</sup> 1 mm im Bild =  $7\mu$  in natura.

<sup>2</sup> I, 99/100, Nr. 20.

Abb. 12.

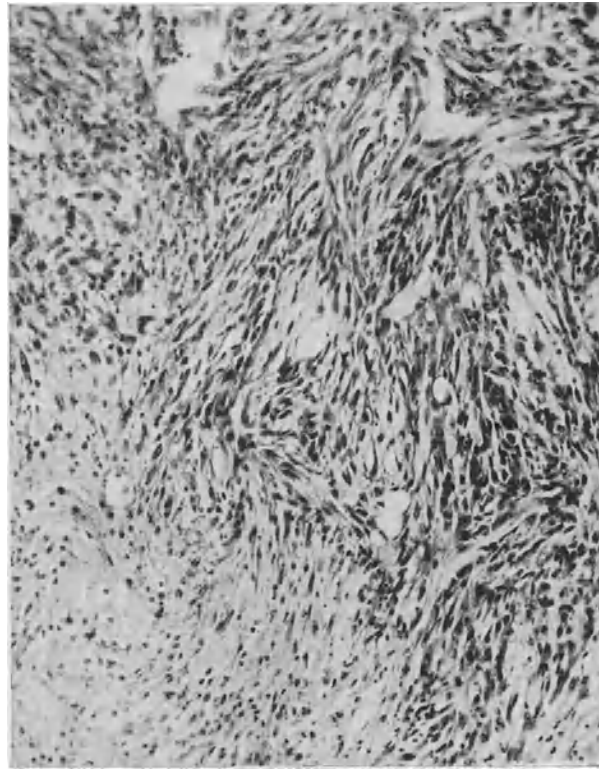


A 323

Abb. 14.

7  $\mu$

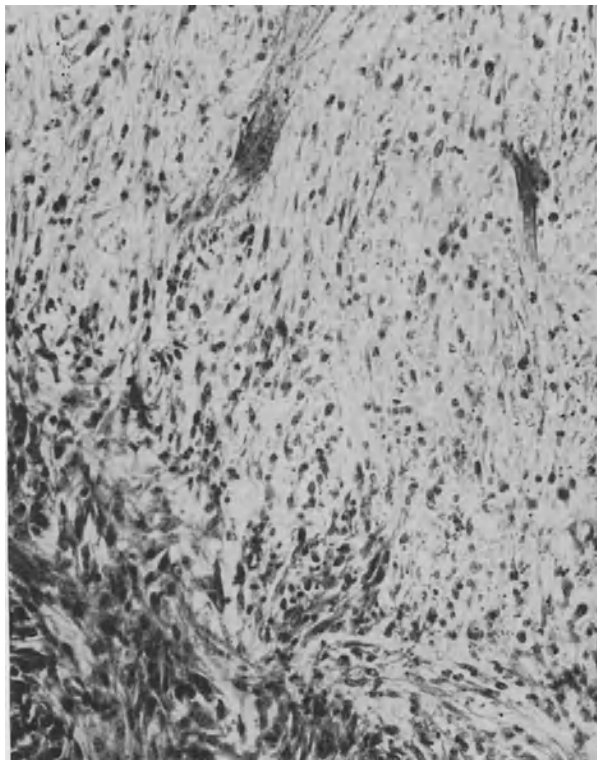
Abb. 13.



C 452

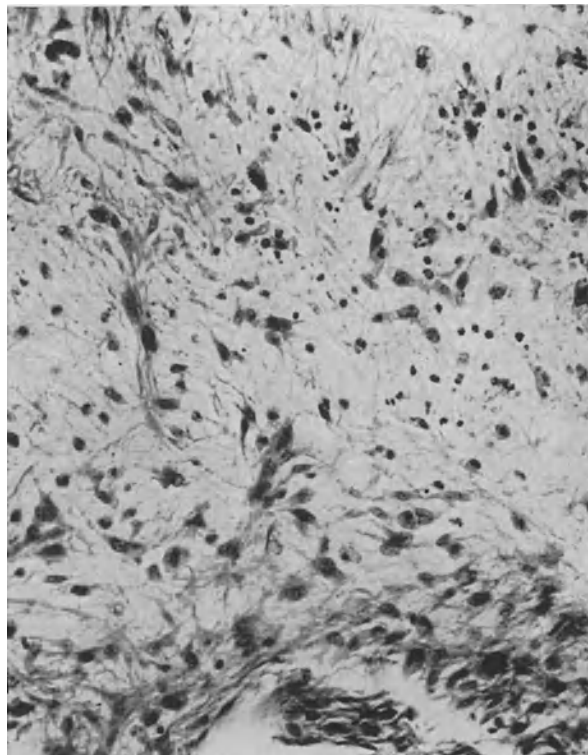
Abb. 15.

4  $\mu$



C 452

4  $\mu$



C 452

4  $\mu$

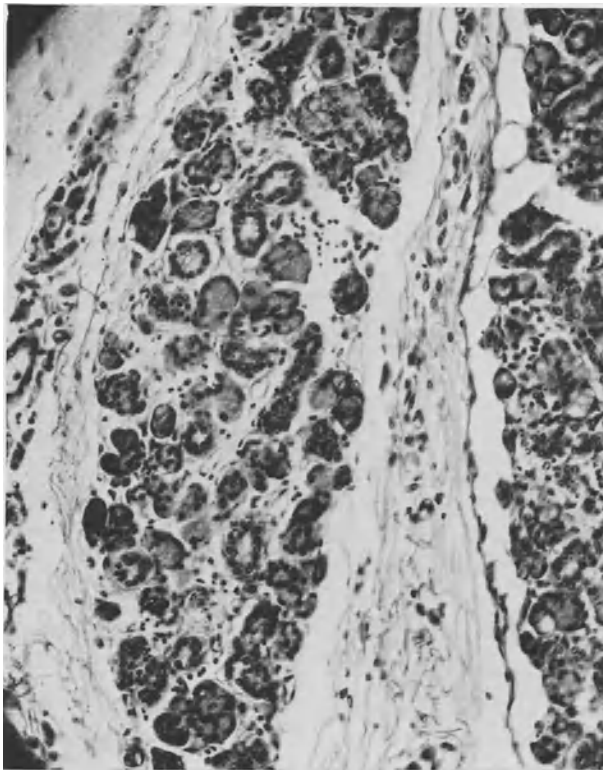
**Abb. 16** gibt die benachbarte Speicheldrüse wieder, rechts im Bilde den Abschnitt, welcher dem Carcinom benachbart ist. Durch die sichtliche Kernvermehrung im Bindegewebe zwischen den Acinis ist er einigermaßen verdächtig des Zustandes, den man heutzutage meist als Präcancerose bezeichnet. Meinerseits verzichte ich hierauf.

Alle Bilder sind im gleichen Maßstab aufgenommen, stammen aus demselben Schnitt.

**Abb. 17** zeigt ein papilläres Carcinom, **Abb. 18** eine Riesenpapille mit, sagen wir mal, schleimigem Grundstock, **Abb. 19** ein Carcinom mit derbem Stroma. Dies letzte Bild wechselt mit den papillären und wiegt vor. Bei den *sicheren* Geschwülsten der Brustdrüse habe ich solche Bilder nicht gesehen, daher der Verdacht, daß es sich um Krebs einer Speicheldrüse handele.



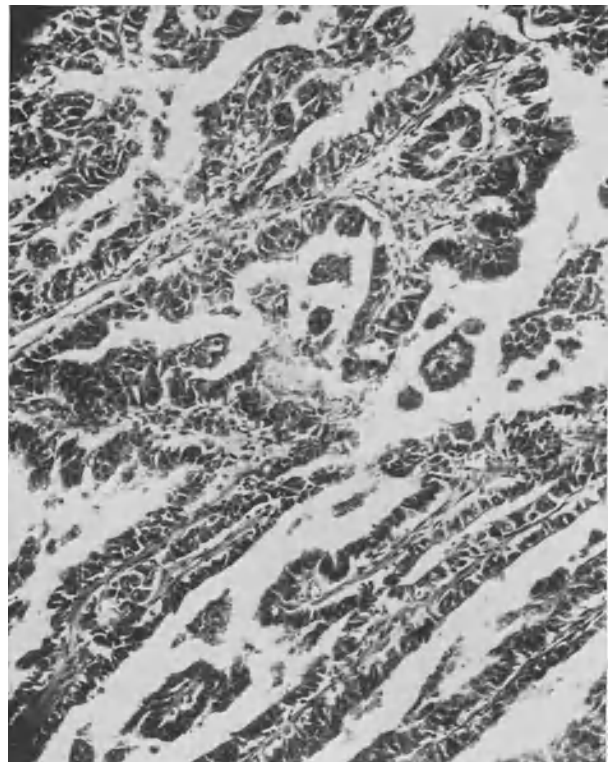
Abb. 16.



Sa 484

4  $\mu$

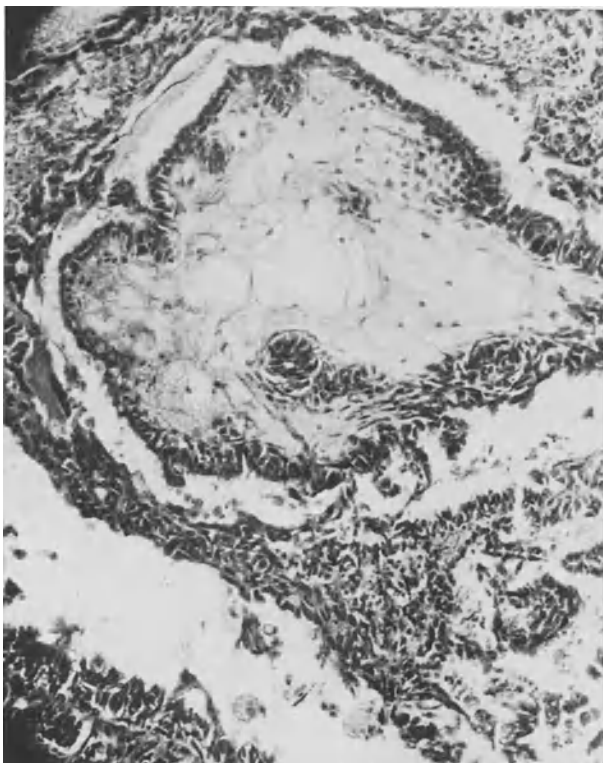
Abb. 17.



Sa 484

4  $\mu$

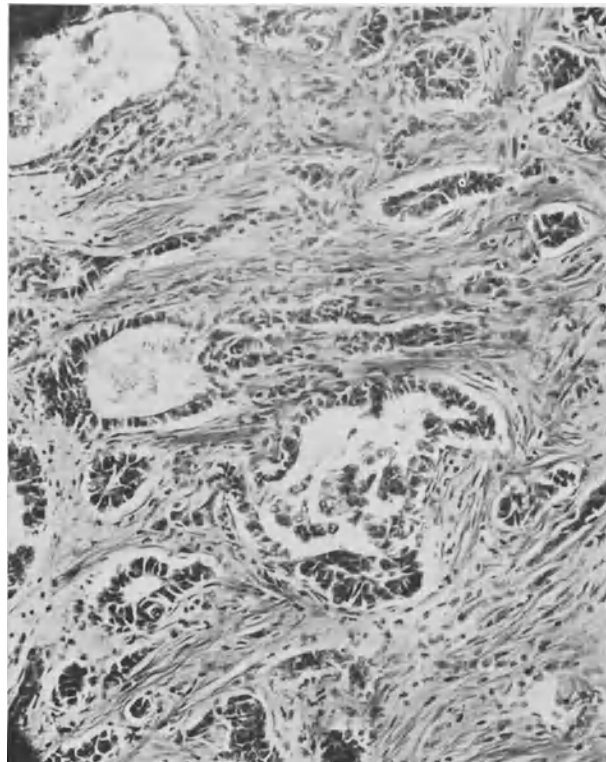
Abb. 18.



Sa 484

4  $\mu$

Abb. 19.



Sa 484

4  $\mu$

### D. Variabilität der Zellformen. Carcinosarkome.

Im Eingange dieses Abschnittes gebe ich ein Bild, das anderswo schlecht unterzubringen ist, als Nachtrag zu meiner Besprechung eines Endothelkrebses des Peritoneums in I, 150—152. Der Peritonealkrebs ist dort in 5 Bildern dargestellt, deren 2 auf die Genese hinweisen. Nachträglich fand ich an der peritonealen Oberfläche der Niere noch ein Bild, welches die Genese dieser Geschwulst recht deutlich klarstellt.

**Abb. 20** von Maus **PE 363** zeigt Nierenrinde mit dem peritonealen Überzug. Links unten im Bilde sind nur feinste Kerne der Deckzellen des Peritoneum zu sehen. In der Folge nach aufwärts schwellen die Zellen, deren Kerne sind vergrößert, die Zellreihe verdoppelt sich und geht außerhalb des Bildes in ein grobes Geschwulstknötchen über. Letzteres ließ sich nicht mehr in das Bild bringen, das doch die Entwicklung darstellen sollte.

Die folgenden 8 Bilder zeigen wie außerordentlich die Variabilität von Struktur und Zellformen in derselben Geschwulst sein kann. Solcher Befund ist nicht selten, soll hier als ein Beispiel für alle ausführlich besprochen werden, um nachzuweisen, daß es einmal oft nicht möglich ist, sichere Diagnose der Abstammung einer Krebsgeschwulst von Epithel oder Stützgewebe festzustellen, daß ferner der Verdacht auf Mischgeschwülste verschiedener Genese berechtigt ist, verschiedener schon darum, weil die Struktur der Geschwulst in Primärtumor und „Metastasen“ so stark wechseln kann, daß auch die entfernteste Übereinstimmung fehlt — bei der Impfmaus nämlich.

Bei Maus **D 500** handelt es sich um Impfung mit stark verdünntem Autolysat. Die D-Reihe und ihre allgemeine Bedeutung wird mit allen Belegen S. 167 besprochen<sup>1</sup>. Tier **D 500** wurde mit 0,5 ccm 21tägigen D-Autolysates des ulcerierten Hautkrebses Heil. (s. I, Statistik Nr. 12) in die Oberschenkelmuskulatur geimpft. Das Tier verendete nach  $31\frac{3}{4}$  Monaten.

*Sektionsbefund:* Sehr große, allerfeinst gefleckte Leber. An der Konvexität der Leber eine grau-rötliche Hervorragung über die Oberfläche. Die Colonlymphdrüse ist stark vergrößert, über 1 cm lang, am unteren Ende dunkelrot gefärbt, im übrigen markig weiß. Zwischen beiden Nieren liegen auf dem M. psoas 2 je etwa 5 mm lange weiße Lymphdrüsen. *Mikroskopische Diagnose:* Ca pancreatis, Carcinosarcoma hepatis, Sarcoma glandularum lymph., Sarcoma peritonei. Nieren und Lunge normal.

**Abb. 21** zeigt die Geschwulst im Pankreas: zerfallende Acini der Drüse und unbestimmt begrenzte Geschwulstzellen. Um unscharfe Einstellung handelt es sich bei dieser unbestimmten Begrenzung der Geschwulstzellen nicht, wie an den Kernen der Pankreaszellen zu erkennen ist. Wie man dieses Bild taufen solle, Carcinom oder Sarkom, ist nicht klar.

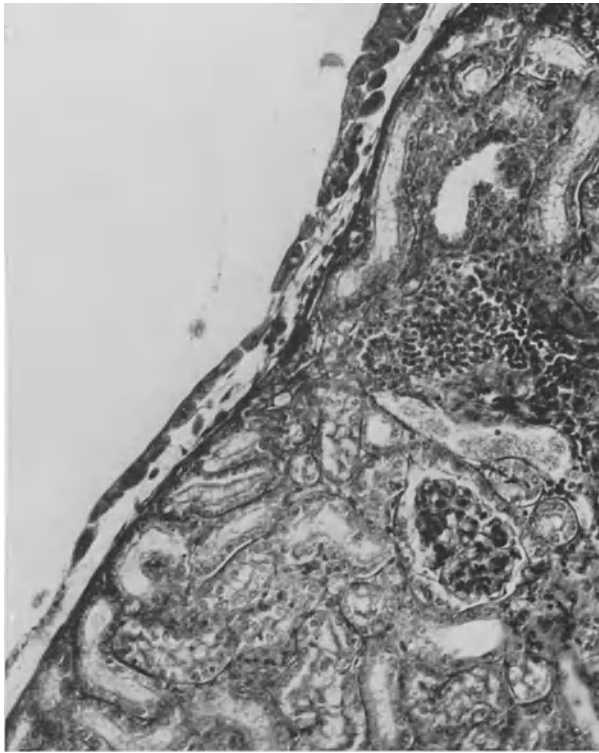
**Abb. 22** stammt von der Leber: in der Mitte des Bildes liegt um das Gefäß herum eine große Menge kleinster, tief schwarze Kerne führender Zellen, welche zum Teil deutlich in kurzen Ketten — Perlschnüren — angeordnet sind. Die Anordnung der Geschwulstzellen in Reihen ist bei Sarkomen der Maus häufig (ich verweise auf **Abb. 33** und **Abb. 55** in I, 42 und 57). In der Mittellinie des Bildes, senkrecht über und unter dem Blutraum, sieht man Geschwulstzellen völlig anderen Charakters. Sie haben reichliches, hellgraues Protoplasma, scheinen aus Zerfall der Leberzellenbalken hervorgegangen zu sein, worauf der rechte Rand des Bildes in der Mitte (1) und die rechte obere Ecke desselben deuten.

**Abb. 23** betrifft nochmals die Leber. Auch hier starke Unterschiede der Zellformen, namentlich unten etwa in der Mittellinie und oben in der rechten Ecke des Bildes.

<sup>1</sup> Vgl. I, 110.



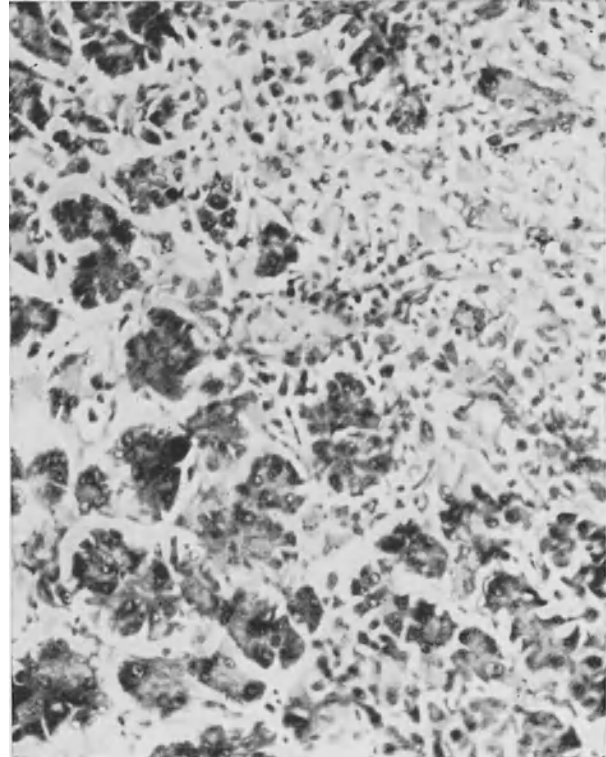
Abb. 20.



PE 363

5  $\mu$

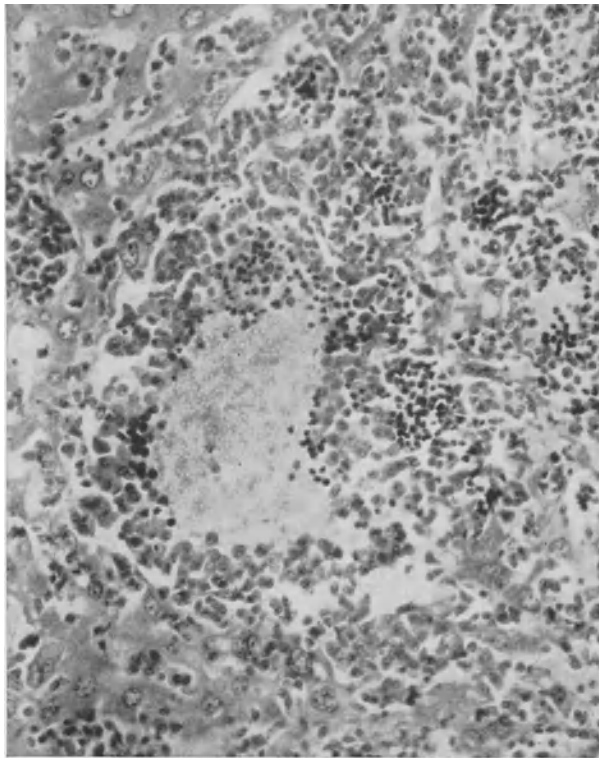
Abb. 21.



D 500

4  $\mu$

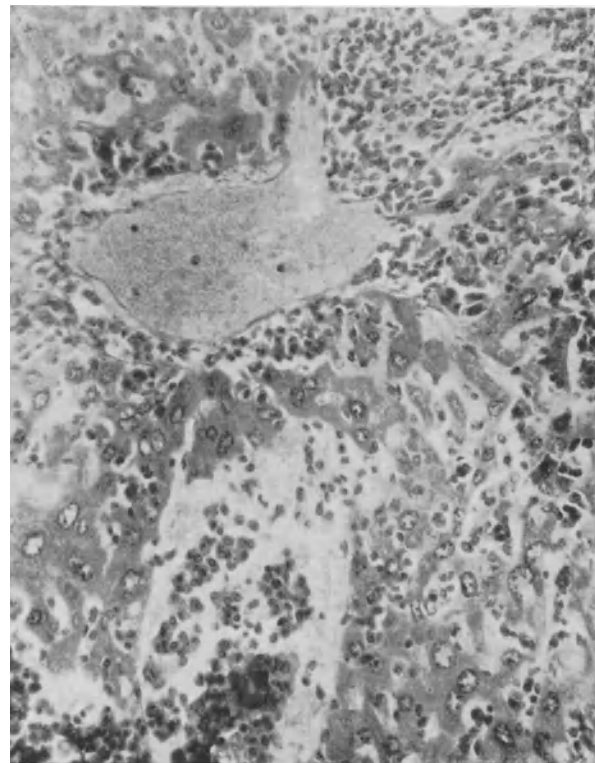
Abb. 22.



D 500

4  $\mu$

Abb. 23.



D 500

4  $\mu$

**Abb. 24** stammt von der *Colonlymphdrüse*: Hier hat man links unten den Eindruck eines Carcinomes mit Symplasmen, in der rechten oberen Hälfte des Bildes den Eindruck eines Sarkomes.

**Abb. 25** gibt eine andere Stelle der Colonlymphdrüse wieder. Die Frage, ob Carcinom, ob Sarkom, ob Mischgeschwulst, ist nach beiden Bildern kaum zu entscheiden.

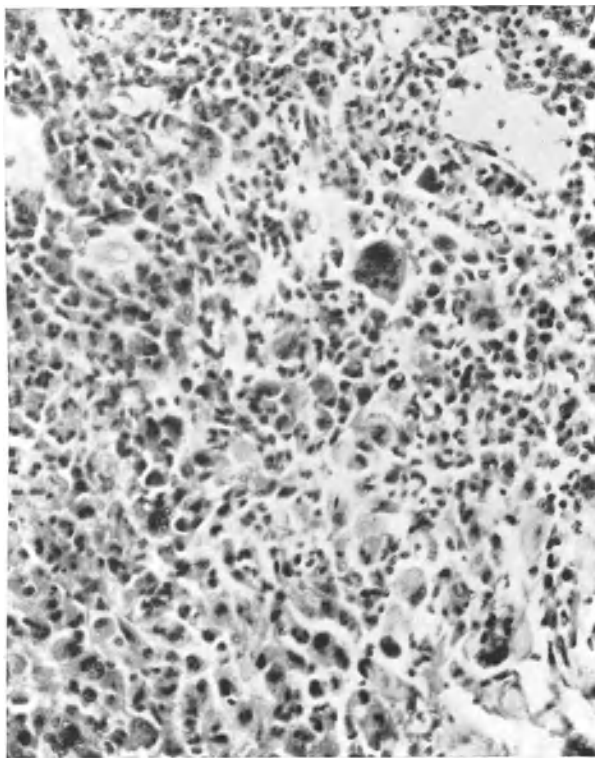
**Abb. 26** stammt von einer der *interrenalen Lymphdrüsen*. Die Drüse ist durch eine Geschwulst unbestimmbaren Charakters vollkommen zerstört. Wie verschieden die Größe der Zellen ist, fällt auch hier auf. Noch stärker tritt dies in

**Abb. 27** derselben *Lymphdrüse* hervor: hier hat sie die Kapsel der Lymphdrüse durchbrochen und das „Sarkom“ dringt in die Umgebung ein <sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Das Bindegewebe zwischen Tumor und Muskulatur ist hier absichtlich nicht stark kopiert. Hätte man dies getan, so wären die Verhältnisse des Protoplasmas der Geschwulstzellen nicht zu sehen gewesen, das Protoplasma mit den Kernen in eine schwarze Masse verschwommen.

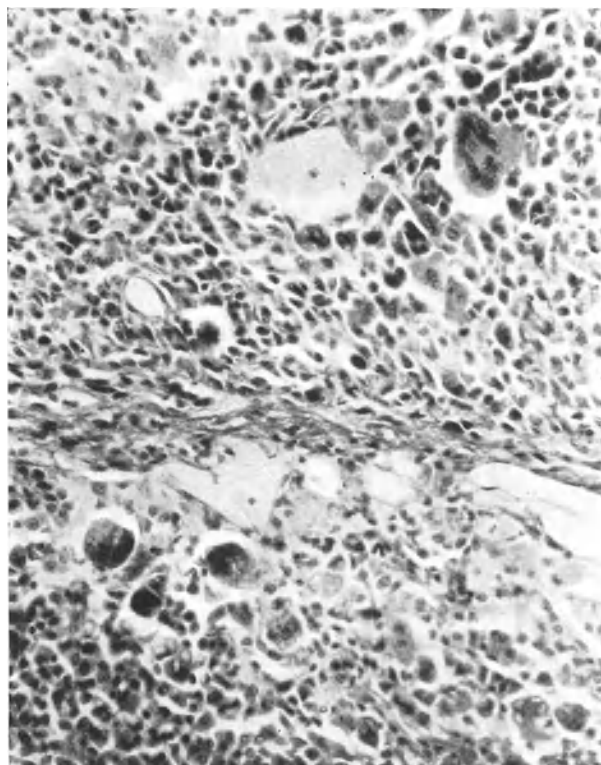
Abb. 24.



D 500

4  $\mu$

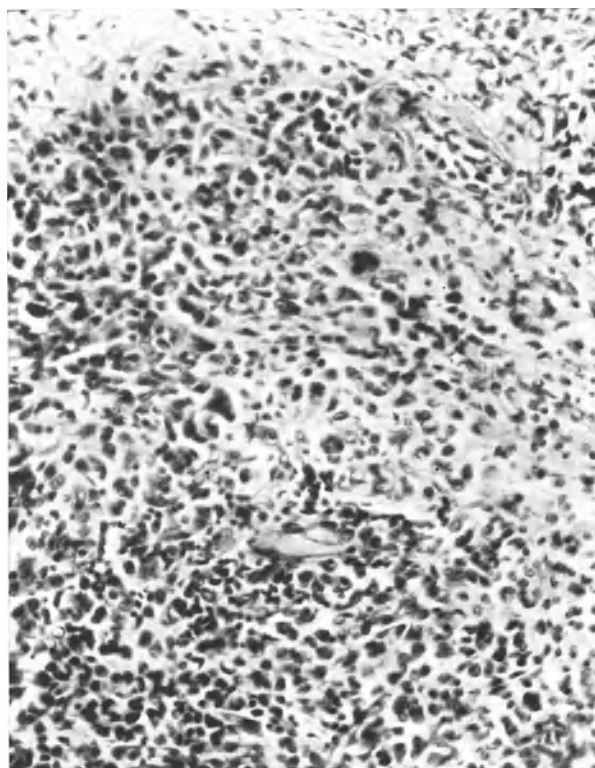
Abb. 25.



D 500

4  $\mu$

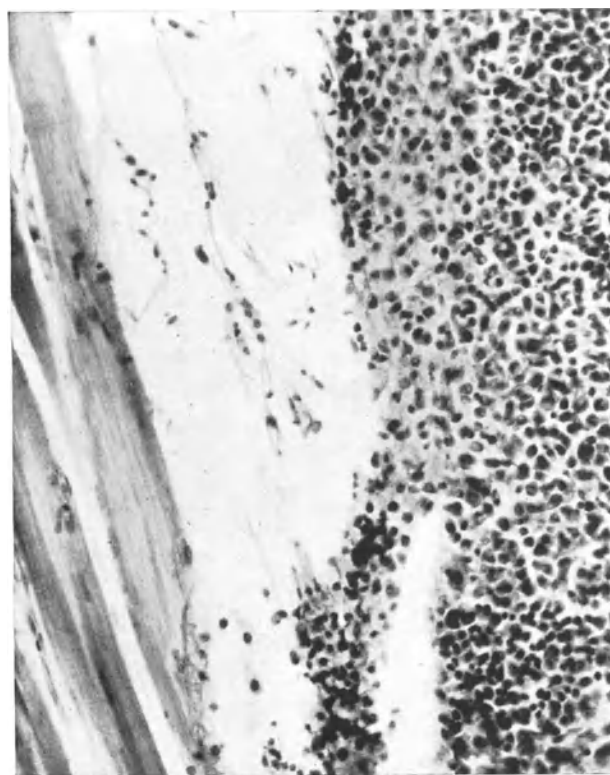
Abb. 26.



D 500

4  $\mu$

Abb. 27.



D 500

4  $\mu$

Heidenhain, Geschwülste II.

**Abb. 28** aus der *Umgebung der Niere*, immer noch von demselben Tier, zeigt metastatische Knötchen im Peritoneum, *Rundzellensarkom der Form nach*.

*Bei dieser ganz ungewöhnlichen Variabilität der Form liegt die Frage nahe, ob es sich in solchen Fällen sicher um Metastasen von einer Primärgeschwulst aus handle, oder ob sich nicht das krebserzeugende Agens an verschiedenen Stellen des Körpers angesiedelt und an jeder dieser Stellen die ortsständigen Gewebe zur Geschwulstbildung angeregt habe.*

Von Mischgeschwülsten gebe ich nur das Carcinosarcoma partis pelvinae mammae **AW 197**.

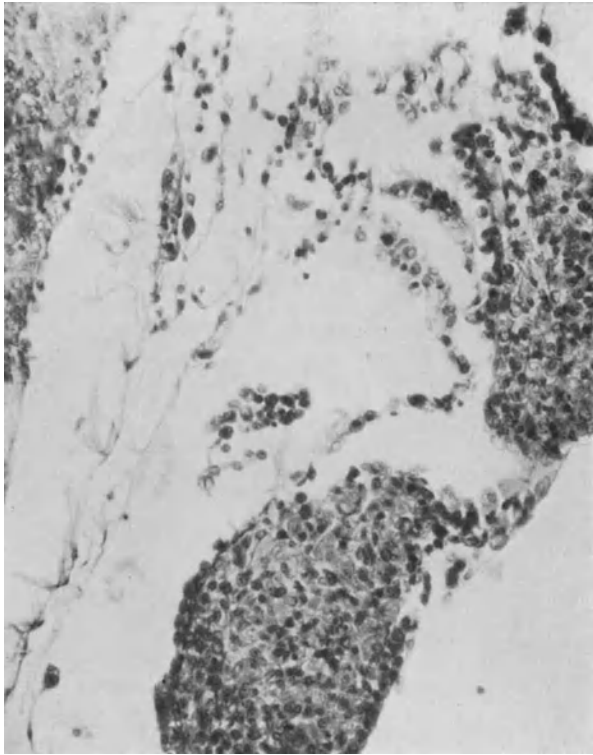
**Abb. 29** zeigt im Übersichtsbild — Maßstab  $8\mu$  — die Grenze von zweierlei vollständig verschiedenen Strukturen.

Die 3 folgenden Bilder sind im Maßstab gleich ( $5\mu$ ).

**Abb. 30** zeigt die obere Hälfte des vorigen Bildes, ein kleinstzelliges Sarkom. Die vielfach stark ausgeprägte Kettenform der Zellzüge ist zu beachten.

**Abb. 31** wird wohl jeder Pathologe als ein Adenocarcinom ansprechen. Ganz sicher ist mir die Diagnose als Carcinom nicht geworden, auch nicht im Mikroskop.

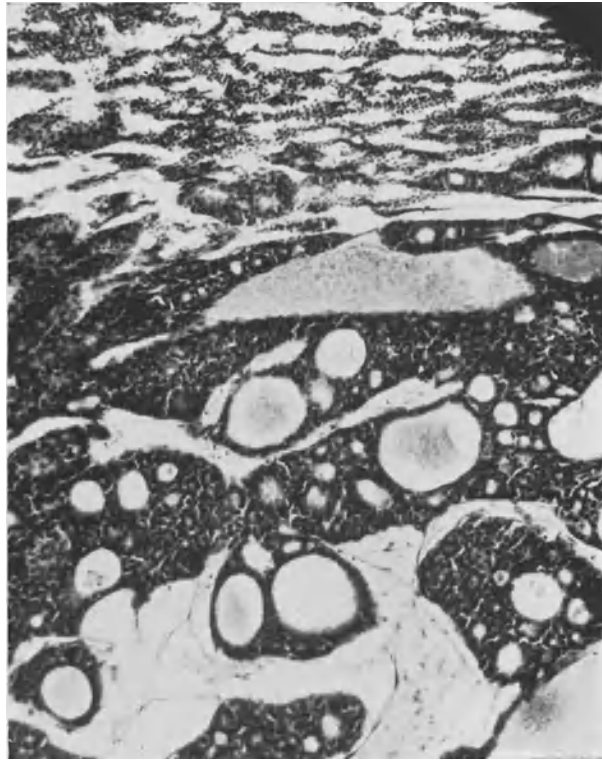
Abb. 28.



D 500

4  $\mu$

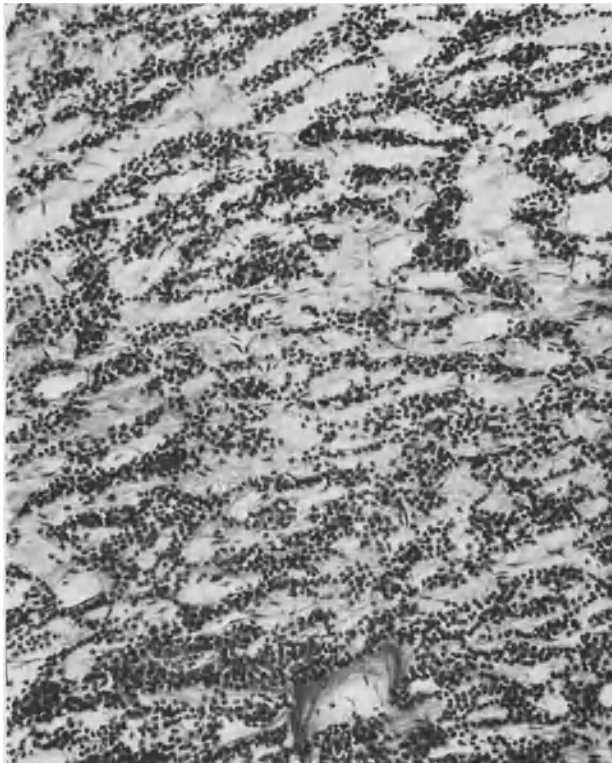
Abb. 29.



AW 197

8  $\mu$

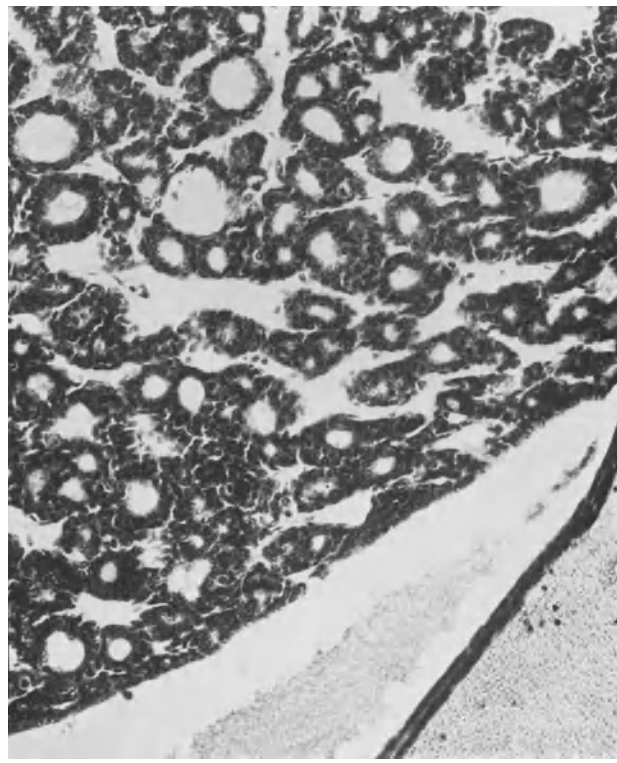
Abb. 30.



AW 197

5  $\mu$

Abb. 31.



AW 197

5  $\mu$

2\*

**Abb. 32** (gleicher Maßstab!) wäre wohl als unverkennbarer Typ eines „Peri- oder Endothelioms“ anzusprechen, Abstammung also von Gefäßen. Dem gegenüber bin ich der Auffassung, daß Bilder wie dieses letzte und analoge sich sehr vielfach nicht von den Wandungen präexistenter Blut- und Lymphgefäße aus entwickeln, sondern einheitliche, vollständig neu gebildete Strukturen darstellen, welche an die Stelle des normalen ortsständigen Gewebes treten, selbstverständlich aber abstammen von dem normalen Bindegewebe des Ortes. Zur Begründung dieser Auffassung verweise ich auf die nun folgenden Bilder eines Colonicarcinomes, welches Knorpel und Osteoidgewebe enthält.

### E. Metaplasie.

In I, 71 ist von einem kirschgroßen malignen Enchondrom berichtet, welches am Ureter saß, diesen eben tangierte, sonst vollständig frei war, keine Beziehungen zu den benachbarten Eingeweiden und dem Peritoneum der hinteren Bauchwand hatte. Bei den Abbildungen dieser Geschwulst steht die Bemerkung: „Ich möchte diesen Fall dahin deuten, daß eine geringe Menge des Krebs erzeugenden Agens in der Art. ureterica sitzen geblieben, daß das Enchondrom aus dem Bindegewebe am Sitz der Geschwulst entstanden ist. Eine embryonale Fehlbildung anzunehmen, erscheint mir bei dem ganz ungewöhnlichen Sitze der Geschwulst und ihrem unzweifelhaft bösartigen Charakter doch sehr gewagt. Mir will scheinen, daß dies Chondrom die Deutung der wunderbaren Erscheinung von Osteochondrosarkomen in der Mamma und der Thyreoidea des Menschen wie in der Mamma des Hundes, allwo solche auch gesehen worden sind, anbahnt, wenn man annimmt, daß, wie Entzündung und Regeneration, so auch das krebserzeugende Agens die Bildung von Knorpel und Knochen im Bindegewebe bewirken könne“.

Diese Bemerkung hatte ihren guten Grund. Sie sollte Nachuntersucher anregen, auf solche unter Umständen sehr kleinen Knorpel- und Osteoidbildungen zu achten. Denn ich hatte in einem zweiten Falle in der Mittellinie des Halses — Höhe des Schultergelenkes — in unmittelbarer Nähe eines Carcinoms Bildung von Faserknorpel und Osteoid mit Markraumbildung gesehen. Dieser Befund ist nicht mitgeteilt, da mit Recht erwidert werden konnte, es handle sich dort wohl um eine embryonale Fehlbildung. Zusammenhang mit knöchernen Gebilden des Halses war durch die Untersuchung ausgeschlossen. Die hier folgende Beobachtung zeigt, daß sich Knorpel und Osteoid in einem Weichteilcarcinom bilden können, welches ebensowenig wie die Mamma irgendeine Beziehung zum Knochen hat und haben kann.

Eine Maus, geimpft mit dem vielfach genannten Osteochondrosarkom, geht an einem thorakalen Carcinoma mammae (Sa 172) zugrunde. Ein Teil dieser Geschwulst wird am 13. XI. 26 in Form eines 9tägigen Autolysates auf 8 Mäuse verimpft (Oberschenkelmuskulatur). Bei 7 Mäusen war der Sektionsbefund negativ. Bei der 8. (C. 413), verendet am 4. I. 28, also nach  $13\frac{3}{4}$  Monaten, ergab die Sektion Tod durch Darmverschluß im Querkolon.

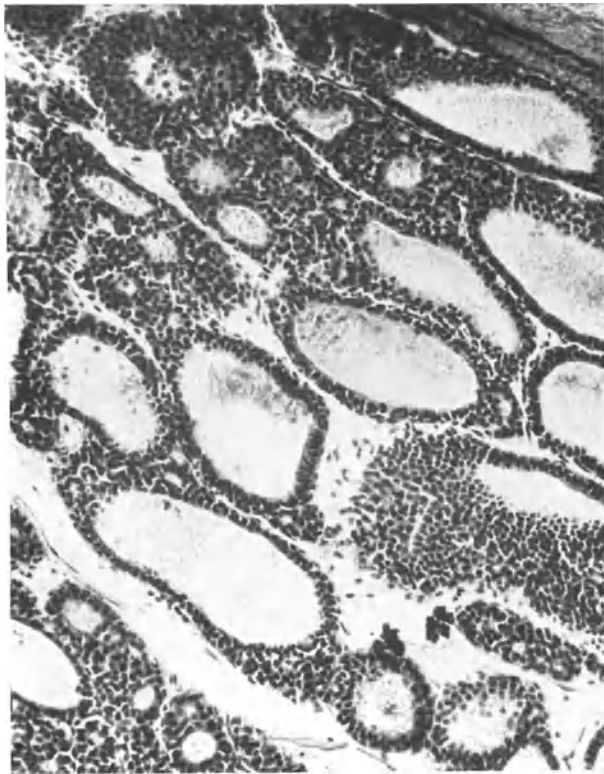
**Abb. 33** zeigt den Sektionsbefund: Zuführender Darm mäßig aufgebläht; an der Verschlußstelle eine große Geschwulst, umgeben von kleinen weißleuchtenden Metastasen.

**Abb. 34** gibt einen Querschnitt durch Darm und Geschwulst bei schwacher Vergrößerung wieder. Mu ist ein schmaler Streifen Muskulatur der hinteren Bauchwand, Co ist Kolon, Ca das schwammartig gebaute Carcinom, M links neben ihm ein Magenabschnitt, über ihm von links nach rechts Pankreas, eine Lymphdrüse, ein Darmquerschnitt. Dem unteren Rande der Geschwulst liegen, mit Os bezeichnet, 3 makroskopisch erkenntliche kleine Knoten osteoiden Gewebes auf.

Die nun folgenden Bilder geben bei starker Vergrößerung ( $250/1 = 4\mu$  auf den Millimeter des Bildes) den Befund in dem Geschwulstknoten.



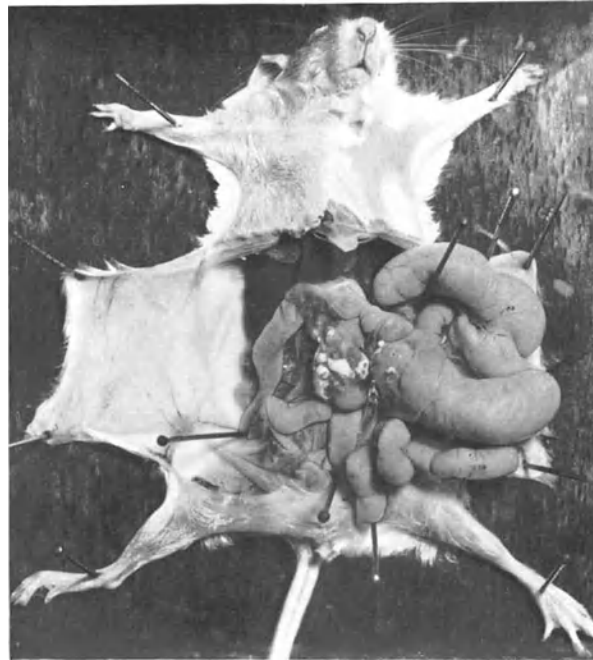
Abb. 32.



AW 197

5  $\mu$

Abb. 33.



C 413

Abb. 34.  
Mu



C 413

Ca

4/1

Mu ist ein schmaler Streifen Muskulatur der hinteren Bauchwand, Co ist Kolon, Ca das schwammartig gebaute Carcinom, M links neben ihm ein Magenabschnitt, über ihm von links nach rechts Pankreas, eine Lymphdrüse, ein Darmquerschnitt.  
Os bezeichnet 3 makroskopisch erkennliche, kleine Knoten osteoiden Gewebes.

**Abb. 35** stellt die durch reaktive bindegewebige Wucherung etwas verdickte Wand des Kolons dar; die Lichtung des Kolon liegt links vom Rande des Bildes. Das Stroma besteht größtenteils aus dichtem Bindegewebe, welches in der Mitte links reaktive kleinzellige Infiltration aufweist. In dem dichten dunklen Zuge im unteren Teile des Bildes sind noch glatte Muskelfasern enthalten. Von den Carcinomalveolen zeigt die größte deutlich, daß es sich um Schleim absonderndes Cylinder-epithel handelt. Besondere Aufmerksamkeit verdient der große Hohlraum rechts. In ihm — Mitte des Bildes — sitzt mit ganz schmalem Stiel ein entfernt einer Mondsichel ähnelndes, schleierförmiges Gebilde mesenchymaler Abstammung dem Bindegewebe der Wandung des Hohlraumes auf. Im Mikroskop zeigt es äußerste Zartheit; es ist völlig durchsichtig. Die scharfe Begrenzung an der konkaven Seite weist nach, daß es sich kaum um Schleim handeln kann, welcher einige abgeschilferte Zellen enthält. Man könnte dies vermuten, da rechts unten in der Ecke noch der Rest eines Zylinder-epithelbesatzes des Hohlraumes zu sehen ist. Der Eindruck, daß es sich um ein „gewachsenes Gebilde“ handelt, wird dadurch sehr verstärkt, daß sich am rechten Rande des Bildes Gewebe gleicher Art mit scharfer Begrenzung und sehr scharf gezeichneten, elliptisch geformten Zellen findet.

Die nun folgenden 4 Abbildungen stammen aus der unmittelbaren Umgebung des eben besprochenen und klären die Art dieser jüngsten mesenchymalen Gebilde auf. Alle Abbildungen zeigen einen Hohlraum wie **Abb. 35**. *Diese Hohlräume sind in vivo mit einer Flüssigkeit gefüllt gewesen, welche kein Eiweiß enthielt. Denn es finden sich in den leeren Räumen zwischen den gewachsenen Gebilden keine Eiweißgerinnsel.* Ich verweise auf die Darstellung des Abbaues der Gewebe (II, S. 123ff.).

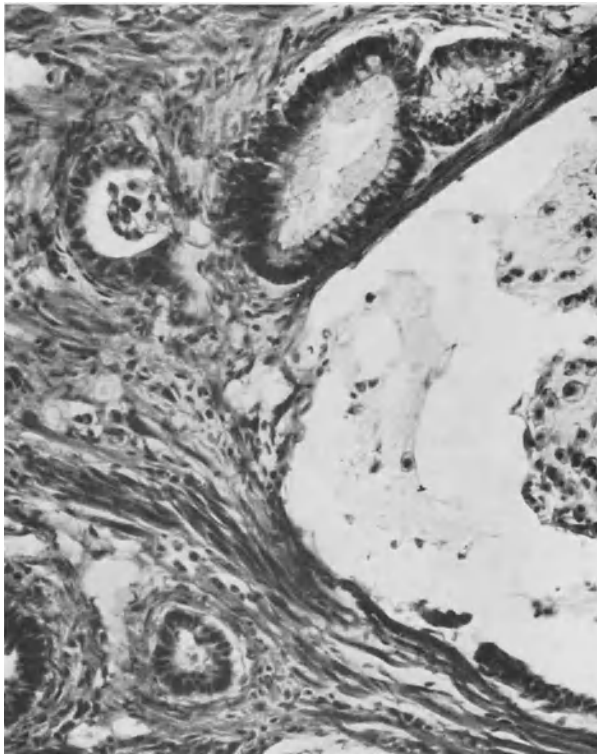
Der Hohlraum in **Abb. 36** hat etwa die Gestalt einer 8, ist in der Mitte durch eine Brücke geteilt. Die obere Hälfte des Raumes hat rein bindegewebige Begrenzung, die untere aber fast durchweg Epithelbelag. Der Epithelbelag zeigt noch einen Saum von Schleim als Zeichen seiner Abstammung. Beide Teile werden fast ausgefüllt von jugendlichen, scharf begrenzten mesenchymalen Gebilden in Fächer- oder Keulenform. Am auffälligsten ist, daß von unten und oben her — in der Mitte der Abbildung — je eine schmale Epithelknospe oder Epithelleiste frei in den Hohlraum hineinragt, ein schönes Beispiel dafür, daß, wie ich in I, 18 erörtert habe, in bösartigen Geschwülsten Epithel- und Bindegewebsabkömmlinge gemischt durcheinander wachsen können.

In **Abb. 37** hat der Hohlraum an der rechten Seite einen Zylinderepithelbelag, welcher der Wand fest aufliegt. In drei Vierteln aber des Umfanges des Raumes wächst die Epithelschlinge frei in den von Flüssigkeit erfüllten Raum hinein. Daß es sich nicht um ein Ergebnis von Schrumpfung bei Fixation und Härtung handelt, zeigt der völlig ungetrennte Zusammenhang der Schlinge. In den durch die Epithelschlinge gebildeten Raum ist nun ein junges mesenchymales Gebilde hinein gewachsen, welches offenbar mit einem Stiel dem Bindegewebe unten im Bilde entsprungen ist. Leider ist der Stiel getrennt. Dieses mesenchymale Gebilde zeigt noch immer lockersten Bau, weist aber wenigstens rechts und oben scharfe Begrenzung auf. In ihm liegen scharf begrenzte, zum Teil zweikernige Zellen. Der zweikernigen Zelle mit scharfer Begrenzung unten links wolle man mit Hinsicht auf das nun folgende Bild besondere Beachtung schenken.

**Abb. 38** zeigt ein wenig späteres Entwicklungsstadium dieser Mesenchymgebilde: deren Grund ist zum Teil noch durchsichtig, zum Teil hyalin, im Präparat rot gefärbt, im Bilde hellgrau. Die Zellen haben sich mit einer scharfen Kapsel umgeben. Es handelt sich hier um das erste Stadium der Bildung hyalinen Knorpels aus jüngstem Gewebe mesenchymaler Abstammung.



Abb. 35.



C 413

4  $\mu$

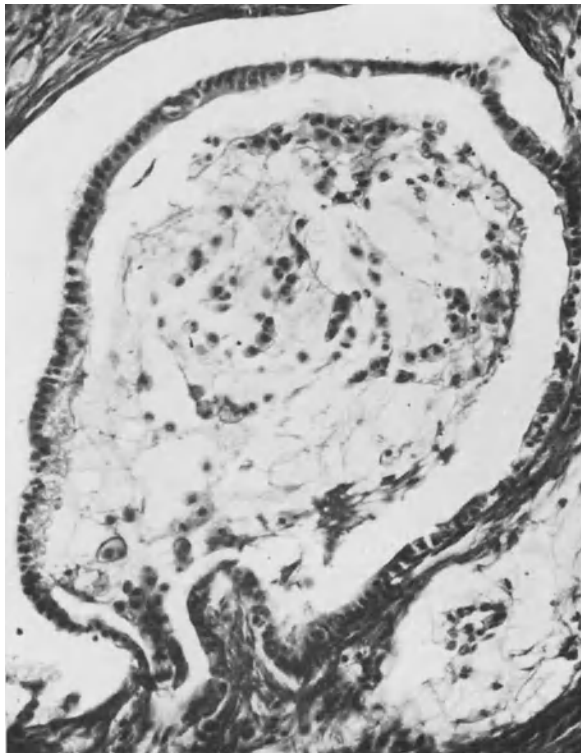
Abb. 36.



C 413

4  $\mu$

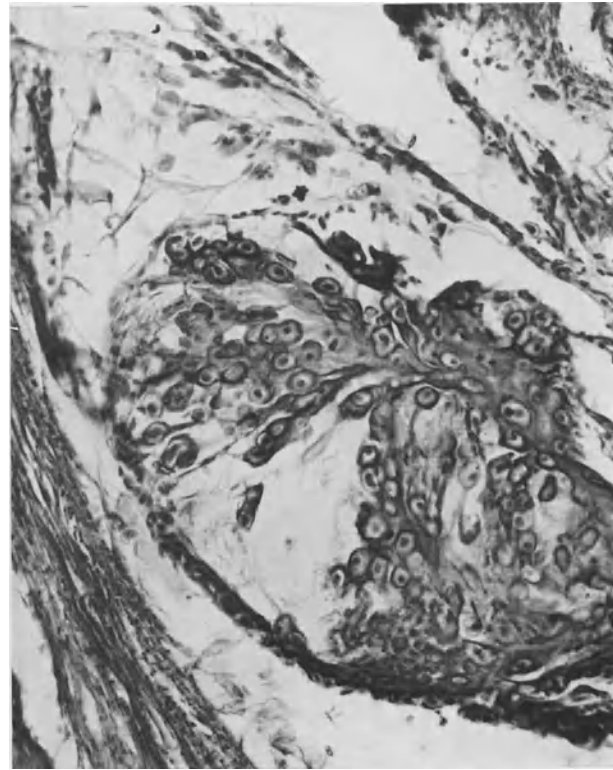
Abb. 37.



C 413

4  $\mu$

Abb. 38.

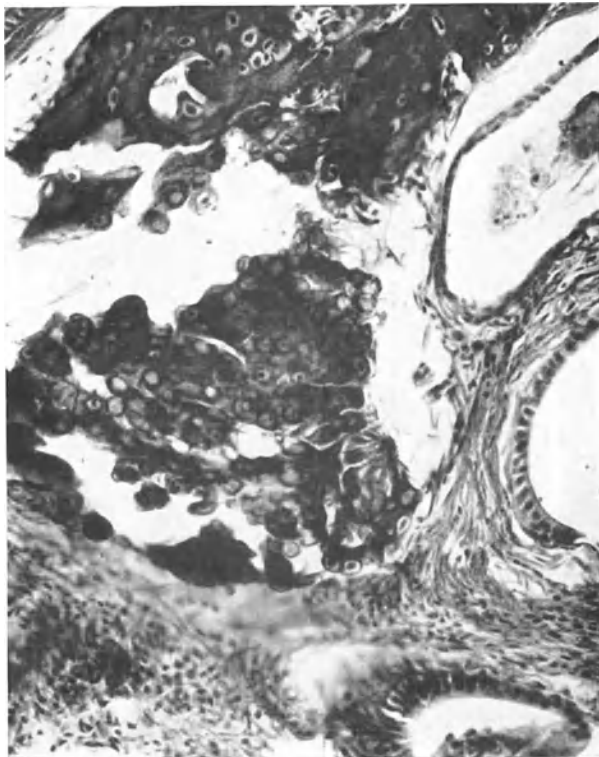


C 413

4  $\mu$

Was dem folgt, ist aus **Abb. 39** zu ersehen: Dichter hyaliner Untergrund, im Bilde dichter als im letzten, daher dunkler; der Knorpel aber im unteren Knorpelstück ist noch lückig wie die Gebilde, aus denen er hervorging, während im oberen schon festerer Zusammenhang besteht und erste Andeutungen von Markraumbildung auftauchen. Im übrigen ist nicht zu übersehen, daß unten, ferner rechts und in der rechten oberen Ecke des Bildes sich wieder epithelbesetzte Hohlräume befinden.

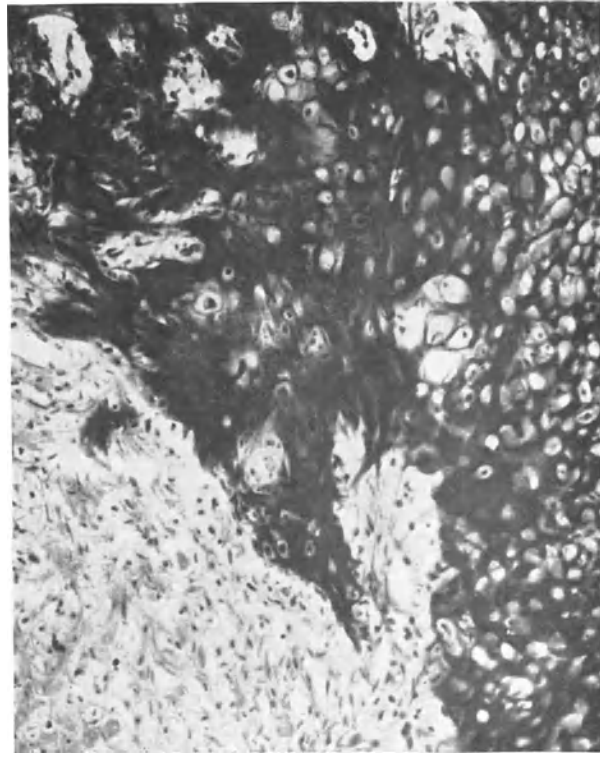
Abb. 39.



C 413

4  $\mu$ 

Abb. 40.



C 413

4  $\mu$ 

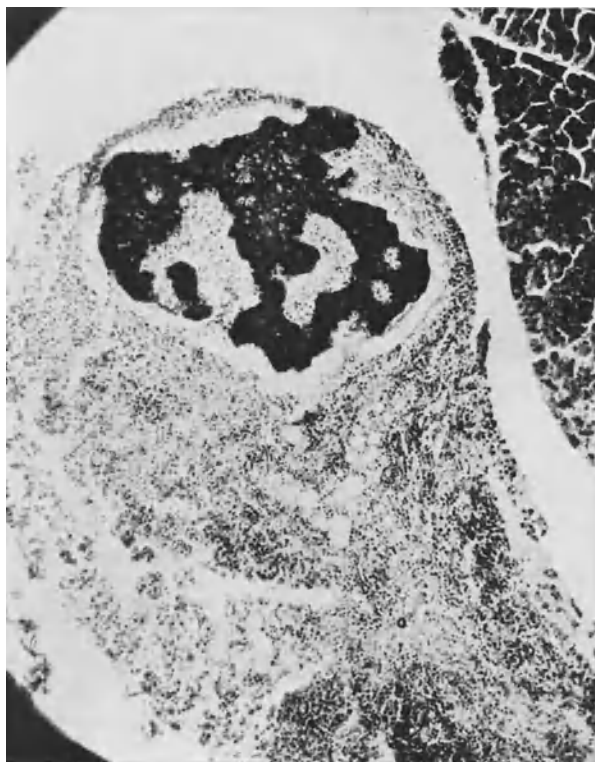
**Abb. 40** zeigt eine jener flach hügeligen Erhebungen an der Oberfläche des Geschwulstknotens im Durchschnitt: rechts Hyalinknorpel — natürlich keinen physiologisch gestalteten — oben Osteoid mit Markräumen, in der linken unteren Ecke allerjüngstes mesenchymales Keimgewebe, welchem ich bitte, noch einige Aufmerksamkeit zu widmen. Offenbar handelt es sich um einen sehr lockeren von Flüssigkeit durchfluteten Mesenchymschwamm. Fibrillen sind auch nicht in Andeutung vorhanden. Auffällig ist die Kleinheit der Kerne (Maßstab der Abb. 4  $\mu$ !). Viele der kleinsten, scharf gezeichneten Punkte mögen Kernquerschnitte sein. Zellprotoplasma und damit Zellgrenzen sieht man nirgends.

Die Metastasen auf dem Peritoneum (vgl. deren Lage in Abb. 33) bestehen horrible dictu ebenfalls teils aus Knorpel, teils aus Osteoid. Sie liegen zwischen Kolon, Magen und Pankreas als kleinste Knötchen im Peritoneum. **Abb. 41** zeigt ein solches, das zwischen Magen und Pankreas gelegen ist.

Durch die vorstehenden Bilder ist nachgewiesen:

1. daß in einem Carcinom mit Flüssigkeit erfüllte Räume entstehen können, entstanden sind durch Wirkung der proteolytischen Exkrete der Krebszellen auf das Gewebe der Darmwandung,
2. daß in diese Räume Epithel und Mesenchymgewebe jüngster Bildung hineinwachsen,
3. daß Epithel und Gewebe mesenchymaler Abstammung durcheinander wachsen,

Abb. 41.



C 413

10  $\mu$

4. daß sich solche mesenchymale Gebilde im Gebiete eines Weichteilkrebses in Knorpel und Osteoid verwandeln können,

5. daß diese mesenchymalen Gebilde jüngster Entstehung außerordentlich verschiedene Entwicklungsstadien und sehr verschiedene Form aufweisen können.

Zum Schlusse einen Hinweis, der für die Theorie der Geschwulstbildung von Bedeutung ist. Verimpfung von Autolysaten des im ersten Teil des Problems der bösartigen Geschwülste mehrfach genannten Osteochondrosarkomes ergab mehrere Brustkrebsse. Von diesen verwendeten wir u. a. Sa 169 und Sa 172 zur Fortimpfung mit gleicher Methode. Sa 169 ergab das maligne Enchondrom am Ureter, ferner die im Eingange (S. 20, Abs. 2) erwähnte Bildung von Faserknorpel und Osteoid mit Markraumbildung in unmittelbarer Nähe eines Carcinomes am Halse, **Sa 172**, das hier beschriebene Koloncarcinom.

Das Auftreten von Osteoidmetastasen in der Umgebung des Osteoid bildenden Carcinomes kann man einstweilen nur symbolisch durch die Annahme deuten, daß aus dem von Flüssigkeit durchfluteten jüngsten mesenchymalen Gewebe, welches in **Abb. 40** dargestellt ist, Zellen verschleppt wurden und daß diesen Zellen „eine prospektive Potenz zur Bildung von Knorpel und Osteoid innewohnt habe“.

*Viel bedeutsamer als diese Bildungen im Bauchfell ist die Tatsache, daß durch den Abbau ortsständigen Gewebes weite Räume entstehen können, welche mit flüssigen Abbauprodukten des Gewebes gefüllt sind, und daß in diese Räume hinein neue Gebilde wachsen, welche ortsständigen Geweben entstammen, sich aber zu völlig neuen, einheitlichen aber atypischen Strukturen entwickeln.*

Umwandlung von Zylinderepithel in Plattenepithel ist oft beschrieben, bei der Maus meines Wissens noch nicht. Die folgenden Bilder zeigen, abgesehen von metaplastischer Umwandlung des Epithels der Drüenschläuche des Uterus der Impfmaus auch Frühformen des Carcinoms.

CARL RUGE I hat die Umwandlung von Zylinderepithel in Plattenepithel an den Genitalien der Frau, deren Art und Vorkommen bearbeitet<sup>1</sup>. Im Eingange seines Aufsatzes heißt es: „Das Cylinder-epithel verändert sich an Ort und Stelle in Plattenepithel“. Dieser Satz ist als besonders wichtig gesperrt gedruckt. RUGE stellt dar, daß vor der Differenzierung des Genitaltraktes im embryonalen Leben Vagina, Portio, Cervix und Corpus uteri mit demselben, einschichtigen, gleicherscheinenden zylindrischen Epithel ausgekleidet sind. Bis zum Ende des intrauterinen Lebens ist die Umwandlung des Zylinderepithels der Vagina in mehrschichtiges Plattenepithel in vielen Fällen noch nicht ganz abgeschlossen. Man findet in solchen Fällen einschichtiges Zylinderepithel noch an der Portio, auch bis in das Scheidengewölbe hinein (Erosio congenita). Die Erosion der erwachsenen Frau entsteht nach ihm durch Umwandlung der tiefsten Schichten des mehrschichtigen Plattenepithels in Zylinderepithel und Abstoßung der oberen Lagen. Bei Heilung der „Erosion“ wandelt sich das Zylinderepithel wieder in Plattenepithel um. Bei entzündlicher Erkrankung, namentlich Ektropiumfolgen, kann sich das Cervixepithel in Plattenepithel umwandeln. Im Corpus uteri findet man nur selten an kleinen polypösen Vorsprüngen in geringem Umfange solche Umwandlung.

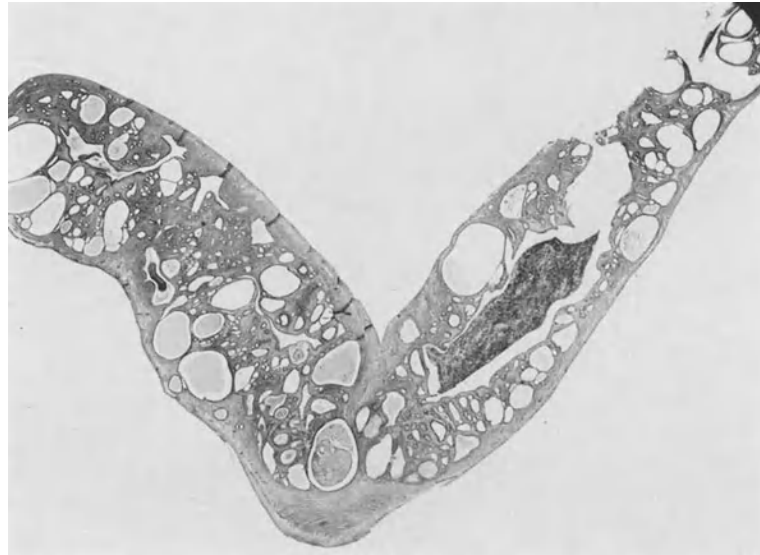
Das Uteruscarcinom A 487 stammt von einer Maus, welche am 29. 4. 26 mit dem Gefrier-autolysat eines menschlichen Brustkrebses intraperitoneal geimpft wurde und nach 25 Monaten verendete. Bei der Sektion fand sich ein kirschgroßer Tumor der rechten Leistenbeuge, welcher mit der Haut verwachsen war und sich als Carcinomsarkom erwies. Außerdem waren beide Uterushörner auf 4 mm Durchmesser verdickt. An der Spitze des linken Uterushornes saß eine hanfkorn-große, bedeutungslose Ovarialcyste.

Abb. 42 zeigt einen Frontalschnitt der Uterushörner in Vergrößerung 6/1. Die Mucosa uteri der Maus enthält normaliter sehr zahlreiche gewundene Uterindrüsen, welche man fast immer im Querschnitt trifft. Die Drüsen sind mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidet. Wir werden dies in den weiteren Abbildungen antreffen. Hier nun besteht ein Zustand, welcher wohl dem gleicht, den SLYE und WELLS als Adenom bezeichnet haben. Sicherer hierüber ist nicht auszusagen, da sie keine Abbildungen gaben. Die Uterindrüsen sind allgemein erweitert, zum Teil ganz außerordentlich. Hier und da liegen die erweiterten Drüsen ziemlich dicht unter der Serosa. Rechts ist der Längskanal des Hornes getroffen. In ihm liegt ein Gebilde mesenchymalen Ursprunges, welches dem Bilde nach wahrscheinlich als Granulationspolyp aufzufassen ist. Seinen Stiel habe ich nicht gefunden.

Abb. 43 zeigt rechts oben einen weiten Hohlraum — Drüsenquerschnitt ursprünglich —, dessen Epithelbesatz sich, wenn ich so sagen darf, in außerordentlicher Unruhe befindet, gekennzeichnet durch enorme Kernvermehrung. Die Kerne sind rund im Gegensatz zu den stäbchenförmigen des normalen Epithels der Uterindrüsen. Im unteren Abschnitt dieses Raumes liegen inmitten dieses rundkernigen Epithelbesatzes 2 kleinste Inseln von Plattenepithel. Charakteristisch ist, daß der gesamte Epithelbelag nicht durch eine Basalmembran begrenzt wird und noch charakteristischer, daß die Zellen beider Plattenepithelinseln eben in das umgebende Bindegewebe eindringen. Bei der unteren Insel ist dies sehr deutlich, bei der oberen wenigstens erkenntlich. Rechts unten liegt eine Insel verhornenden Plattenepithels, welche nur nach der Bildmitte zu noch einen Rest von Basalmembran zeigt. Eine gleiche liegt links oben. Die mandelförmige Krebsinsel in der Bildmitte links mit ihrem Hohlraum enthält nach dem Rande des Bildes zu niedriges Epithel unbestimmten Charakters, nach der Bildmitte zu Plattenepithel. Auch an dieser Stelle besteht kein Basalmembran mehr;

<sup>1</sup> Arch. Gynäk. 1918, 109, 102.

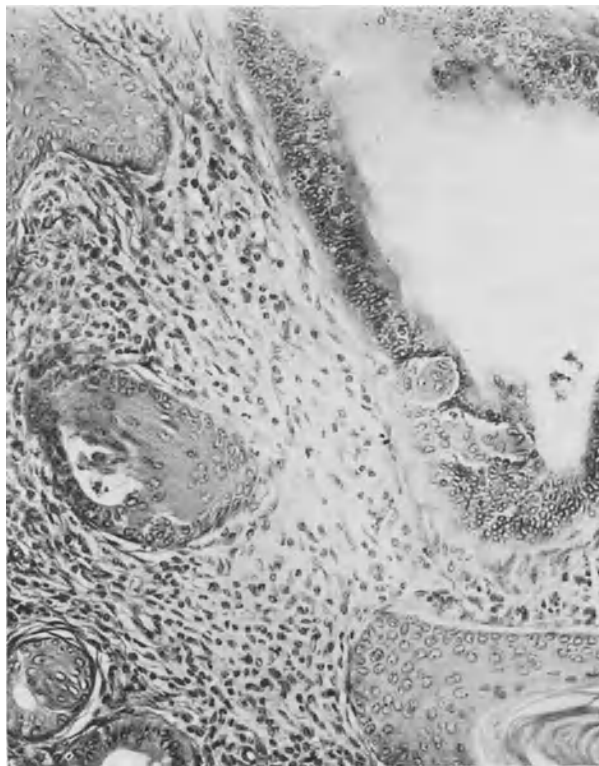
Abb. 42.



A 487

6/1

Abb. 43.



A 487

5  $\mu$

das Plattenepithel dringt hier in das Bindegewebe ein. Ausdruck dieses Eindringens ist die Lichtung des Bindegewebes, welche durch Auflösung des Gewebes bedingt ist. Daß hier eine färberische oder photographische Ungeschicklichkeit vorliege, ist nach dem Gesamtcharakter des Bildes hinsichtlich Zeichnung ausgeschlossen.

In **Abb. 44** haben der herzförmige und der quer über ihm liegende Alveolus Bedeutung. Der herzförmige zeigt rechts eine deutliche Basalmembran und Cylinderepithel mit langen Kernen. Links ist nur an einer Stelle noch ein Rest Basalmembran vorhanden; das Epithel ist hier bis etwa zur Mitte noch zylindrisch, weiter aufwärts trägt es Rundkerne und dringt in das Bindegewebe ein. Die Wucherung ist durch die Breitenvermehrung des Besatzes wie durch die Kernvermehrung deutlich. Der querliegende Alveolus zeigt auch nur noch links oben deutliche Scheidung von dem umliegenden Gewebe. In seinem Epithelbesatz finden sich Reste von Cylinderepithel, unbestimmte Formen und ausgesprochenes Plattenepithel: *Zustandsformen der Umwandlung*.

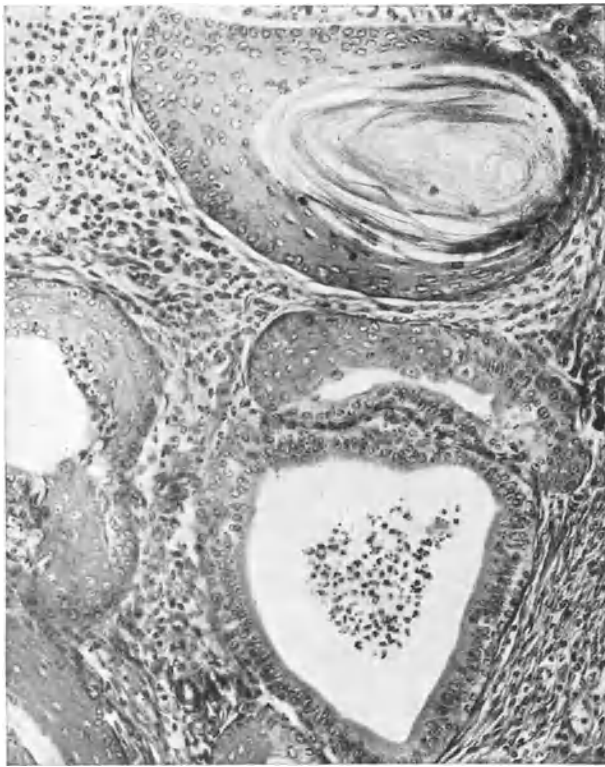
In **Abb. 45** finden wir eine einzelne Insel von Plattenepithel im Cylinderepithelbesatz der erweiterten Uterindrüse. Zu beachten ist der deutliche organische Zusammenhang des Platten- mit dem Cylinderepithel. Die Trennung am unteren Rande ist sicherlich Artefakt. Das Plattenepithel schilfert an der Oberfläche ab, bildet aber keine Hornlamellen.

**Abb. 46** läßt noch deutlicher erkennen, daß der zunächst auch bei mir aufgesuchte Gedanke, es könne das Plattenepithel von irgendwo aus der Nachbarschaft her zwischen das Cylinderepithel eingedrungen sein, auszuschließen ist. Der organische Zusammenhang beider Epithelarten ist zu deutlich. Auch hier schilfert das metaplastisch veränderte Epithel an der Oberfläche ab.

In **Abb. 47** ist nur noch ein kleiner Rest Cylinderepithel erhalten. Interessant ist, daß die tiefste Schicht des Plattenepithels auf weite Strecken noch senkrecht zur Basis gestellte, längliche Kerne aufweist.



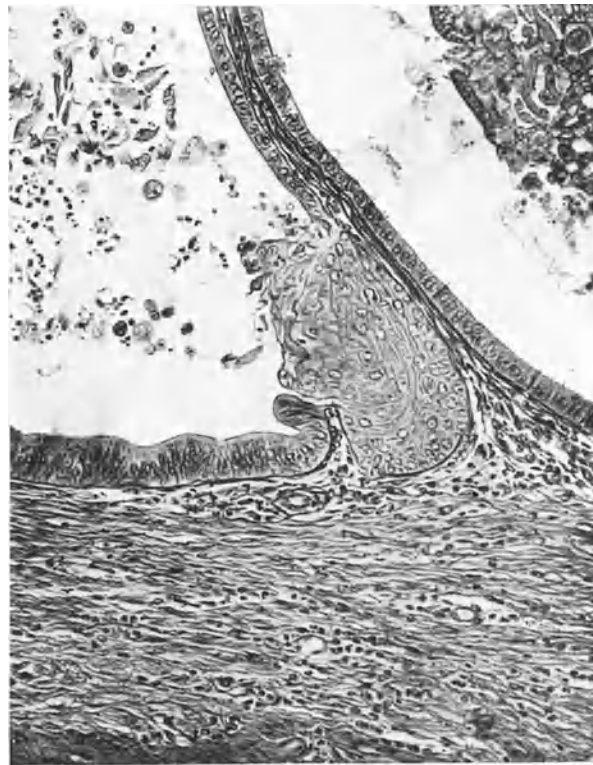
Abb. 44.



A 487

5  $\mu$

Abb. 45.

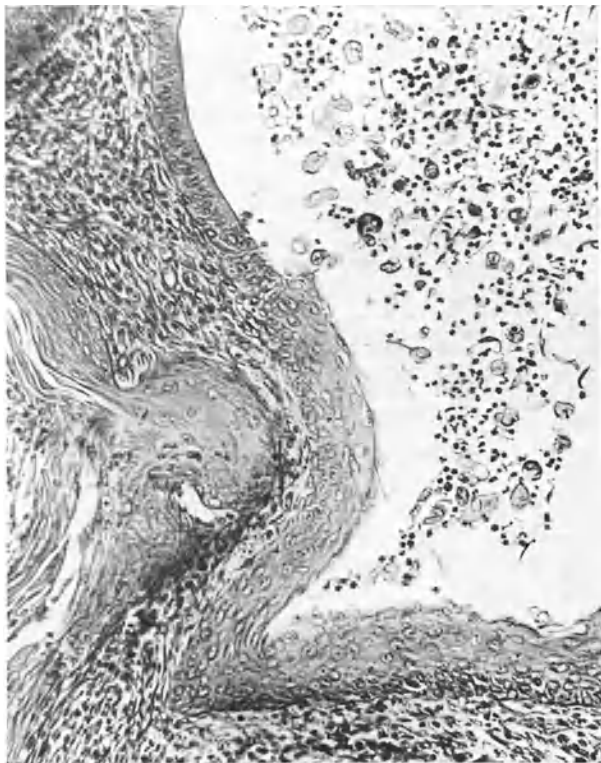


A 487

5  $\mu$

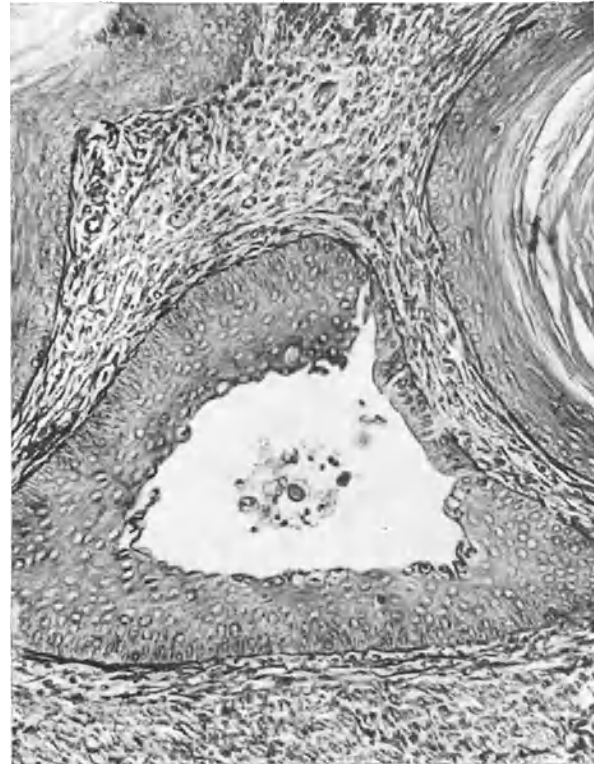
Abb. 46.

Abb. 47.



A 487

5  $\mu$



A 487

5  $\mu$

**Abb. 48** endlich zeigt dichtes Carcinom und links am Rande (Mitte des Bildes) noch eine Übergangsform des Cylinderepithels in Plattenepithel.

Im Prinzip gleiche, im einzelnen völlig andere Bilder zeigt das Uteruscarcinom **Sa 493**. Träger der Geschwulst war eine Maus, der am 4. 6. 26 mit 10% Aufschwemmung frischen Breies eines Weichteilsarkomes des Oberschenkel in die rechtsseitige Oberschenkelmuskulatur injiziert worden war. Sie verendete 24<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Monate später. Das Carcinoma uteri war der einzige abnorme Befund bei der Sektion.

Makroskopisch verhielt sich der Uterus sehr ähnlich dem eben geschilderten. Es handelt sich hier um ein *Carcinom mit protoplasmareichen, nicht verhornenden Zellen*.

**Abb. 49** zeigt die verschiedenen Zustände der Epithelmetaplasie (die Übergangsformen) am linken unteren Teil des großen Alveolus sehr gut, dazu zerstörende Wirkung rechts unten.

**Abb. 50** gibt das infiltrative Wachstum und die Kurzlebigkeit der Geschwulstzellen wieder. Alle rein schwarzen Kerne der Züge von Geschwulstzellen sind tot.

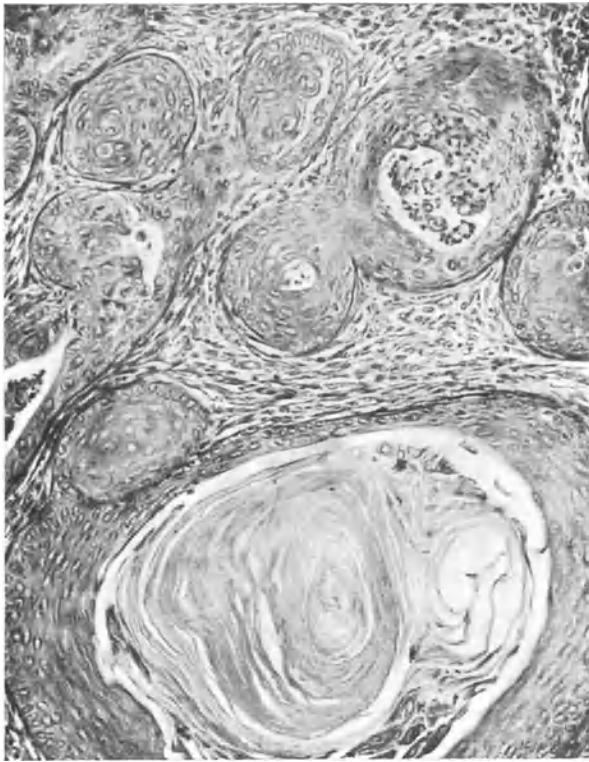
Die vorstehenden Bilder des Vorganges, durch den die beiden Krebse entstanden sind, zeigen Besonderheiten, welche vom theoretischen Standpunkte aus der Betrachtung und Diskussion wert sind. Die verschiedenen Zustandsformen der Umwandlung des Epithels sowie deren räumliche Ausdehnung zeigen, daß es sich bei der Krebsentwicklung um einen stetigen Umwandlungsprozeß des ortständigen Epithels handelt. Richtet man die Aufmerksamkeit auf das Fortschreiten des Prozesses im Raume, so gelangt man unwillkürlich zu der Auffassung, daß die Umwandlung stetig von Zelle zu Zelle fortschreite, bis schließlich der gesamte Epithelbesatz des „Alveolus“ in Umwandlung begriffen oder voll umgewandelt ist. Diese Auffassung führt wieder auf die Frage, welcher Art das Krebs erzeugende Agens sein könne.

Der Umwandlungsprozeß umfaßt zweierlei stetig verlaufende untrennbare Vorgänge, von denen die Gestaltung der Form an den verschiedenen Zustandsformen unmittelbar erkenntlich ist, während das, was man als die biologische Abwandlung der Zelle bezeichnet, die Umwandlung des Stoffwechsels und Chemismus, nur aus der zerstörenden Wirkung auf Basalmembran und umgebendes Bindegewebe erschlossen werden kann. Diese Doppelseite des Vorganges ist zu betonen. Denn Metaplasie, Umwandlung von Cylinder- in Plattenepithel, kann auch ohne gleichzeitige Umwandlung zur Krebszelle eintreten. Des weiteren ist zu betonen, daß zwar in beiden Carcinomen eine Umwandlung der Form stattfindet, daß jedoch verschiedene Formen entstehen, bei dem ersten Carcinom Plattenepithel, bei dem zweiten ein polymorphes rundkerniges Epithel, daß ferner der Grad der Schädigung der Zellen durch das Krebs erzeugende Agens bei dem *ersten* dieser beiden Carcinome offensichtlich sehr verschieden ist. Denn es entsteht hier in einigen Alveolen verhornendes Plattenepithel, in anderen ein geschichtetes, welches zwar in den tieferen Schichten die Form des Plattenepithels in tiefen Schichten hat, aber *als Ausdruck der schwereren Schädigung, die es erlitt*, nicht mehr verhornt, sondern zerfallende Zellen nach der Oberfläche abstößt. *Die durchaus verschiedene Wirkung des Krebs erzeugenden Agens auf verschiedene Zellgruppen ist höchst charakteristisch für das Carcinom ganz allgemein und dürfte hier sicher nicht auf eine primär verschiedene Beschaffenheit der befallenen Zellen zurückzuführen sein, sondern deutet wohl darauf, daß „verschiedene Mengen“ des Agens auf jene Zellgruppen einwirkten.*

*Verhornende Plattenepithelkrebs der Lunge* sind allbekannt. Bei der Maus sahen wir sie öfter. Aber oft war die Lunge so stark zerstört, in hyaline rot gefärbte Massen zerfallen, daß es schwer war, festzustellen, worum es sich denn eigentlich handle (vgl. I, 82, Abb. 109, 110). So gebe ich hier zwei gute Bilder aus verschiedenen Ebenen desselben Präparates, weil sie recht deutlich den Ausgang des Carcinoms von einem Bronchus nachweisen.



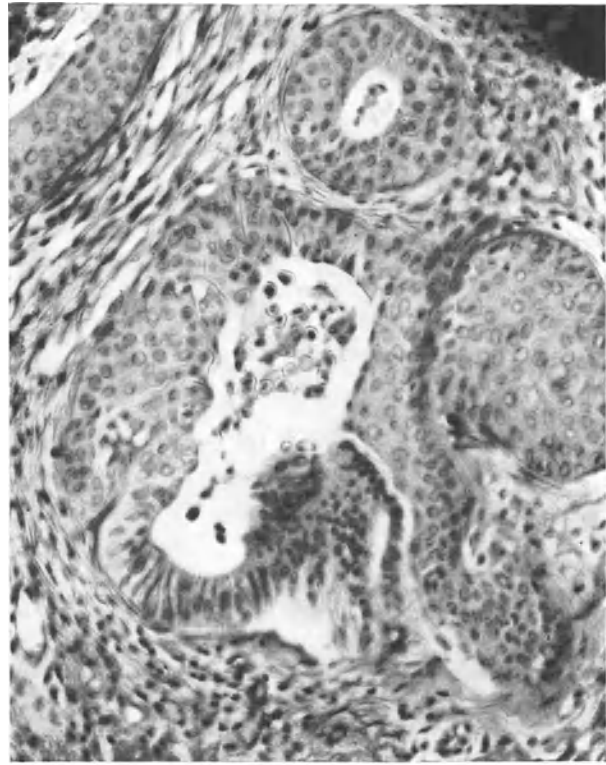
Abb. 48.



A 487

5  $\mu$

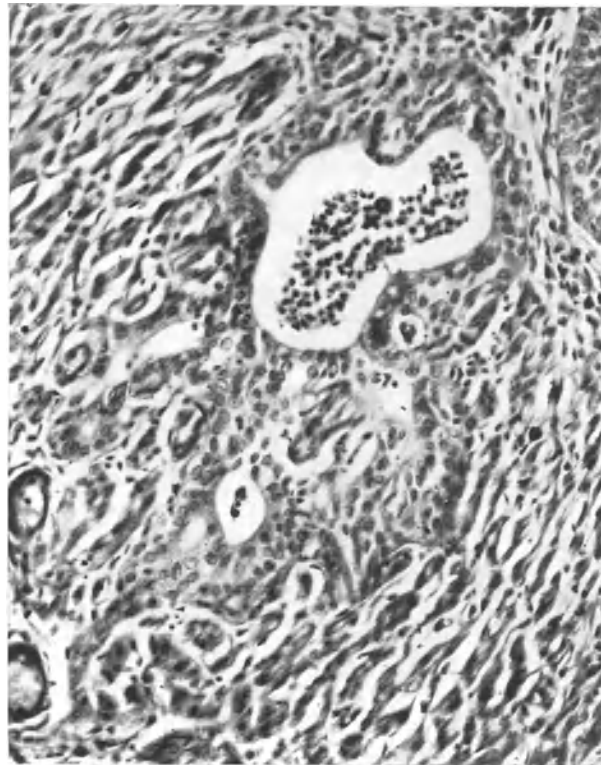
Abb. 49



Sa 493

4  $\mu$

Abb. 50.



Sa 493

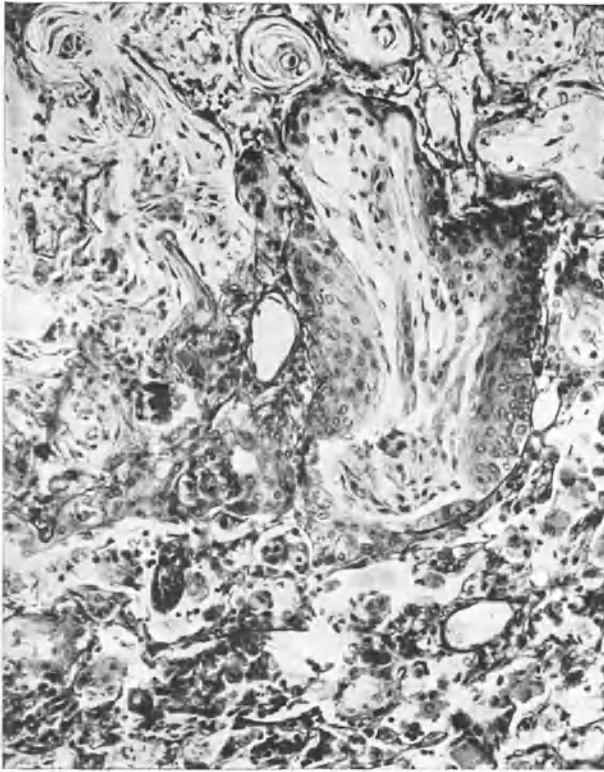
4  $\mu$

In **Abb. 51** und **52** von Maus **Sa 495** ist der Rest normalen kubischen Epithels zwischen den dicken Plattenepithelschichten noch recht deutlich. Das Carcinom war Folge der Verimpfung eines Sarkoms, wie der Zusatz Sa zu der Sektionsnummer zeigt.

Die merkwürdigste „*Plattenepithelbildung*“ (?), welche wir sahen, fanden wir *in einer Carcinose beider Nieren*.

**Abb. 53 HyC 133** zeigt an einer Stelle in der Nierenrinde zwei deutliche „Hornperlen“. Trotz vielen Suchens habe ich scheinbare Verhornung nur an dieser einen, kleinen Stelle gefunden. Dessen ungeachtet mag das Bild für den Pathologen, wie den Embryologen interessant sein. Was sonst noch bei diesem Carcinom gefunden wurde, ist an anderer Stelle zu besprechen (II, 116--121).

Abb. 51.



Sa 495

5  $\mu$

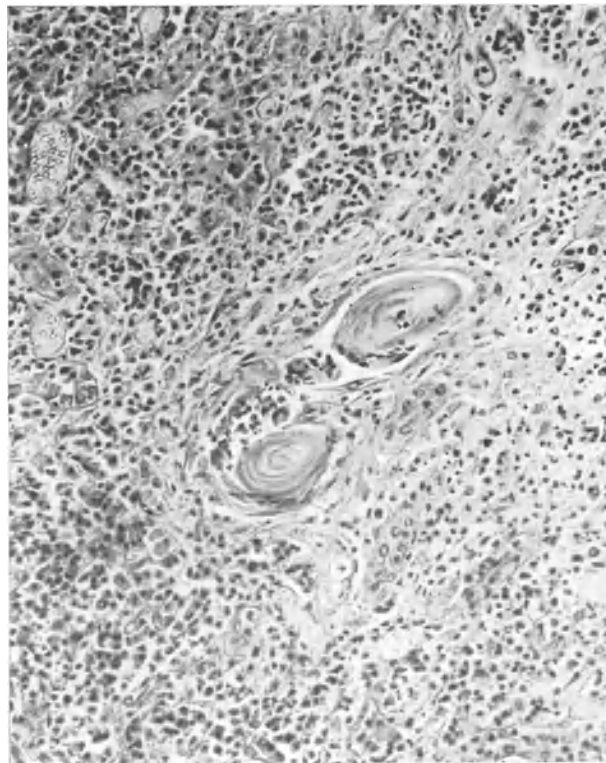
Abb. 52.



Sa 495

5  $\mu$

Abb. 53.



HgC 133

4  $\mu$

Heidenhain, Geschwülste II.

3

Den Abschluß des Kapitels über die Morphogenese möge der Bericht über eine wohl einzig dastehende *vielfache Krebsbildung bei einem Tier* bilden. Da es sich nicht empfiehlt, Zusammengehöriges auseinander zu reißen, gebe ich alle Befunde bei dieser Wundermaus. Sie ist beziffert **Sa 509**, ist eine von 10 Mäusen, welche mit dünner Frischbreiaufschwemmung eines kleinen Stückchens des sicher angeborenen myelogenen Riesenzellensarkomes eines Säuglings in die Oberschenkelmuskulatur geimpft wurden (I, 130). Sechs von diesen 10 Tieren erkrankten an Krebsgeschwülsten.

**Sa 509** wies bei der Sektion auf: ein Carcinoma coli pelvini (Plattenepithel), Carcinoma uteri, Carcinoma pylori, Sarcoma gland. lymph. in regione pancreatis, Carcinoma ilei und Doppelcarcinom im Coecum.

Der *Uterus* ist als eben erkenntliche Frühform des Carcinoms schon S. 4 mit den Abb. 1 u. 2 besprochen.

Zugrunde ging das Tier an einem *Plattenepithelkrebs des Colon pelvinum*, welcher in die Bauchhöhle durchbrach.

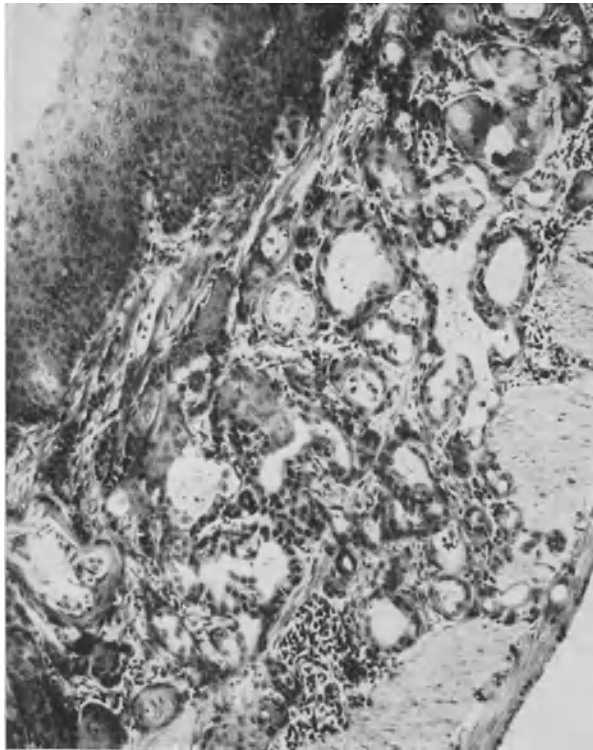
**Abb. 54 Sa 509** gibt bei schwächerer Vergrößerung eine Übersicht. Die mächtige Plattenepithelschicht links oben im Bilde bedeckt die Innenfläche des Darmes; rechts unten liegt die vom Krebs fast durchbrochene muskuläre Darmwand.

Es spricht alles dafür, daß die Plattenepithelschicht nicht durch Übergang, Wanderung des Plattenepithels von unten nach aufwärts entstanden ist, sondern in loco durch Metaplasie des cylindrischen Drüsenepithels. Aus **Abb. 54a** ist zu ersehen, daß bei der normalen Maus die Grenze des Plattenepithels gegen Drüsenschicht sehr tief, fast unmittelbar über dem After liegt. Was soll das Plattenepithel veranlassen, aufwärts zu wandern! Zudem zeigt **Abb. 54** vielfach nebeneinander durchschnittene Krebsschläuche, welche niedriges, kubisches Epithel aufweisen, offenbar von Drüsenepithel abstammen, Schläuche, welche teils kubisches Epithel, teils geschichtetes verhorntes enthalten, schließlich ausgesprochene Schichtungskugeln verhornter Zellen. Da auch das Plattenepithel der Oberfläche kleine Fortsätze in die Tiefe streckt, so stammt ein Teil der Hornkugeln sicher vom Oberflächenepithel ab, das ja auch metaplastisch entstanden ist, der andere aber von metaplastischer Umwandlung in der Tiefe der Drüsenschicht.

**Abb. 55** zeigt solche Stelle mit beginnender Verhornung in der Drüsenschicht des Krebses bei stärkerer Vergrößerung; rechts unten wieder die Muskelschicht der Darmwand.

**Abb. 56** ist ein *Bild des Durchbruchs des Carcinoms* in das freie Peritoneum. Oben im Bilde liegt peritoneales Exsudat.

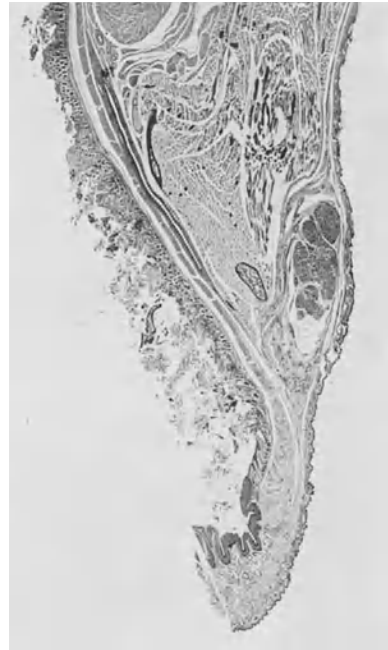
Abb. 54.



Sa 509

8  $\mu$

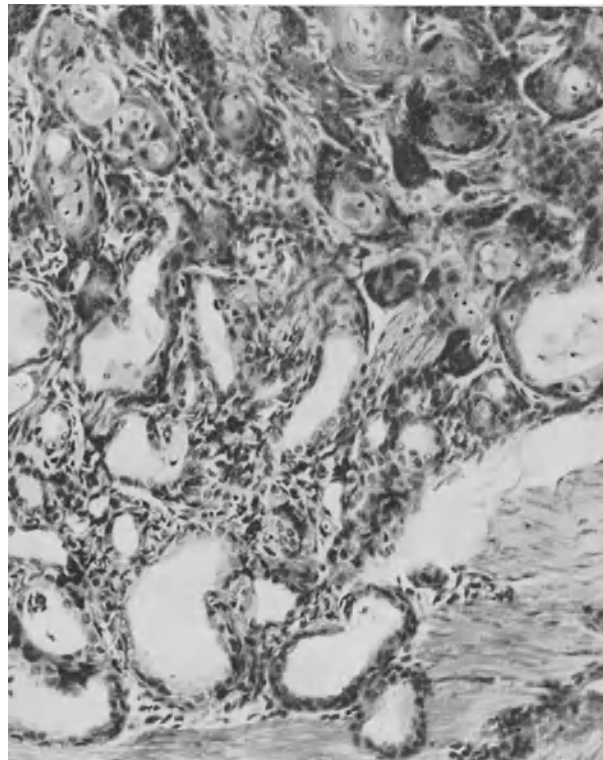
Abb. 54 a.



Rektum

7/1

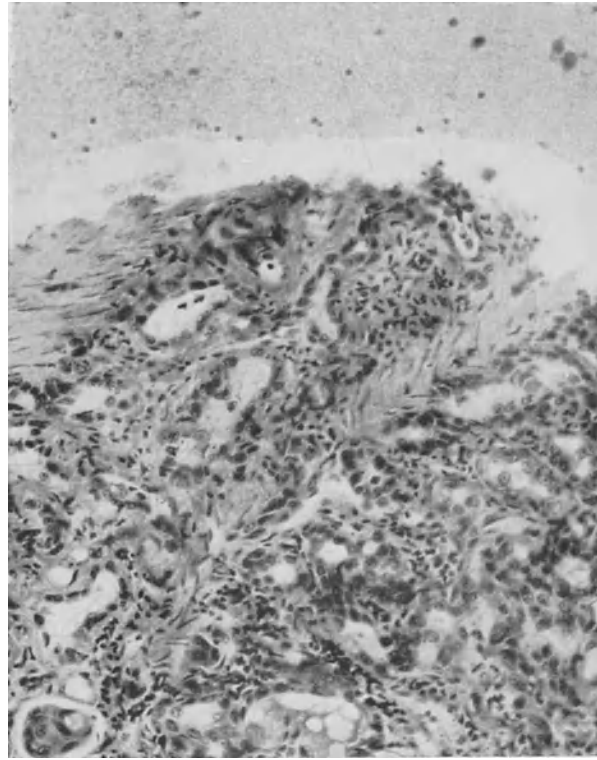
Abb. 55.



Sa 509

5  $\mu$

Abb. 56.



Sa 509

5  $\mu$

3\*

Ein klares *Bild des Magenkrebses*, Pylorusgegend dieses Tieres, liefert **Abb. 57**. In Höhe von (1) zieht die *Muscularis mucosae*; auf der rechten Seite des Bildes sind wuchernde Drüsenschläuche durch sie in die Submucosa eingebrochen. In ihr findet sich starke kleinzellige Infiltration, die gewöhnliche Reaktion des Bindegewebes, und ein großer Krebsacinus. Höchst interessant ist, daß in Höhe von (2) die Muskulatur der Magenwand, welche an den Krebs angrenzt, durchaus verwaschene Form zeigt, sich offenbar im Zustande der Auflösung befindet, während die äußerste Schicht der Muskulatur noch klare Formen zeigt. Wiederum ein Nachweis zerstörender Wirkung, welcher ins Auge fällt.

An der Mesenterialwurzel des Tieres lag eine gut *kirsch kerngroße Lymphdrüse*. Das Mikroskop ergab ein *Sarkom* dieser.

**Abb. 58** zeigt eine Rundzellengeschwulst, welche in das Pankreas eingedrungen ist und es zerstört hat. Rechts unten am Rande der Geschwulst liegen noch einzelne Acini desselben.

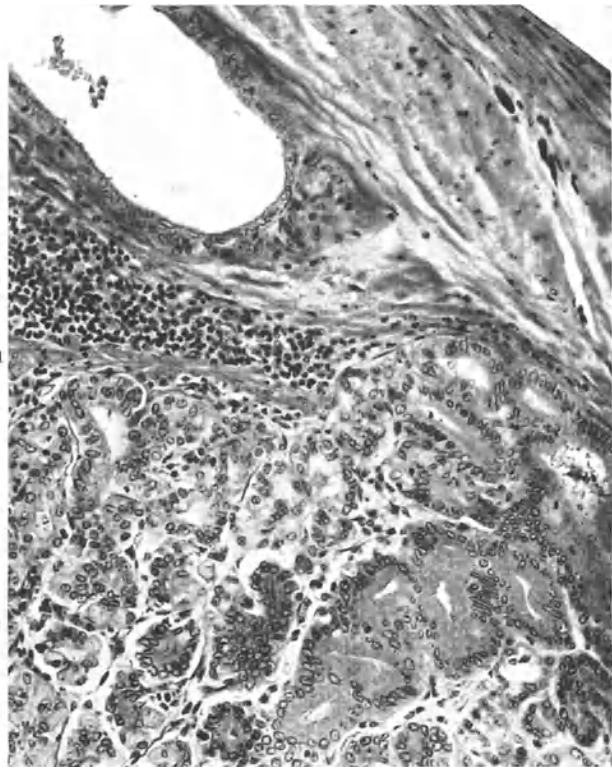
**Abb. 59** des Sarkomes dieser Lymphdrüse weist eine Art von gruppenförmiger Anordnung der Geschwulstzellen auf, welche man bei Lymphdrüsensarkomen der Maus nicht selten findet, zeigt ferner reichlich Capillaren.

**Abb. 60** läßt bei starker Vergrößerung die Zellformen sehen und gestattet Vergleich der Größe der Geschwulstzellen mit der der roten und weißen Blutkörperchen.

Die Sarkomdiagnose halte ich für unbezweifelbar. Um eine Krebsmetastase kann es sich nicht handeln, denn das Tier trug nur Zylinder- und Plattenepithelkrebs.



Abb. 57.

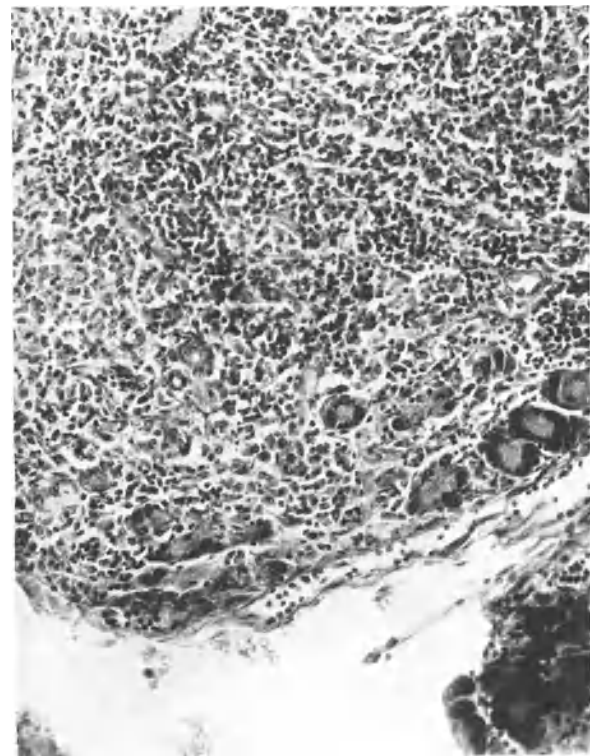


Sa 509

Abb. 59.

5  $\mu$

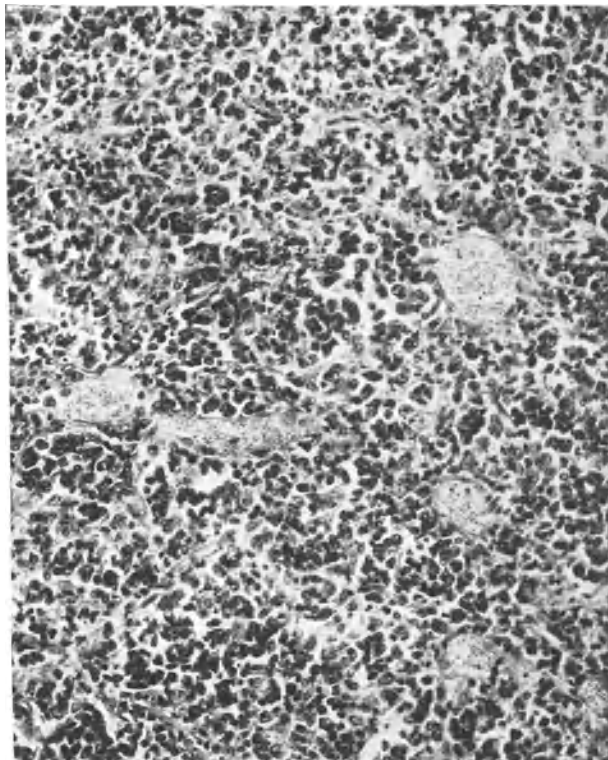
Abb. 58.



Sa 509

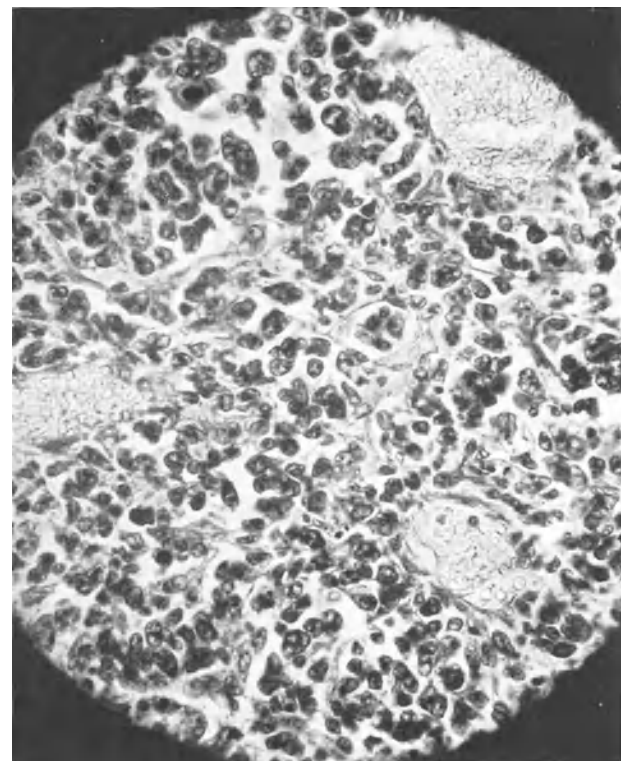
Abb. 60.

5  $\mu$



Sa 509

5  $\mu$



Sa 509

2 $\frac{1}{2}$   $\mu$

**Abb. 61** zeigt bei schwacher Vergrößerung Coecum mit einem Stück des Ileum. In dem Winkel zwischen beiden liegt ein nicht krebsiger Lymphknoten. Die eine Wand des Ileum ist stark verdickt und zeigt in der Submucosa Lücken. An dieser Stelle besteht ein Krebs. Das Coecum ist der Struktur nach in ungleiche Hälften geteilt. In der einen finden sich niedrigere, plumpe polypöse Bildungen, wie man sie auch im Magen der gesunden Maus nicht selten sieht. Dieser Teil weist mikroskopisch normale, schlauchförmige Drüsen auf. Die andere Hälfte ist erfüllt von gewaltigen Zottenpolypen, die sich baumartig verzweigen, und von dichten Massen geronnenen Schleimes, geronnen durch Wirkung der Fixierung. Die Polypen tragen durchweg Plattenepithel<sup>1</sup>.

Abb. 61.



Sa 509

11/1

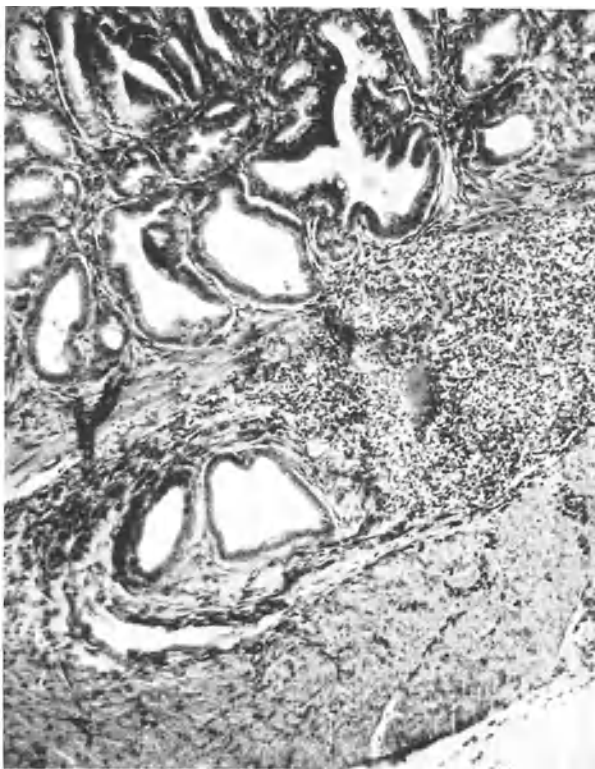
<sup>1</sup> Bei den nun folgenden Bildern bitte ich auf den Maßstab der Abbildung zu achten. Er beträgt 5, 10 und 16 in natura auf den Millimeter der Abbildung.



**Abb. 62** das *Carcinoma ilei*: Die Muscularis mucosae ist deutlich erkennbar. Sie ist durchbrochen. Der Krebs reicht bis auf die Muskulatur der Darmwand.

Vom *Coecum* ist zuvörderst zu bemerken, daß die Grenzen zwischen Cylinderepithel und Plattenepithel durchaus scharf sind. Es finden sich keine Zellformen, die man als Übergangsformen zwischen beiden Epithelarten auffassen könnte. Von Bedeutung sind zunächst die Plattenepithel tragenden zottigen Polypen und die von ihnen ausgehende Schleimbildung. Die Polypen führen hier und da ein derberes, meist ein dünnes oder dünnstes Gerüst von Bindegewebe. Vielfach wachsen die Enden der Epithelpapillen frei, ohne nennenswertes Stützgewebe, in die Lichtung des Darmrohres hinein.

Abb. 62.



Sa 509

10  $\mu$ 

Abb. 63.



Sa 509

10  $\mu$ 

**Abb. 63** gibt das Bild zweier solcher Endpapillen, eine rechts, welche die Form eines T mit kurzem senkrechten Teil hat. Ihren Grundstock bildet jüngstes mesenchymales Gewebe. Die Papille links enthält im Inneren nur vereinzelte Fasern. Der Zwischenraum zwischen beiden ist völlig mit Schleim ausgefüllt. Die unregelmäßig geformten schwarzen Stellen in ihm sind dichtere, geronnene Schleimmassen, die sich mit Hämatoxylin ganz dunkel färben. Es fällt namentlich links auf, daß der Schleim in Nähe der Epitheloberfläche Netzform zeigt, während er in weiterer Entfernung dicht aneinanderliegende Fäden bildet.

**Abb. 64** ist die einer breiteren Endpapille, wie man solche in Menge findet. Hier ist nun sehr deutlich, was man allenthalben findet, daß nämlich stützendes Stroma kaum vorhanden ist und vor allem Blutgefäße fehlen. Die drei geschlossenen elliptischen Hohlräume im Inneren der Papille sind mit Sicherheit keine Blutgefäße. Auf allen Bildern, die ich je zu diesem Fragenkomplex gab, sind Blutgefäße deutlich durch die Blutkörperchen in ihnen zu erkennen. Diese kleinsten geschlossenen Räume, wie die großen, weiten, leeren Räume, in denen sie liegen, mögen ernährende Flüssigkeit — Lymphe — geführt haben.

**Abb. 65** zeigt, was nach **Abb. 64** schon zu vermuten war, daß *das Plattenepithel verschleimt*. Die Grundlage des Epithels bilden stäbchenförmige Zellen. Auf sie folgt ein Symplasma mit runden Kernen. Weiter nach der Oberfläche hin sieht man Karyorrhesis und Karyolyse. Dann verschwinden die Kerne ganz und der Rest von Protoplasma löst sich in Schleim auf.

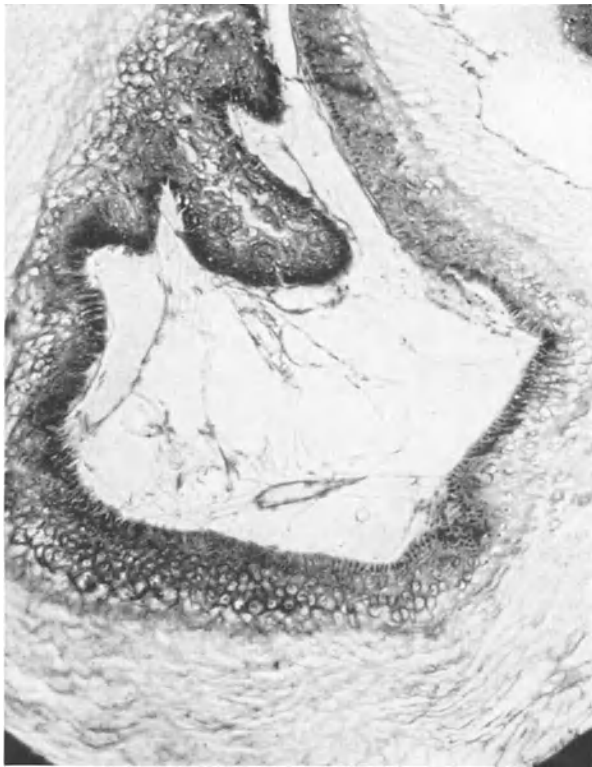
Die Verschleimung des Plattenepithels gibt zu denken. Sollte sie nicht darauf hindeuten, daß dies Plattenepithel durch Metaplasie aus schleimbildenden Zylinderzellen des Darmes entstanden ist, trotzdem sich keine Übergangsformen finden! Verschleimung des Plattenepithels tritt hier ausnahmslos ein, wie die folgenden Bilder zeigen.

**Abb. 66 und die folgenden** zeigen ferner, daß zwei Epithelarten und Bindegewebe in diesem Blinddarm regellos derart durcheinander wachsen, daß man sich schlechterdings keine Vorstellung von dem Geschehen im Raume machen kann.

In **Abb. 66** umschließt eine Plattenepithelschicht mit dem sie begleitenden, stützenden und ernährenden, aber blutgefäßlosen Bindegewebe eine annähernd normale Drüsenschicht. In den feinen Lücken, welche das Bindegewebe aufweist, ist wohl der ernährende Strom geflossen.

Die Bedeutung des Bindegewebes als Leiter der Ernährungsflüssigkeit zeigt **Abb. 67**. Links oben liegt der Drüsenschicht etwas Bindegewebe auf und auf diesem das Plattenepithel. Hier zeigt es noch deutliche Kerne. In der Mitte des Bildes ist das Bindegewebe verschwunden; das Plattenepithel legt sich unmittelbar der Drüsenschicht auf und es ist hier, wo die Ernährung fehlt, fast kernlos und im Zustand der völligen Verschleimung.

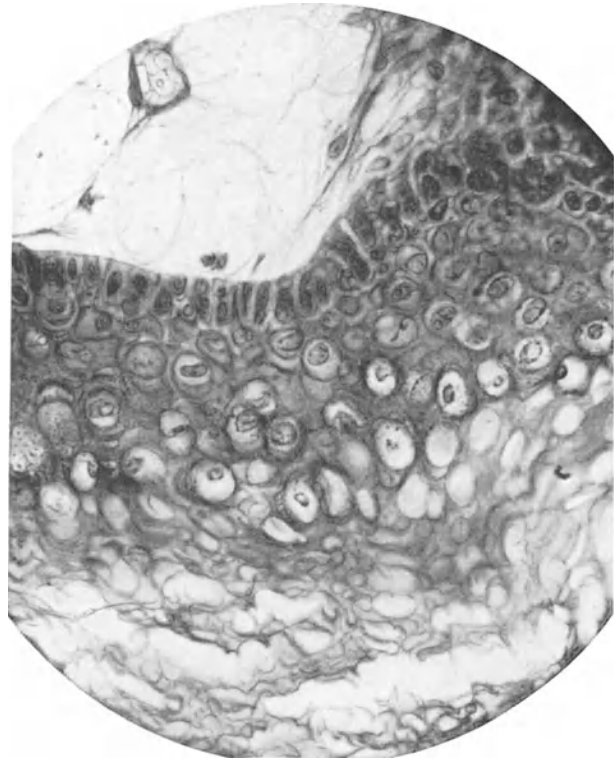
Abb. 64.



Sa 509

10  $\mu$

Abb. 65.



Sa 509

2 $\frac{1}{2}$   $\mu$

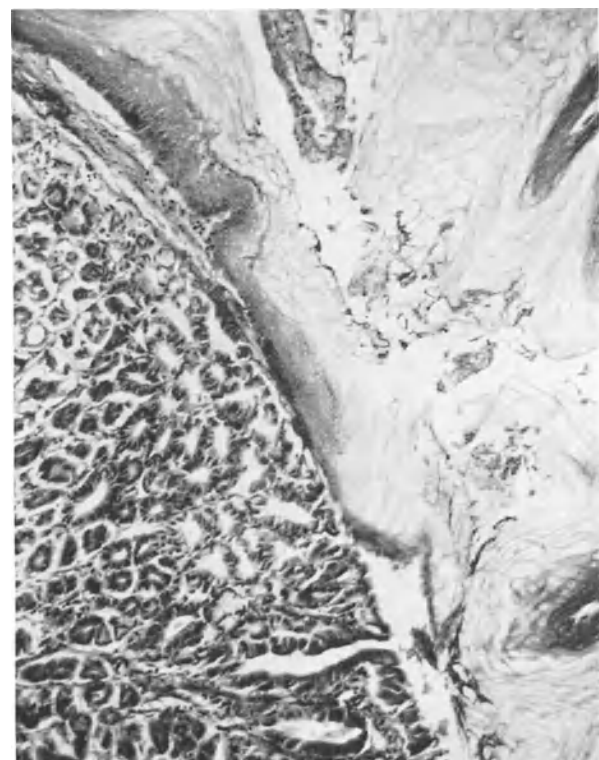
Abb. 66.



Sa 509

10  $\mu$

Abb. 67.



Sa 509

10  $\mu$

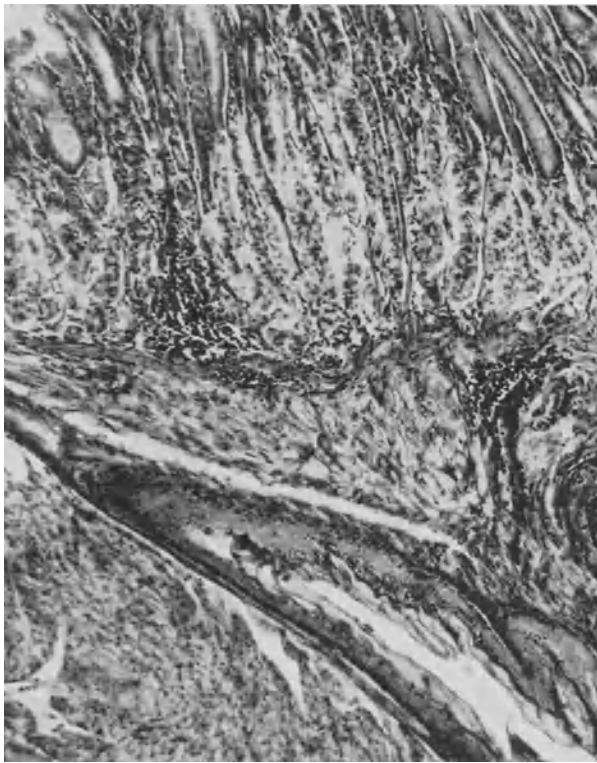
**Abb. 68** läßt sehen, daß das Plattenepithel in breitem Zuge in die Darmwand bis unter die Submucosa eindringt. Als Carcinombildung kann man dies Geschehen nicht betrachten.

**Abb. 69** zeigt an einer Stelle derben Stromas neuer Bildung unverkennbares Carcinom, das vom Plattenepithel ausgeht. Hier handelt es sich um die gewöhnliche Art des Plattenepithelkrebses.

**Abb. 70** zeigt eine zweite, recht bemerkenswerte Form des Plattenepithelkrebses. Der Krebszapfen weist im Inneren nicht Verhornung auf, sondern Erweichung unter Kernzerfall, welcher an **Abb. 65** erinnert.

Die **Abb. 71—74** zeigen, daß hier auch das Drüsenepithel „aktiv geworden ist“. Es wächst als Krebs in das Gerüst einer Plattenepithelpapille ein. Die Bilder entstammen einer einzigen kleinen Stelle. Trotz vielen Suchens konnte ich keine weitere finden.

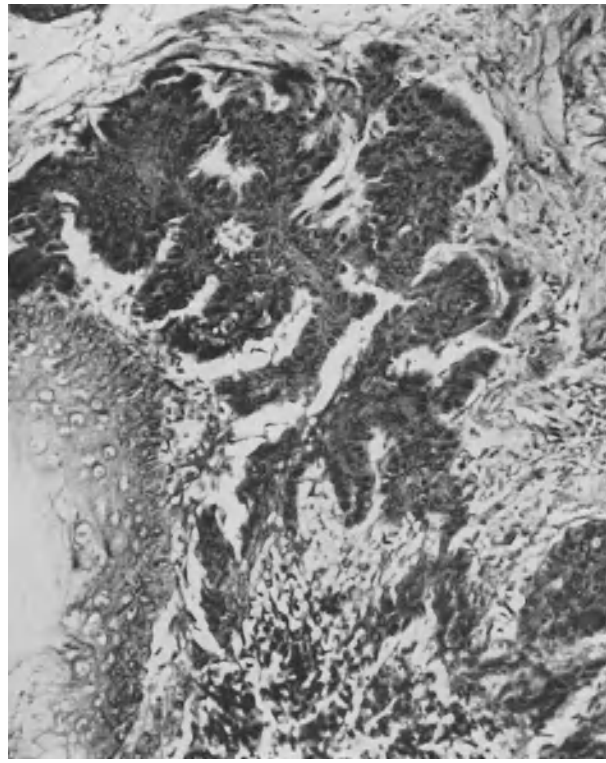
Abb. 68.



Sa 509

10  $\mu$

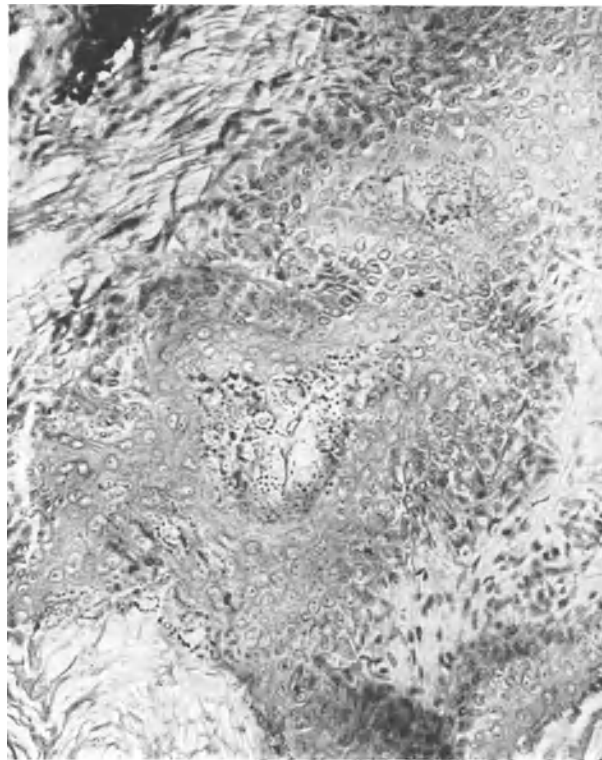
Abb. 69.



Sa 509

5  $\mu$

Abb. 70.



Sa 509

5  $\mu$

**Abb. 71** gebe ich in stärkerer Vergrößerung, trotzdem man so nicht das Gesamtbild übersieht. Denn es liegt mir daran, daß der Leser das Gerüst der Papille genauer betrachte. Rechts, in Höhe der Mitte des Bildes ist es klar zu erkennen. Ganz offenbar handelt es sich um Gewebe jüngster Bildung, größtenteils ohne Ausbildung von Fasern, ähnlich den Bildern, die ich zu dem Dickdarmkrebs mit Osteoidbildung gegeben habe, namentlich in **Abb. 40**. Am Grunde der Papille — links —, da wo der Drüsenkrebs einwandert, hat dieser — oben im Bilde — das bindegewebige Gerüst vernichtet: Drüsenkrebs und Plattenepithel liegen unmittelbar einander an. Folge ist, daß das Plattenepithel zugrunde gegangen ist, verschleimt, im Gegensatz zu der Gegenseite — unten im Bilde —, allwo noch Bindegewebe unter dem Epithel liegt und die Formen des Epithels klar erhalten sind.

Die **Abb. 72—74** zeigen nun von rechts nach links — vom Coecum zum Ileum hin — aneinander anschließend, was sich hier abgespielt hat.

**Abb. 72** gibt die Papille aus **Abb. 71** im ganzen.

**Abb. 73** zeigt den weiteren Verlauf. Hier liegt zur Abwechslung eine Drüsenschicht dem Plattenepithel auf. Es ist die, von welcher der Drüsenkrebs ausgeht.

Wenn man denkt, daß **Abb. 74** die Erklärung für das merkwürdige Verhalten dieser Drüsenschicht geben wird, so wird man sehr getäuscht.

**Abb. 74** gibt die Grenze zwischen Coecum und Ileum. Die vorgenannte Drüsenschicht liegt noch immer dem Plattenepithel auf und ein Plattenepithelzapfen trennt die Drüsenschicht des Blinddarms (rechts) von der des Ileum (links). Unten ist Darmwand. Eine Vorstellung, wie solche Trennung zweier Drüsenschichten durch Plattenepithel zustande kommen kann, ist nur zu gewinnen, wenn man **Abb. 68** nochmals betrachtet, allwo das Plattenepithel in breitem Zuge in die Darmwand eindringt.

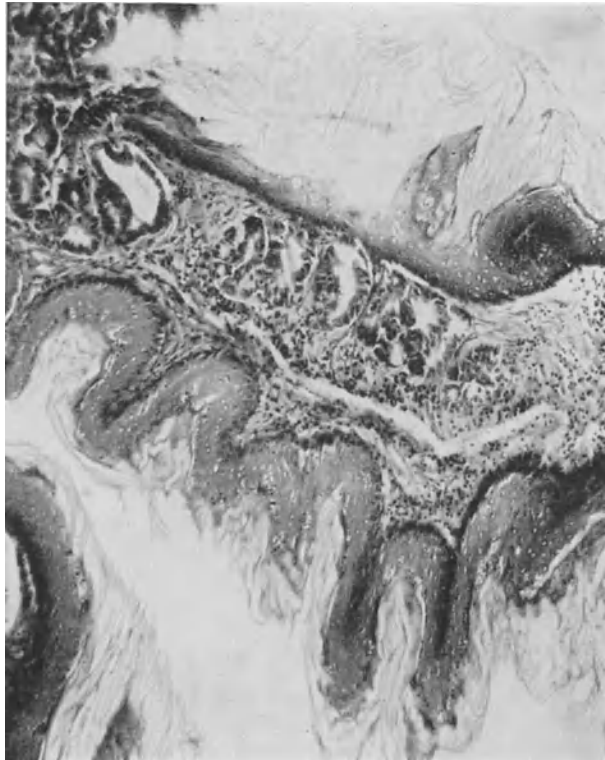
Aus dem Institut von LUBARSCH sind in den letzten Jahren Arbeiten von SCHMIDTMANN<sup>1</sup> und von PLENGE<sup>2</sup> erschienen, welche verhornende Adenokankroide an verschiedenen Stellen des Körpers mit Hinsicht auf die Metaplasiefrage beschrieben. Beide sahen einen verhornenden Plattenepithelkrebs im Coecum. Nach ihrer Darstellung handelt es sich um die Frage, ob die verhornenden Epithelien aus der Entwicklung liegen gebliebenen, indifferenten Zellgruppen entstammen, welche noch der Entwicklung nach verschiedener Richtung fähig sind (Annahme von HERXHEIMER), oder um Metaplasie des ortsständigen Epithels in dem Sinne von LUBARSCH, der darauf hinwies, daß unter den verschiedensten Umständen, namentlich auch infolge von chronischer Entzündung, sich das ortsständige Cylinderepithel in Plattenepithel umwandeln könne. Als Nichtpathologe kann ich mich auf die Frage der Metaplasie nicht mit Beziehung auf Schrifttum und Erörterung dieses einlassen, muß mich auf Schilderung des Tatsachenbefundes beschränken. Zu betonen ist aber nachdrücklich, daß in dem geschilderten Falle bei der Maus nirgendwo eine Spur von Entzündung vorhanden war. Diese Einwirkung fällt also aus. PLENGE betont im Eingange seiner Arbeit, daß „nach LUBARSCH nie die neue Struktur in der alten Zelle entsteht, sondern erst junge Zellen gebildet werden, die dann die neue Struktur annehmen, daß somit Umbildungsvorgänge (Metaplasie) immer mit Neubildungsvorgängen verbunden sind“. Daß in unserem Falle Neubildungsvorgänge in gewaltigstem Maße stattgefunden haben, außerordentliche Neubildung wuchernder Epithelmassen, ist offensichtlich. Somit unterstützt die vorliegende Beobachtung durchaus die Theorie von LUBARSCH.

Bei jedem Krebs — Carcinom oder Sarkom — finden ausgedehnte Neubildungsvorgänge statt. Die Lösung der Metaplasiefrage ist zweifellos dadurch erschwert, daß man bei Untersuchungen menschlicher Geschwülste sehr häufig die Neubildungsvorgänge von entzündlichen Vorgängen überlagert findet. Bei den Impfgeschwülsten der Maus, welche durch Übertragung menschlicher oder tierischer Krebse entstehen, liegen die Verhältnisse durchschnittlich anders. Die Maus geht oft in frühem Stadium der Geschwulstentwicklung zugrunde, meist an Pneumonie, Nephritis, auch Hepatitis. Die Anfälligkeit der Maus für Infektionen ist sehr groß. Ganz auffällig und für den Pathologen wertvoll ist, daß man hier in einer großen Zahl von Fällen, wohl der Mehrzahl, keine Entzündungsvorgänge in den Geschwülsten nachweisen kann. Weitere Beispiele hierzu sind die Bilder des Dickdarmkrebses mit Osteoidbildung und manche andere, die ich früher gab.

<sup>1</sup> SCHMIDTMANN: Virchows Arch. 226, 110.

<sup>2</sup> PLENGE: Virchows Arch. 264, 370. Hier auch ausführliche Literatur.

Abb. 71.



Sa 509

10  $\mu$

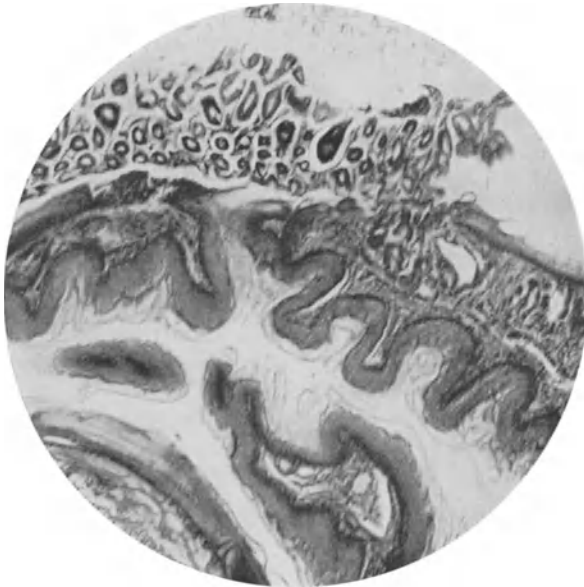
Abb. 72.



Sa 509

16  $\mu$

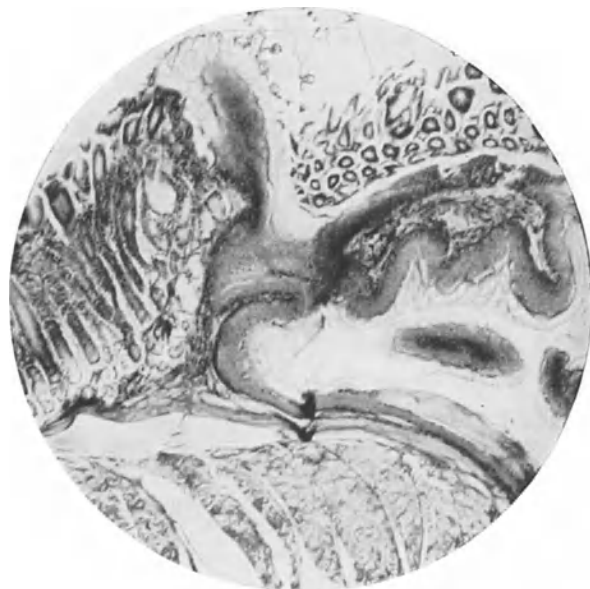
Abb. 73.



Sa 509

16  $\mu$

Abb. 74.



Sa 509

16  $\mu$



### III. Geschwulsttypen.

Seit dem ersten Bericht über diese Untersuchung ist die Zahl der nach Impfung an Krebs erkrankten Mäuse von 84 auf 174 gestiegen. Dies Kapitel soll teils neue — neu nach Art oder Sitz gegenüber den im ersten Bericht beschriebenen —, teils besondere Formen zeigen. Vielfach ergänzt es anschaulich Gedankengänge, die in dem vorhergehenden Abschnitt über Formbildung angedeutet oder ausgeführt worden sind.

Die Statistik in Abschnitt V ist nach dem Sitz der Geschwülste angeordnet, um die Übersicht zu erleichtern. Demnach ist auch hier so verfahren. Selbstverständlich konnte nicht alles wiedergegeben werden, was wir sahen. Aber alle Typen der Geschwülste sind vertreten.

In Teil I ist gesagt, Metastasen bei den Impfmäusegeschwülsten seien selten. Vermehrte Erfahrung hat gezeigt, daß sie nicht selten, im Gegenteil recht häufig zu finden sind, namentlich mikroskopisch kleine in den Gefäßen, wenn man nach ihnen sucht. Grobe Metastasen sind häufig in der Leber, in den Nieren, hier und da in der Milz, sehr gewöhnlich in mediastinalen Lymphdrüsen, sodann bei Erkrankung von Organen der Bauchhöhle in einer Lymphdrüse der Pankreasgegend, ferner in den Lymphdrüsen, die im Mesenterium entlang dem aufsteigenden und dem queren Teil des Dickdarmes liegen. Auffällig selten sind grobe Metastasen in den Lungen. Auffällig ist auch, daß man gelegentlich bei Erkrankung eines inneren Organes eine Metastase in einer axillaren Lymphdrüse findet.

#### Subkutane Sarkome und Carcinosarkome.

Die Bilder **D 411** stammen von einer Maus, welche mit einem 18 tägigen *D-Autolysat* in die Leber geimpft wurde und nach 24 Monaten verendete. Sie wies als einzigen Befund im Unterhautzellgewebe eines Vorderbeines das kleinzellige Sarkom auf, welches

**Abb. 75** in Vergrößerung 8/1 und

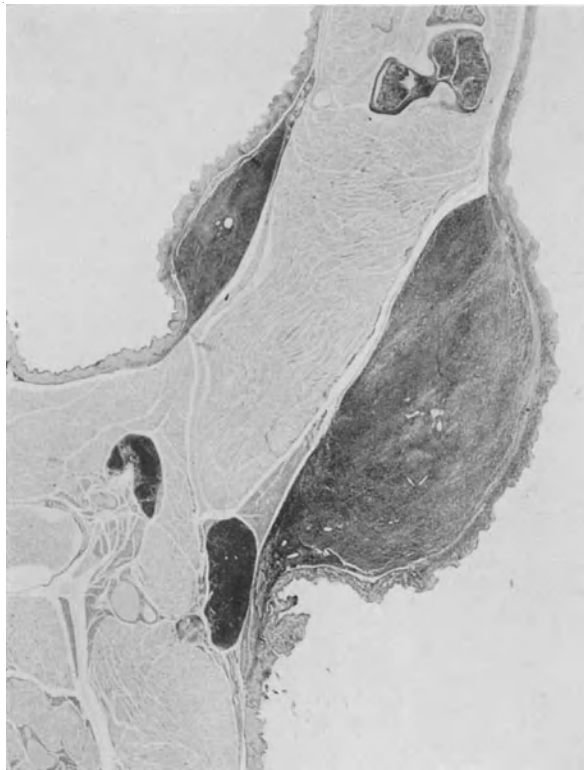
**Abb. 76** bei starker Vergrößerung darstellt. Die kettenförmige Anordnung der Zellen vieler, wenn nicht der meisten dieser kleinzelligen Rundzellensarkome ist auch hier sehr deutlich. Die Zellen liegen größtenteils in „Perlschnüren“ angeordnet. Nun wachsen ja die Zellen aller bösartigen Geschwülste regellos nach jeder Richtung des Raumes. Man ist also von der Gunst des Zufalles abhängig, ob man die Perlschnuranordnung zu sehen bekommt. Liegen die Reihen gerade in der Schnittrichtung, so sieht man sie. Trifft man sie schräg mit dem Schnitt, so sieht man nur kurze Ketten. Trifft man sie quer, so findet man, wie in der linken unteren Ecke des Bildes, nur ungeordnete Zellhaufen. Zweifellos ist die Anordnung in Reihen Folge einer geordneten Richtung der Zellteilung.

Das Sarkom im Unterhautzellgewebe des Halses **C 373** ist das Ergebnis einer Fortimpfung des Brustkrebses der Maus **A 5** (I, 97, Nr. 2). Verimpft wurde 10 tägiges Autolysat in die Leber. Tod nach 22 Monaten.

**Abb. 77** zeigt Lage und Form im groben, **Abb. 78** die mikroskopische Struktur. Letzteres Bild ist nicht gerade sehr eindrucksvoll. Daß die Neubildung bis an die Haut reicht, ist erkenntlich. Es handelt sich um ein Rundzellensarkom, sicher nicht um Granulationsgewebe. Wenn man, wie wir es bisher getan haben, die Tiere spontan verenden läßt und der Tod in der Nacht eintritt, so ist hier und da, namentlich im Sommer, der Erhaltungszustand der Gewebe nicht mehr so wie erwünscht. *Wir empfehlen daher jetzt, schwerkranke Mäuse abends zu töten, damit unerwünschte Folgen für die mikroskopische Untersuchung ausbleiben.*



Abb. 75.



D 411

8/1

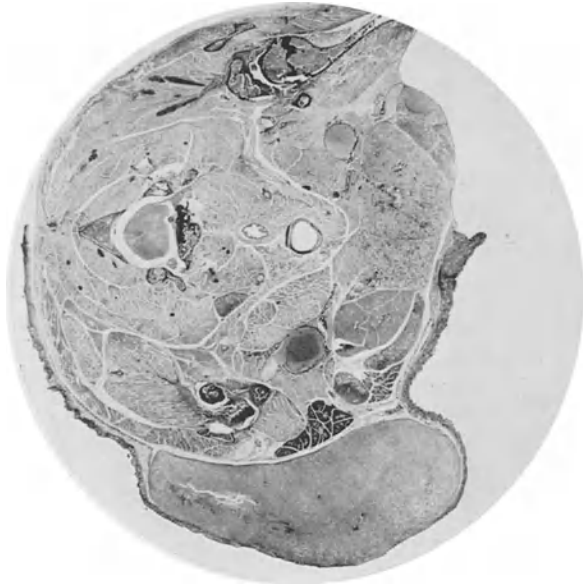
Abb. 76.



D 411

5  $\mu$

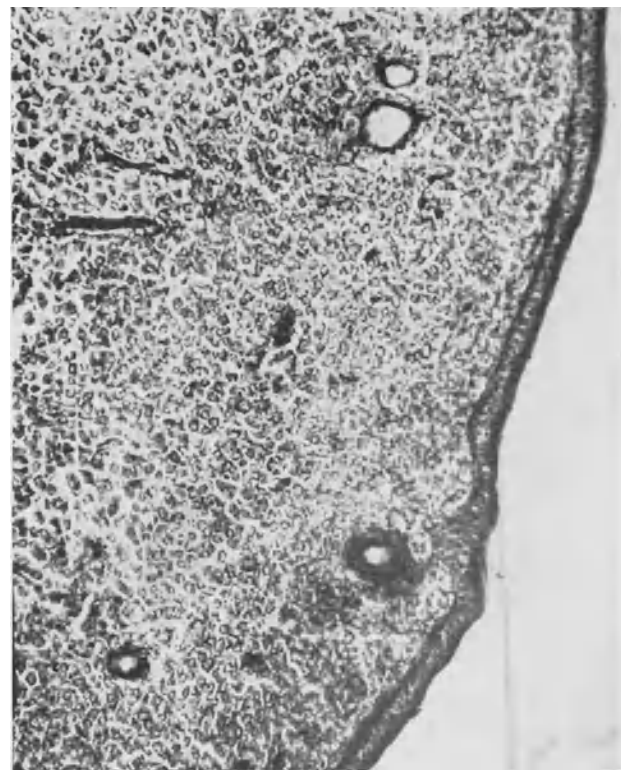
Abb. 77.



C 373

4/1

Abb. 78.



C 373

5  $\mu$

**Abb. 79** zeigt das gewaltige Sarkom der Maus **A. 410** im *rechten* Oberschenkel und Becken in natürlicher Größe nach Fixierung und Härtung des Präparates. Das Tier war mit dem 10tägigen Autolysat eines Carcinoma portionis uteri in die linke Oberschenkelmuskulatur geimpft, verendete

Abb. 79.



A 410

nach  $17\frac{1}{4}$  Monaten. Der **Abb. 80** zufolge handelt es sich um ein Fibrosarkom, welches die Muskulatur zerstört.

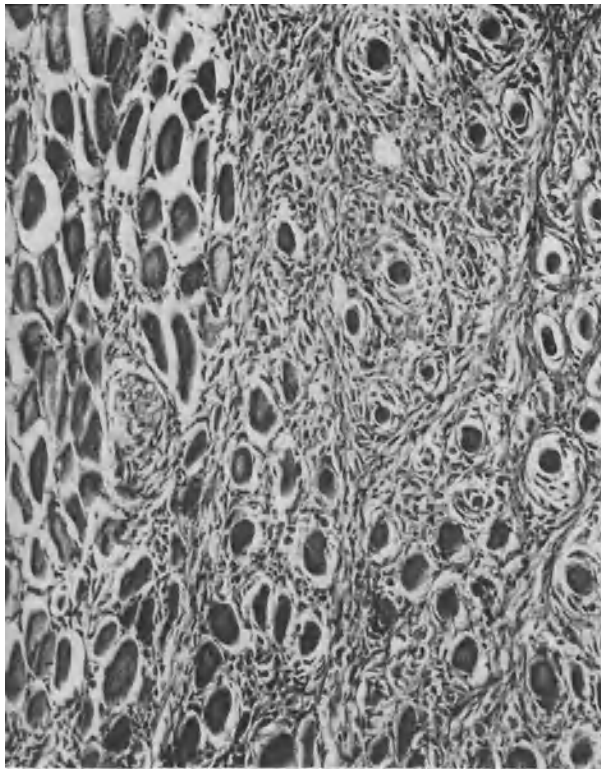
Die nächsten Bilder handeln von einem Sarkom mit „Peritheliomgefüge“, welches wieder aufs Eindrucksvollste zeigt, daß diese Geschwülste der Maus als einheitliche Gebilde an die Stelle abgebauten normalen Gewebes treten, gleichwohl aber infolge des atypischen Wachstums an verschiedenen Stellen die verschiedenste Form aufweisen.

Maus **Hy C 134** trug ein Rundzellensarkom (s. S. 108) des Pankreas und ein von diesem der Struktur nach durchaus verschiedenes Sarkom (Peritheliom) in der Leistengegend. Die Geschwülste sind Ergebnisse der *Fortimpfung eines malignen Hypernephroms*, das S. 116 besprochen wird. Hier genüge die Bemerkung, daß das Hypernephrom der Verimpfung eines Brustkrebses folgte. Das Tier verendete 12 Monate nach Impfung von 10% Geschwulstbrei in die Muskulatur.

**Abb. 81** zeigt das große Peritheliom der Leistengegend vertikal geschnitten.

**Abb. 82** und **83** aus dieser Geschwulst könnte man fraglos als Carcinom ansprechen. Aber die weiten, teils mit Blut erfüllten, teils optisch leeren Räume und die scharfe bindegewebige Begrenzung dieser bestimmen mich „Peritheliomgefüge“ anzunehmen. *Im übrigen ist die Bezeichnung ziemlich gleichgültig, da die Abstammung der Geschwulst durchaus nicht bestimmt werden kann und es doch nur darauf ankommt, daß es sich um eine bösartige Geschwulst handelt.*

Abb. 80.



A 410

4  $\mu$

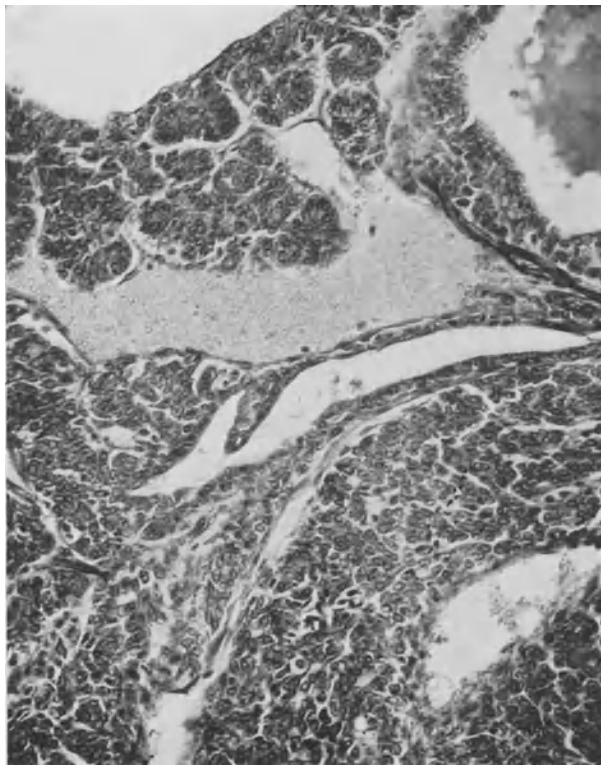
Abb. 81.



Hy C 134

6/1

Abb. 82.

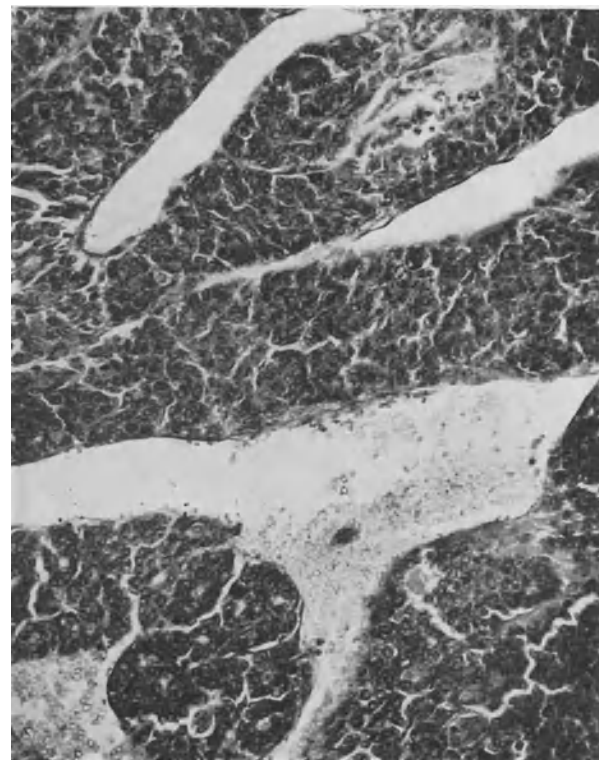


Hy C 134

4  $\mu$

Heidenbain, Geschwülste II.

Abb. 83.



Hy C 134

4  $\mu$

4

Bei **Abb. 84** könnte man glauben, daß der große Blutraum in der Mitte des Bildes eine prä-existente Capillare darstellt, von deren Wandung die Wucherung ausgegangen ist. Dieser Raum mißt quer über 44  $\mu$ , in natura also bei dem Maßstab 4  $\mu$  rund 0,18 mm. Die Umgebung spricht dafür, daß es sich um einen mit Blutung vollgelaufenen Raum handelt, der durch Gewebsabbau entstand.

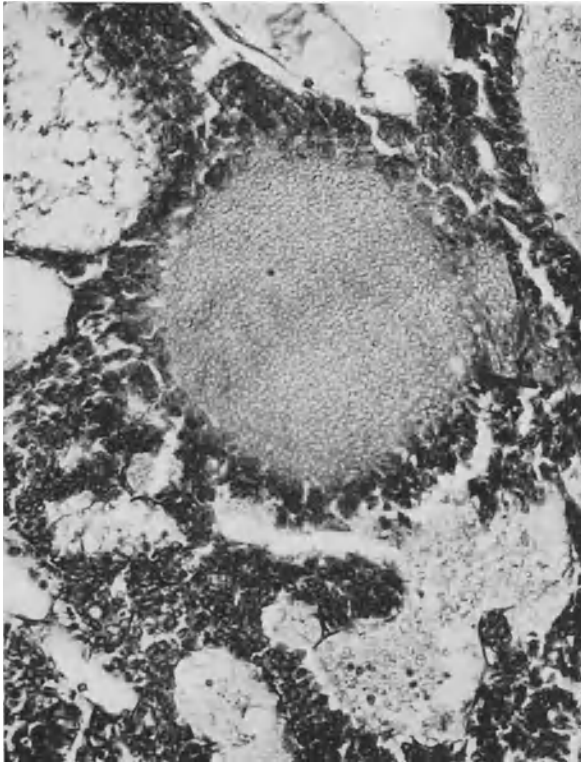
**Abb. 85** zeigt Faserreste, welche bei dem Gewebsabbau stehen geblieben sind, dazu einen von Blutung erfüllten, unregelmäßig gestalteten Raum und einen oder zwei von Eiweißgerinnseln erfüllte Räume, in denen also noch eiweißhaltige Flüssigkeit umlief, die aus der Umgebung stammt.

**Abb. 86** diene zur Vervollständigung dieser Gedankengänge. Hier sind dicke Bindegewebsfasern zum Teil erhalten und umgrenzen Hohlräume, welche teils mit Eiweißgerinnseln, teils mit Schatten roter Blutkörperchen ausgefüllt sind, daneben Räume, welche nur Eiweißgerinnsel enthalten. Die Abstammung der geballten Zellmassen läßt sich nicht bestimmen.

Als *sichere Carcinosarkome* lassen sich die beiden folgenden Geschwülste charakterisieren.

Maus **A 487** war intraperitoneal geimpft mit dem Gefrierautolysat des Brustkrebses Fri., verendete nach 25 Monaten, trug ein Carcinosarkom in der Leistengegend und einen Plattenepithelkrebs des Uterus (s. II, 26).

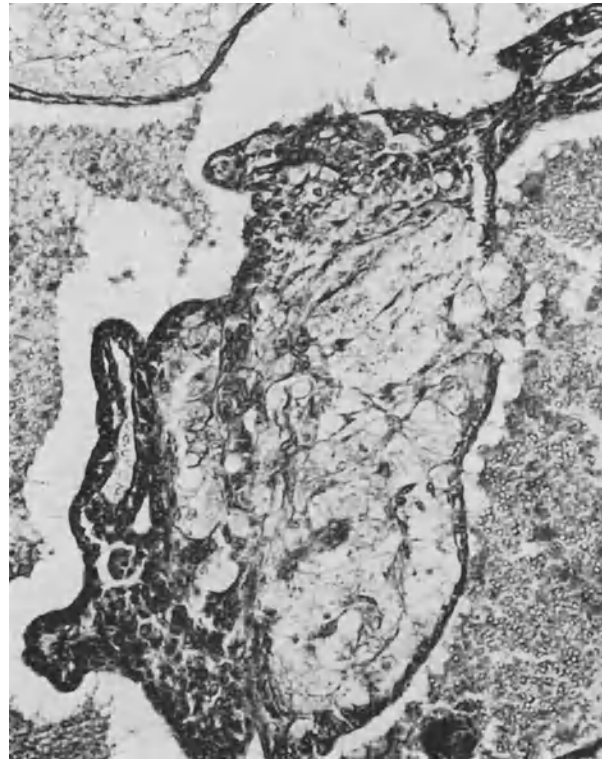
Abb. 84.



Hy C 134

4  $\mu$

Abb. 85.



Hy C 134

4  $\mu$

Abb. 86.



Hy C 134

4  $\mu$

4\*

Die **Abb. 87** und **88** zeigen scharf begrenzte Kanäle, welche dünnste Eiweißgerinnsel, aber fast keine Zellen enthalten. In den Bindegewebsfasern, welche die Kanäle begrenzen, sieht man nur ganz vereinzelt Kerne. Zwischen diesen Kanälen liegen die wuchernden Zellen dicht gedrängt. Formgestaltung ist in den beiden Bildern etwas verschieden, Struktur aber gleich. **Abb. 88** ist überkopiert, um festzustellen, ob die Kanäle eiweißlose oder eiweißhaltige Flüssigkeit enthalten. Man soll nicht gewagte Hypothesen äußern, aber hier liegt es — wenn man alle dargestellten Bilder übersieht — doch sehr nahe, anzunehmen, daß die Begrenzungen der Kanäle Bindegewebsfasern sind, welche bei dem Gewebsabbau ihrer „Derbheit“ halber stehen blieben, und daß die Krebszellen zwischen diesen Fasern entlang wuchsen. Die Faserzüge dienen gleichsam als Leitbahnen.

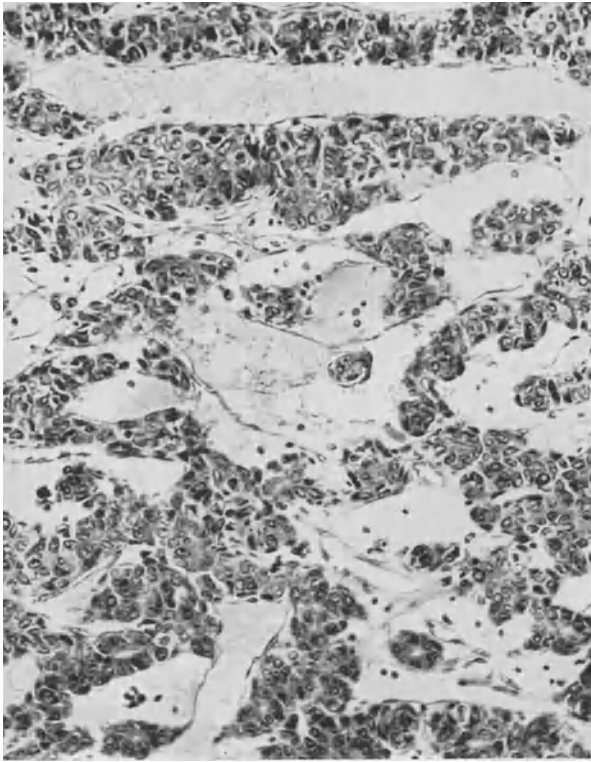
**Abb. 89** derselben *Geschwulst* zeigt das Bild eines sicheren Carcinoms.

*Maus RA 475* wurde mit 10% Frischbrei des Nierencarcinoms eines Rindes intramuskulär geimpft, verendete nach 17 Monaten. Befund: Geschwulst des Beckenanteiles der Brustdrüse.

**Abb. 90** zeigt „Peritheliomgefüge“. Die dunklen Zellen, welche entlang der Begrenzung der „Kanäle“ gewachsen sind, haben zum Teil fast die Form von Cylinderzellen. Sehr auffällig sind im oberen Teile des Bildes die Haufen kleinster Zellen offenbar mesenchymaler Abstammung.



Abb. 87:



A 487

4  $\mu$

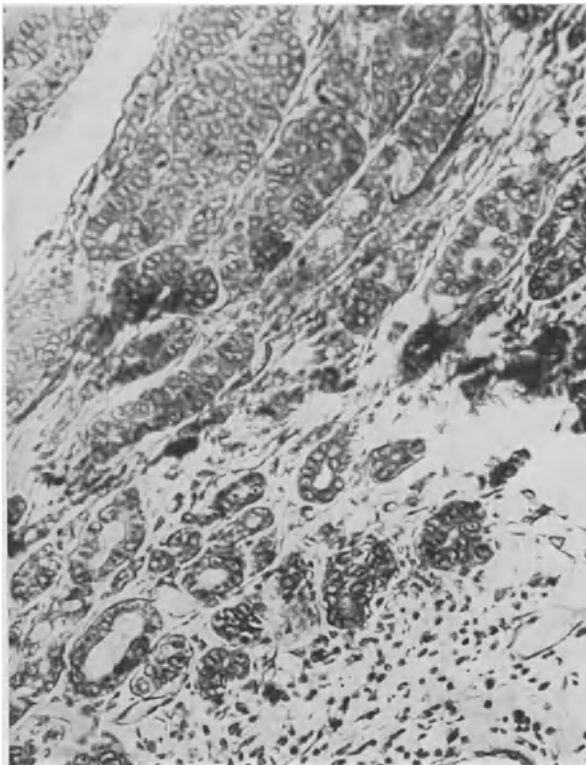
Abb. 88.



A 487

4  $\mu$

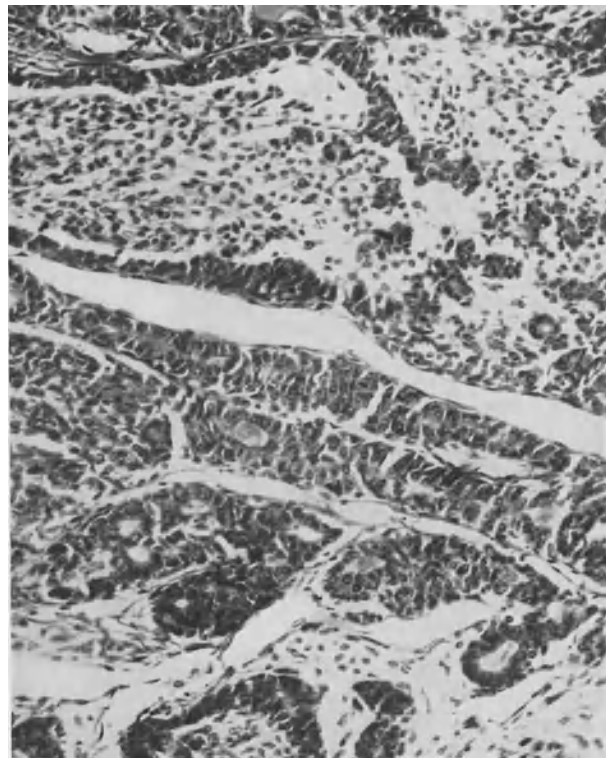
Abb. 89.



A 487

4  $\mu$

Abb. 90.



RA 475

4  $\mu$

**Abb. 91** zeigt, wie ein solcher Kanal in lose liegende Zellhaufen mesenchymaler Abstammung einmündet.

**Abb. 92**, aus derselben Geschwulst, weist durch die drüsenschlauchähnliche Bildung in der Mitte ganz unverkennbar darauf hin, daß es sich *hier* um Carcinom handelt.

## Lymphosarkome.

### A. Sarkomatosis endothoracica.

Von Lymphosarkomen haben wir zwei verschiedene Formen gesehen. Die eine Form ist örtlich beschränkt. Manchmal erkrankt nur eine einzige Lymphdrüse. Das Sarkom durchbricht deren Kapsel und dringt in die Gewebe der Umgebung ein. Solche Abbildung ist S. 12 gegeben. Häufig ist eine fast vollkommen auf die Brusthöhle beschränkte Form, welche wir als *Sarkomatosis endothoracica* bezeichnet haben. Ausführliche Beschreibung dieser Erkrankung ist (I, 42—52) gegeben. Ihr allgemeines Charakteristicum ist, daß sie durchschnittlich auf den Thorax beschränkt ist. Ausgangspunkt der Erkrankung sind in manchen Fällen die Lymphbahnen zwischen den beiden Blättern des Perikard, sowie die subpleuralen Lymphbahnen. In anderen ist, weil die Geschwulstmassen den ganzen Thorax ausfüllen, der Ausgangspunkt nicht festzustellen. Hinteres Mediastinum und Lungen sind regelmäßig vom Sarkom infiltriert, fast immer auch die Muskulatur der Brustwandung, selbst dann, wenn man keine übermäßig großen Geschwulstmassen in der Brusthöhle findet. Metastasen in den Nieren kommen vor; sie können durch solche fast vollkommen zerstört sein. Leber scheint seltener beteiligt. *Sarkomatöse Lymphdrüsen haben wir bei dieser Form nicht gefunden mit Ausnahme* derer, die auf dem M. psoas zwischen beiden Nieren liegen.

FISCHER-WASELS hat lebhaft bestritten, daß Lymphosarkome (kleinzellige Rundzellensarkome) von den Lymphbahnen der Pleura und des Perikards ausgehen könnten. Es ist dies nicht verwunderlich. Denn bei Sektion von Menschen kann man keine mikroskopischen Schnitte durch den ganzen Thorax machen und so den Ausgangspunkt der Erkrankung, selbst in wenig vorgeschrittenen Fällen, festlegen. Auch an der Maus hat dies Mühe genug gemacht. Der Ausgang von den genannten Bahnen ist mir für die früher beschriebenen Fälle durchaus sicher, nachdem ich die Präparate nochmals durchgesehen habe.

Zunächst verweise ich auf **Abb. 44** in I, 49, welche die Erkrankung wesentlich des Perikards aufs schönste darstellt. Auch Vertikalschnitte dieses Thorax in meiner Sammlung lassen nur erkennen, daß die Erkrankung, wie in allen diesen Fällen, in das hintere Mediastinum eingedrungen ist. Bronchiallymphdrüsen, von welchen die Erkrankung ausgegangen sein könnte, sind nicht zu finden, ein Punkt, der später zur Besprechung kommt.

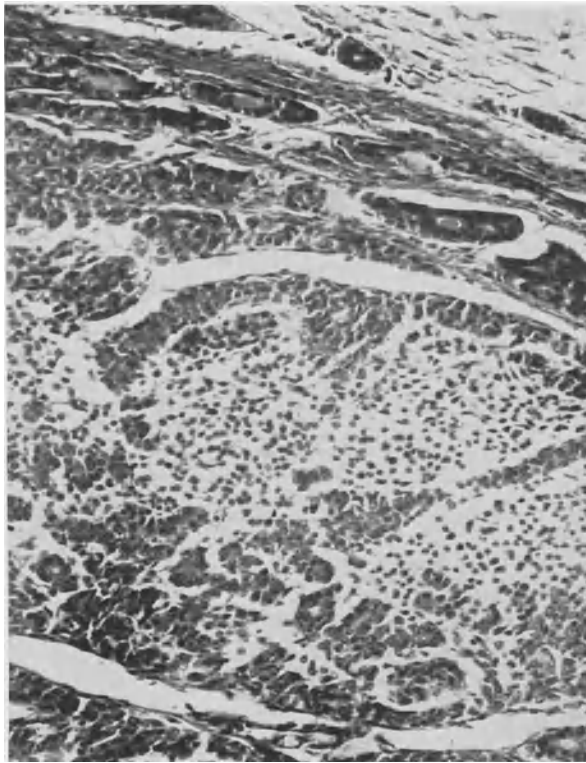
Um diese Verhältnisse nach Möglichkeit klarzustellen, habe ich zu **Abb. 39** in I, 46 noch zwei tiefere Ebenen aufgenommen, stelle in den **Abb. 93 (I)**, **94 (II)** und **95 (III)** *alle drei nebeneinander*.

In **Abb. 93** (aus I, 49) geht die Erkrankung vom Perikard aus. Perikarditis und Pleuritis sind klar erkenntlich. Die Lungen sind größtenteils lufthaltig. Im hinteren Mediastinum nur zwei kleine, runde, schwarze Geschwulstknötchen; Sarkom noch nicht weit in die Lungen eingedrungen. Charakteristisch ist, daß selbst das dünne Bindegewebsband, welches das Perikard an die Brustwand heftet, dicht an der Brustwand sarkomatös erkrankt ist.

In **Abb. 94**, tiefere Ebene, sind die Lungen schwer erkrankt, nur noch wenig lufthaltig, wohl infolge des pleuritischen Exsudates. Im Mediastinum etwas größere Geschwulstknoten. Hauptsitz des Sarkomes ist wieder das Perikard. Es weist noch durchaus scharfe Begrenzung auf. *Am klarsten ist der Ausgang vom Perikard gegenüber der vorderen Brustwand zu erkennen.*



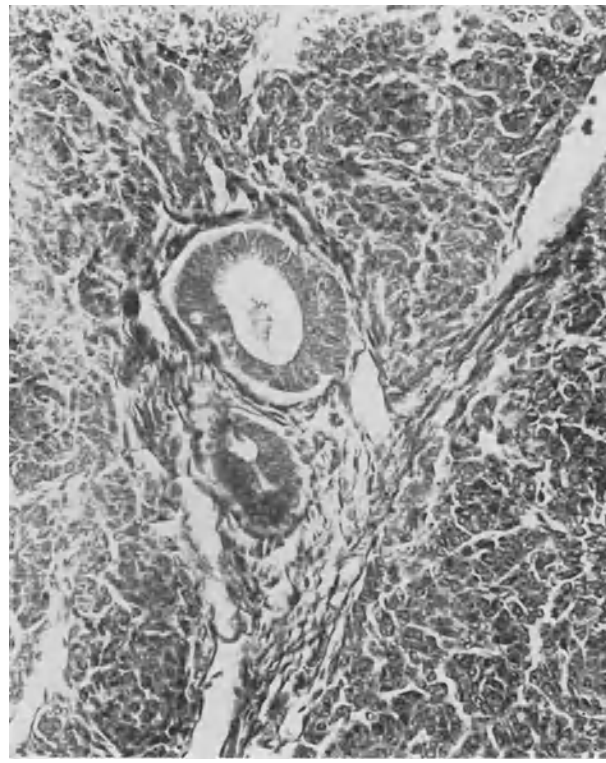
Abb. 91.



RA 475

4  $\mu$

Abb. 92.



RA 475

4  $\mu$

Abb. 93.



A 42

Ebene I

6/1

Abb. 94.



A 42

Ebene II

6/1

Scharfe Begrenzung auf das Perikard, abgesehen von dem Eindringen des Sarkoms in Lungen und hinteres Mediastinum, zeigt auch noch **Abb. 95**.

Da es alte pathologische und klinische Erfahrung ist, daß dort, wo der dickste Geschwulstknoten sitzt, der älteste Teil der Geschwulst liegt, so ist meines Erachtens an dem Ausgang vom Perikard kaum zu zweifeln.

**Abb. 96** zeigt eine Stelle des Perikards in Höhe der Ebene I (**Abb. 93**) bei starker Vergrößerung. Das Perikard ist hier infolge des Wachstumsdruckes der Geschwulstmassen geknickt, doppelt gefaltet. Die Knickungsstelle liegt in der rechten oberen Ecke des Bildes. Die linke Hälfte des Bildes wird von pleuritischem Exsudat ausgefüllt. Dies grenzt an das beiderseits scharf begrenzte Perikard. Der Raum zwischen seinen beiden bindegewebigen Blättern ist mit Geschwulstzellen ausgefüllt. Auch der dicke Haufen von Sarkomzellen rechts zeigt noch die feine, aber durchaus scharfe Begrenzung durch das innere Blatt des Herzbeutels.

Wir benützen diese Gelegenheit, die Sarkomzellen selbst in Bildern von den Mäusen **A 19** und **A 20** (I, 49/50) bei starker Vergrößerung genauer zu betrachten.

**Abb. 97** von **A 19**: Kerngröße sehr verschieden, größer als die Schatten der roten Blutkörperchen, viel Mitosen.

**Abb. 98** von **A 20**: Sarkominfiltrat dicht vor der Halswirbelsäule (der schwarze Körper in der linken oberen Ecke ist Teil einer Bandscheibe des Wirbelkörpers) zeigt die *charakteristische reihenförmige Anordnung der Sarkomzellen*. Auch hier reichlich Mitosen.

Abb. 95.



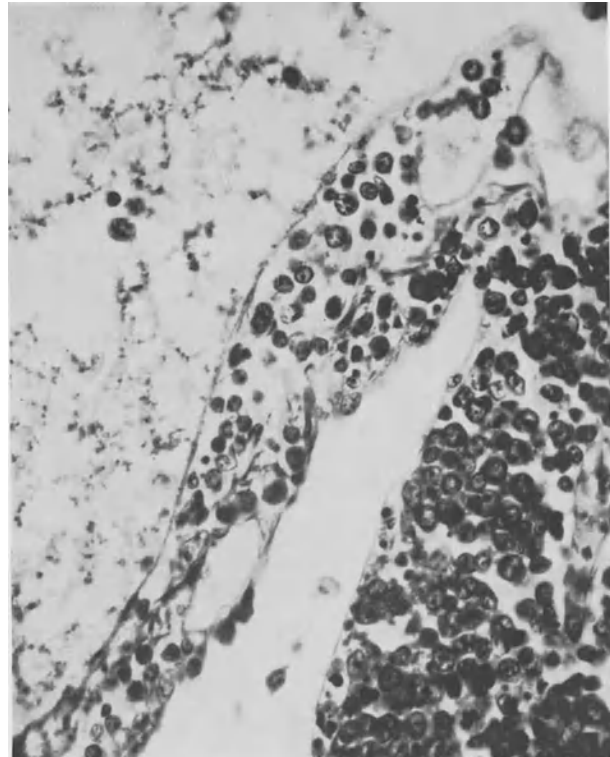
A 42

Ebene III

6/1

Abb. 97.

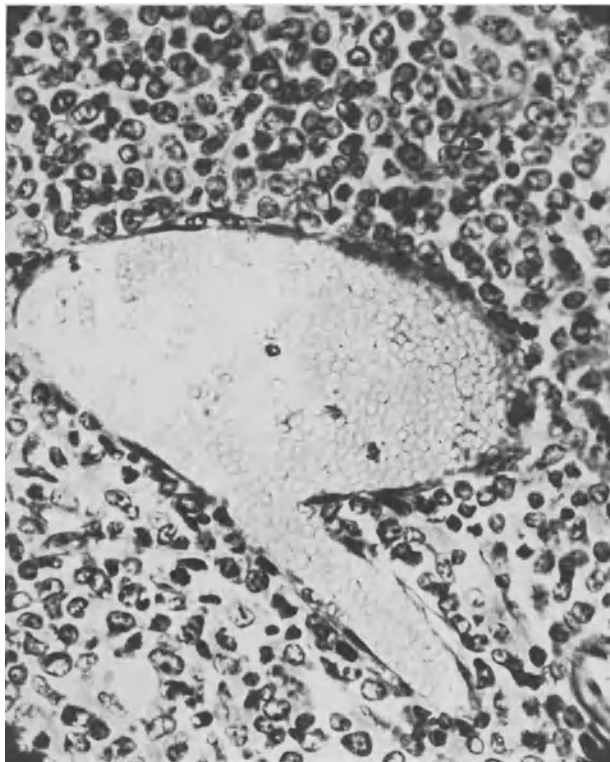
Abb. 96.



A 42

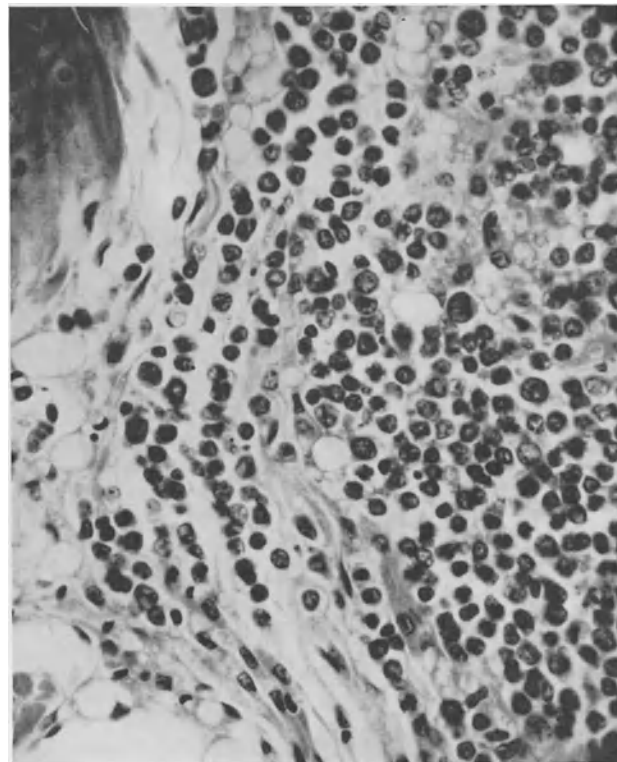
2  $\mu$

Abb. 98.



A 19

2  $\mu$



A 20

2  $\mu$

**Abb. 99** von **A 20**: Art. pulmonalis; in ihr Sarkomzellen mit Mitosen, rechts dicht am Rande eine Kernteilung mit Tetrade.

**Abb. 100** von **A 20**: Riesenkerne, Kernteilungen, Riesenmitose.

Eine besondere Erfahrung ist **D 145**. Die Maus mit dieser Bezifferung wurde intramuskulär mit einem *D-Autolysat geimpft, welches 37 Tage im Brütöfen gestanden hatte*, verendete nach 9 Monaten. Das Autolysat stammte von einem sehr bösartigen Brustkrebs, einer Mastitis carcinomatosa, nach der Bezeichnung v. VOLKMANNs.

Die Erkrankung des Endothorax war bei weitem nicht so ausgedehnt, wie meist bei diesen Sarkomatosen. Der Hauptgegensatz gegen die gewöhnlichen Befunde, bei welchen Sarkomzelle dicht an Sarkomzelle liegt und von Grund- oder Zwischensubstanz kaum etwas zu finden ist, auch selten nur spärliche Gefäßbildung, ist, daß diese Geschwulst in den älteren Teilen durchweg körnig-fädige Grundsubstanz und viel Capillargefäße zeigte, wie

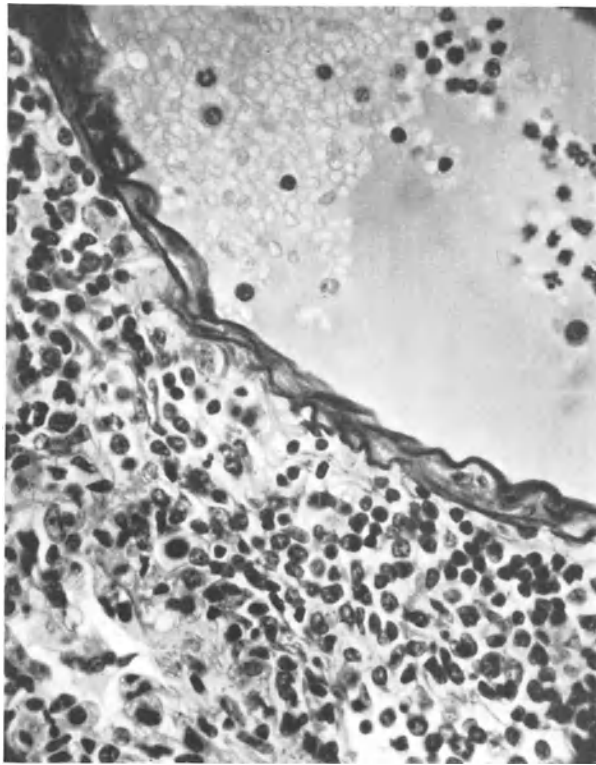
**Abb. 101** lehrt. Granulationsgeschwulst ist leicht auszuschließen, wenn man die Größe der Geschwulstzellen mit der der Lymphocyten und sonstigen Wanderzellen im anliegenden Lungengewebe vergleicht.

Daß die Geschwulst genau wie die gewöhnlichen Formen das Mediastinum infiltrierte, beweist **Abb. 102**, welche das Sarkom zwischen der Luftröhre und der Muskulatur der Speiseröhre zeigt. Am unteren Rande des Bildes wieder Anordnung der Sarkomzellen in kurzen Ketten.

Man wird bei dieser Beobachtung den Gedanken nicht los, daß zwischen der starken Verdünnung des Autolysates und seinem sehr langen Aufenthalt im Brütöfen einerseits und der abweichenden Geschwulstform andererseits ein Zusammenhang bestünde.

Die nun folgende *Erkrankung* der *Maus Sa 376*, ebenfalls im wesentlichen eine endothoracische Sarkomatose, *geht von sarkomatös erkrankten Bronchialdrüsen aus* und leitet zu der durch den ganzen Körper verbreiteten Sarkomatose der Lymphdrüsen über.

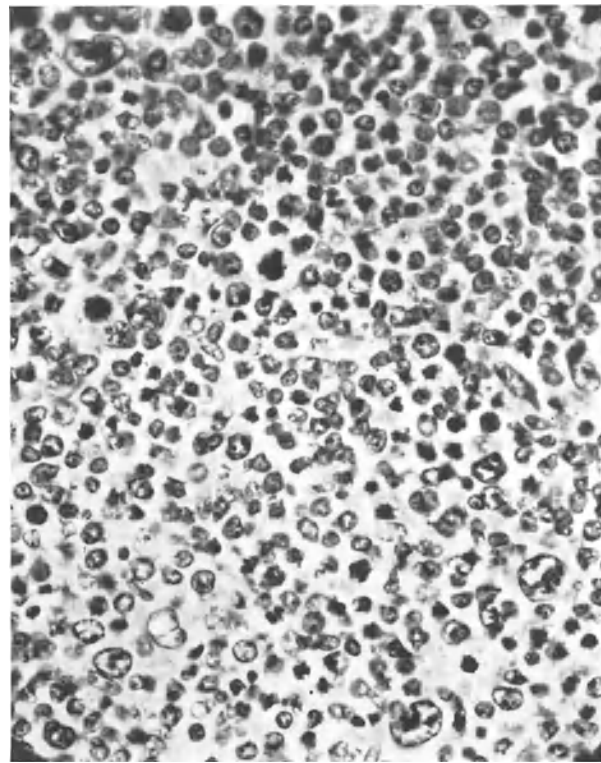
Abb. 99.



A 20

2  $\mu$

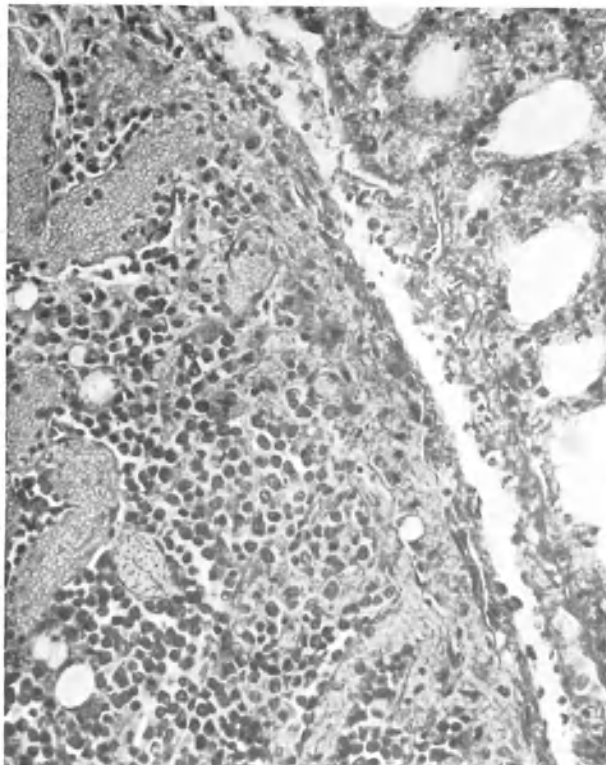
Abb. 100.



A 20

2  $\mu$

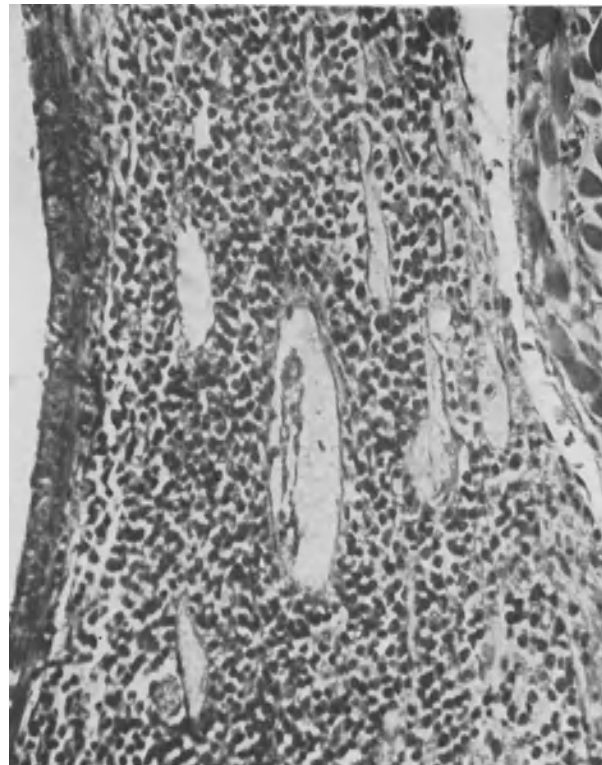
Abb. 101.



D 145

4  $\mu$

Abb. 102.



D 145

4  $\mu$

Im Gegensatz zu der eben besprochenen Form der endothoracischen Sarkomatose ist hier die Erkrankung (**Abb. 103**) weit nach oben auf den Hals fortgeschritten. Mikroskopisch ist die Halsmuskulatur weithin infiltriert.

**Abb. 104** zeigt eine gewaltige Geschwulst, welche die Pleurahöhle vollkommen ausfüllt. Die Lungen sind nach abwärts verdrängt. Das Mediastinum ist von Geschwulstmassen fast ganz ausgefüllt. Am rechten, der Wirbelsäule zugewendeten Rande der Geschwulst liegt, fast vertikal gestellt, in horizontaler Höhe von (1), ein elliptischer Teil der Geschwulst, welcher durch seine scharfe Umrandung nach der Brusthöhle zu auffällt. Er liegt vertikal unter dem Hauptbronchus dieser Seite. Bei genauer Betrachtung, am besten mit der Lupe, sieht man, daß er auch gegen die Hauptmasse der Geschwulst durch eine feine, weiße Linie abgegrenzt ist. In Höhe von (2) liegt quer ein zweiter solcher Körper, wesentlich schwerer erkennbar. Er grenzt fast an die seitliche Brustwand, ist umgeben von einem schmalen Rande von Geschwulstgewebe, welches sich nach der seitlichen Brustwand zu in einen dünnen Schleier auflöst. Dieser Rand ist kenntlich durch eine um eine Spur hellere Farbe als die der großen Geschwulst, zeigt in seinem Inneren feinste Lücken, geht nach der Mittellinie des Bildes zu ohne Grenze in die Hauptgeschwulst über. Mit der Lupe wird all dies deutlich. Diese beiden Körper sind sarkomatös erkrankte Lymphdrüsen. Das Sarkom hat ihre Kapsel durchbrochen und die große Geschwulst in der Brusthöhle gebildet. Das Eigentümliche bei diesem Vorgange, den man bei all *diesen* Lymphosarkomen der Maus immer wieder findet, ist, daß erstens die Lymphdrüsenkapsel fast immer in erheblichem Umfange erhalten bleibt, daß man zweitens meist erhaltene Reste der Drüsensinus findet.

**Abb. 105** von derselben Geschwulst zeigt Sinusreste in der bei (1) liegenden Lymphdrüse vorigen Bildes. So scharfe runde Form wie hier bei (1) entsteht niemals durch atypische Wucherung, sondern ist vorgebildet.

**Abb. 106** ist Bild einer Durchbruchsstelle des Sarkoms der Lymphdrüse durch die Drüsenkapsel in die Brusthöhle.



Abb. 103.



Sa 376

6/1

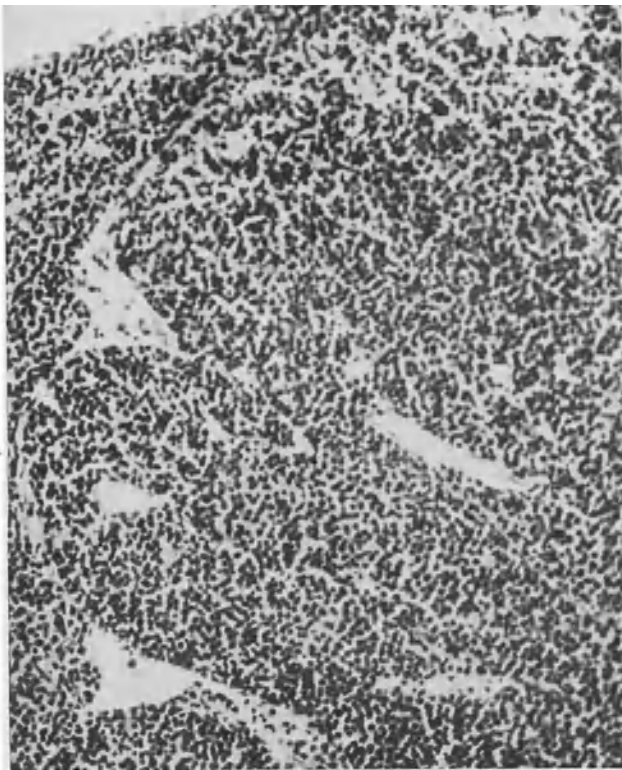
Abb. 104.



Sa 376

6/1

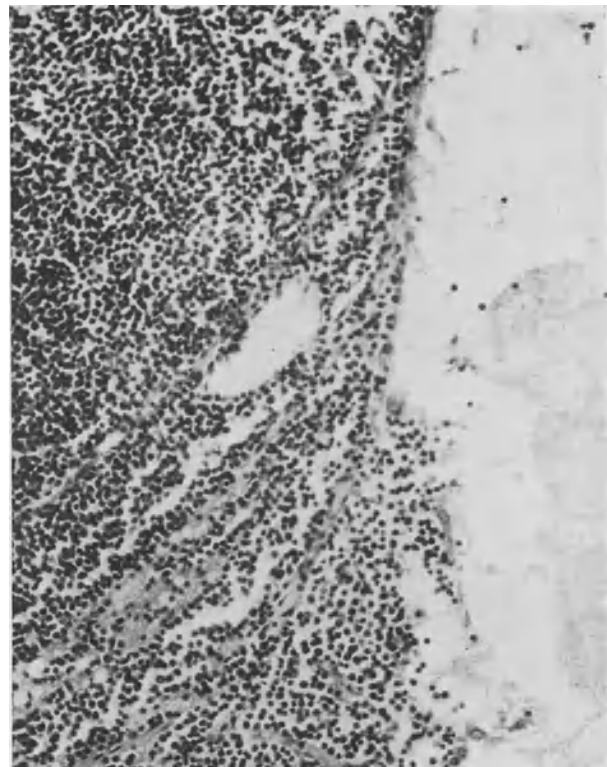
Abb. 105.



Sa 376

5  $\mu$

Abb. 106.



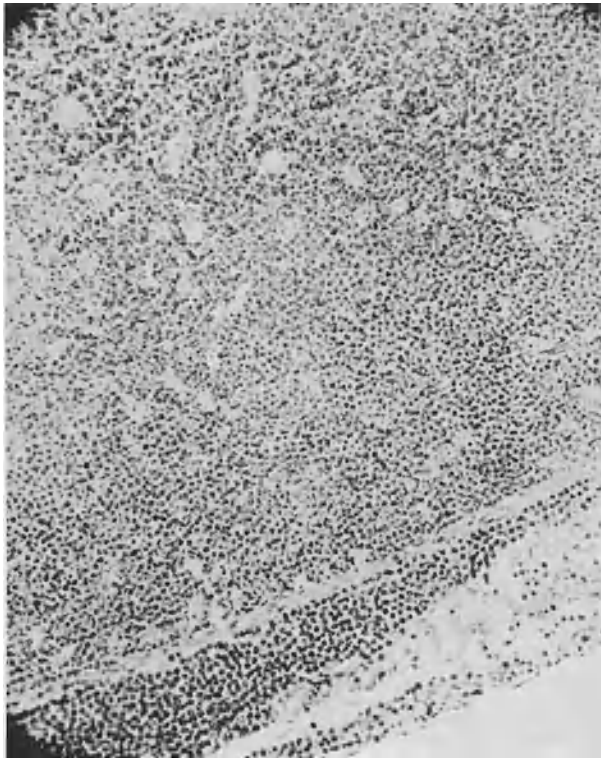
Sa 376

5  $\mu$

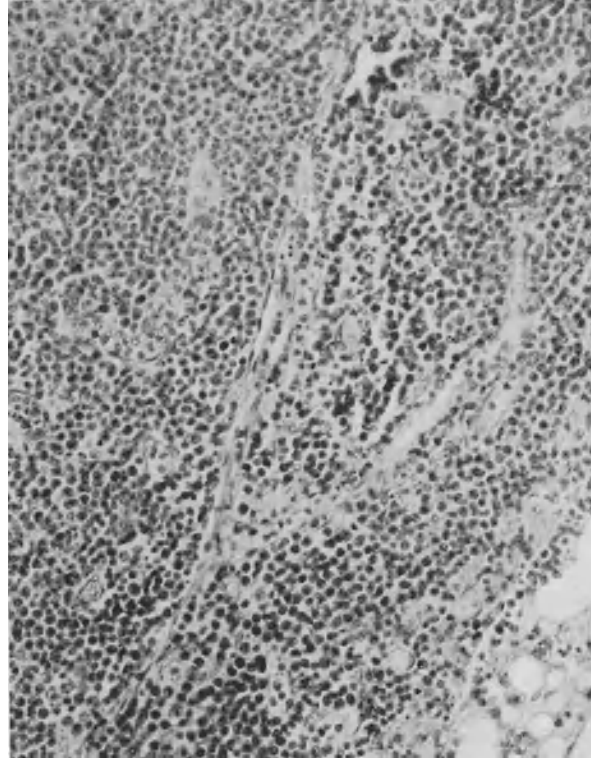
Den Typ der von Sarkom durchbrochenen Lymphdrüse geben **Abb. 107** bei schwacher und **Abb. 108** von **Sa 393** bei starker Vergrößerung wieder. Das Sarkom durchbricht irgendwo die Drüsenkapsel, kriecht an dieser entlang, greift auf das umgebende Gewebe, hier Fett, über. Die erkennbare Grenze zwischen dem dicht gepackten Sarkom innerhalb der Drüse und der lockeren Anordnung außerhalb findet sich sehr häufig. Oft ist die Grenze durch erhaltene Bindegewebsfasern, welche von der Drüsenkapsel stammen, kenntlich.

Abb. 107.

Abb. 108.



Sa 393

7  $\mu$ 

Sa 393

4  $\mu$ 

**Sa 376**, der eben besprochene Fall von Sarkomatose mit Ausgang von Bronchialdrüsen, verhielt sich im übrigen wie die erste Form der Sarcomatosis endothoracica: wir fanden Infiltration des Mediastinums und Metastasen in den Nieren, sonst keine Sarkomherde im Körper.

### B. Verbreitete Sarkomatose der Lymphdrüsen.

Im J. Canc. Res. **13**, 3, 297 ff. (Okt. 1929) ist eine interessante Diskussion enthalten, welche sich an einen Vortrag von **SLYE** in der Amer. Assoc. for Canc. Res. über Leukämie, Pseudoleukämie, verwandte Erkrankungen und erbliche Beziehungen anschloß. Die Arbeit von **SLYE** soll erst später erscheinen, lag Ende Dezember 1929 noch nicht vor. Das Ergebnis der Diskussion ist, daß nach Erfahrung der bedeutendsten amerikanischen Forscher chronische Leukämie, Pseudoleukämie und Lymphosarkom in manchen Mäusestämmen so häufig sind, daß an Vererbung gedacht wird.

**WELLS** hat in dem Material von **SLYE** alle Übergänge vom weit verbreiteten Lymphosarkom zur lymphatischen Leukämie gesehen. Nebenbei findet sich hier die Bemerkung von **WELLS** „ . . you



cannot imagine how a mouse could have such a large intrathoracic tumor some as big as the normal mouse liver“, die erste Mitteilung über endothoracische Sarkome von der Größe, wie wir sie beschrieben.

JAMES W. JOBLING berichtet über Versuche von MAC DOWELL und RICHTER mit einem Mäusestamm, in welchem die meisten der Tiere, welche älter als 6 Monate wurden, diese Erkrankungen aufwiesen. Sie kann aber bei sehr jungen Mäusen *durch Impfung* mit Milzemulsion eines erkrankten Tieres *erzeugt* werden *und tritt dann entweder als Leukämie oder als Schwellungen von Milz und Lymphdrüsen ohne frühe Blutveränderungen oder als örtlich begrenztes Lymphosarkom auf*.

WARTHIN bemerkte, daß er schon vor 28 Jahren die *Leukämie als eine neoplastische Erkrankung bezeichnet habe*.

KORTEWEG (siehe den Literaturbericht) hat großen Wert auf die Untersuchung des Gehaltes des Blutes an weißen Zellen gelegt. Wir konnten solche nicht machen, da wir die Tiere mit ganz geringen Ausnahmen erst nach spontanem Tode seziiert haben, auch die Art der Erkrankung vor der Sektion nicht ahnen konnten. Dagegen ist notwendig zu bemerken, daß wir bei Sektionen geimpfter Mäuse nicht selten die von KORTEWEG beschriebenen *perivaskulären Rundzelleninfiltrationen in der Leber* gefunden haben. Wir haben bei solchen Befunden *zweierlei Formen* unterscheiden können. *Bei der ersten war die Gefäßwand immer erhalten* und es fand sich keine zerstörende Geschwulst im Körper. *Diese Befunde sind alle ausgeschaltet*. Bei der zweiten Form, und diese soll hier vorgeführt werden, findet man neben *perivaskulärer Rundzelleninfiltration in die Leber, welche die Gefäßwände durchbricht und in den Blutraum hineinwächst*, oft ausgesprochene Sarkominfiltration der Leber auch außerhalb der Gefäße sowie zahlreiche sarkomatöse Lymphdrüsen, die zu großen Geschwülsten herangewachsen waren. Diese sollen hier behandelt werden. Ich spreche sie der zerstörenden Wirkung halber als *echte Sarkome* an. Solcher Sektionsbefunde haben wir sechs. Sie alle hier abzubilden, ist unmöglich. Ich gebe die Bilder von einer Maus, welche eine Übersicht alles dessen zeigt, was wir gesehen haben.

*Vollständige Literaturübersicht nach den Originalen* ist hier dringlich, da doch bei diesen Geschwülsten und den mit ihnen verbundenen Fragen noch vieles unklar ist und die Zitate in der Literatur meist so kurz und ungenau sind, daß sie nicht erkennen lassen, worum es sich handelt. Sie folgt am Schluß.

Bei der Maus, welche als Typ für alle gegeben wird, handelt es sich um die mit **Sa 297** bezifferte. Sie ist (**I, 94/95**) mit 4 Abbildungen, deren 2 vom Situs sectionis, je 1 von der Zerstörung des Pankreas und von der Metastase im Kehlkopf als multiple Sarkomatose beschrieben. Die mikroskopische Diagnose lautet an der genannten Stelle: Sarkom des Pankreas, einer mesenterialen Lymphdrüse, der Achsellymphdrüsen, ein Sarkomknoten im Thorax, Sarkom je einer Speicheldrüse auf beiden Seiten des Halses, Sarkometastasen im Kehlkopf.

Die allmählich erweiterte Erfahrung über diese Erkrankungen hat gelehrt, daß es sich hier um eine allgemeine Lymphosarkomatose handelt. Das Sarkom des Pankreas ist nicht primäre Geschwulst, sondern sekundär entstanden durch Einbruch einer sarkomatös erkrankten Lymphdrüse, welche man bei Erkrankungen in dieser Gegend fast immer findet. Die große Lymphdrüse entlang dem Colon transversum in **I, Abb. 128** ist ebenfalls sarkomatös, hat aber mit der Pankreaserkrankung nichts zu tun.

Die Lage der *Pankreaslymphdrüse* zur Leber gibt **Abb. 210**, S. 125. Sie ist dort abgebildet bei Besprechung der Zerspaltung der Wand einer kleinen Arterie.

Die *Leber* zeigt kleine Infiltrate zwischen den Leberzellenbalken, Sarkomzellen in Capillaren, wie in größeren Gefäßen. Letztere sind hier und da mit Sarkomzellen völlig ausgestopft. Im *Peritoneum* liegen kleinste Metastasenknötchen. Die *Achsellymphdrüsen* sind alle erkrankt, *Lungen sarkomfrei*. Der Sarkomknoten im Thorax liegt zwischen Brustwand und Lunge. Schwer erkrankt ist das *Herz* und leichtest das *Perikard*, leicht infiltriert die *Mediastinalgegend* um die Speiseröhre herum.

**Abb. 109** zeigt etwa die Hälfte eines ganz jungen Sarkomknötchens zwischen beiden Blättern des Perikards. Abgesehen von diesem ist das ganze Perikard normal. Unten im Bilde liegt Herzmuskulatur, oben Muskulatur der Brustwand.

**Abb. 110** gibt den mittleren Teil des Knötchens in starker Vergrößerung. Meines Erachtens zeigen diese beiden Bilder eines mikroskopisch kleinen Sarkomknotens, daß es sich nicht um eine Metastase handelt, sondern um ein Gebilde, welches sich an Ort und Stelle von den beiden Blättern des Herzbeutels aus entwickelt hat. Höchst charakteristisch hierfür ist die Art, wie die Zellmenge am inneren Blatt des Perikards von rechts im Bilde nach links hin zunimmt. Während das innere Blatt, Höhe von (1), durch allerfeinste Bindegewebsmembran noch begrenzt ist, ist das äußere Blatt in Höhe von (2) durch das Sarkom zerstört, die Begrenzung nicht mehr ganz scharf.

**Abb. 111.** Herzvorhof: bei (1) weißer „Thrombus“, dessen Rand von Sarkomzellen durchsetzt ist, bei (2) ein dichtes Blutgerinnsel durchsetzt mit Sarkomzellen.

**Abb. 112** läßt bei (1) eine im Mikroskop vollkommen sichere, mit Geschwulstzellen ausgestopfte Capillare sehen, welche in eine der Herzhöhlen übergeht. Topographische Orientierung an den Schnitten ist hier sehr schwer.

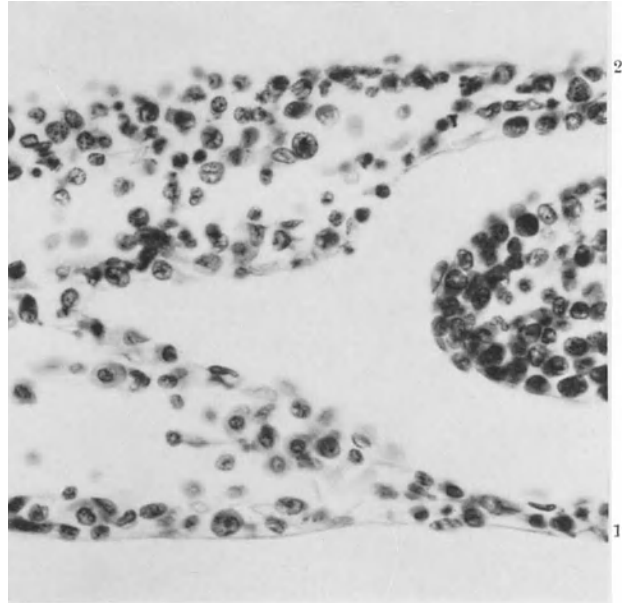
Abb. 109.



Sa 297

5  $\mu$

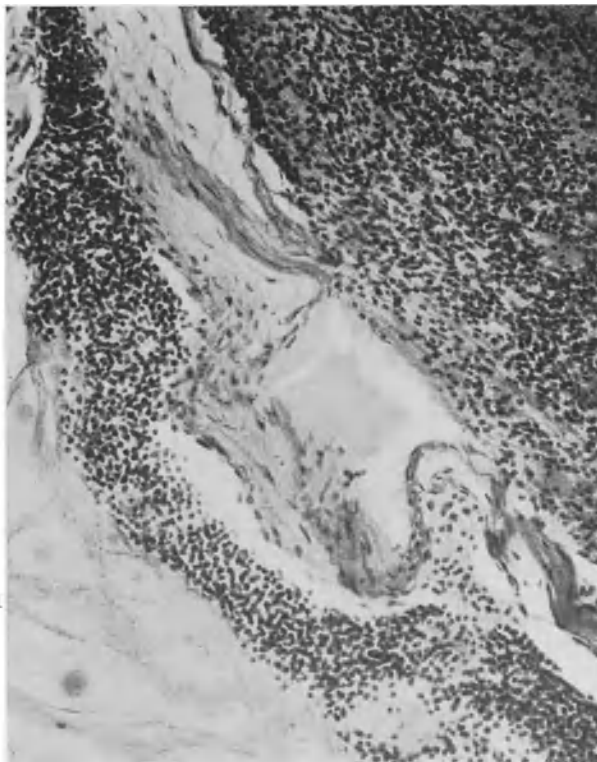
Abb. 110.



Sa 297

2  $\mu$

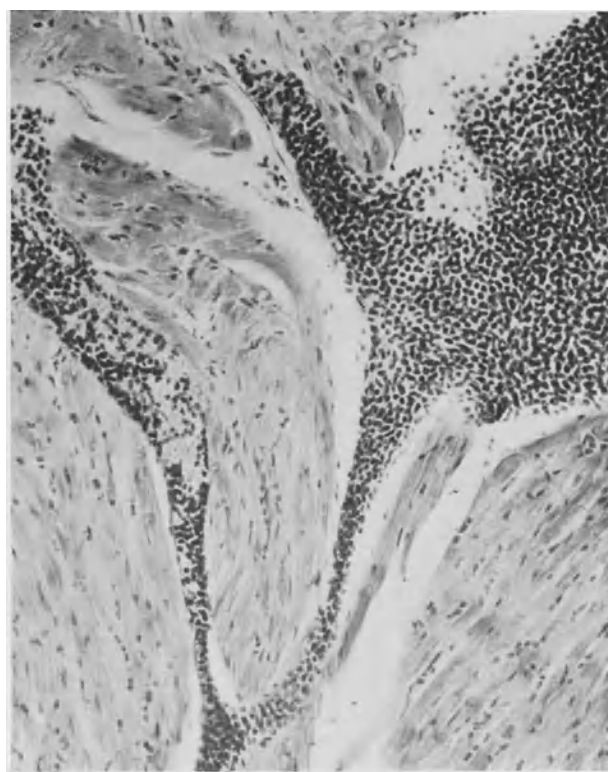
Abb. 111.



Sa 297

5  $\mu$

Abb. 112.



Sa 297

5  $\mu$

Heidenhain, Geschwülste II.

5

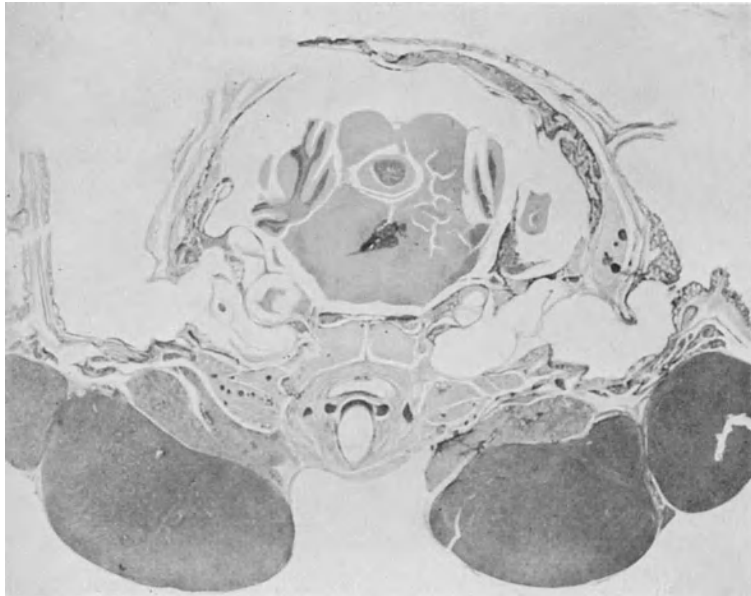
**Abb. 113** zeigt einen Halsquerschnitt in Höhe des Kehlkopfes. Ob die beiden großen, im Bilde schwarzen Körper zu beiden Seiten der Mittellinie sarkomatöse Lymphdrüsen sind, oder was wahrscheinlicher, Speicheldrüsen, ist nicht sicher zu entscheiden, da die ursprünglichen Strukturen völlig zerstört sind. Die Lage entspricht der der Speicheldrüsen. Bei der normalen Maus habe ich an dieser Stelle nie Lymphdrüsen gefunden.

**Abb. 114** stellt einen tieferen Querschnitt des Halses dar.

**Abb. 115** gibt einen Ausschnitt vom Rande eines der beiden großen Geschwulstknoten in vorigem Bilde, um auch hier das infiltrative Wachstum zu zeigen. Das kleine Ganglion bei (1) und der Rand des großen bei (2) sind arg bedrängt.

Zum Schluß geben wir in **Abb. 116** von **Sa 462** die Lage solcher sarkomatös erkrankten Lymphdrüse in der Pankreasgegend. Das Pankreas der Maus dehnt sich sehr weit in der Bauchhöhle aus. Der abgebildete Schnitt ist etwas tief gelegt, so daß die Verbindung zwischen Magen (links) und Darm (rechts) unterbrochen ist. Dafür sieht man die Lage der Pankreasläppchen sehr deutlich. Der vertikale, breite Riß in der fast kugelrunden Lymphdrüse ist Kunstprodukt; die feinen weißen Linien, welche das Bild der Drüse durchziehen, sind schmale Reste der Sinus. In Höhe von (1) ist das Pankreas sarkomatös erkrankt. Die wetzsteinförmigen Querschnitte sind solche von Leberlappen.

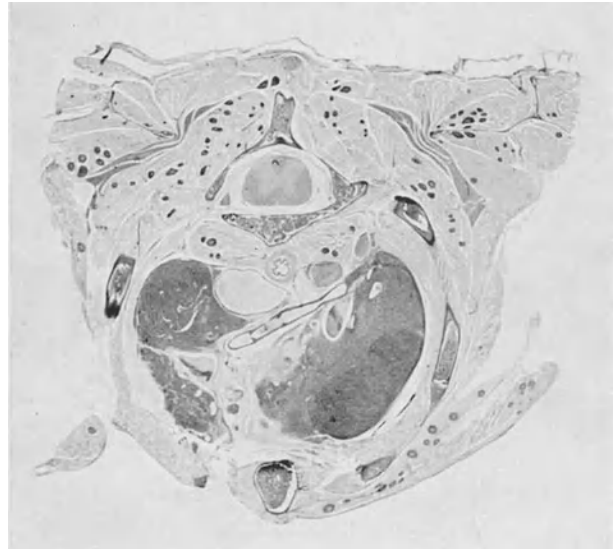
Abb. 113.



Sa 297

6/1

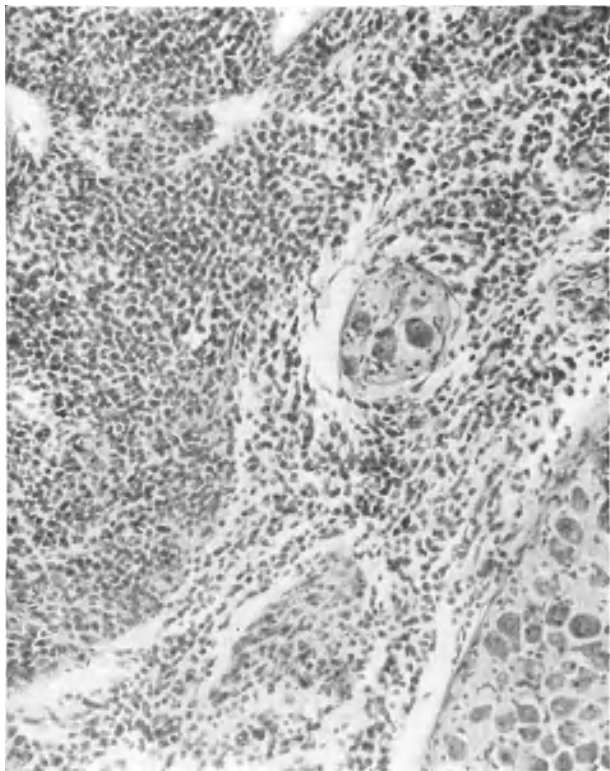
Abb. 114.



Sa 297

6/1

Abb. 115.



Sa 297

5  $\mu$

Abb. 116.



Sa 462

6/1

5\*

### C. Fibrosarkom einer mesenterialen Lymphdrüse.

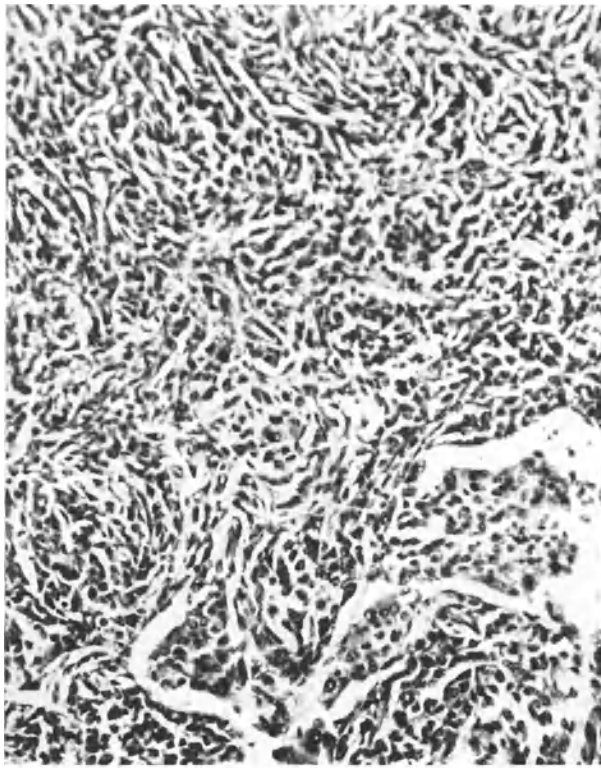
Die sehr seltene Erkrankung ist in unserem Material die einzige dieser Form.

*Maus Sa 365* wurde mit dem 10tägigen Autolysat eines Sarkoms des Ovarium intramuskulär geimpft, verendete 10 Monate später. *Sektionsbefund* war eine fast 2 cm lange, 5 mm breite mesenteriale Lymphdrüse, sonst makroskopisch nichts Abnormes. *Mikroskopisch*: Sarkom der Lymphdrüse, Nierenmetastasen — weiter nichts von Bedeutung.

Die Lymphdrüse zeigt fast durchweg das Bild, welches in **Abb. 117** wiedergegeben ist, ein Fibrosarkom mit schmalen Resten der Sinus. Hier und da sind die Sinus noch von normaler Breite und in ihnen schwimmen abgeschilferte Sinusendothelien in zusammenhängenden Massen — „Sinuskatarrh“. Wenn, wie es hier und da vorkommt, die Sinus von Endothelien vollkommen ausgestopft sind, so sieht man Bilder, wie sie **Abb. 118** aus derselben Lymphdrüse zeigt. Hier fällt zweierlei auf. Einmal enthalten die schmalen „Markstränge“ offenbar Zellen mesenchymaler Abstammung, sind zusammengesetzt aus solchen; zum zweiten ist unten im Bilde Sinuskatarrh recht deutlich, während in der oberen Bildhälfte auch in den „Sinus“ Massen von Zellen mit kurzen stäbchenförmigen Kernen enthalten sind. Soweit unsere Erfahrung an der Maus reicht, geht Sarkomerkrankung in der Lymphdrüse stets von den Marksträngen aus. Die Erfüllung der Sinus ist sekundäre Erscheinung.

**Abb. 119** zeigt eine der Metastasen in der Niere dieser Maus mit Einbruch der Geschwulstzellen in eine Vene. Daß die Nierenerkrankung primär, die der Lymphdrüse Metastase sei, ist wegen der verhältnismäßig geringfügigen Erkrankung der Niere nicht recht wahrscheinlich.

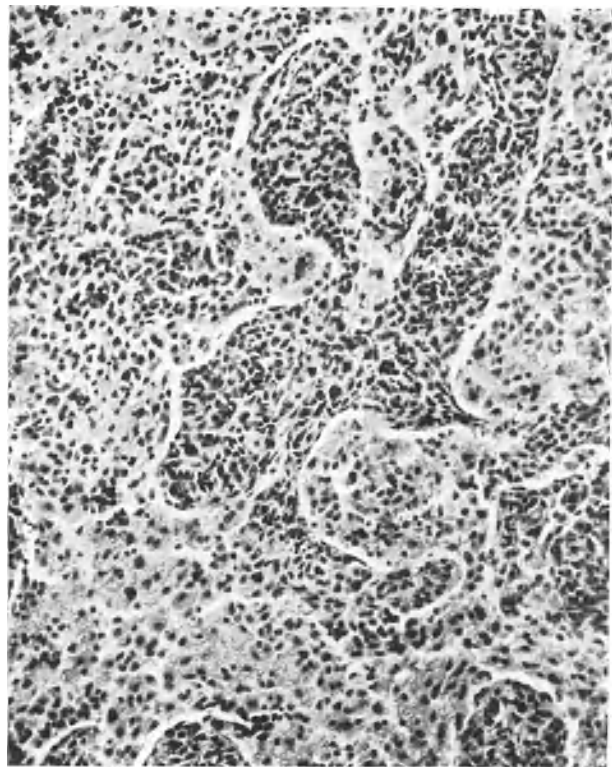
Abb. 117.



Sa 365

4  $\mu$

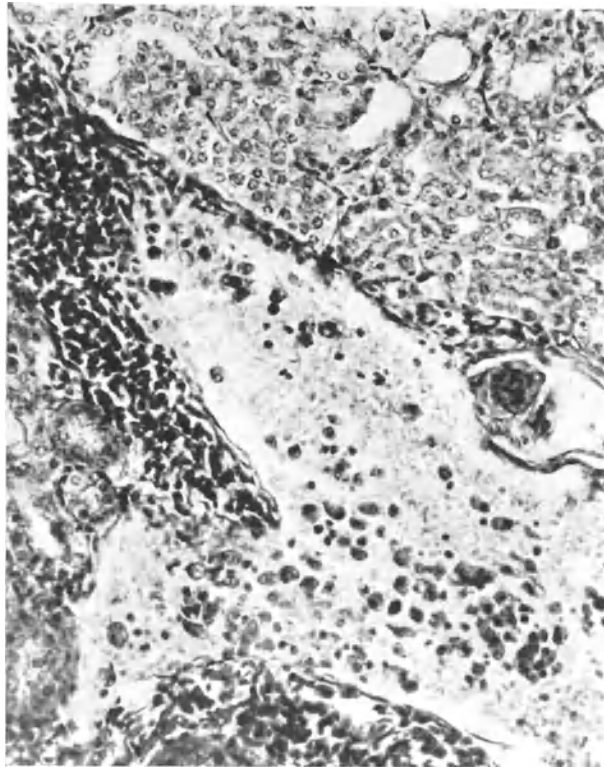
Abb. 118.



Sa 365

5  $\mu$

Abb. 119.



Sa 365

4  $\mu$



R. KORTEWEG<sup>1</sup> beschreibt eine durch 20 Generationen fortgezüchtete Mäusegeschwulst. Primärtumor war ein großer intrathorakaler Tumor. Fortzuchtung mit einer Emulsion des Tumors. 25% positive Ergebnisse, Impfung subcutan, auch intraperitoneal in Milz- und Nierengegend. *Tumor immer an der Impfstelle*, daher wohl als transplantiert aufzufassen. Befunde außer der Geschwulst am Orte der Einspritzung ausgedehnte, systematische Veränderungen zahlreicher innerer Organe (Leber, Milz, Knochenmark, Lymphdrüsen) und eine starke Zunahme der weißen Zellen im Blut. In der Leber perivaskuläre Infiltrate von Tumorzellen mit einer großen Anzahl von Mitosen.

KORTEWEG hat sehr eingehende Untersuchungen in Hinsicht auf Status leukaemicus vorgenommen. Tumorzellen im Blut fanden sich reichlich. Er kommt zu dem Schluß (475/76), daß, wenn er die Diagnose ausschließlich auf Grund des Sektionsbildes stellen wollte, er das eine Mal von Lymphosarkom, das andere Mal von Leukosarkomatose (STERNBERG) sprechen müßte. Aus der Literatur erhielt er stark den Eindruck, daß lymphatische Leukämie, aleukämische Lymphadenose, Leukosarkomatose und Lymphosarkom verschiedene Äußerungen eines und desselben Prozesses seien. In seinem Falle sei die Frage der Nomenklatur mehr opportunistischer als prinzipieller Art<sup>2</sup>

Das Ergebnis der Arbeit von SIMONDS<sup>3</sup> über Leukämie, Pseudoleukämie und ähnliche Befunde in der Zucht von SLYE geht auch nach der Richtung, daß die Unterscheidung schwierig sei.

In den ersten 15000 Sektionen von Mäusen der Zucht von SLYE wurden 316 mit Vergrößerungen von Lymphdrüsen gefunden. Die Mehrzahl der Erkrankungen betraf Leukämie und Pseudoleukämie.

5 Mäuse zeigten nach jeder Richtung das Bild von STERNBERGS Leukosarkom. Primärer Sitz in den mesenterialen Lymphdrüsen 2mal, in der Region des Thymus 1mal, unbestimmt bei 2 anderen. Die Zellen vom Typ der Lymphocyten. Durchbruch durch die Kapsel und weite Verbreiterung in den umgebenden Geweben sehr ausgesprochen. In allen Fällen deutliche Infiltration der Leber mit Zellen gleicher Art. Infiltration von Nieren und Lungen nur mäßig, ausgenommen die Lunge in dem Fall des Sitzes der primären Geschwulst in regione thymi. Die Zellinfiltration in Lunge, Leber und Nieren zeigte ebenfalls zerstörenden Charakter. Kernhaltige rote Blutkörperchen in allen Organen deutlich vermehrt, „aber nicht in so hohem Grade wie bei wahrer Leukämie“. Verf. faßt die Beobachtungen dahin zusammen, daß *diese 5 Fälle zwischen der Leukämie und den Lymphosarkomen stehen*, an gewissen Charakteristiken beider Teil hätten (S. 345/346).

Von *Lymphosarkomen* fand er 51 (S. 351). Verf. fügt aber schon im Eingang hinzu, daß bei 16 dieser die *Diagnose zweifelhaft* gewesen sei, erläutert dies (S. 354) weiter, allwo sich zeigt, daß es sich bei diesen 16 offenbar nicht um Lymphosarkome gehandelt hat. *Es verbleiben also 35*. Aus der Literatur hat er 24 Fälle von Lymphosarkom gesammelt (MURRAY, HAALAND, TYZZER).

Das charakteristische Lymphosarkom beginnt nach SIMONDS in *einer* Lymphdrüse oder wenigstens in *einer* Gruppe solcher. Die Zellen sind größer als die gewöhnlichen Lymphocyten, zeigen reichlich Mitosen. Bei einigen Mäusen in den Geschwülsten zahlreiche Phagocyten. Blutgefäße im Tumor spärlich. Infiltration der Kapsel und Durchbruch durch sie. Metastasen auf dem Blutwege nicht sicher nachzuweisen, ausgenommen in der Milz.

*Sitz der 51 Geschwülste*: im Thorax 32mal, im Abdomen 8mal, subcutan 9mal, *generalisierte Lymphosarkomatose nur 2mal*.

In den 32 Fällen intrathoracischen Sitzes war die Lunge jedesmal infiltriert, oft auch die Trachea, in einigen Fällen auch die Wand des Oesophagus und der V. cava; Leber infiltriert 11mal, Nieren 12mal.

Von Bedeutung im Gegensatz zu unseren Befunden ist, daß SIMONDS bei sehr genauer Schilderung Geschwülste, welche den ganzen Thorax ausfüllen, nicht erwähnt, also sicher keine solchen gesehen hat. Ferner hat er Eindringen der Geschwulstzellen in die Muskulatur der Brustwand nicht gesehen, denn er erwähnt solche nicht. Nur sagt er ausdrücklich, daß in dem einen Fall von MURRAY die Geschwulst in die Brustwand eingedrungen gewesen sei. Auch TYZZER<sup>4</sup> hat sicher bei den von ihm als Lymphoma bezeichneten Geschwülsten keine gesehen, welche die ganze Brusthöhle ausfüllen.

TYZZER sah im ganzen 10 „Lymphomata“. Sitz der Primärgeschwulst war 2mal die inguinale Lymphdrüse, der Thymus 4mal, das Mesenterium 1mal, der Ausgangspunkt nicht bestimmbar 3mal, da das Blastom weit in mesenterialen Lymphdrüsen und verschiedenen Organen verbreitet war. In den 4 Lymphomen, welche im Mediastinum entstanden waren, offenbar (apparently) in dem Thymus, war das Geschwulstgewebe längs den perivaskulären Lymphgefäßen der größeren Blutgefäße 3mal in die Lungen eingedrungen. Sekundäre Knoten im Perikard fanden sich in allen diesen Fällen; 2mal war das Myokard befallen. *Trotz der sehr eingehenden Beschreibung der Befunde erwähnt TYZZER nichts von einem Eindringen von Geschwulstzügen in die Wand der V. cava, des Oesophagus, die Brustwand*, noch berichtet er von Geschwulstmassen, welche den ganzen Brustkorb ausfüllen. Er fährt fort damit, daß in anderen Fällen Milz, Leber, Nieren, Pankreas, Ovarium und Mesenterium infiltriert waren, auch Metastasen in der Magenwand und im Knochenmark gefunden wurden.

<sup>1</sup> KORTEWEG, R.: Eine überimpfbare Leukosarkomatose bei der Maus. Z. Krebsforschg **29**, 5, 455.

<sup>2</sup> Zu demselben Schluß kommen CARL KREBS, HANS CHR. RASK-NIELSEN u. AAGE WAGNER: Hosp. tid. (dän.) **1930**, H. 5/6. Die Arbeit soll in den Acta radiol. (Stockh.) englisch erscheinen.

<sup>3</sup> SIMONDS, JAMES P.: Leukämia, Pseudoleukämia und related conditions of mice. J. Canc. Res. **9**, 329 (1925).

<sup>4</sup> TYZZER, E. E.: A series of spontaneous tumors in mice with observations on the influence of heredity on the frequency of their occurrence. J. med. Res. **21**, 479 (1909).

Die *Lymphome des Thymus* enthalten nach TYZZER auch epitheliale Strukturen. Er fand kleine Haufen abgeplatteter Zellen, die konzentrisch angeordnet waren, drüsenähnliche Strukturen, sogar Epithelien mit Cilienbesatz, Reste der Struktur des Ausgangsorganes. In den Metastasen wurden sie nicht gefunden.

M. HAALAND berichtete 1911 (Imp. Cancer Res. Fund IV, 9 ff.) über 21 Fälle von „Lymphomen“ (Lymphomata): einige sichere Lymphosarkome, in den anderen Fällen allgemeine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, unter diesen 2 sichere Leukämien. Im Brustkorb wurden 4 Geschwülste des Thymus, 3 der Lymphdrüsen, 1 fragliche gefunden. *Geschwülste von der Größe, wie ich sie abgebildet, Tumoren, welche den ganzen Brustkorb ausfüllen, ebenso Geschwülste, welche vom Perikard ausgingen, sind hier nicht beschrieben.* Abbildungen sind nicht gegeben, so daß keine klare Beurteilung möglich ist, was vorlag. Eine *Abbildung, welche J. A. MURRAY (Imp. Cancer Res. Fund III, p. 74) gab, zeigt völlig andere Struktur, wie unsere Befunde.* MURRAY hatte damals nur 4 Fälle von „Lymphomata“ gesehen.

## Knochengeschwülste.

### Unterkiefercysten.

Bei der Maus ist eine Kieferhöhle im Unterkiefer vorhanden, im Oberkiefer nicht.

Als *gutartige Nebenfunde*, die mikroskopisch mit einigen Stellen des später zu beschreibenden Carcinosarkomes des Unterkiefers übereinstimmen, sind 2 Fälle *bilateraler Kiefercysten* zu nennen.

Abb. 120.



A 402

6/1

**Abb. 120** zeigt einen solchen Befund. Die Cystenwand ist besetzt mit zartem, durchschnittlich nur zweischichtigem, protoplasmaarmem Epithel mit langgestreckten, stäbchenförmigen Kernen. Hier und da findet man vielschichtiges Epithel. Dieses aber ist im Gegensatz zu dem vorgenannten protoplasmaarmen, protoplasmareich und hat runde Kerne.

### Unterkieferkrebs.

In I, 86/87, **Abb. 116—118** sind Bilder von einem Kieferkrebs gegeben. Auch M. HAALAND hat (IV Report. Imp. Cancer Research Fund, p. 15) einen abgebildet. Im ganzen sahen wir 6 Geschwülste dieser Art. Alle gleichen sich in der groben Form und auch im mikroskopischen Bilde. Sie sind alle bis an die Haut oder bis fast an die Haut vorgedrungen, stehen oft in schmalerer oder breiterer,

offener Verbindung mit der Mundhöhle. Alle sind Plattenepithelkrebse. Daß sie vom Mundhöhlenepithel ausgegangen sind, ist mir nicht wahrscheinlich. Bei solchem Ausgangspunkt wäre das Tier wohl an Ernährungsstörungen zugrunde gegangen sein, ehe die Geschwulst sich so gewaltig entwickeln konnte. Die Größe der Geschwulst weist darauf hin, daß die Neubildung wahrscheinlich von dem Epithel der Kieferhöhle ausging und der Tod infolge Durchbruchs nach der Mundhöhle eintrat. Meist handelt es sich um knochenbildende Carcinome der Form, wie sie in I, 86, **Abb. 118** wiedergegeben ist.

Bei Maus **Sa 426** mit Plattenepithelkrebs des Unterkiefers wechseln Stellen ausgesprochener Verhornung mit großen Flecken ab, an denen sich zusammenhängende Symplasmen mit den absonderlichsten Größen- und Teilungsformen der Zellkerne finden, wie sie **Abb. 121** wiedergibt.

Diese Kiefergeschwülste führen alle fast keine Gefäße. So sterben die Blastomzellen reichlich ab und werden in Hohlräume, welche sich auf diese Weise bilden, abgestoßen.

**Abb. 122** zeigt von einem anderen dieser Krebse, daß die Abstoßung in Form von Hornlamellen, wie auch durch Abschilferung protoplasmareicher Zellen stattfinden kann.

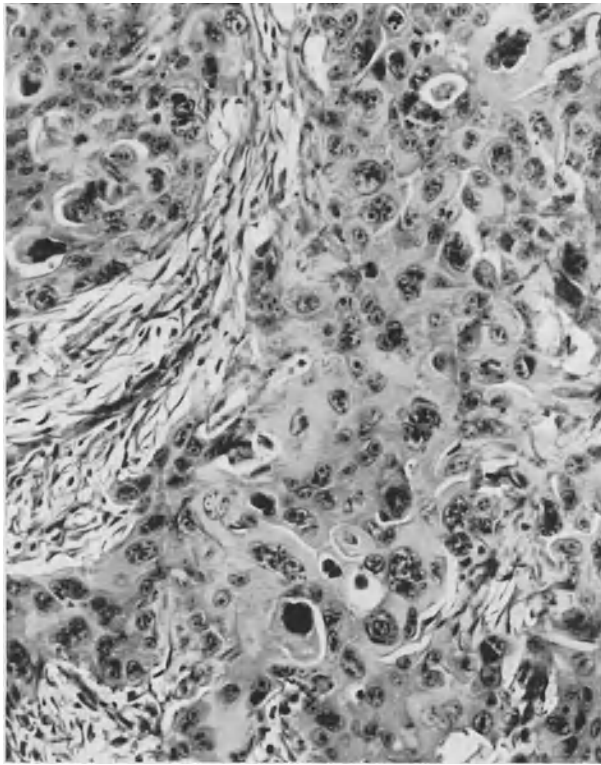
Bei dem nun folgenden, siebenten Kiefertumor handelt es sich um eine eigentliche Mischgeschwulst, *Osteosarkom mit beigemischten epithelialen Elementen* möchte ich sie bezeichnen.

Die Trägerin der Geschwulst, Maus **Sa 458**, wurde mit 10tägigem Autolysat des wiederholt erwähnten angeborenen, myelogenen Riesenzellensarkomes eines Säuglings geimpft, verendete nach 16 Monaten.

**Abb. 123** gibt die riesige Geschwulst wieder. Sie zeichnet sich durch große Hohlräume aus, welche von dünnen Knochenbalken durchzogen und mit abgeschilferten Zellen, wie mit Massen von kleinsten Rundzellen nicht feststellbarer Herkunft erfüllt sind. Die Wachstumszonen liegen an den Außenrändern des Tumors und an den Rändern der Knochenbalken. Daß die Geschwulst bis dicht an die Haut, auch nahe bis an die Mundhöhle vorgedrungen ist, ist ersichtlich.

**Abb. 124** zeigt links unten im Bilde schönstens den Übergang von Bindegewebe in atypischen, besser gesagt abnormen Knorpel rechts unten und weiter nach aufwärts den Übergang in annähernd normalen Knorpel, schließlich am oberen Rande des Bildes Osteoidgewebe.

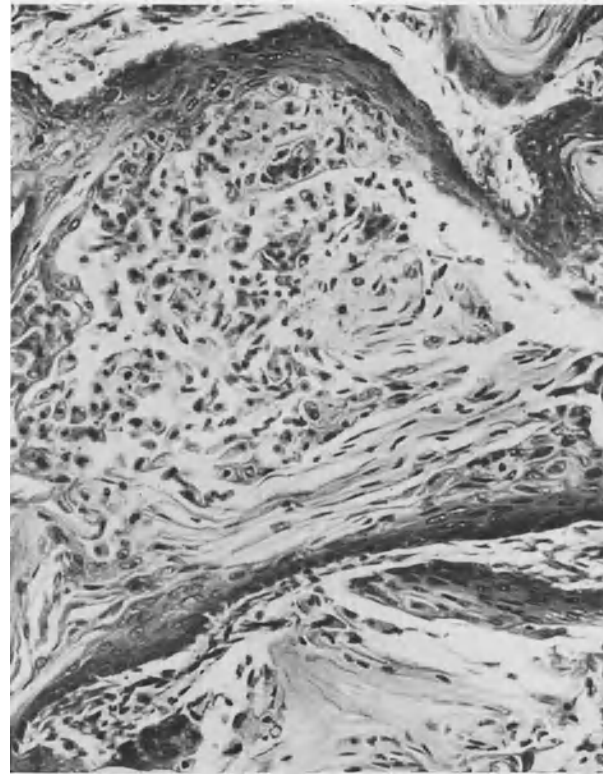
Abb. 121.



Sa 426

4  $\mu$

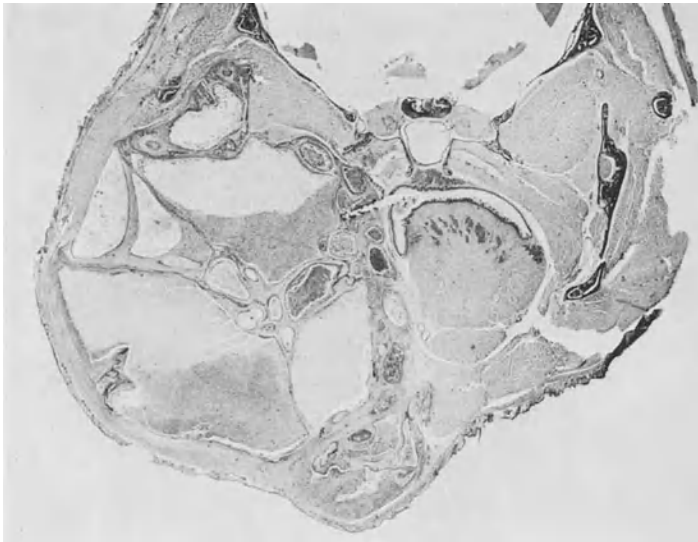
Abb. 122.



A 434

4  $\mu$

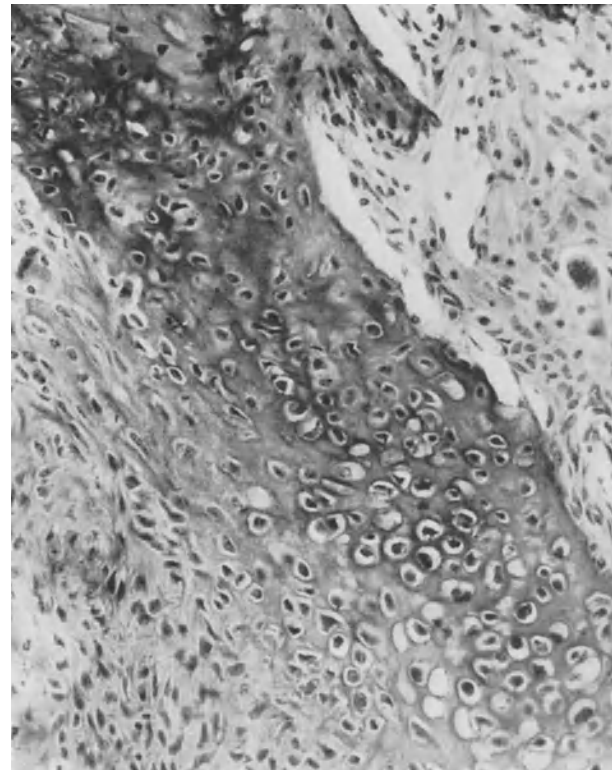
Abb. 123.



Sa 458

6/1

Abb. 124.



Sa 458

4  $\mu$

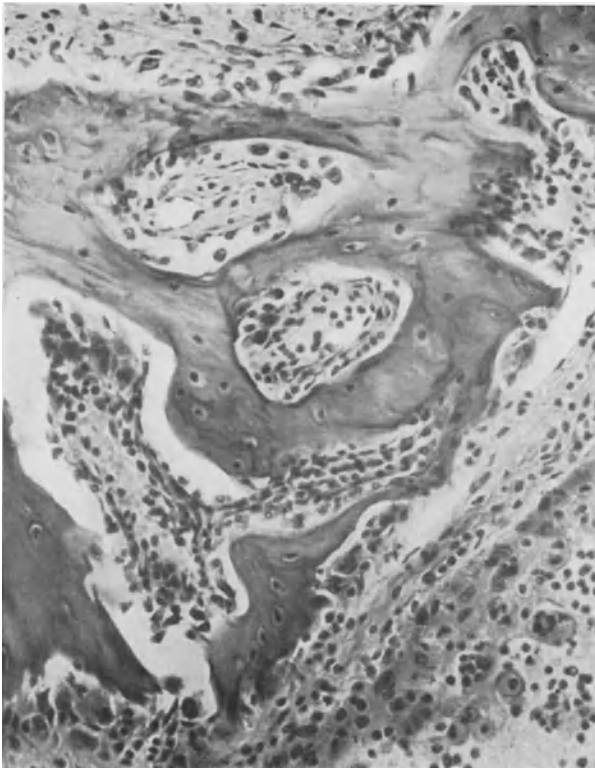
**Abb. 125**, ein buntscheckiges Bild: oben Bindegewebe, rechts unten in der Ecke ein vielschichtiger Epithelbesatz, welcher in einen Hohlraum abschilfert, der mit der Abbildung nur am Rande erfaßt werden konnte. In der Mitte Osteoid oder, wenn man will, echter Knochen mit Markraumbildung.

Vielleicht das Bemerkenswerteste an dieser Geschwulst ist Form und Vorgang der Knochenbildung, soweit man diesen aus den Bildern ablesen kann, vielleicht bemerkenswert selbst für den Pathologen von Fach, der solche Knochenneubildung in Geschwülsten naturgemäß viel gesehen hat.

**Abb. 126** stellt in gleicher Vergrößerung wie zuvor das Auftreten der ersten schmalen Knochenleistchen im Bindegewebe dar. Auffallend ist, daß es sich in der linken unteren Ecke des Bildes um faseriges Bindegewebe, in der entgegengesetzten um jugendliches mesenchymales Gewebe mit protoplasmareichen Zellen handelt. Von diesen letzteren geht die Knochenbildung aus. Hierfür ist recht beweisend **Abb. 127**: Das Bild ist recht wirr. Die in der Photographie dunkelschwarz herausgekommenen Zellen haben Kalksalze aufgenommen.

**Abb. 128**: Unten zur Abwechslung eine Struktur, die an Schleimgewebe erinnert, in der Mitte schmale Knochenbälkchen mit Markraum, oben die Grenze eines Hohlraumes mit geschichtetem Epithelbesatz, der nach dem Hohlraum hin abschilfert.

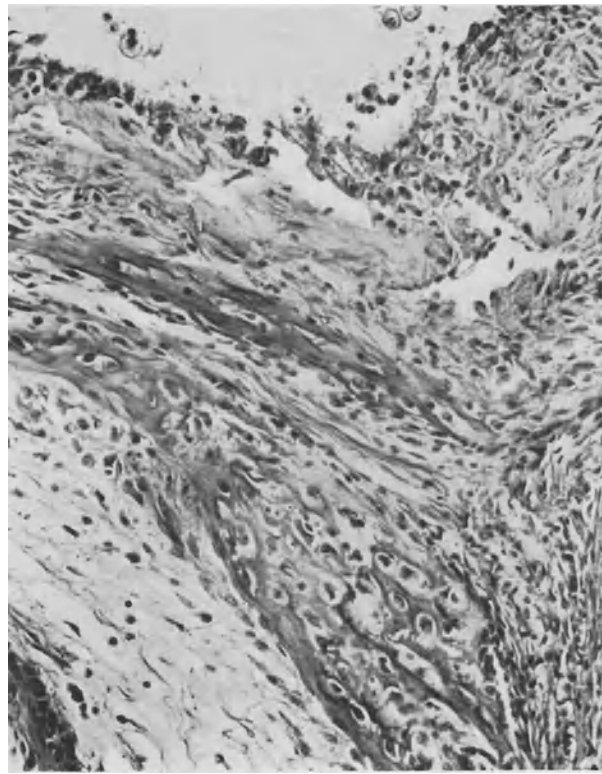
Abb. 125.



Sa 458

4

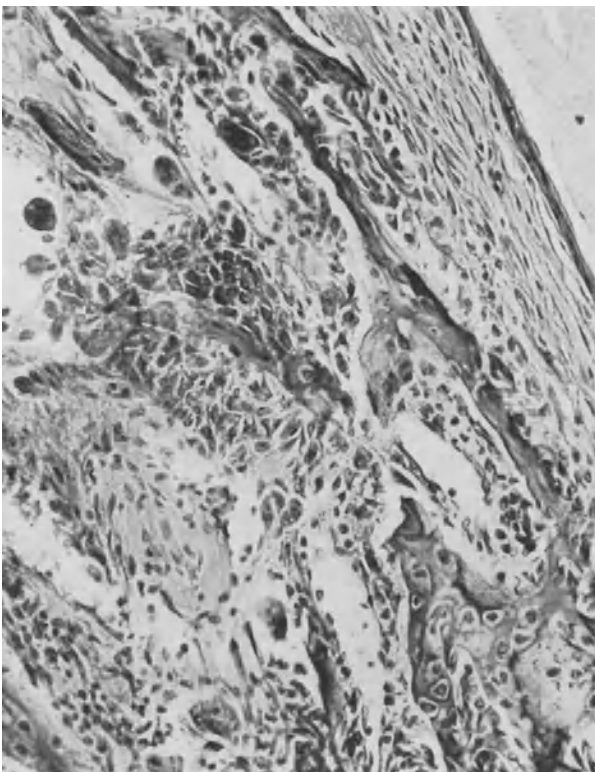
Abb. 126.



Sa 458

4  $\mu$

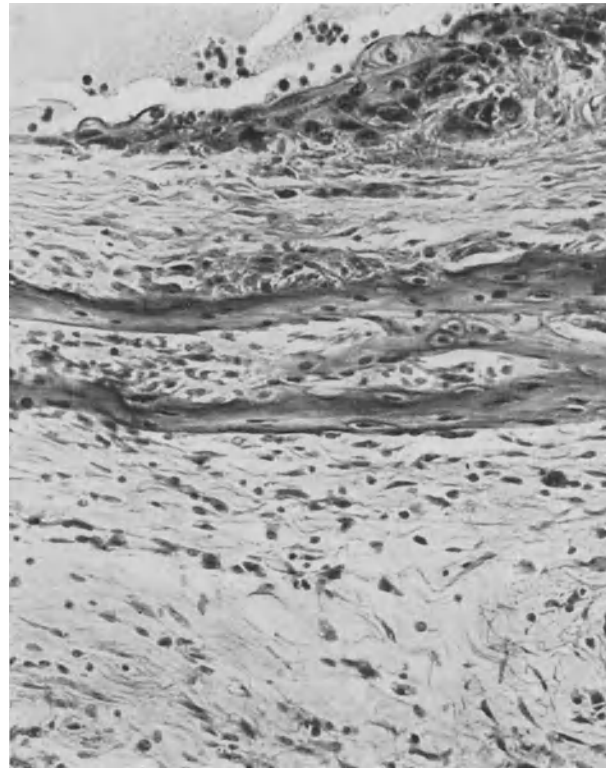
Abb. 127.



Sa 458

4  $\mu$

Abb. 128.



Sa 458

4  $\mu$

**Abb. 129**, eines der merkwürdigsten Bilder: unten Hohlraum erfüllt mit lymphocytenähnlichen Zellen unbekannter Herkunft, unbekannt, denn Gefäße sind im Tumor kaum zu finden und nicht zu finden in der Umgebung dieser Räume. Darüber ein breiteres bindegewebiges Band, in dessen Mitte vielgestaltige, protoplasmareiche Zellen „entstanden sind“. Am oberen Rande dieses Bandes Epithelbesatz, dann wieder ein freier Raum, erfüllt mit abgeschilferten Zellen. Letztere aber stammen von dem histologisch kaum bestimmbar Band, das oben quer durch das Bild zieht. Wie mir scheint, ist dieses Band mesenchymaler Abstammung. Nach langem Zögern habe ich mich auch entschlossen, der Zellbildung in dem breiten, unteren Bande mesenchymale Abstammung darum zuzuschreiben, weil man nirgends im Tumor infiltratives Wachstum von Zellen findet, welche von *sicher* präexistentem Epithel abstammen.

**Abb. 130** ist als einziges dieser Reihe in kleinerem Maßstab ( $7\mu = 150/1$ ) aufgenommen, um möglichst großes Gesichtsfeld ins Bild zu bekommen. Unten liegt sicheres Plattenepithel, oben wieder jenes merkwürdige zweideutige Epithel, welches vielleicht nicht vom präexistenten Epithel abstammt, sondern auf Neubildung protoplasmareicher Bindegewebszellen hinweist, die wegen mangelnder Ernährung absterben und aufquellend abgestoßen werden.

**Abb. 131** — wieder im alten Maßstab — scheint echtes Plattenepithel wiederzugeben. Und doch, was ist das für ein merkwürdiges Epithel, das die Grenze eines sicheren Kanales für ernährnde Flüssigkeit bildet!

**Abb. 132** gibt zum Schluß ein befriedigendes Bild von jenen kleinen und größeren Hohlräumen, welche mit Rundzellen erfüllt sind und voneinander geschieden durch Bindegewebszüge, welche schmalste Knochenbälkchen enthalten.

Die außerordentliche Schwierigkeit der histologischen Deutung vieler dieser Bilder liegt darin, daß vom Mesenchym und von präexistentem Epithel abstammende Formen sich hier *nicht mit Sicherheit* oder, schärfer ausgedrückt, *sicher nicht* unterscheiden lassen. Daß hier das Mesenchym auch große protoplasmareiche Zellen bildet, daß ferner solche gleicher Form nach Hohlräumen abgeschilfert werden, zeigen die Bilder. Wie zweifelhaft die Abstammung von sicher präexistentem Plattenepithels ist, zeigt **Abb. 131**. Will man in diesem Tumor alle geschichteten Zellagen als Epithel bezeichnen — meinetwegen. Der Abstammung nach handelt es sich meist um Abkömmlinge des Mesenchyms. *Das Charakteristicum der Abstammung von präexistentem Epithel, die Verhornung, welche sich in allen 6 unserer Kieferkrebse findet, fehlt hier vollständig.*

#### Chondrosarkom des Oberschenkels.

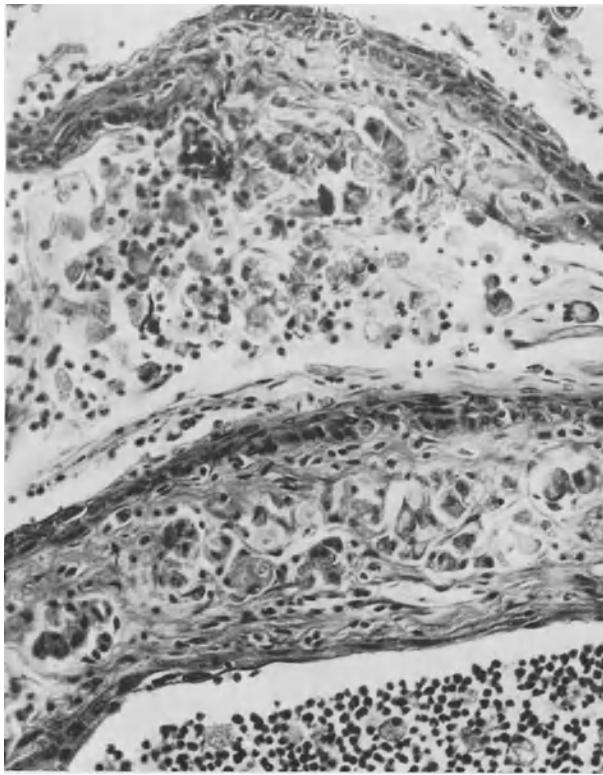
Bösartige Geschwülste bei Kaninchen sind selten. Herrn W. KOLLE danke ich die mündliche Mitteilung, daß er unter tausenden von Kaninchen nie eine gefunden hat. Herr TEUTSCHLAENDER teilte mir mit, daß er bis 1920 ein halbes Hundert bösartiger Geschwülste bei Kaninchen aus der Literatur zusammengestellt habe, meint, daß man solche häufiger finden würde, wenn die Tiere nicht so früh getötet würden.

Da wir mit der Verimpfung von Autolysaten menschlicher Geschwülste auf einige Kaninchen keinen Erfolg hatten, entstand die Frage, ob die Virulenz des krebserzeugenden Agens sich durch Tierpassage steigern lasse. Demnach wurde 10tägiges Autolysat eines Perithelioms der Leisten- gegend (gefolgt der Verimpfung des Autolysates eines Hautkrebses auf Mäuse) auf 10 Kaninchen verimpft, und zwar 5 intraperitoneal, 5 intramuskulär. 6 Kaninchen leben noch; 3 sind verendet ohne Geschwulst. Kanin 58 bekam im Laufe von  $21\frac{1}{2}$  Monaten walnußgroße Knoten im Unterhautzellgewebe des Halses und angrenzenden Rückenteiles, wurde getötet. *Sektion zeigte ein großes Lymphosarkom des Coecums*; das angrenzende Mesenterium enthielt große Lymphdrüsen; das Becken war vollständig mit Metastasen ausgemauert, Innenfläche des Darms geschwürig verändert. *Mikroskopisch* das gewöhnliche Bild eines rundzelligen Lymphosarkoms, so daß es wohl unnötig ist, hiervon Bilder zu geben.

Mit den Halsmetastasen wurden 70 Mäuse geimpft. Ein Ergebnis dieser Fortimpfung war *Sarkom CKCSa 172*, ein grober Knoten in der Gegend des Kniegelenkes. Bei Fixierung und Härtung bog sich das Präparat leider, so daß



Abb. 129.



Sa 458

4  $\mu$

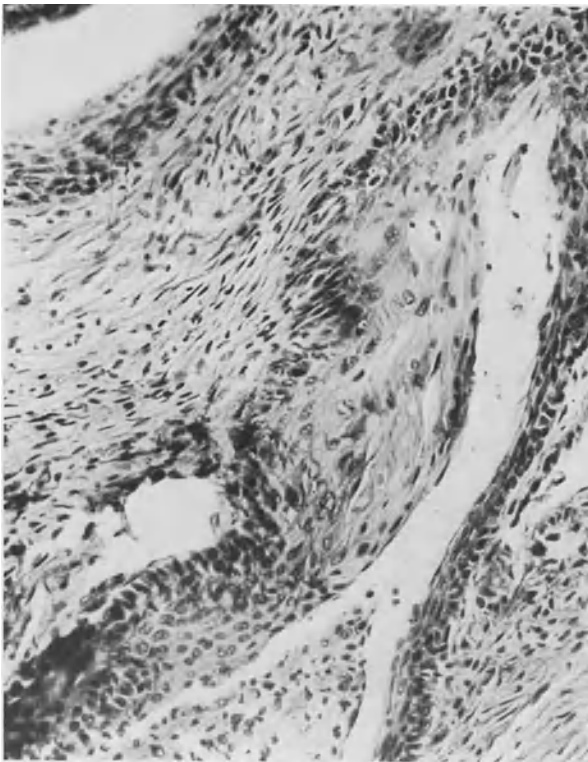
Abb. 130.



Sa 458

7  $\mu$

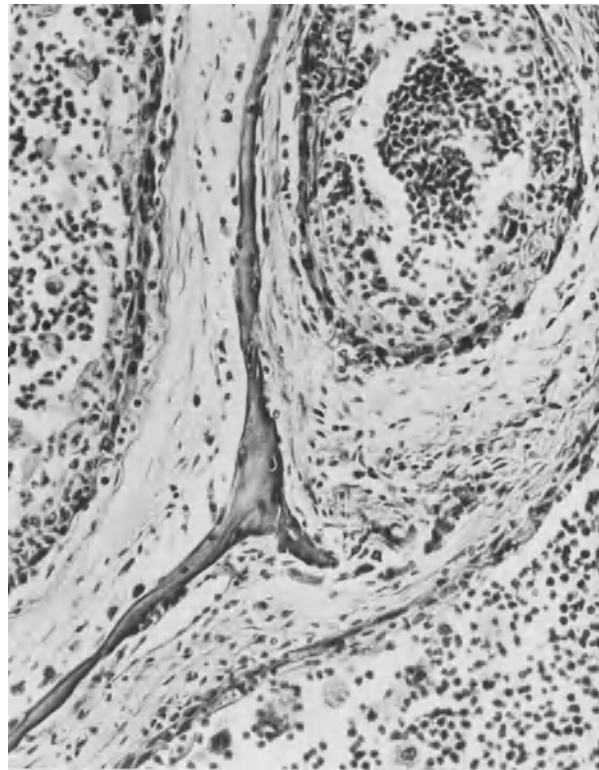
Abb. 131.



Sa 458

4  $\mu$

Abb. 132.



Sa 458

4  $\mu$

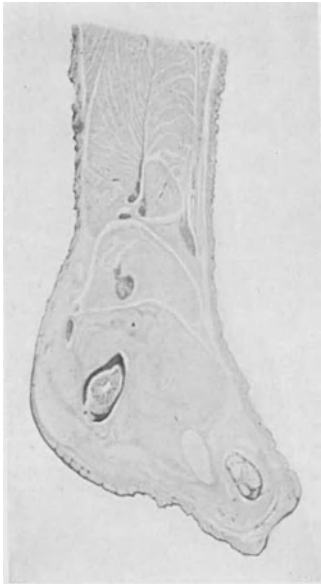
**Abb. 133** nur einen Tangentialschnitt des Kniegelenkes zeigt. Das Femur ist gerade tangential getroffen, die kugelige Geschwulst ist erkenntlich.

Bei **Abb. 134** kann man sehr zweifelhaft sein, ob es sich um eine Gewebsinfiltration durch das fortschreitende Chondrosarkom oder um fortschreitende Umwandlung des ortsständigen Gewebes in Chondrom handelt. Mir ist letzteres wahrscheinlicher. Besondere Aufmerksamkeit verdient hier die Grundsubstanz des „werdenden Chondroms“.

**Abb. 135**: Muskelreste links unten. Im Fettgewebe ist die Verdichtung der Grundsubstanz etwas weiter vorgeschritten.

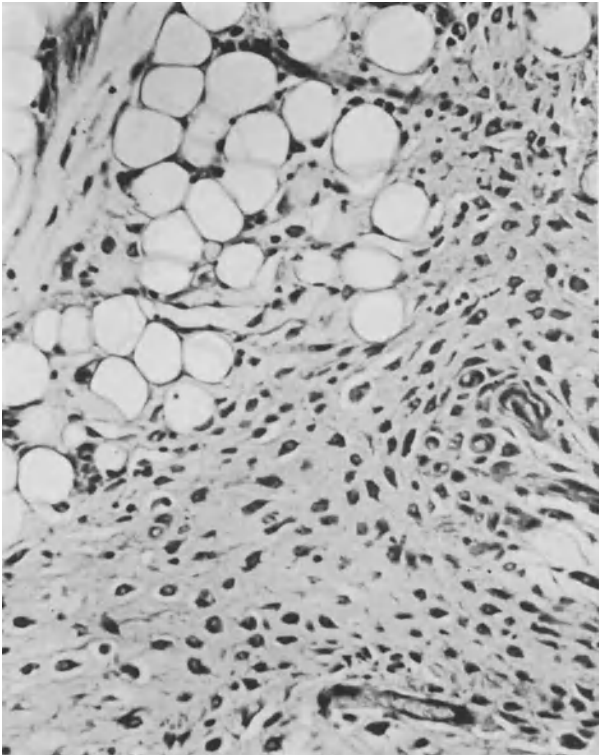
In **Abb. 136**, die ebenfalls von der Grenze des Chondroms stammt, liegt links Faserknorpel mit teilweise noch ziemlich dünner Grundsubstanz, rechts unten im „werdenden Knorpel“ herrscht vollständige Zellatypie; am oberen Rande dichter Knorpel mit atypischen Zellformen.

Abb. 133.



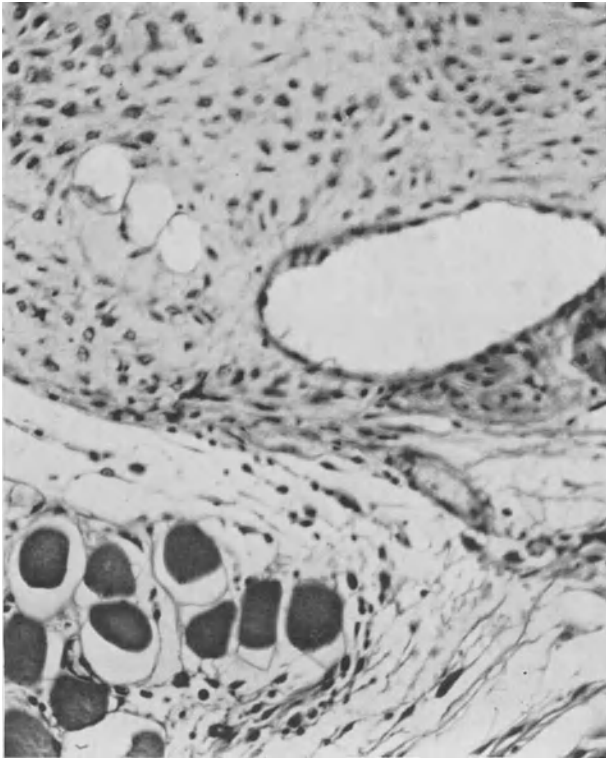
CKCSa 172 6/1

Abb. 134.



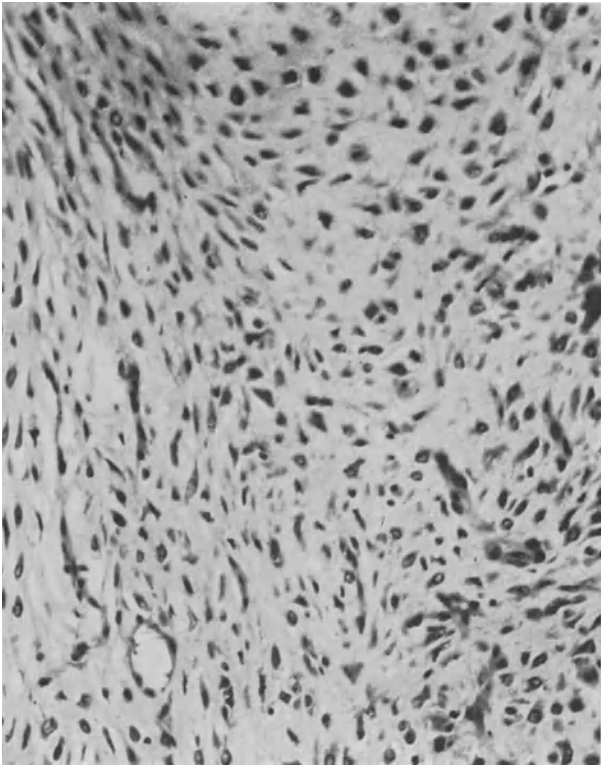
CKCSa 172 4 μ

Abb. 135.



CKCSa 172 4 μ

Abb. 136.



CKCSa 172 4 μ

In **Abb. 137** links wieder Bindegewebe mit verdichteter Grundsubstanz, in welcher hier und da noch Faserreste erkenntlich sind, in der Mitte unregelmäßige Kalkeinlagerungen, rechts wieder „leere Räume“, die von Faserresten durchzogen sind.

**Abb. 138** gibt den voll entwickelten Knorpel wieder. Man ist versucht zu sagen, daß ihm seine Abstammung anzusehen ist.

#### Plattenepithelkrebs des Thymus.

Das Carcinoma mammae **Sa 172**, welches der Verimpfung des menschlichen Osteochondrosarkomes entstammt, wurde fortgeimpft. Der Fortimpfung entstammt **C 486**, eine ovale Geschwulst von 8:4 mm, die das Mediastinum der Maus in Höhe der Spina scapulae ganz ausfüllte. Neben ihr liegen — **Abb. 139**<sup>1</sup> — Speiseröhre, Luftröhre und Aorta, alle drei aus der normalen Lage verdrängt. Der Plattenepithelkrebs, um welchen es sich hier handelt, wiedergegeben durch **Abb. 140**, ist im Inneren fast ganz durch abgestoßene Hornmassen ausgefüllt. Der Lage nach kann es sich nur um einen Krebs des Thymus handeln. Wir haben nur diese eine Thymusgeschwulst gesehen.

---

<sup>1</sup> Muskulatur schwer durch Sarkosporidien erkrankt.

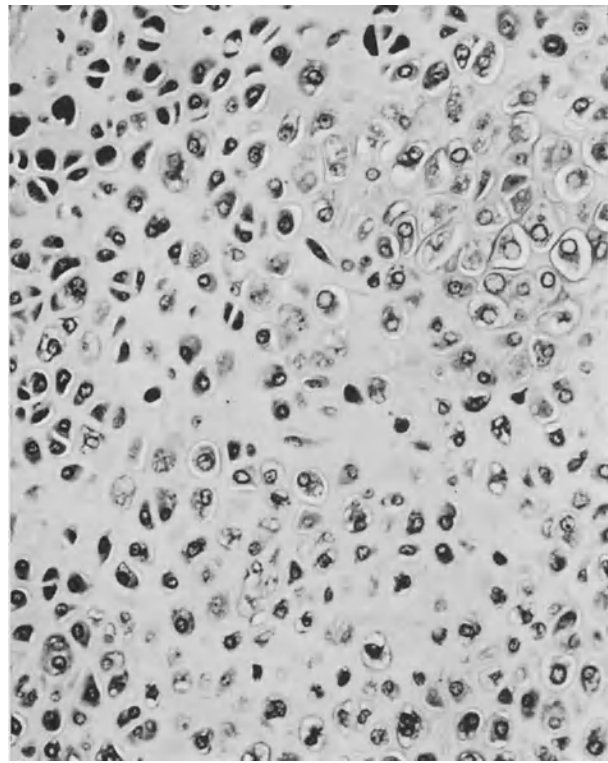
Abb. 137.



CKCSa172

4  $\mu$

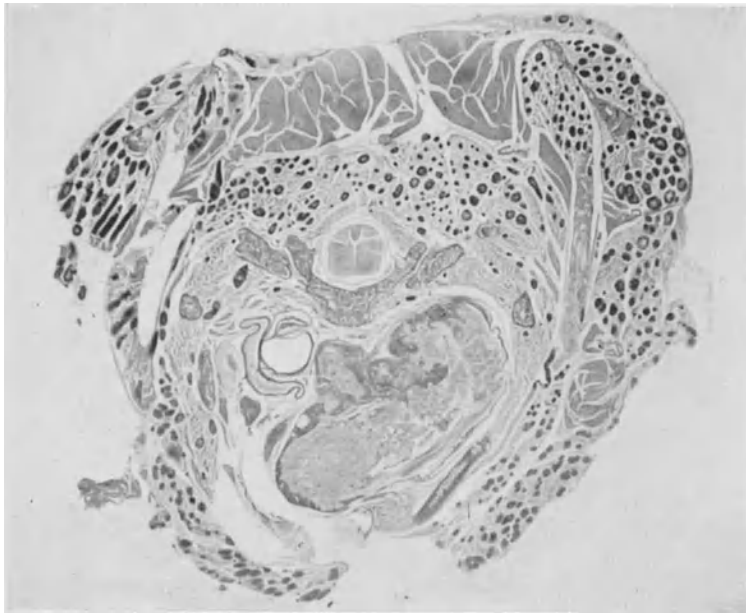
Abb. 138.



CKCSa 172

4  $\mu$

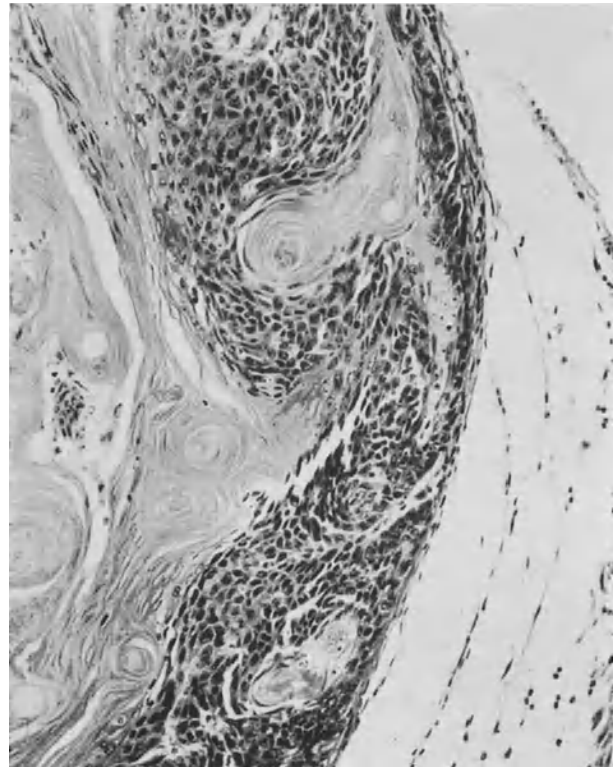
Abb. 139.



C 486

6/1

Abb. 140.



C 486

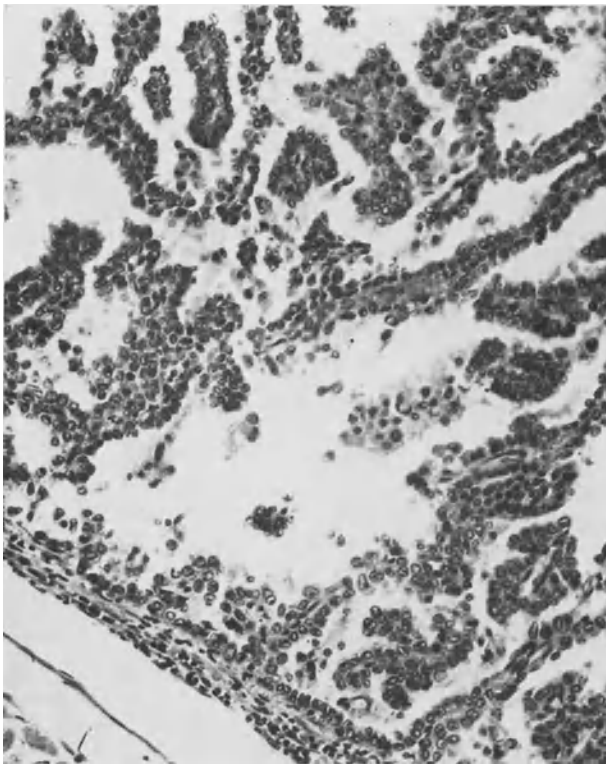
6

4  $\mu$

**Lunge.**

Carcinom der Lunge ist vielbekannt, auch in I, 78—82 beschrieben, so daß ich hier nur noch mit **Abb. 141** als Gegensatz zu den verhornenden das Bild eines papillären typischer Form gebe, und zwar weniger des Krebses selber, als wegen der eigenartigen Struktur des angrenzenden Restes durch die Geschwulst zusammengedrückten Lungengewebes — **Abb. 142** —, dessen Bestimmung als Lungengewebe einige Schwierigkeiten gemacht hat. *Adenome der Lunge*, wie HAALAND eines abbildet (Sc. Rep. Imp. Cancer Res. Fund 4, 45) *haben wir nie gesehen*.

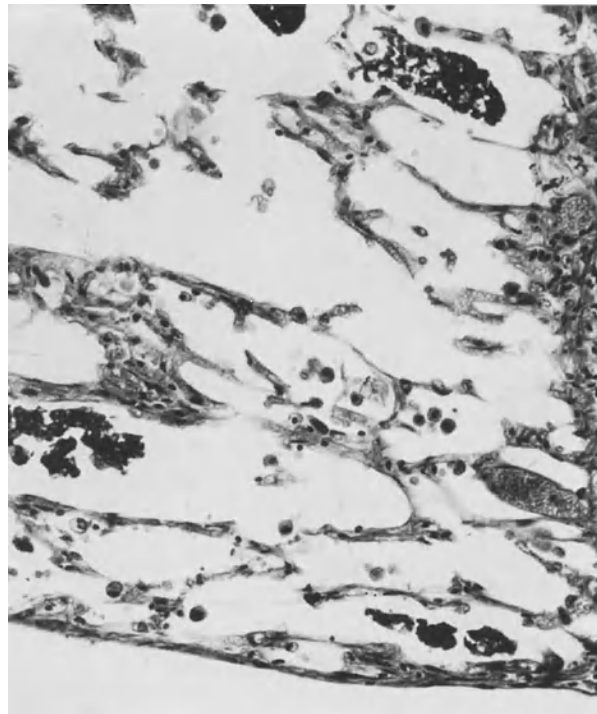
Abb. 141.



RSa 512

5  $\mu$

Abb. 142.



RSa 512

5  $\mu$



### Brustdrüse.

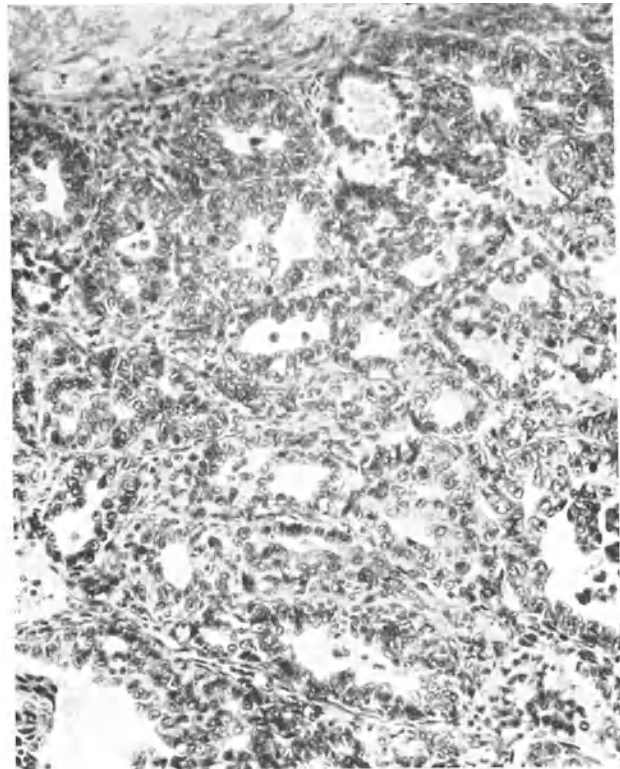
Es dürfte genügen, wenn an dieser Stelle nur noch einige bisher noch nicht dargestellte Bilder des Brustkrebses an der Maus **Sa 417** gezeigt werden. Das Tier wurde intramuskulär mit dem Gefrier-autolysat des Osteochondrosarkoms geimpft, verendete fast 23 Monate später. Bei der Sektion fand sich kein auffälliger Befund außer in beiden Achselhöhlen je ein kleines Knötchen, anscheinend kleine Lymphdrüsen. Beide erwiesen sich als Carcinome des Achsellappens der Mammae.

**Abb. 143** ist das schwach vergrößerte Bild des einen. Der kleine Knoten mißt am Präparat 3:5 mm. An seinem äußeren Rande ist er von Acinis der Mamma umgeben, in denen das Epithel zu wuchern beginnt, zum Teil den recht groß gewordenen Acinus schon vollständig ausfüllt. Hier und da am Rande liegen mit einschichtigem Epithel besetzte Ausführungsgänge.

Auf weite Strecken hin ist das Bindegewebe in der unmittelbaren Umgebung des Knoten hyalin verändert, rot gefärbt, zeigt nur noch vereinzelt Kerne.

Das Bild des Adenocarcinomes, wie in **Abb. 144** dieses Brustkrebses, findet man nur selten und nur am Rande des Knotens. Er ist vielmehr fast durchweg von wuchernden Epithelmassen gebildet, wie sie **Abb. 145** und **146** zeigen. In **Abb. 145** ist wieder der charakteristische optisch leere Raum, in welchen die Epithelmassen hineinwachsen, zu sehen. Auch **Abb. 146** zeigt diesen.

Abb. 144.



Sa 417

5  $\mu$

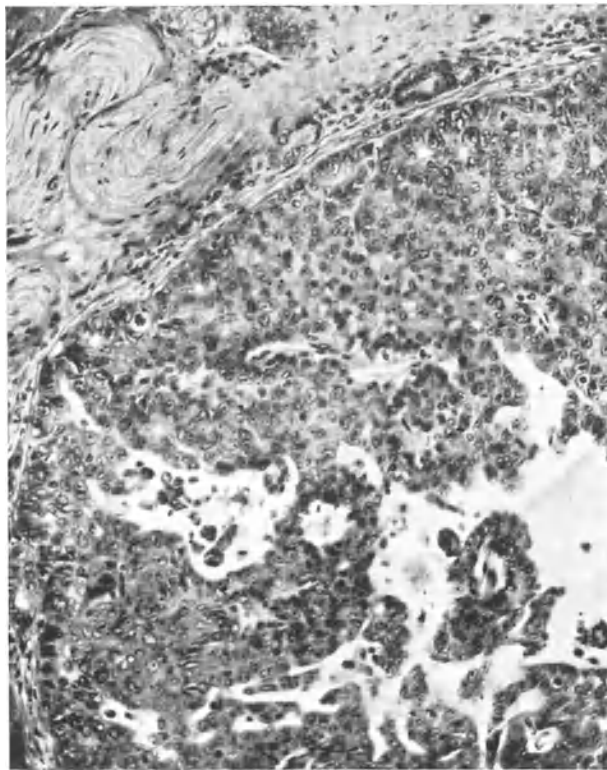
Abb. 143.



Sa 417

6/1

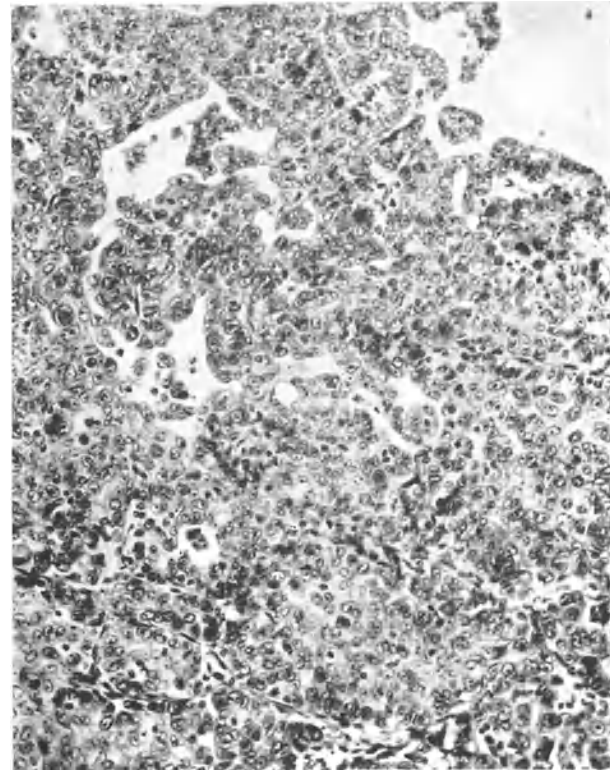
Abb. 145.



Sa 417

5  $\mu$

Abb. 146.



Sa 417

5  $\mu$

### Magen.

1922 berichtete WELLS<sup>1</sup> auf einer Versammlung der American Association for Cancer Research, daß sie in der Zucht von SLYE unter 9 oder 10 mitgeteilten oder nicht mitgeteilten Fällen von Magenkrebs nur ein einziges Mal einen Krebs des Drüsenteiles des Magens gesehen hätten, sonst nur Plattenepithelkrebs der Kardia. Auch ROSENSTERN bemerkte in der Diskussion, weder er noch FIBIGER hätten je einen Krebs des Drüsenteiles gefunden. Hierzu in scharfem Gegensatz steht, daß wir bei den geimpften Mäusen 5mal Magenkrebs fanden, jedesmal Drüsenkrebs, der von dem Pylorusteil des Magens ausging.

Einer dieser Magenkrebsse ist S. 8 bei Besprechung der Frühformen des Krebses beschrieben, der zweite S. 36 bei Darstellung der Befunde bei Maus Sa 509, welche 6 verschiedene Geschwülste trug. Die letzten 3 folgen hier.

Maus Sa 449 wurde mit dem 10tägigen Autolysat eines Weichteilsarkomes des Oberschenkels intraperitoneal geimpft, verendete 20 $\frac{1}{2}$  Monate später.

Abb. 147 gibt einen Schnitt durch Magen und Anfangsteil des Duodenums.

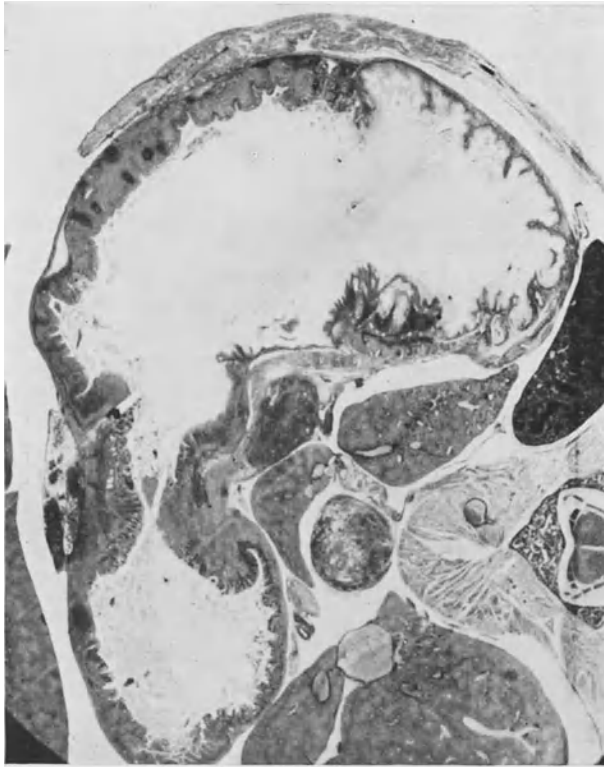
Abb. 148 zeigt jene polypösen Wucherungen der Magenschleimhaut, welche stets den Verdacht hervorrufen, daß sich in der Nähe ein Carcinom befinde. Sehr weite Drüsenquerschnitte tragen hier zu diesem Verdacht bei.

Abb. 149 zeigt das Carcinom im Fett in Nähe des Pankreas, Abb. 150 im Pankreas.

---

<sup>1</sup> J. Canc. Res. 7.

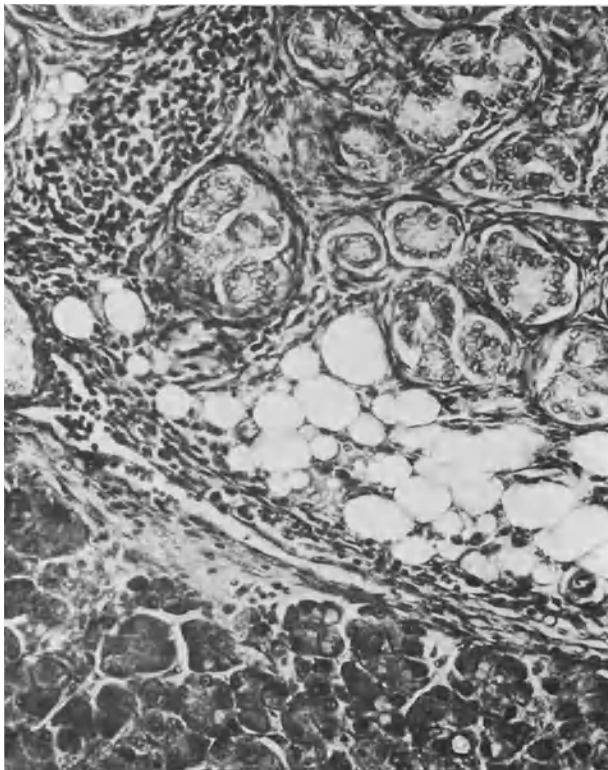
Abb. 147.



Sa 449

Abb. 149.

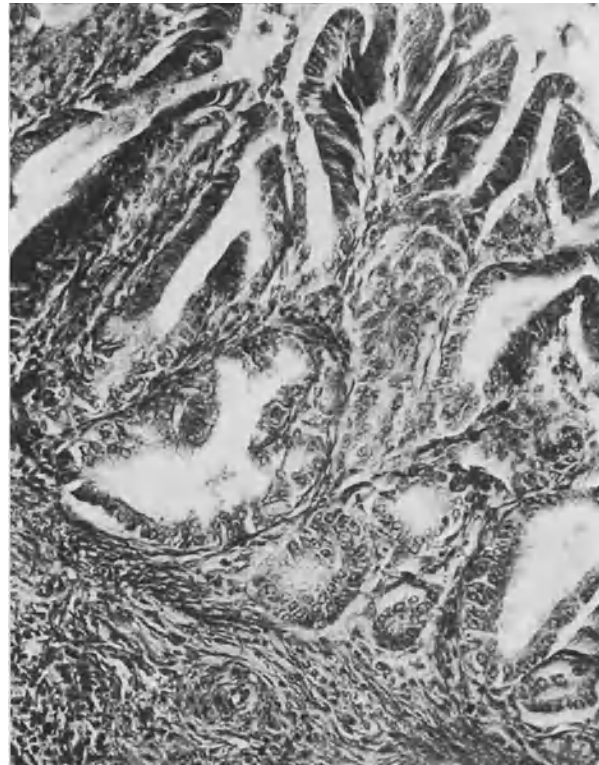
7 $\frac{1}{2}$ /1



Sa 449

4  $\mu$

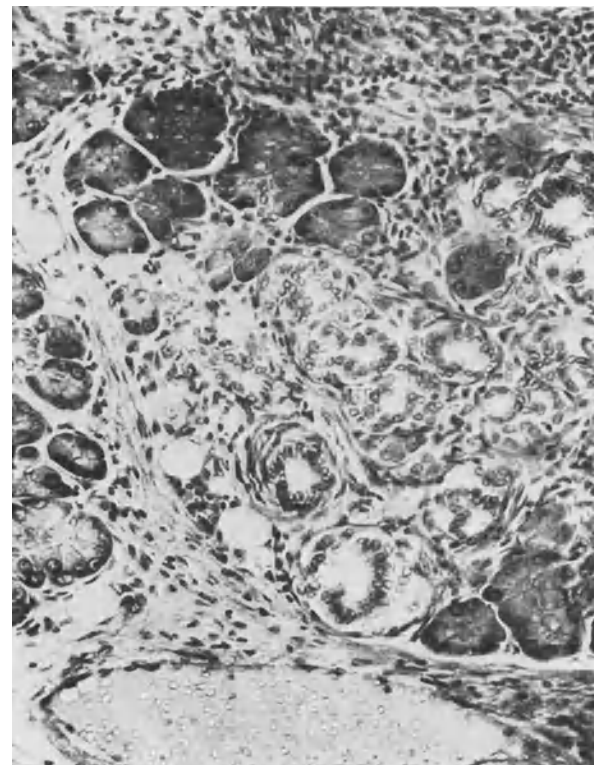
Abb. 148.



Sa 449

Abb. 150.

4  $\mu$



Sa 449

4  $\mu$

Daß der Magenkrebs der Mäuse nach Art des Magenkrebses des Menschen in der Magenwand fortkriecht, beweist **Abb. 151** derselben Geschwulst. Hier sitzt er unter der Schleimhaut des Vormagens, reicht bis dicht an das Plattenepithel heran.

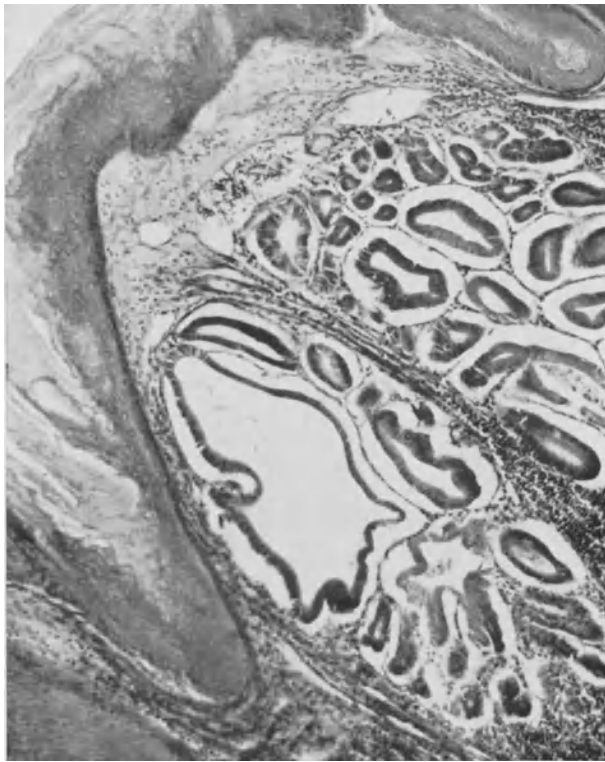
Maus C Hy 141 wurde mit 10% Frischbreiaufschwemmung eines durch Impfung entstandenen *Carcinoms der Nebenniere geimpft*, also Fortimpfung, verendete nach 13 Monaten. Auf das Nebennierencarcinom und die anderen Fortimpfungsergebnisse dieses Falles wird später eingegangen.

**Abb. 152** zeigt die Oberfläche des zerfallenden Carcinoms, **Abb. 153** das Carcinom in der Nähe des Pankreas. Die Bindegewebsschicht, welche den Krebs vom Pankreas trennt, ist recht schmal, mißt im Bilde 25–30 mm, in natura also dem Maßstabe des Bildes nach 125–150  $\mu$ .

**Abb. 154** zeigt den Krebs wieder in der Submucosa des Vormagens. Recht interessant ist die verschiedene Formbildung hier und im vorigen Falle.

*Der letzte dieser drei Magenkrebs* (von **RSa 513**) *entstammt der intramuskulären Verimpfung des 10tägigen Autolysates eines Nierensarkoms vom Rinde*. Tier verendet nach 13 Monaten.

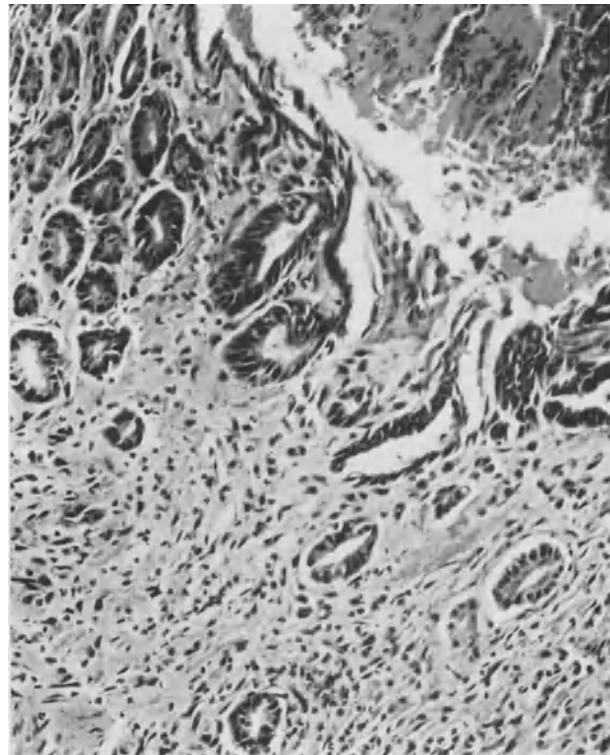
Abb. 151.



Sa 449

10  $\mu$

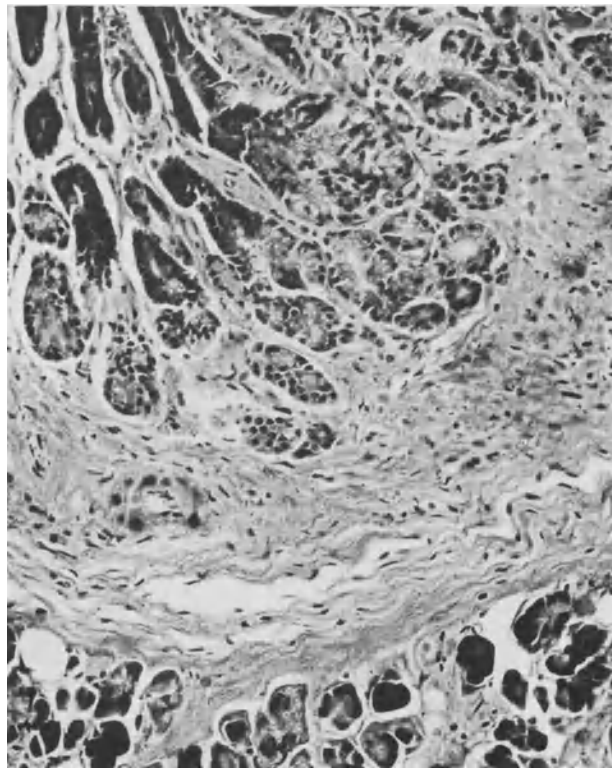
Abb. 152.



Hy C 141

5  $\mu$

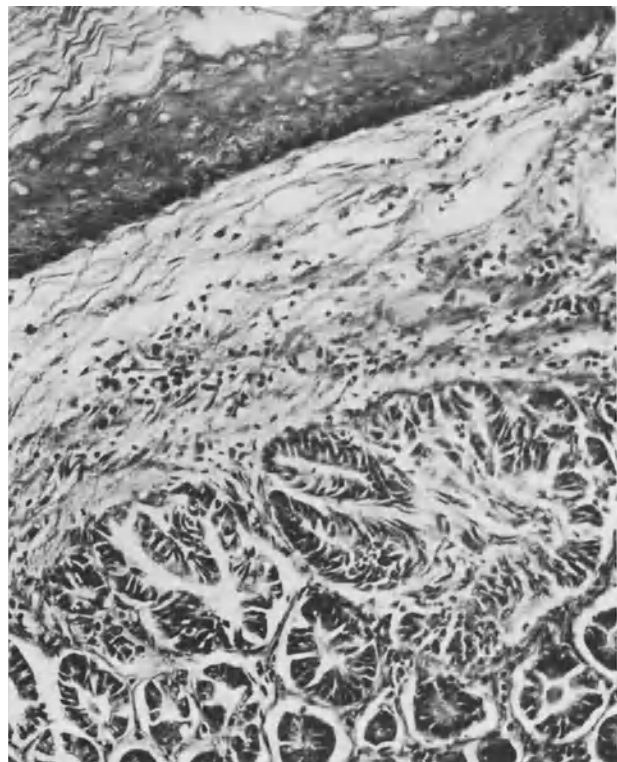
Abb. 153.



CHy 141

5  $\mu$

Abb. 154.



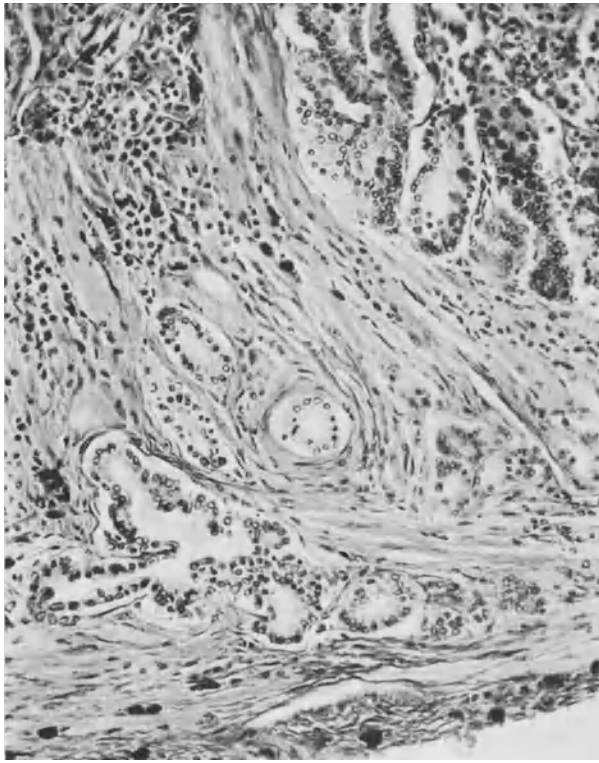
CHy 141

5  $\mu$

**Abb. 155** und **156** zeigen das Pyloruscarcinom dicht an der peritonealen Oberfläche des Magens. **Abb. 157** ist das Bild vollkommener Atypie der Wucherung. In der linken oberen Ecke des Bildes 3 Pankreasacini. Auf die verschiedene Formgestaltung in den Bildern ist nochmals hinzuweisen. Es wiederholt sich bei der Maus alles, was wir beim Magenkrebs des Menschen sehen.



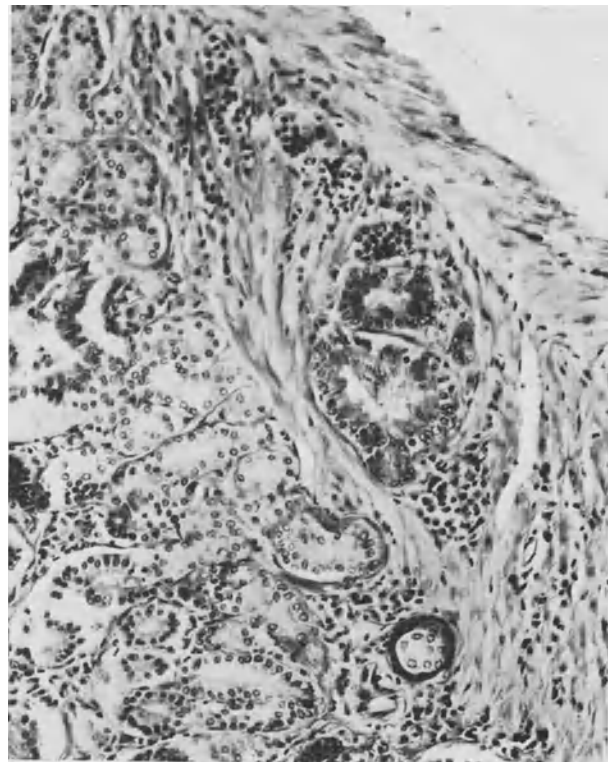
Abb. 155.



RSa 513

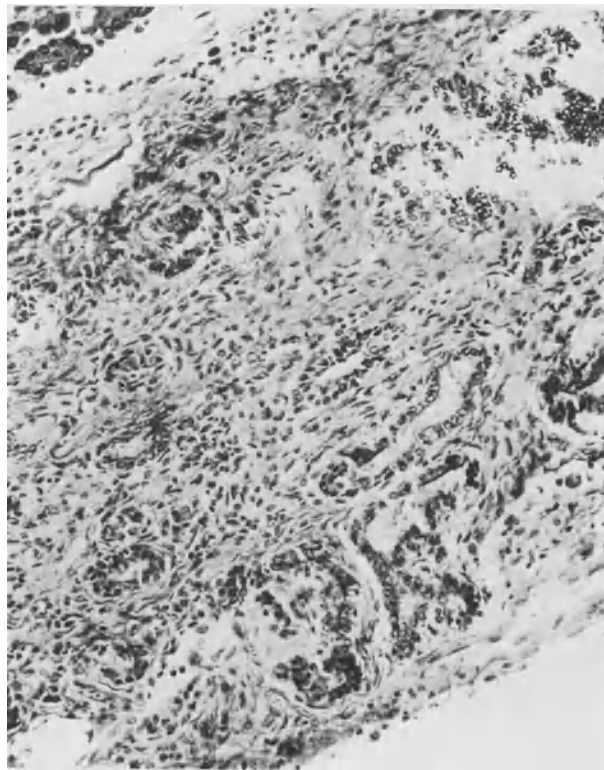
5  $\mu$  RSa 513

Abb. 156.



5  $\mu$

Abb. 157.



RSa 513

5  $\mu$

### Dickdarm.

In allen 4 Fällen handelt es sich um Carcinome. Sarkome des Dickdarmes haben wir bei der Maus nicht gesehen. (Über ein Sarkom beim Kaninchen vgl. S. 146.) Zwei der Carcinome sind S. 34 und 42/44 beschrieben. Hier folgen die beiden letzten.

Die Geschwulst **Sa 337** stammt von einer Maus, die mit 10% Frischbrei eines Sarkomes intramuskulär geimpft wurde und nach 15 Monaten verendete. Wir fanden ein Carcinoma coli transversi und im Duodenalbogen neben einer stark entzündeten Lymphdrüse vereinzelte *Metastasen* im umliegenden Fettgewebe.

**Abb. 158** zeigt das Carcinom. Die rechte obere Ecke des Bildes liegt nahe der Lichtung des Darmes.

**Abb. 159** ist Wiedergabe des stark mit Wanderzellen durchsetzten Fettes in der Umgebung des Pankreas. Dessen Läppchen sind in der rechten unteren Ecke deutlich. Die Metastasen aufzufinden hat wegen der starken Gewebsinfiltration mit Wanderzellen Mühe gemacht; noch schwieriger war es, sie photographisch wiederzugeben. Ich hoffe, daß man sie trotz der undeutlichen Zeichnung in den Höhen 1, 2, 3 und 4 des Bildes als zusammenhängende Züge von Zellen, welche nicht in das Fettgewebe hineingehören, erkennen wird.

Wesentlich interessanter sind zwei Bilder eines *Carcinoma recti*.

Träger der Geschwulst **Sa 474** war eine mit 10tägigem Autolysat des Osteoidsarkoms Hel. intramuskulär geimpfte Maus, die 21 Monate später verendete. Bei der Sektion fand sich in der Umgebung des Anus eine Schwellung von Kirschkernegröße, deren Zentrum tiefgehend geschwürig zerfallen war. Rechts neben dem Colon pelvinum lag ein an der Oberfläche leicht höckeriges, stark hanfkorngroßes weißes Knötchen.

Der Versuch, den Enddarm am gehärteten Präparat der Länge nach zu spalten, ist uns wegen seiner Krümmungen stets mißlungen. So wurde das *Präparat* zur Untersuchung in der Mitte des Beckens *horizontal getrennt*.

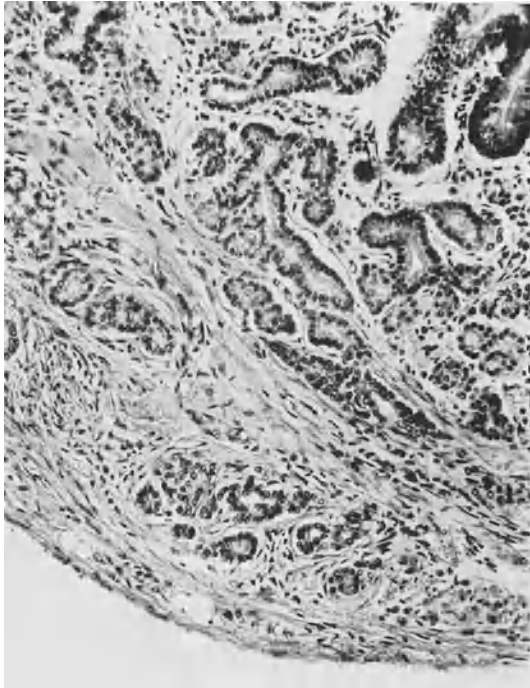
Die *Übersichtsaufnahme* **Abb. 160** zeigt, daß ein Carcinom die ganze Beckenhöhle bis an deren Grenzen durchsetzt hat. Die Scheide ist als kleiner, die Blase als großer querer Spalt leicht erkenntlich. Anscheinend ist ein Plattenepithelkrebs der Analportion außerhalb der Darmwandung im Becken in die Höhe gewachsen, hat schließlich das ganze Becken erfüllt und ist an einer Stelle, welche in **Abb. 160** unten an der Kolonwand zu erkennen ist, wieder in den Darm eingebrochen.

**Abb. 161** zeigt einen gut erhaltenen Teil dieser Einbruchsstelle. An der Oberfläche der Schleimhaut liegen noch leidlich erhaltene Reste von Schlauchdrüsen.

Das Knötchen neben dem Colon pelvinum erwies sich als *krebsige Lymphdrüse*.

Darmkrebs scheint der Literatur nach bei der Maus kaum vorzukommen. In einer Diskussion (Amer. Assoc. for Cancer Res. J. Canc. Res. 7, 1922) teilt WELLS nebenbei mit, daß sie in der Zucht von SLYE nur einen Plattenepithelkrebs des vorgefallenen Mastdarms gesehen hätten; auch MURRAY habe nur einen Darmkrebs gesehen. An dieser Stelle ist noch auf den S. 39 *abgebildeten Dünndarmkrebs* zu verweisen.

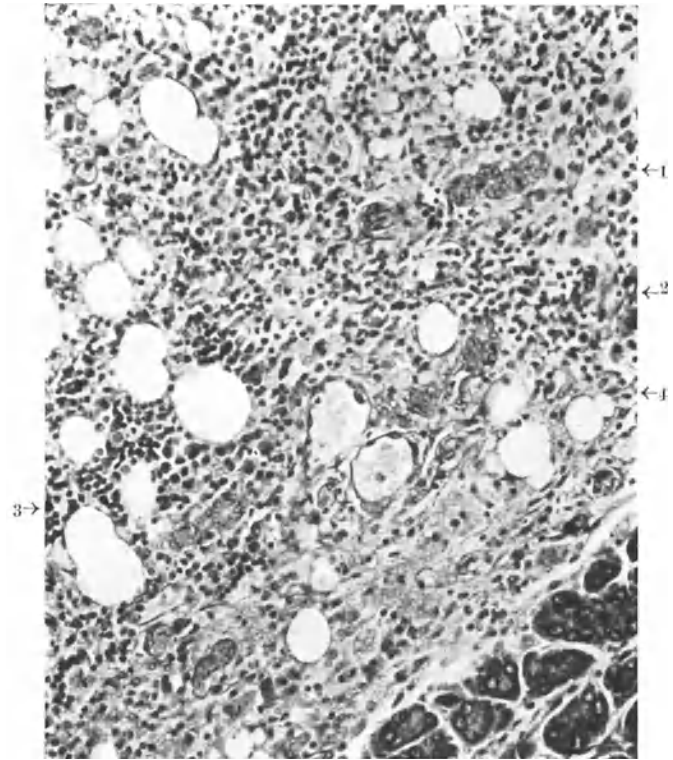
Abb. 158.



Sa 337

7  $\mu$

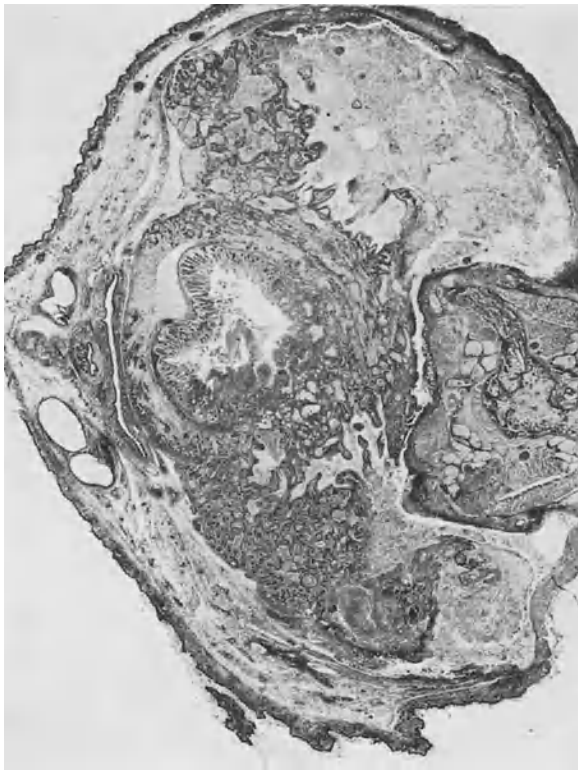
Abb. 159.



Sa 337

4  $\mu$

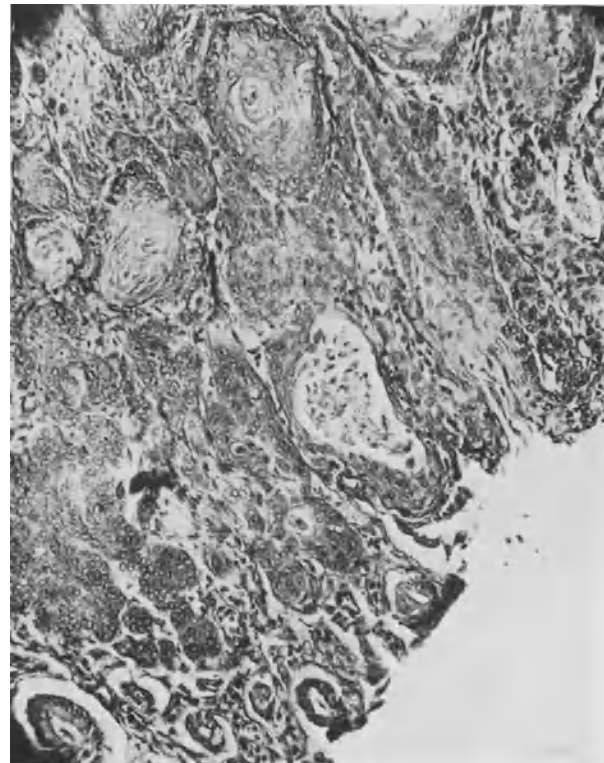
Abb. 160.



A 474

8/1

Abb. 161.



A 474

7  $\mu$

### Leber.

3 Carcinome der Leber sind in I, 82—85 beschrieben. Lebersarkome hatten wir bis dahin nicht gesehen. Im ganzen können wir jetzt über 9 primäre Carcinome der Leber und 3 Sarkome berichten. Nachfolgend 3 vollständige Bilder solcher Erkrankungen.

Maus **PE 440** wurde mit 10% Frischbrei des Spontantumors einer Maus, die von auswärts zugeführt, intramuskulär geimpft, verendete nach  $16\frac{2}{3}$  Monaten.

Sektion zeigte eine riesige mit kleinen Geschwulstknötchen durchsetzte Leber — **Abb. 162**.

**Abb. 163** gibt die weit durch die *Leber* verbreitete *Carcinose* wieder.

**Abb. 164** im Maßstab 8/1 einen großen, im Bilde hellen *Geschwulstknoten in der Milz*, der schon makroskopisch scharf gegen den normalen Teil der Milz abgegrenzt war. Zur Aufnahme mußte der gesunde Teil der Milz abgetrennt werden.

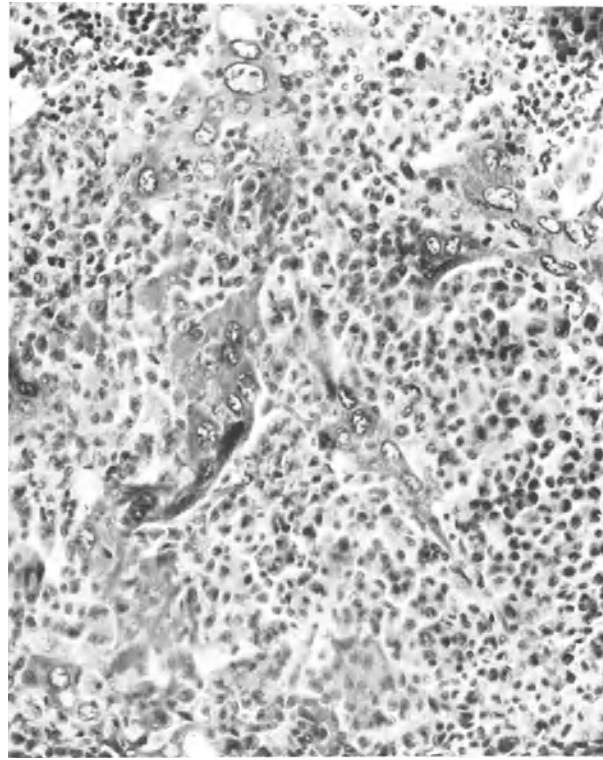
Das mikroskopische Bild des Knotens in der Milz zeigt **Abb. 165**. Die Übereinstimmung der Zellformen in Leber und Milz, Primärtumor und Metastase, ist augenfällig hier, wie auch in

Abb. 162.



PE 440

Abb. 163.



PE 440

4  $\mu$

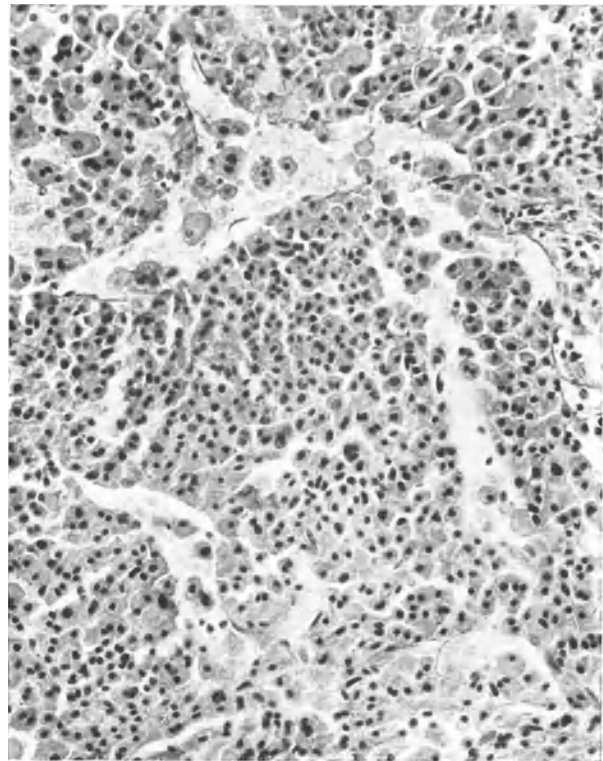
Abb. 164.



PE 440

8/1

Abb. 165.



PE 440

4  $\mu$

**Abb. 166**, *Metastase* in einer an der Außenseite des Thorax anscheinend intramuskulär gelegenen Lymphdrüse, wahrscheinlich einer axillaren. Lymphocytenreste sind noch vorhanden. Die Drüsenkapsel ist in der Richtung auf ein größeres Gefäß hin durchgebrochen. Die zerstörende Wirkung auf das lose Bindegewebe in der Umgebung der Lymphdrüse ist in der Mitte des Bildes wieder recht deutlich zu erkennen. Während unten links noch dünne Faserreste erhalten sind, sind diese in der Mitte, auch weiter nach oben hin vollständig oder fast vollständig verschwunden. Die Aufnahme entspricht mit allen feinsten Strukturen durchaus dem mikroskopischen Bilde.

Die Bilder von **D 392** zeigen wieder jene auffallende Verschiedenheit von Formen und Struktur, die schon an **D 500**, S. 14, besprochen wurde.

Der Träger der Geschwulst, eine Maus, wurde mit dem *37tägigen D-Autolysat des äußerst bösartigen Brustkrebses Bü. intramuskulär geimpft*, verendete nach  $22\frac{1}{2}$  Monaten.

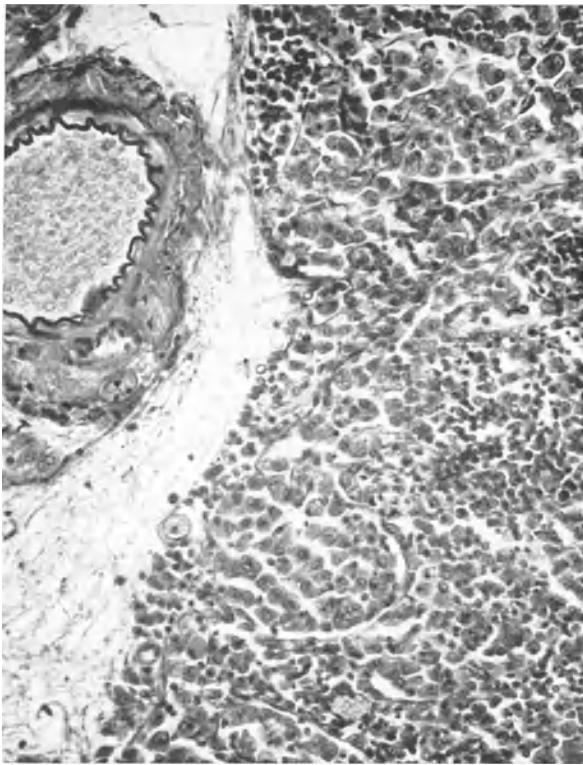
Den Befund bei der Sektion gibt **Abb. 167**: An der gewaltigen Leber sieht man nur vereinzelte kleine weiße Knötchen auf der Oberfläche.

Die Leber ist auf weite Strecken hin so zerstört, daß man, wie **Abb. 168** es wiedergibt, oft nur kleinste Reste von Leberzellen findet. Diesem Bilde nach dürfte die Geschwulst der dichten Anordnung protoplasmareicher Zellen halber, welche im Mikroskop vielfach den Eindruck von Symplassen machen, als Carcinom anzusprechen sein. An manchen Stellen ist man im Zweifel, ob man die Neubildung nicht als vielgestaltiges Sarkom auffassen solle.

Ein *vollständig anderes Bild* gibt nun ein Geschwulstknoten, der an Stelle des Pankreas und der anliegenden Lymphdrüse gefunden wurde. Das Pankreas ist bis auf kleinste mikroskopische Reste am Rande des Knotens zerstört. Die Struktur hier — **Abb. 169** — ist „sarkomartig“. Die anscheinenden Riesenzellen *könnten* als unerkennliche Reste von Pankreasläppchen gedeutet werden. Daß solche Deutung *nicht möglich* ist, weist



Abb. 166.



PE 440

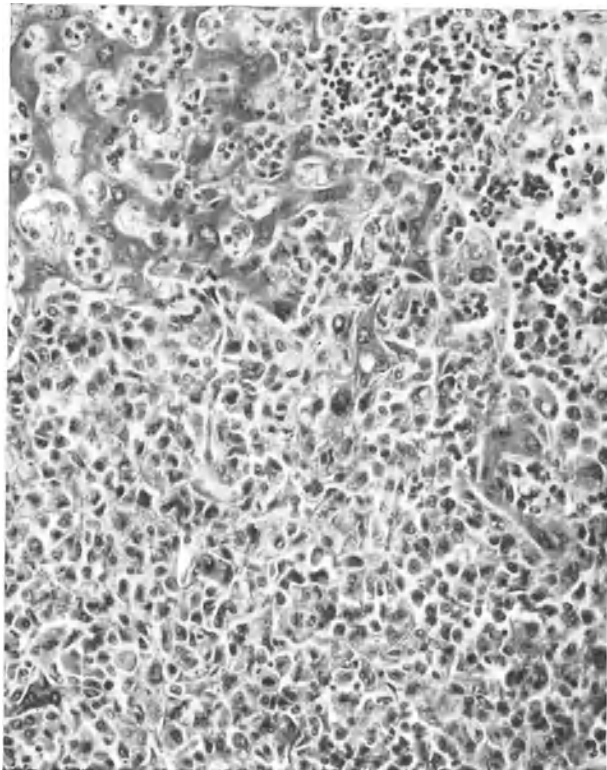
4  $\mu$

Abb. 167.



D 392

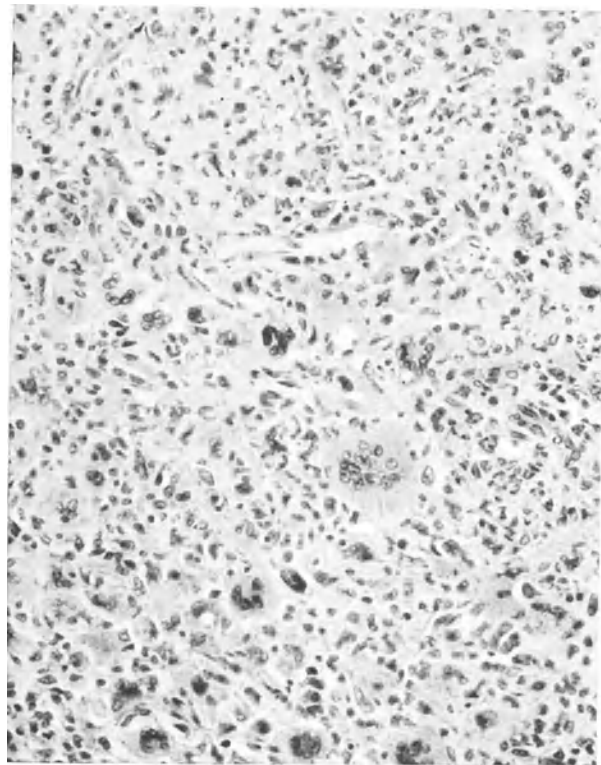
Abb. 168.



D 392

4  $\mu$

Abb. 169.



D 392

4  $\mu$

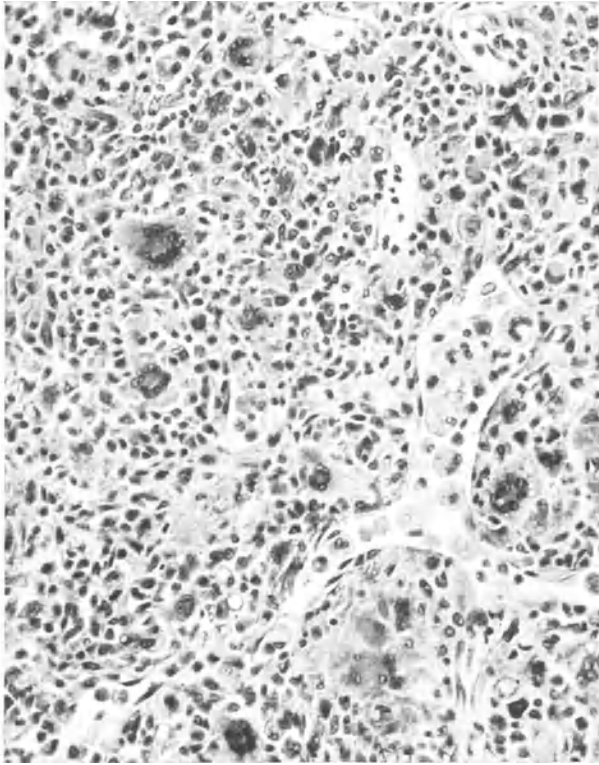


**Abb. 170** nach, welche einer dicht am Kolon liegenden geschwellten Lymphdrüse entstammt: *Sarkomartiges Gefüge* mit Riesenzellen und erhaltene Reste der Sinus der Lymphdrüse mit Sinuskatarrh beherrschen das Bild.

In **Abb. 171**, dem Querschnitt einer *mediastinalen Lymphdrüse*, herrscht wieder *Carcinomgefüge* vor, rechts im Bilde namentlich. Sinuskatarrh scheinbar ebenfalls, wenn nicht die Zellen in den Sinus Geschwulstzellen sind, die in die Sinus einbrachen.

**Abb. 172** stellt den Durchbruch der eben genannten Lymphdrüse in die Umgebung dar: von unten nach oben im Bilde sieht man den Rand einer Arterie, einen Nervenquerschnitt, die dünne Wand einer größeren Vene. Struktur weicht auch hier einigermaßen von der im vorigen Bilde ab.

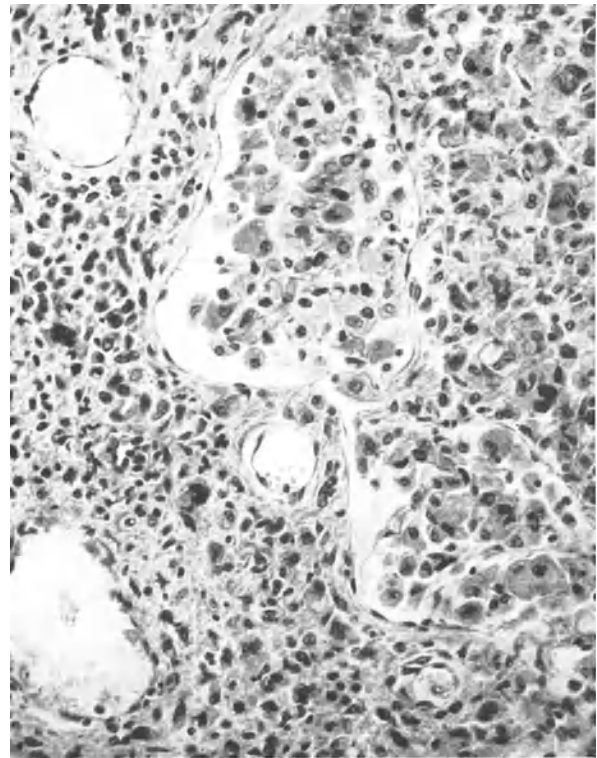
Abb. 170.



D 392

4  $\mu$

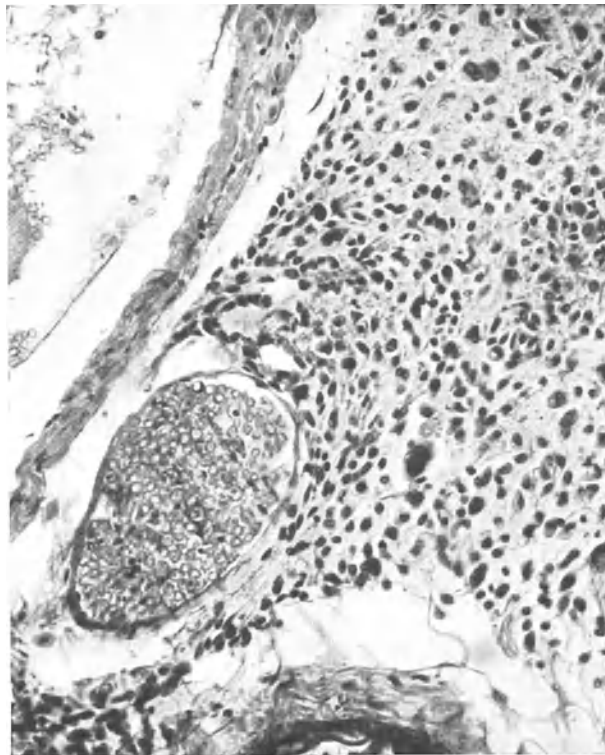
Abb. 171.



D 392

4  $\mu$

Abb. 172.



D 392

4  $\mu$

7\*

Die nun folgende *Sarkomatose der Leber* ist höchst charakteristisch für diese Formen.

Die Trägerin der Geschwulst **Sa 451** war mit Frischbrei des *Melanosarkomes Oe.* intramuskulär geimpft, verendete nach 14<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monaten.

Die Leber ist gleichmäßig zerstört. An der Struktur — **Abb. 173** — ist auffällig die *gruppenförmige Anordnung der Sarkomzellenhaufen*. Die gleiche Anordnung findet man in manchen primären Sarkomen der Lymphdrüsen. Anordnung der Sarkomzellen in kurzen Ketten findet man auch in diesem Bilde an manchen Stellen. Wie klein die Geschwulstzellen sind, ergibt der Maßstab des Bildes.

Die Milz — **Abb. 174** — war stark vergrößert, enthält Metastasen. Ein Teil der Milzstruktur ist erhalten; an anderen breiten Stellen liegt wohl eine Durchmischung von Resten der ursprünglichen Struktur mit Geschwulstzellen vor. Aus **Abb. 174** würde man kaum erkennen können, worum es sich handelt, wenn man nicht an einigen Stellen wieder die *Perlschnuranordnung* der Zellen fände, gerade oder gebogene Ketten. Abbildung in noch größerem Maßstab war untunlich wegen der Verkleinerung des Gesichtsfeldes. Sollte die Diagnose einer Metastase hier bezweifelt werden, so würde mich dies nicht wundern. Bilder können das Präparat nie ersetzen. Bilder kleinzelliger Sarkome in der Milz sind die schwierigste mikrophotographische Aufgabe, die ich kenne.

Die Literatur über primäre Spontantumoren der Leber bei der Maus ist gering. Die größten Erfahrungen über Spontantumoren haben SLYE und der Pathologe WELLS, der die Geschwülste aus der Zucht von SLYE untersuchte.

Da wiederholt in Referaten über den ersten Teil dieser Arbeit hervorgehoben wurde, bei meinen angeblich durch Impfung erzeugten Geschwülsten handle es sich offenbar um Spontantumoren, und zur Begründung auf die Befunde von SLYE und WELLS verwiesen wurde, stelle ich hier und in der Folge die Ergebnisse der Zucht von SLYE mit den unseren gegeneinander. Es ist zweifelsohne, daß die genannten Forscher über die größte Erfahrung an Spontantumoren verfügen. Es ergibt der Vergleich mit unseren Ergebnissen aber auch, daß letztere vielfach, und dies an entscheidenden Stellen, besser sind als die Vorgenannten.

Die Ergebnisse von SLYE und WELLS sind meines Erachtens deswegen überschätzt worden, weil es sich bei ihnen um Zahlen von Geschwülsten handelt, wie sie andererseits nicht mitgeteilt worden sind.

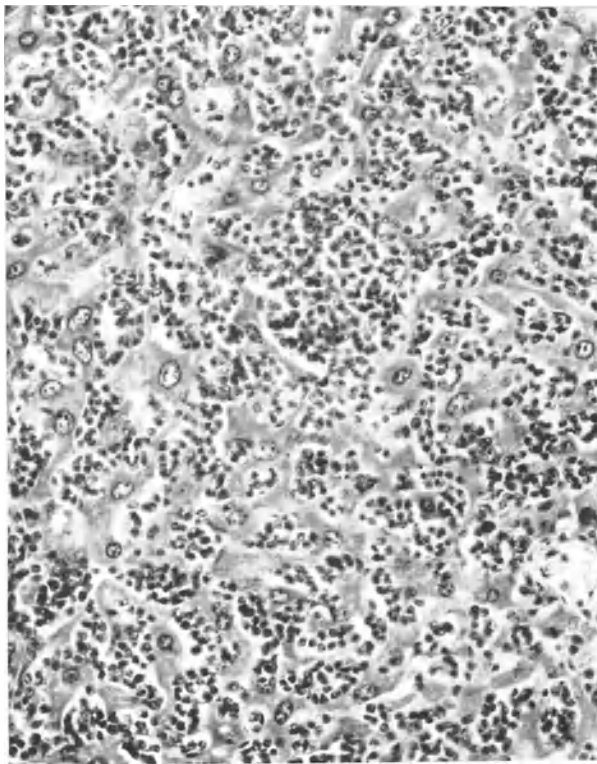
*Vergleich der Ergebnisse* ist nur möglich, wenn man die Verhältniszahlen in Rechnung zieht. Bei SLYE handelt es sich immer um tausende, meist zehntausende von Mäusen, unter denen eine verhältnismäßig geringe Zahl von Spontantumoren gefunden wurde, *bei uns in dieser Reihe nur um 2029 Impfmäuse*. So sind hier zum Vergleich der beiderseitigen Ergebnisse regelmäßig bei SLYE und WELLS die Zahlen der Mäuse angeführt, aus denen die Spontantumoren stammten.

Im Anschluß an einen Vortrag von SLYE über Vererbung betreffend bestimmte Organe und bestimmte Typen vor der amerikanischen Gesellschaft für Krebsforschung (J. Canc. Res. **1**, 479, 1916) teilte WELLS wörtlich mit: „Primäre Geschwülste der Leber sind bei der Maus selten. Wir fanden nur 23 bei 9000 Mäusen aller Alter, welche natürlichen Todes gestorben waren und sorgfältig obduziert wurden. *Alle waren Leberzellenadenome*<sup>1</sup>, 1 maligner Struktur mit multiplen Metastasen in der Lunge, 2 maligner Struktur ohne Metastasen, und der Rest zeigte alle Übergänge von vermutlicher (probable) Malignität zu einfachen Adenomen. Diese Gewächse waren nicht abgekapselt. Sarkomähnliche Gewächse wurden 4mal gefunden, aber diese waren wahrscheinlich Granulome. Dann sind darunter 3 Metastasen nach Brustkrebs und 1 sekundäres Sarkom.“

Zieht man diese letzteren 4 sekundären Geschwülste von den im ganzen 23 ab, so ergeben sich bei 9000 Mäusen 19 Geschwülste der Leber, deren ein großer Teil entweder gutartig oder zweifelhaft betr. Bösartigkeit war, *bei uns* an Primärgeschwülsten 9 Carcinome und 3 Sarkome auf 2029 geimpfte Mäuse. Es ist zum Schluß noch *ausdrücklich zu bemerken, daß wir nie ein Adenom der Leber bei der Maus gesehen haben, nicht einmal einen umschriebenen Geschwulstknoten*. In allen unseren Fällen handelte es sich um weit ausgedehnte gleichmäßige Erkrankung der Leber ohne bestimmte Grenzen, nicht um einen Geschwulstknoten, der „infiltrierend gewachsen war“. Die in den Bildern vom Situs sichtbaren kleinen Knötchen sind nur Verdichtungen in einer ausgebreiteten Carcinose.

<sup>1</sup> Kursiv von HEIDENHAIN.

Abb. 173.



Sa 451

4  $\mu$

Abb. 174.



Sa 451

4  $\mu$

### Pankreas.

Geschwülste des Pankreas sind in den Arbeiten von SLYE, HOLMES und WELLS nicht erwähnt. Wir sahen 4 Carcinome und 2 Sarkome. Von den Carcinomen ist **D 500** schon S. 14 besprochen. Wir lassen hier noch einen Fall von Carcinom folgen. **RSa 382**: Intramuskuläre Verimpfung von Frischbreiaufschwemmung eines Milzsarkomes vom Rinde, Tod nach 6 Monaten. *Hier bestand neben dem Carcinom des Pankreas ein Sarkom der Leber.* Die Strukturen der beiden Geschwülste sind so verschieden, daß man unmöglich die eine als Metastase der anderen auffassen kann.

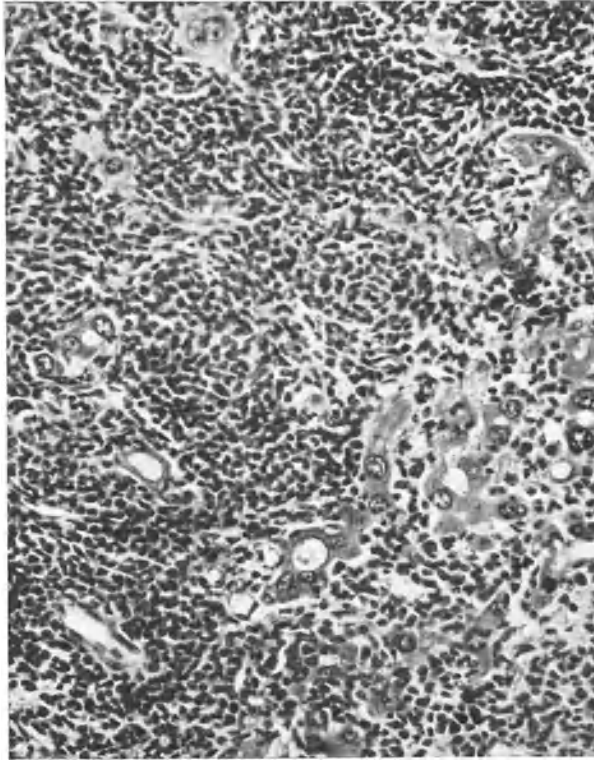
**Abb. 175**, das Sarkom der Leber, zeigt wiederum gerichtete Züge von Zellen, hier recht ausgesprochen.

**Abb. 176**: Grenze der Geschwulst und des normalen Gewebes des Pankreas: Carcinom typischer Struktur; in Höhe von (1) rechts in Nähe des Randes scheint ein Übergangszustand der Pankreasläppchen in Krebs zu bestehen.

**Abb. 177**: Bild des Carcinoms der dem Pankreas anliegenden Lymphdrüse. Sinusreste wiederum erhalten.

**Abb. 178** theoretisch recht wichtig: *Metastase in der Milz*, links im Bilde perlschnurartig gerichtete Sarkomzellen aus der Leber, rechts Metastase des Pankreascarcinoms. Bemerkenswert ist, wie scharf die beiden verschiedenen Strukturen gegeneinander abgegrenzt sind.

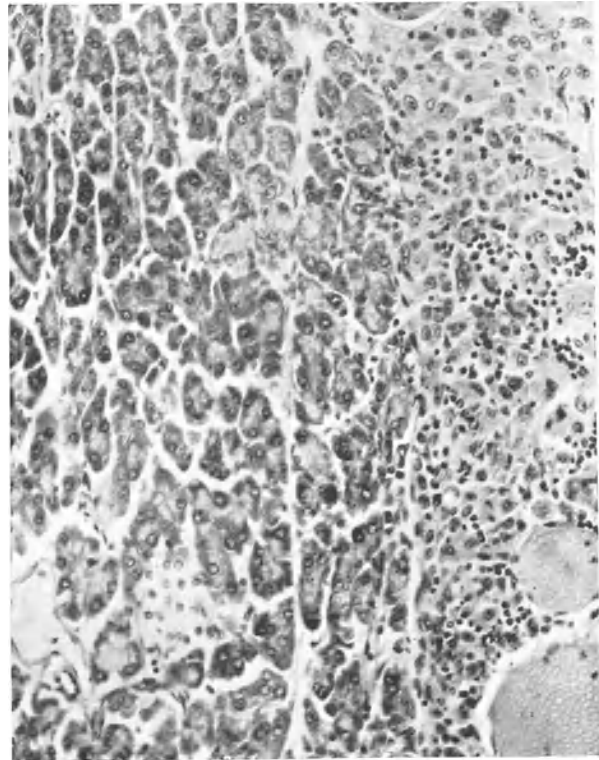
Abb. 175.



RSa 382

4  $\mu$

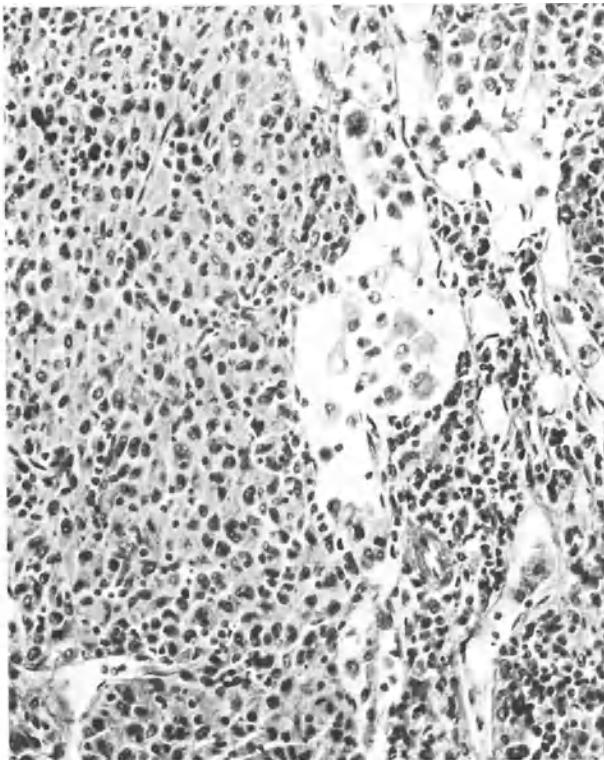
Abb. 176.



RSa 382

4  $\mu$

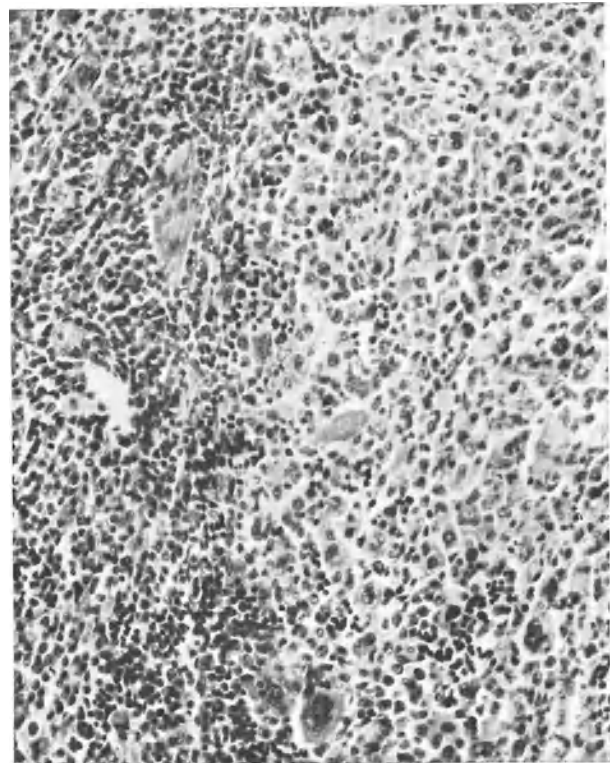
Abb. 177.



RSa 382

4  $\mu$

Abb. 178.



RSa 382

4  $\mu$

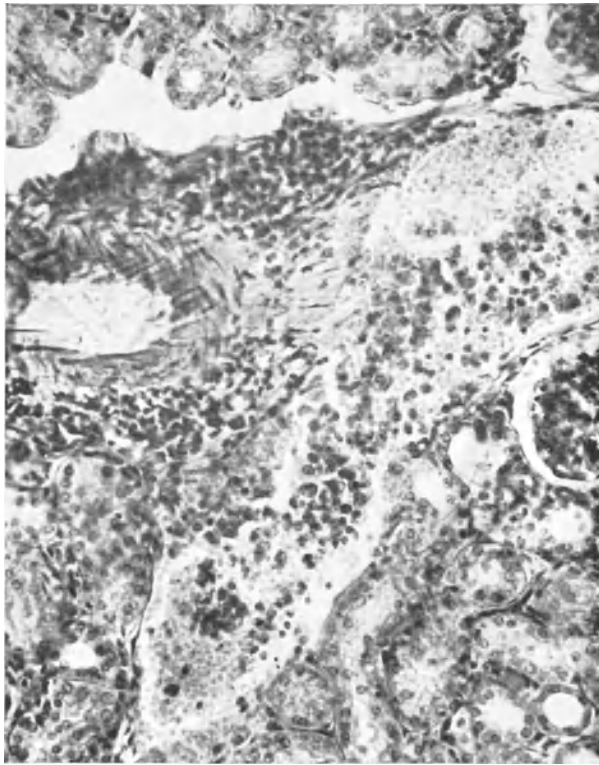
**Abb. 179** Metastase in der Niere.

Ein Beispiel für die außerordentliche Variabilität der Formen bei einem und demselben Tier, ähnlich wie bei **D 500** (S. 14 ff.) zeigt **C 406**. Es handelt sich hier um das Ergebnis der Fortimpfung des Carcinoma mammae **A 5** (I, 58/59); Impfung 10tägigen Autolysates in die Leber; Tod nach 24 Monaten.

**Abb. 180** zeigt die geöffnete Bauchhöhle mit massenhaften Metastasen des Pankreassarkomes, **Abb. 181** ein Sarkom von lose gefügter Form und **Abb. 182** eine andere Stelle desselben Schnittes mit dichtem Gefüge.



Abb. 179.



RSa 382

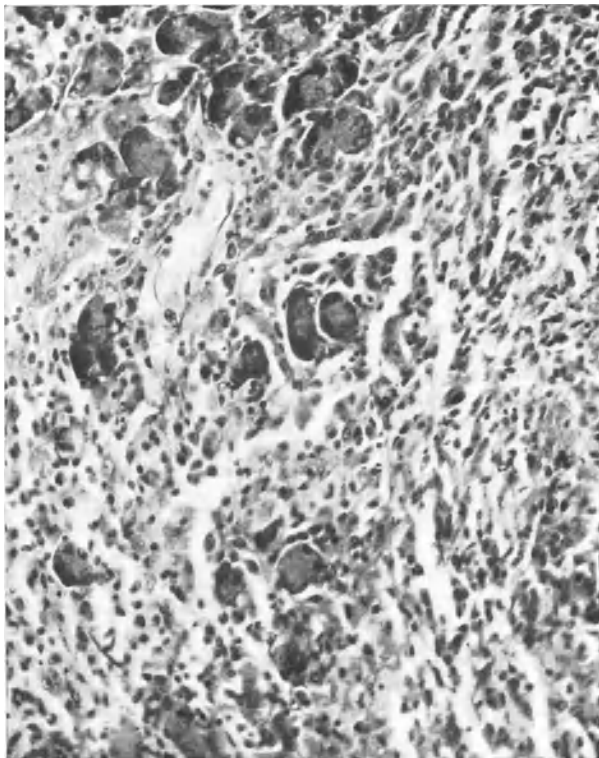
4  $\mu$

Abb. 180.



C 406

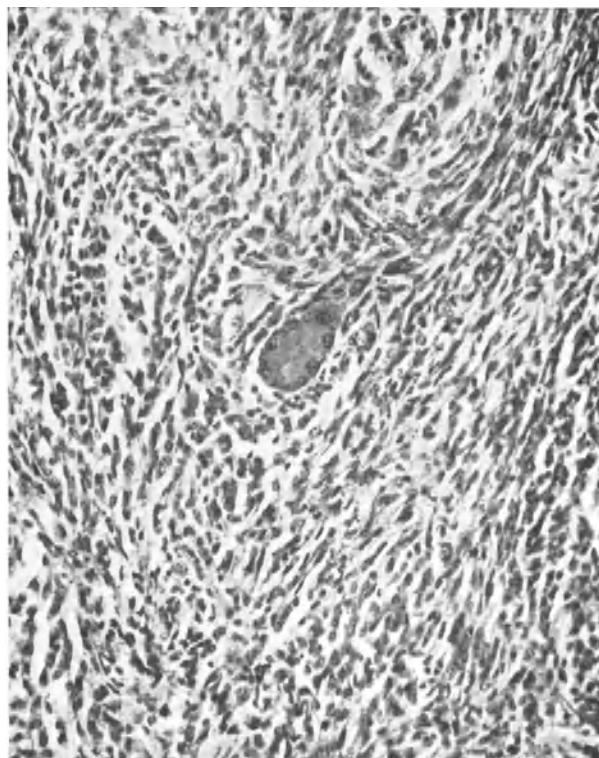
Abb. 181.



C 406

4  $\mu$

Abb. 182.



C 406

4  $\mu$

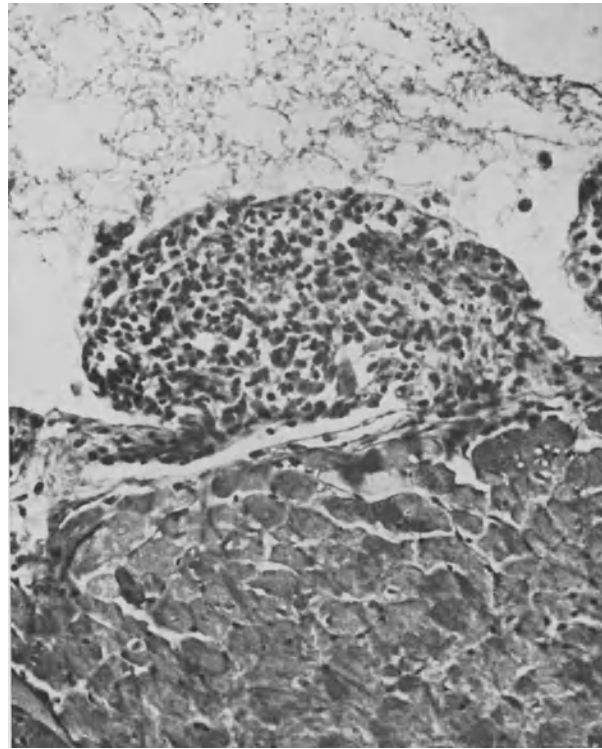
**Abb. 183**, Querschnitt der Brusthöhle mit der Infiltration des Mediastinums, erinnert stark an Sarcomatosis endotheracica und die Formen bei verbreiteter Lymphosarkomatose. Die Auflagerung auf dem Herz — **Abb. 184** — möchte man ohne weiteres als Lymphosarkom ansprechen. Für solche spräche *vielleicht* auch die Metastase im Bindegewebe des Nierenhilus — **Abb. 185**.

Abb. 183.



C 406

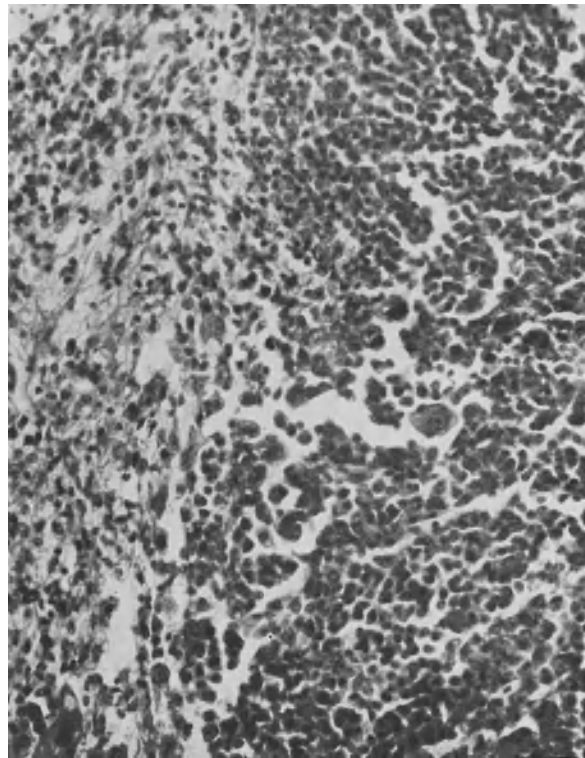
Abb. 184.



8/1 C 406

4  $\mu$

Abb. 185.



C 406

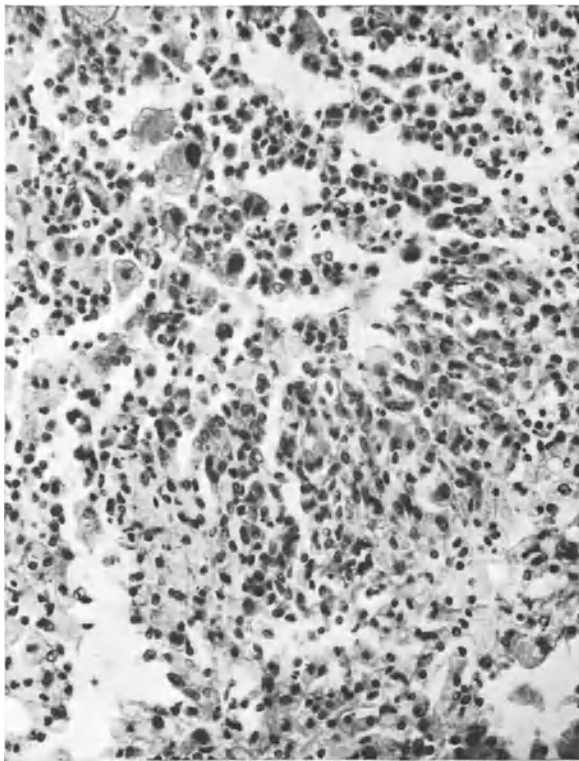
4  $\mu$

Das Gegenstück zu den zwei letzten Bildern sind die beiden **Abb. 186** und **187**. Sie stammen aus einer der peritonealen Metastasen und zwar aus demselben Schnitt. Will man, wie es durchaus zulässig ist, und ich neige dazu, die Erkrankung des Mediastinum und die Auflagerung auf dem Herz im Gegensatz zu dem faserbildenden Sarkom des Pankreas als selbständige Erkrankung, als ein Lymphosarkom auffassen, so könnte es sich bei den beiden letzten Bildern der Form nach um eine dritte primäre Geschwulst handeln. *Die Variabilität der Form zwingt zu der Frage, ob Lösung der Formfrage nicht auf die Annahme zu gründen ist, daß der Erreger sich an vielen Stellen gleichzeitig ansiedelte und sich nun das ortsständige Gewebe zur bösartigen Geschwulst entwickelte*, wie ich dies früher schon angedeutet habe.

Die beiden Geschwülste der Trägerin des letzten Pankreassarkoms sind Ergebnisse einer Fortimpfung: 20tägiges *Autolysat* des Carcinoma mammae Bü. wurde verimpft, ergab ein Carcinom der Nebenniere; Fortimpfung der Hälfte dieser kleinen Geschwulst auf 8 Mäuse ergab neben 2 anderen Mäusen mit Geschwülsten die Maus **HyC 134**. Das Tier trug neben dem primären Sarkom des Pankreas ein Perithelioma inguinale, das S. 48—51 beschrieben wurde.

**Abb. 188** ergibt Lage und Nachbarbeziehungen der Pankreasgeschwulst. Oben im Bilde liegt ein angeschnittenes Stück des Duodenum, rechts am Rande ein solches des Magens. In der Mittellinie des Bildes unterhalb des Duodenum grenzen dicht an dieses noch erkenntliche Läppchen des Pankreas an. Von Sarkom völlig frei sind nur noch die vier kleinen Läppchen, welche in Richtung der Mittellinie des Duodenum liegen. Die Läppchen unterhalb des Duodenum sind noch gut erkenntlich — auch im Bilde —, aber dichtest von Sarkom durchsetzt. Am unteren Rande der großen Geschwulst liegt der Durchschnitt zweier elliptischen, gegen den oberen Teil der Geschwulst durch feine weiße Linien abgegrenzte Körper, welche an den einander zugewendeten Teilen von feinen weißen Linien durchzogen sind. Beide sind Lymphdrüsen, sind voneinander fast ganz getrennt durch einen fast ganz gleichmäßig und etwas dunkler gefärbten Zapfen, der von dem oberen Teile der Geschwulst ausgeht und sich zwischen beide schiebt. Der gesamte obere, nach rechts abwärts scharf durch rundbogige feine weiße Linie begrenzte Teil der Geschwulst ist sarkomatöses Pankreas, in dessen oberem Teile die Läppchenzeichnung noch erhalten ist, während im unteren Anteil und in dem dunkleren Rande, der die linksseitige Lymphdrüse umgibt, überall noch kleinste Reste von Acinis des Pankreas liegen. Das Bild ist nur zu verstehen, wenn man weiß, daß diese Lymphdrüse zum Teil in das Pankreas eingelagert ist, daß ferner das Pankreas bei der Maus kein fest umschriebener Drüsenkörper ist, sondern in losen Läppchen in Gruppenform weit durch die Bauchhöhle verbreitet. Man findet es z. B. nicht selten an Schnitten durch die Nierengegend. Die Lymphdrüsen sind sarkomatös erkrankt; die feinen weißen Linien in ihnen, welche man im Bilde sieht, sind erhaltene Sinusreste, wie **Abb. 189** lehrt.

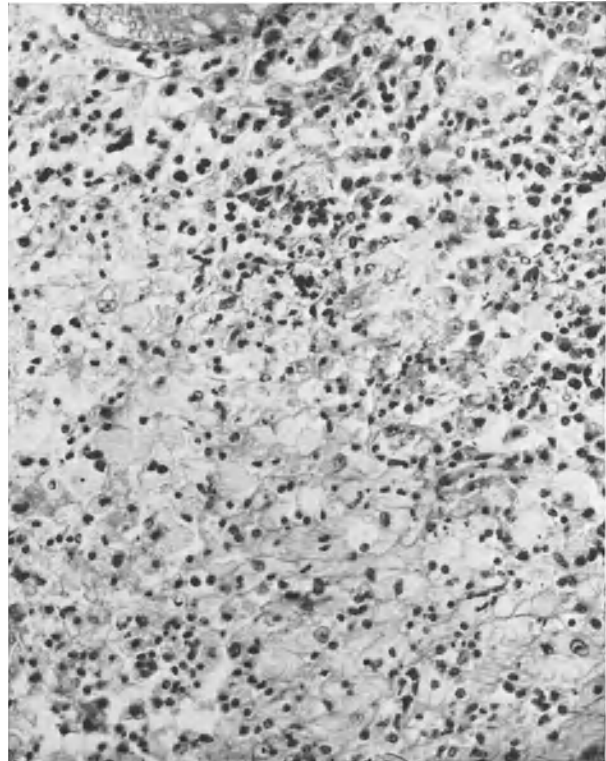
Abb. 186.



C 406

4  $\mu$

Abb. 187.



C 406

4  $\mu$

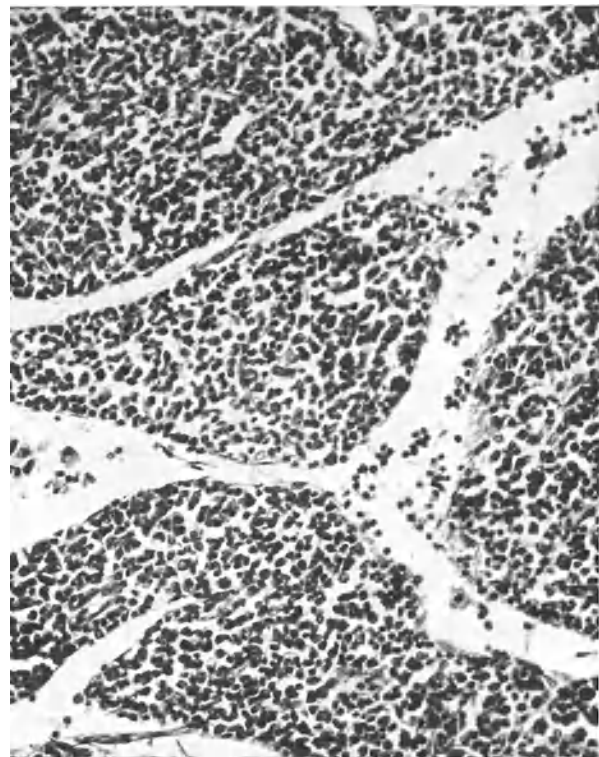
Abb. 188.



HyC 134

6/1

Abb. 189.



HyC 134

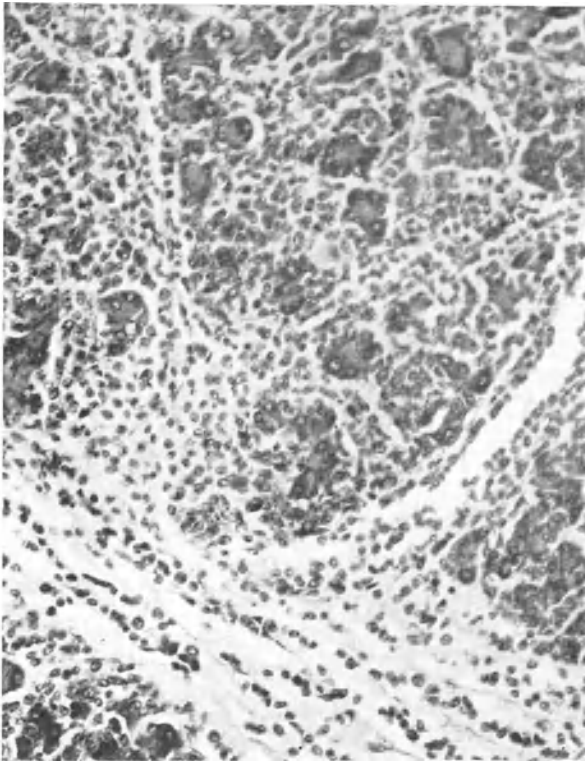
4  $\mu$

Nun zum Sarkom im Pankreas selbst. **Abb. 190** gibt die Grenze gegen die schwer erkrankten Teile der Drüse, auch die Struktur im ganzen und die Form der Sarkomzellen am besten wieder.

**Abb. 191** stammt aus den dichten Teilen der Neubildung. Die Art und Form der Geschwulstzellen ist hier, wie meist in dichten kleinzelligen Rundzellensarkomen der Maus, nicht mehr gut erkenntlich, wenigstens im Bilde, da sich zahlreiche Zellen in stadio degenerationis befinden. Die Pankreasreste haben wenig Bedeutung mit Ausnahme des Zellhaufens in horizontaler Höhe von (1). Hier handelt es sich *scheinbar* um atypisches Wachstum der Epithelzellen, d. h. Andeutung von einer Beteiligung des Drüsenepithels an dem blastomatösen Prozeß. Wahrscheinlicher ist mir, daß es sich um den *Rest einer LANGERHANSschen Insel handelt*. Die Inseln sind am normalen Pankreas der Maus stets durch helle Färbung gegenüber den Drüsenacinis ausgezeichnet.

Metastasen fanden wir nicht. Die Milz ist „verdächtig“ auf solche. Aber sie enthält zahlreiche Riesenzellen von der Form wie in der Megakaryocytenmilz, welche man so oft bei infektiösen Erkrankungen der Maus findet. Ein Bild von ihr zu geben lohnte nicht.

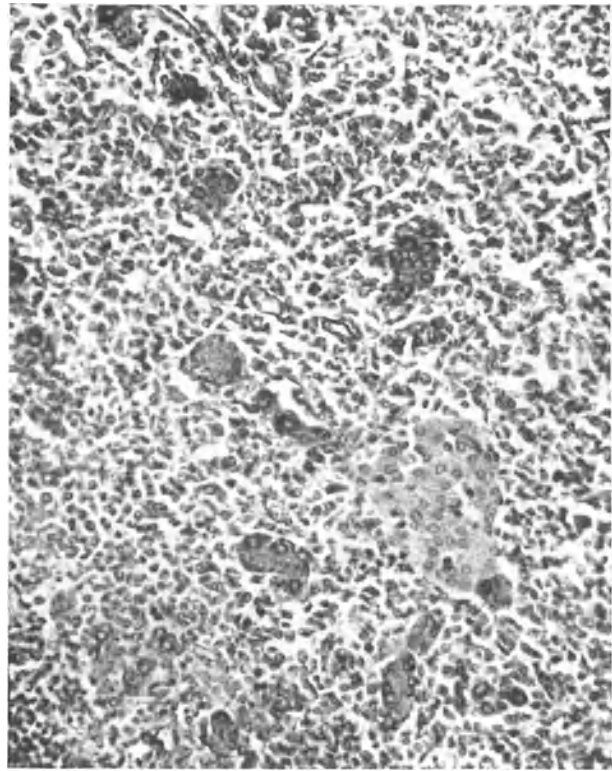
Abb. 190.



HyC 134

4  $\mu$

Abb. 191.



HyC 134

4  $\mu$



### Uterus.

Im ganzen fanden wir 3 Carcinome (beschrieben in II, S. 4 und 26—30) und 4 Sarkome. Zwei der letzteren, **A 5** und **C 37**, sind in **I, 56—59** mit Bildern wiedergegeben. Hier folgen die beiden letzten.

Die Trägerin des Sarkomes **A 473** wurde mit Frischbrei des Carcinoma mammae Fri. intra-peritoneal geimpft; Tod nach 24 Monaten.

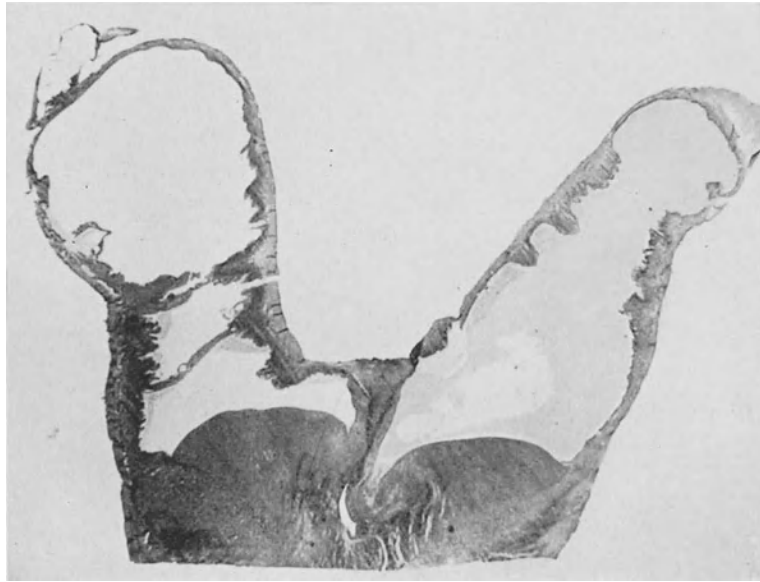
**Abb. 192** zeigt den Sektionsbefund, den oberen Teil einer großen Gebärmuttergeschwulst mit begleitendem Tubenhydrops.

Mikroskopisch ergab sich ein Sarkom mit Riesenzellen, welches, wie **Abb. 193** zeigt, der Struktur nach an die S. 98 beschriebenen Lymphdrüsengeschwülste erinnert.

Das Uterussarkom **A 405** entstammt intramuskulärer Impfung von Frischbrei eines Portiocarcinoms; Tod nach 17 Monaten 10 Tagen.

**Abb. 194**, Photographie nach dem fixierten und gehärteten Präparat, ein Bild wie man es bei der Frau findet.

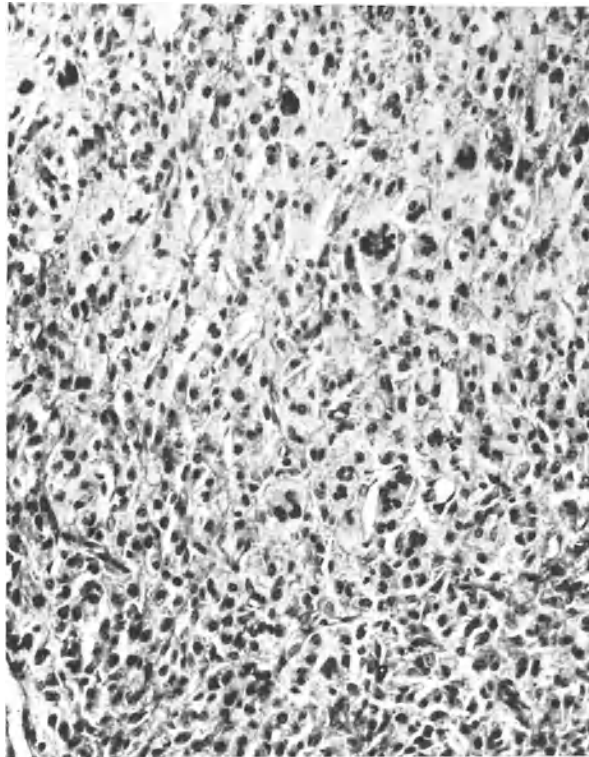
Abb. 192.



A 473

6/1

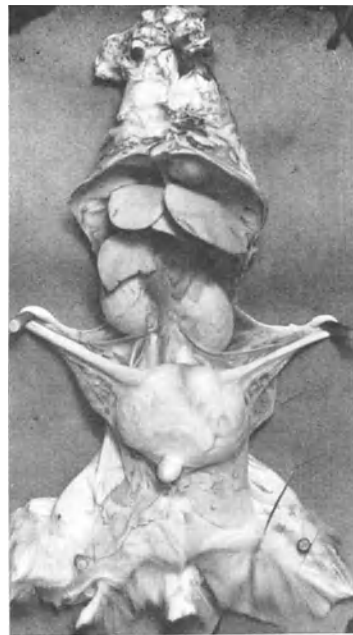
Abb. 193.



A 473

4  $\mu$

Abb. 194.



A 405

**Abb. 195**, im *gleichen Maßstab wie Abb. 193* aufgenommen, ist so verschieden von diesem, daß man nicht glauben möchte, es entstamme ebenfalls dem Uterus. Unten im Bilde wieder die typische Anordnung der Sarkomzellen „in Ketten“.

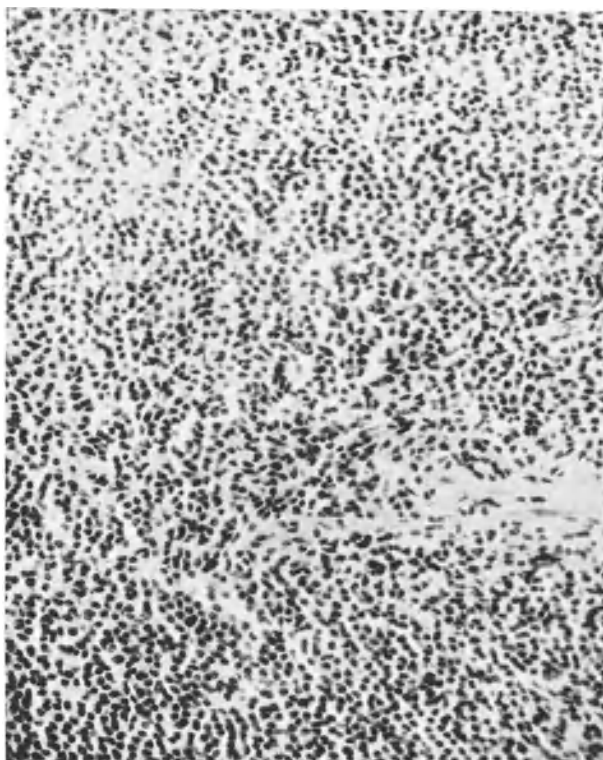
Im Peritoneum wurden mikroskopisch kleine Metastasen gefunden. Ein Bild solcher gibt **Abb. 196**, allwo es sich um die Gegend des Pankreas handelt. Zwei Acini dieses liegen in der linken oberen Ecke. Das Fettgewebe ist dicht infiltriert mit Wanderzellen, denen Sarkomzellen — größer, mehr Protoplasma — beigemischt zu sein scheinen. Der Zellhaufen in dem Gefäß ist sichere Metastase. Die Sarkomzellen unterscheiden sich deutlich von den fast punktförmigen Lymphocyten. Die Art der aufgequollenen oder sehr protoplasmareichen Zellen in dem Gefäß muß unentschieden bleiben. Vermutlich handelt es sich um Degenerationsformen.

Die Nieren frei von Metastasen.

**Abb. 197** zeigt schließlich einen **Ausschnitt aus Abb. 195** in stärkster Vergrößerung. Er lehrt, daß anscheinende Symplasmen auch bei kleinstzelligen Sarkomen vorkommen können. Reste der Muskulatur sind nur noch spärlich vorhanden.

**Abb. 197** wurde aufgenommen nicht mit Immersion, welche doch mehr zu Zellstudien geeignet ist, sondern mit Objektiv von 4,5 mm Brennweite und dem Homal von Zeiß bei sehr großem Kameraauszug. Für Strukturbilder genügt diese Form der Aufnahme durchaus.

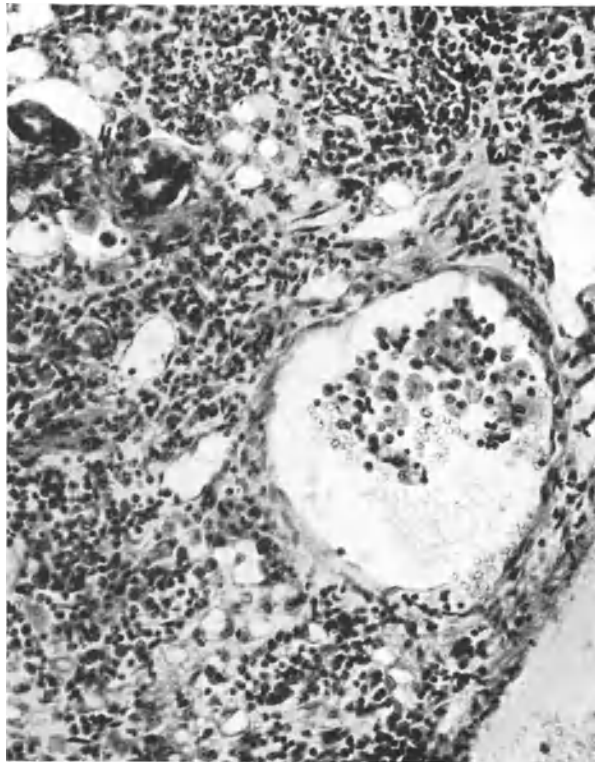
Abb. 195.



A 405

4  $\mu$

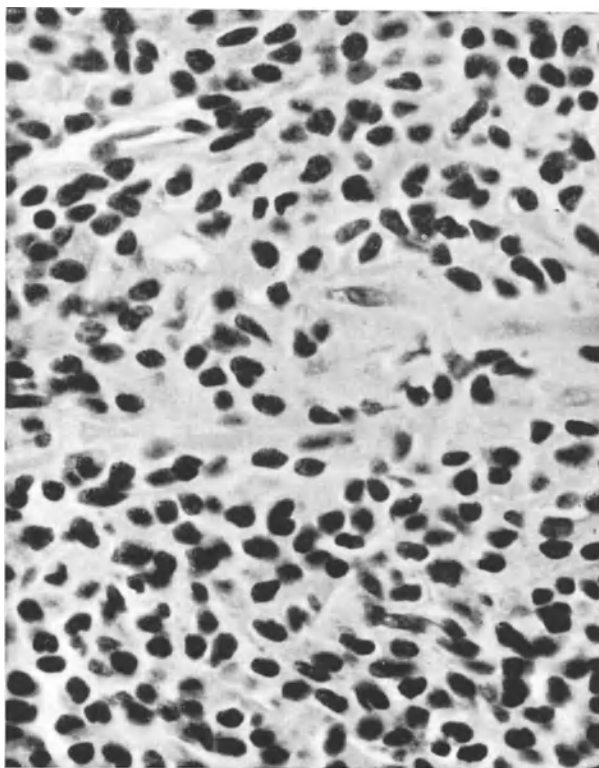
Abb. 196.



A 405

4  $\mu$

Abb. 197.



A 405

1,3  $\mu$

8\*

### Nebenniere und Niere.

Ein Autolysat des wiederholt genannten Carcinoma mamma Bü. stand 20 Tage im Brütöfen bei 37° C, wurde dann *in* die Haut der Schwanzwurzel der Maus A 368 geimpft. Bei der Sektion wurde keine Geschwulst an der Impfstelle gefunden, wie ja meist, aber eine Geschwulst an der Stelle der linken Nebenniere, welche in **Abb. 198** wiedergegeben ist. Sie hatte etwa das Volumen einer normalen Niere. Etwas über die Hälfte des Gewächses wurde zur *Fortimpfung auf 8 Mäuse* abgetrennt. Die Gegend des Sitzes der Geschwulst wurde im Zusammenhange fixiert und gehärtet.

Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß kein Zusammenhang mit der Niere bestand. Es mußte sich also um eine Nebennierengeschwulst handeln.

**Abb. 199** zeigt das mikroskopische Bild und **Abb. 200** zum Vergleich das Bild der normalen Nebenniere einer Maus. Die Formbildung in der Geschwulst war allenthalben die gleiche. Daß sie bösartig ist, ist nicht zu bezweifeln.

Das Ergebnis der Fortimpfung war gut: 3 Krebsmäuse auf 8 geimpfte. **HyC 134** (lies: Fortimpfung des malignen Hypernephroms) ist S. 48ff. beschrieben, trug ein Rundzellensarkom des Pankreas und ein Peritheliom in der Leistengegend. Bei **HyC 141** fanden wir den S. 88 beschriebenen Drüsenkrebs des Magens.

**HyC 133**, welches nun zu besprechen ist, ging an einem *Carcinosarkom beider Nieren* zugrunde. Geimpft war die Maus mit Frischbreiaufschwemmung in die Muskulatur des Oberschenkels. Tod trat nach 12 Monaten ein.

Schon der *Sektionsbefund* war sehr auffällig: Leber unverändert, Milz sehr klein, in der unteren Hälfte derselben ein halberbsengroßer, grauweißer Knoten. Beide Nieren sehr groß: Bei 8 cm Rumpflänge maß die rechte Niere 1,75 cm in die Länge und 1,0 cm in die Breite, die linke Niere 1,5 cm längs und 8 mm quer. Beide Nieren hatten mattrote Farbe und eine höckerige Oberfläche. Die Oberfläche dieser Höcker war grauweiß gefärbt. Fixation und Härtung der Nieren auf der Unterlage (Muskeln und Wirbelsäule, wodurch man die Umgebung der Nieren sicher mit erhält).

**Abb. 201** gibt einen vergrößerten Längsschnitt des Präparates. Die Lage im Bild ist die natürliche. Wir werden demnach von rechter und linker Niere sprechen.

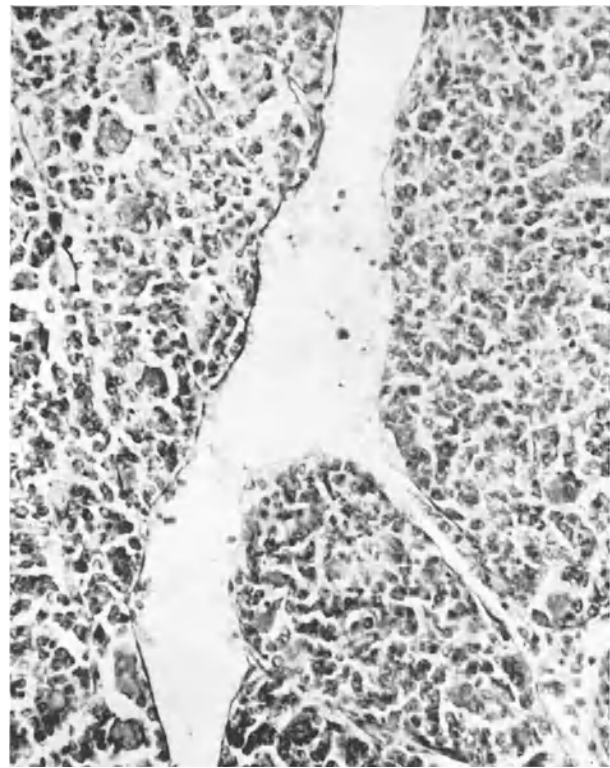
An der oberen Hälfte der linken Niere fällt auf den ersten Blick eine dunkler gefärbte, keilförmig gestaltete Stelle auf, welche von beiden Seiten durch lichter gefärbte Züge begrenzt ist. Die Spitze des Keils weist nach dem Nierenbecken, ist am Präparat knapp 1 mm von diesem entfernt. Der allgemeine Eindruck dieser Stelle ist der, es handele sich um einen embolischen Infarkt. Sieht man genauer zu (Lupe), so ist zu erkennen, daß etwa die dem Nierenbecken zugewendete Hälfte des Keiles einheitlich dunkle Farbe hat, während in dem Teile nach der Rinde zu hellere mit dunkleren Flecken wechseln. Die dunklen Stellen sind in der Rinde am dichtesten. Fast die ganze untere Hälfte der Niere und ihre Innenseite entlang dem Nierenbecken hat dunkle Farbe. Die lichter Stellen zu beiden Seiten des Keiles sind von scharf nach dem Nierenbecken gerichteten Zügen kleiner weißer Flecken durchsetzt, welche sofort die Vermutung aufkommen lassen, daß es sich bei diesen um leere Harnkanälchen handeln könne, eine Vermutung, die richtig ist.

Abb. 198.



A 368

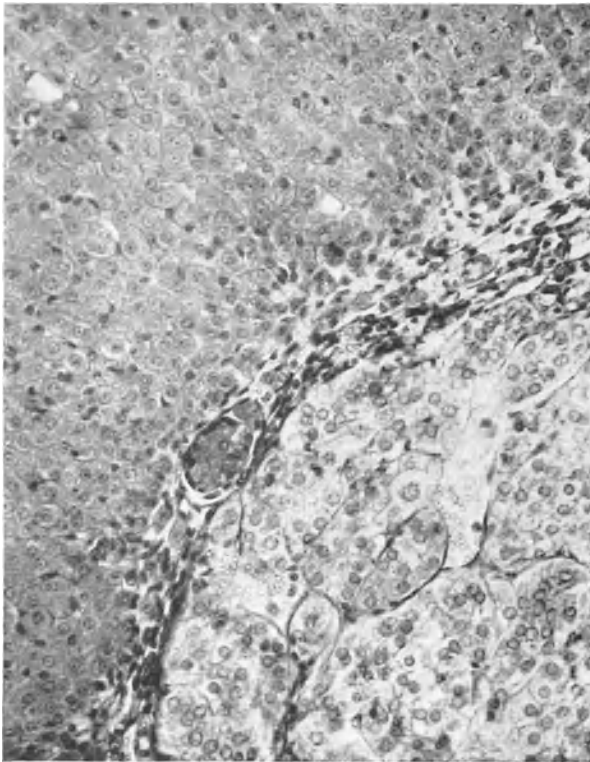
Abb. 199.



A 368

4  $\mu$

Abb. 200.



Normale Nebenniere.

4  $\mu$

Abb. 201.



HyC 133

6/1

An dieser Stelle ist nun gleich skizzierend auf das mikroskopische Bild einzugehen. Alle dunklen Stellen sind dichtes Carcinom, an der Rinde auch Rundzellensarkom. Die lichtereren Stellen enthalten nur geringe Inseln von Carcinom, im wesentlichen aber nephritische Nierenteile mit hyalinen, im Präparat rot gefärbten Zylindern. Die Harnkanälchen in diesen Teilen haben ihr Epithel fast ganz verloren, erscheinen darum im Bilde als jene gerichteten hellen Züge. Solche leere Harnkanälchen zeigt **Abb. 202**.

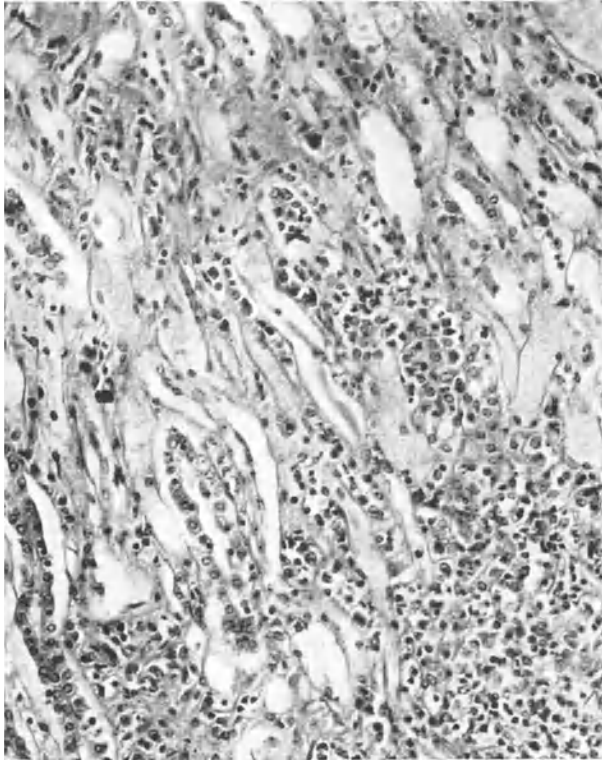
Wenden wir nun unseren Blick der rechten Niere zu, so sehen wir, daß von der Gegend des oberen Pols des Nierenbeckens nach Art eines Fächers gestaltete dunkle, aber nicht leicht erkennbare Züge gegen die Rinde ausstrahlen, daß ferner von fast der gesamten Rinde her schmale, wenig dunklere Züge in der Richtung der Harnkanälchen nach dem Nierenbecken zu laufen.

Es wird gut sein, nun zunächst die mikroskopischen Bilder zu besprechen.

**Abb. 203** und **204** wie **205** zeigen meines Erachtens unzweifelhaft, daß das Carcinom von dem Epithel der Harnkanälchen ausgegangen ist. Untermischung mit etlichen Wanderzellen, vielleicht hier und da auch mit einigen Sarkomzellen besteht wohl.



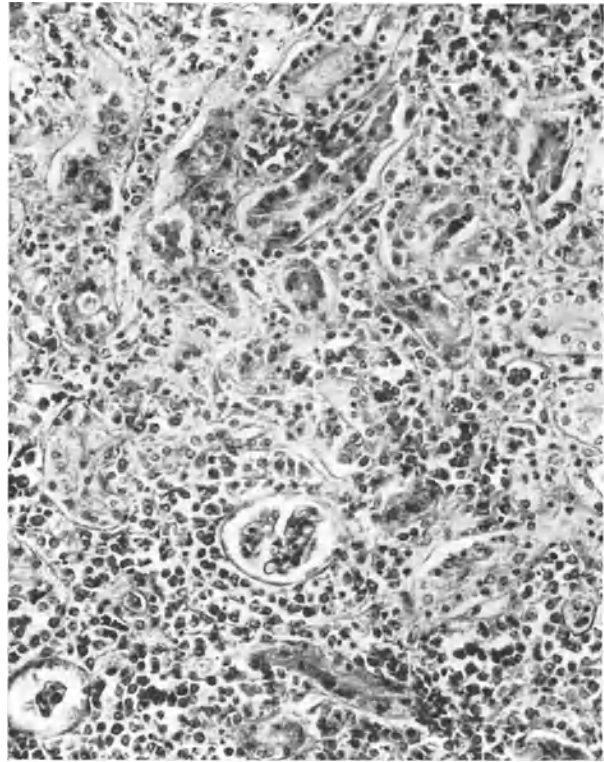
Abb. 202.



HyC 133

4  $\mu$

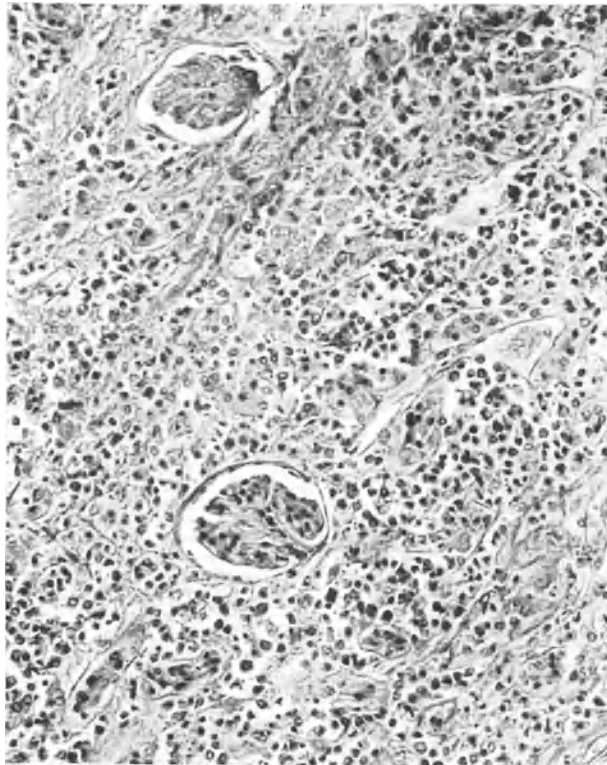
Abb. 203.



HyC 133

4  $\mu$

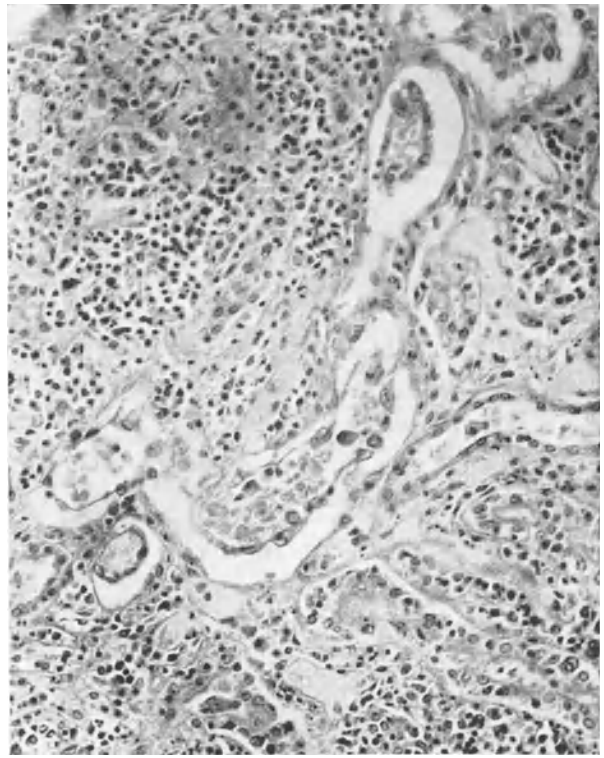
Abb. 204.



HyC 133

4  $\mu$

Abb. 205.



HyC 133

4  $\mu$

**Abb. 206:** Oben am Rande dichtes Carcinom, unten zerstörende Wirkung.

**Abb. 207:** Nierenrinde: Rundzellensarkom mit typischen kurzen und längeren Zellketten, namentlich in der Gegend des breiten Bindegewebsstreifens am Rande.

**Abb. 208:** Dichtes Rundzellensarkom im Fett der Umgebung des Nierenbeckens. Vergrößerung und Abschilferung der Endothelien der Arterie, ein überaus häufiges Bild in der Nähe von Carcinomen, wohl bedingt durch Einwirkung von Stoffwechselprodukten der umgebenden Krebszellen.

**Abb. 209** Papillenspitze im Nierenbecken: undefinierbar, größtenteils wohl Entzündung.

Der keulenförmige Körper in dem Übersichtsbilde entlang dem großen Gefäß in der Mitte zwischen beiden Nieren ist dichtestes Rundzellensarkom. Auch der Ureter ist von dicken Sarkomhaufen umgeben. Der Knoten in der Milz ist sehr verdächtig auf eine Metastase. Bei der Schwierigkeit, in der Milz Sarkometastasen sicher im Bilde darzustellen, verzichten wir hierauf.

Diesem Nierenkrebs entstammt auch **Abb. 53**, S. 33, welche die merkwürdige Bildung von anscheinenden Hornperlen in der Nierenrinde zeigt.

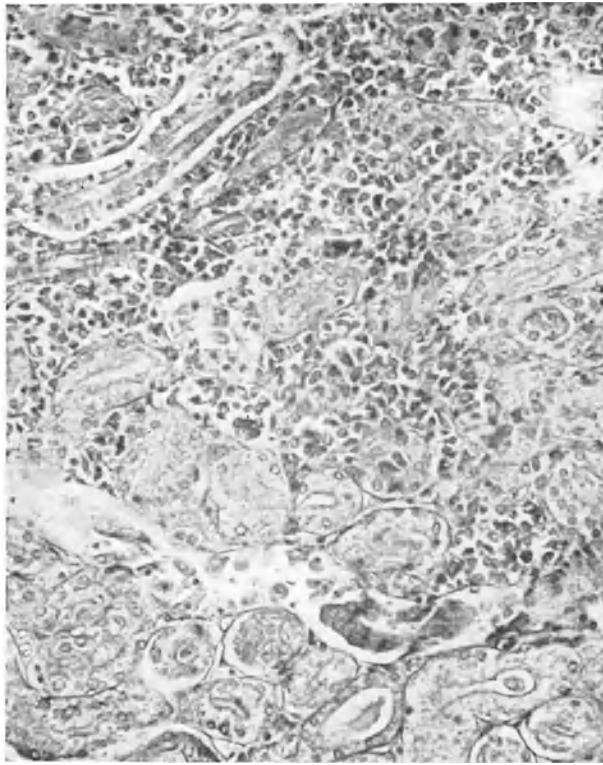
Der Wert vorstehender Beobachtung liegt vor allem darin, daß die Übersichtsaufnahme (**Abb. 201**) mit großer Sicherheit auf embolische Infektion der Nieren hinweist. Den Vorgang denke ich mir so, daß mikroskopische Teilchen, welche den Erreger enthielten, embolisch in die Nieren eingeschleppt wurden und aufsteigende Carcinose hervorriefen. Auf Einzelheiten zur Begründung dieser Auffassung können wir an dieser Stelle nicht eingehen. Im Abschnitt XIII über die theoretischen Ergebnisse dieser Untersuchungen werden wir auf Gründe, welche für Verschleppung des Erregers auf dem Lymph- und Blutwege sprechen, an der Hand der Versuchsergebnisse eingehen.

Beim Abschluß dieser beiden histologischen Abschnitte ist auf zwei Punkte von allgemeiner Bedeutung hinzuweisen. FISCHER-WASELS<sup>1</sup> hat kürzlich in einer Zusammenfassung voraufgehender Darstellung seiner Auffassungen nachdrücklich darauf hingewiesen, „daß sowohl durch primäre Strukturarmut wie durch sekundären Strukturverlust, Entdifferenzierung und Schwund der Differenzierungsfähigkeit Geschwülste entstehen, deren Zellen keinerlei charakteristische Form oder Struktur und insbesondere keinerlei Nachbarstruktur mehr erkennen lassen. Hier ist jede einzelne Zelle so selbständig geworden, daß sie sich wie ein einzelliger Parasit, ein Protozoon, verhält“. FISCHER-WASELS bezeichnet solche Geschwülste als Cytoblastome oder Meristome. Hierauf habe ich unter Anführung von Zitaten aus seiner Arbeit früher schon hingewiesen (I, 116). An vielen der vorstehenden Bilder ist gezeigt, daß die Abstammung der Geschwulst, ob von Epithel oder Bindegewebe, schlechterdings nicht festzustellen war. Hat man zu solcher Feststellung an der Struktur der Geschwulst keinen Anhalt, und dies ist bei Geschwülsten der Maus besonders häufig, so ist solche Feststellung oft unmöglich. Ich habe solche Geschwülste als Sonderformen bezeichnet und zu den Sarkomen gestellt. In der Mehrzahl der Fälle wird es sich wohl auch um diese handeln. Aber es ist mit FISCHER-WASELS zu betonen, daß man den Zellen ihre Abstammung nicht ansehen kann; wenig differenzierte oder, wie sie oft genannt werden, „unreife Zellen“, oder „unausgereifte Geschwülste“ sind der Abstammung nach ununterscheidbar. Es kommen ferner, wie viele unserer Bilder zeigen, bei den mit Autolysaten geimpften Mäusen auch zerstörende Geschwülste vor, welche scharf gezeichnete Struktur haben, der Abstammung nach aber nicht sicher zu bezeichnen sind. Schließlich können in diesen Geschwülsten Bildungen vollständig neuer Art auftauchen. Es könnte eine Erlösung für den Pathologen wie den Kliniker werden, wenn in all solchen Fällen nur berichtet würde, es handle sich *sicher* um eine bösartige Geschwulst, oder Diagnose sei zweifelhaft, oder, es handle sich um eine Infektionsfolge (Granulationsgewebe, Gumma usw.). Für den Kliniker wenigstens und auch für die Krebsforschung als solche kommt es schließlich doch nur auf diese Scheidung an.

Das zweite Ergebnis dieser histologischen Untersuchungen ist, daß man bei Geschwülsten der mit heterologen Geschwülsten geimpften Maus infolge außerordentlicher Verschiedenheit der Strukturen bei Tieren mit mehreren Geschwülsten oft zu der Frage gezwungen ist, ob es sich um *eine* primäre Geschwulst und viele verschieden gebaute Metastasen handle *oder um mehrere* voneinander unabhängige Geschwülste infolge Ansiedelung des Erregers an mehreren Stellen zugleich.

<sup>1</sup> FISCHER-WASELS: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 14, Nr. 2, S. 1499.

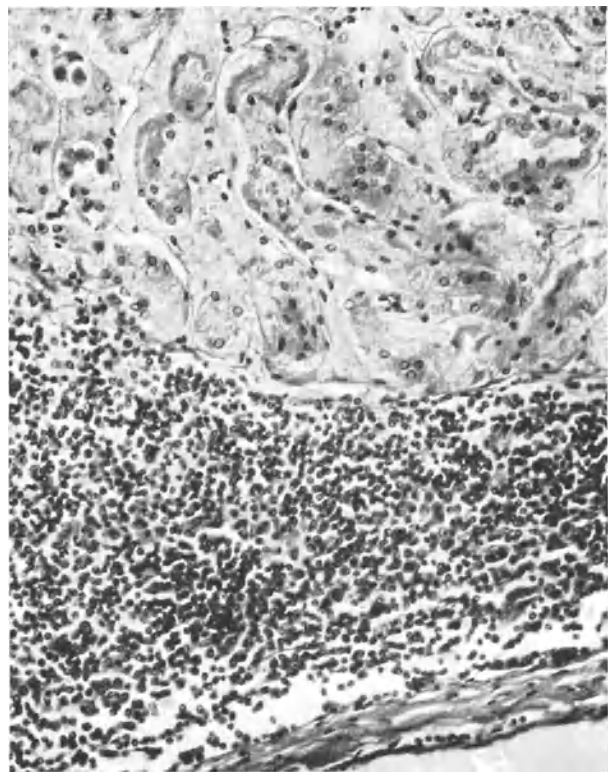
Abb. 206.



HyC 133

4  $\mu$

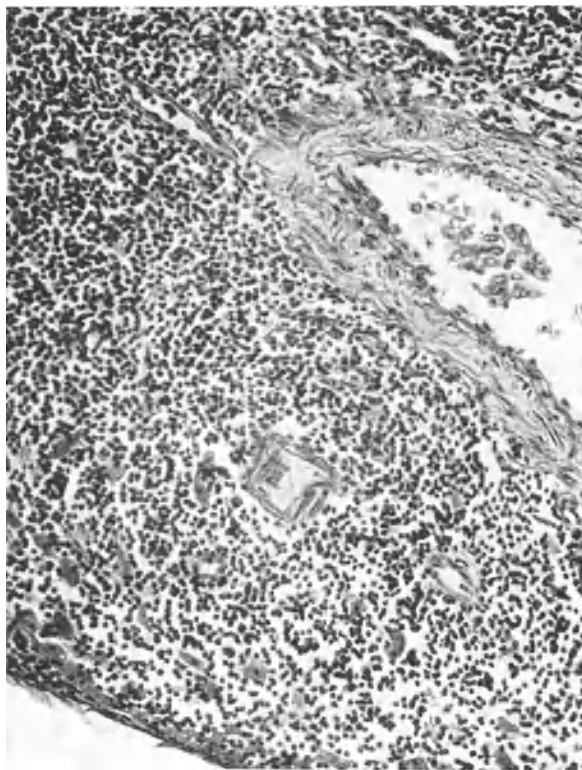
Abb. 207.



HyC 133

4  $\mu$

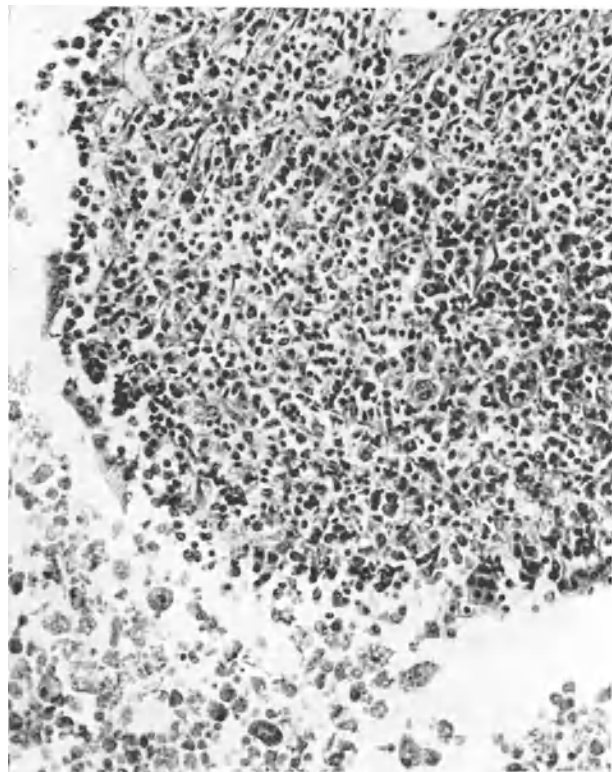
Abb. 208.



HyC 133

4  $\mu$

Abb. 209.



HyC 133

4  $\mu$

## IV. Das Problem der Bösartigkeit.

Wie bekannt, fassen viele Forscher (BORST, FISCHER-WASELS, LUBARSCHE u. a.) das Geschwulstproblem wesentlich als Problem des Wachstums auf, obwohl sie durchaus anerkennen und betonen, daß in den Zellen selbst die wichtigsten geschwulstbildenden Faktoren zu suchen seien. Nach BORST<sup>1</sup> „ist das Geschwulstproblem kein Problem der Entwicklung, sondern ganz ausschließlich ein Problem des Wachstums (S. 62)“. Dem scheint zu widersprechen, daß er an wenig späterer Stelle sagt (S. 64): „Infolge einer *tiefgreifenden Änderung des Zellcharakters* (kursiv von BORST) sehen wir bei der Geschwulstbildung eine Zellrasse auftreten, die nicht mehr altruistisch, sondern parasitisch im Körper haust; und diese Verwandlung des Zellcharakters ist nicht eine sekundäre Erscheinung, sondern sie ist durchaus primär, sie stellt das eigentliche Wesen der Geschwulstkrankheit dar“. Gleiche Auffassung finden wir bei FISCHER-WASELS<sup>2</sup>. Er sagt in der Einleitung zur histogenetischen Geschwulstforschung (S. 1443): „Die Tumorzelle muß trotz ihrer Abstammung von der Körperzelle biologisch von derselben verschieden sein. Dieser biologische Unterschied zwischen Körperzelle und Geschwulstzelle hat sich allerdings bisher, wie wir sahen, noch nicht in eine einfache Formel fassen lassen. Er ist weder morphologisch noch chemisch bisher in seinem Wesen genau zu bestimmen, obwohl wir uns diesem Ziel schon nähern.“

Die Auffassung von der Wesensverschiedenheit der normalen Körperzelle und der Krebszelle ist sicher allgemein. Klinisch und histologisch ist Krebs mit Sicherheit nur an seiner Wirkung, der Zerstörung normaler Gewebe zu erkennen. Bösartigkeit ist logisch und praktisch ein klinischer Begriff. Von Krebs sprach der Arzt und das Volk schon Jahrhunderte, ehe Untersuchungen der Krebsgewebe mit dem Mikroskop gemacht wurden. Klinisch am Kranken und pathologisch am Leichnam ist es die Zerstörung, welche zunächst ins Auge fällt. Histologisch suchen wir seit VIRCHOW, abgesehen von der noch nicht vollständig gelungenen Scheidung entzündlicher Neubildungen von Krebs, nach Merkmalen, welche gestatten, mit Sicherheit gutartige und Krebsgeschwülste voneinander zu scheiden. Daß man einer Zelle oder gewissen Zellhaufen nicht ansehen kann, ob normal oder Krebszelle, ist allgemein anerkannt. Die histologische Diagnose im Groben stützt sich allgemein auf die Zerstörung, das Einwachsen der Geschwulst in die benachbarten Gewebe und Vernichtung dieser. Dies ist gültig für Primärgeschwulst wie Metastasen. Letztere weisen immer auf Einbruch in die Lymph- oder Blutbahnen hin, also zerstörende Wirkung. Erfahrung hat gelehrt, daß manche nicht normale Formbildungen stets (manche Carcinome) oder sehr häufig als bösartig zu betrachten sind. Daher denn die Möglichkeit, Probeausschnitte von Geschwülsten zu beurteilen. Fehldiagnosen sind hierbei nicht zu vermeiden, weder an Probeausschnitten noch an großen Geschwülsten. *Dies sind Fragen der täglichen Praxis. Die theoretische Frage ist die, wie erkennt man Krebsgeschwülste — Antwort an der zerstörenden Wirkung; warum wirkt die Krebszelle zerstörend und wie verhält sich das Problem der zerstörenden Wirkung zu dem Problem des Wachstums.*

BORST hat in seinem Referat über Infektion, Parasitismus und Gewächsbildung auf der Tagung der Deutschen Pathologen 1927 die Frage aufgeworfen, ob die infektiöse Theorie sich auch auf die gutartigen Gewächse ausdehnen will. „Im allgemeinen, sagte er, werden für die Frage der Infektion nur die *malignen* Blastome, Carcinome und Sarkome in Betracht gezogen. Daß dies eine *Schwäche* der Theorie ist, leuchtet sofort ein. Denn gut- und bösartige Gewächse gehören *dem Wesen nach* zusammen. *Beide* Gruppen zeigen die gegen das Ganze gerichtete Autonomie, von der wir vorhin

<sup>1</sup> BORST: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel.

<sup>2</sup> FISCHER-WASELS: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, XIV/2.

sprachen. *Unterschiede* bestehen in der Art des *Wachstums*, ferner in dem geweblichen Reifegrad, endlich bezüglich der *Metastatisierungsfähigkeit*, welche ganz vorwiegend den unreifen Blastomen zukommt.“ In der Folge beruft er sich darauf, daß es morphologische Reihen gibt, welche ganz allmählich von der sicher gutartigen zur sicher bösartigen Geschwulstbildung führen, z. B. „von diffusen Fibrosen oder Fibromatosen zum umschriebenen Fibrom, vom zellarmen und faserreichen zum zellreichen und faserarmen Fibrom, von diesem zum fibroplastischen Sarkom und zum Spindellzellensarkom mit nur angedeuteter Grundsubstanz, endlich von diesem zu den ganz unorganischen mesenchymalen Sarkomen mit größter Zell- und Kernpolymorphie“. Eine gleiche Reihe des allmählichen Überganges von Gutartigkeit zu Bösartigkeit finde man bei den Embryonen und Embryoiden.

Zweifellos treffen diese Hinweise den Kernpunkt der morphologischen, wie der ätiologischen Seite des Geschwulstproblems. Morphologisch ist, wie Klinikern und Pathologen gleicherweise bekannt, die Diagnose der Bösartigkeit oder Gutartigkeit nur an den beiden Grenzen solcher morphologischen Reihen zu stellen, dort aber, wo es sich um Übergangsformen handelt, nicht. Deshalb ist die Frage von BORST: „An welcher Stelle dieser Reihe soll nun die Infektion einsetzen?“, durchaus berechtigt.

Meines Erachtens ist die erste Frage, welche neu bearbeitet werden müßte, die der Kriterien der Bösartigkeit. Erst in zweiter Linie käme die Frage, wie es möglich ist, daß ursprünglich sicher gutartige Geschwülste in bösartige übergehen können und erst zuletzt die, wie jene morphologische Reihen zustande kommen. Die zweite Frage zu klären ist nur möglich nach Beantwortung der ersten.

### A. Die zerstörende Wirkung.

In (I, 28—36) ist darauf hingewiesen und durch charakteristische Bilder erläutert, daß die zerstörende Wirkung der Krebsgeschwülste, Carcinom, wie Sarkom und Sonderformen, darauf beruht, daß die Geschwulstzellen eiweißlösende, „verdauende“ Stoffe, Ergebnisse ihres Stoffwechsels, nach außen abgeben, welche Auflösung, Verflüssigung der normalen Gewebe in der Umgebung bewirken. In der Zusammenfassung (I, 115) ist bemerkt, daß BLUMENTHAL wie NEUBERG (1905) feststellten, „daß wäßrige Auszüge von Krebsgeweben vermehrten Abbau von *normalem Gewebs-eiweiß* hervorrufen, was bekanntlich mit anderen Gewebsauszügen nicht gelingt“. Die Verfasser bezogen diese proteolytische Wirkung auf abnorme Fermente. Dem war meinerseits hinzugefügt, daß ausgedehnte Nachuntersuchungen dieser Frage theoretisch von größter Bedeutung wären.

Wachstum von Krebszellen und Lyse des normalen Gewebes ist inzwischen durch Kultur von Krebszellen *in vitro* von CENTANNI, HAAGEN und zuletzt von ALBERT FISCHER, H. LASER und H. MEYER<sup>1</sup> eingehendst untersucht worden. ALBERT FISCHER schreibt der von den Krebszellen gebildeten Milchsäure (WARBURG, BIERICH u. a.) bedeutsame Wirkungen zu (294/95 und 297), handelt aber wesentlich von Stoffen, welche bei Zusatz normalen oder leicht degenerierten normalen Gewebes in einer Zellkultur entstehen und das Zellwachstum fördern. Dem Schlußzusatz in der Zusammenfassung: „Durch die beschriebenen Veränderungen werden die morphologischen und pathologisch-physiologischen Vorgänge der Infiltration normaler Gewebe durch Carcinom *in vitro*<sup>2</sup> erklärt“, kann ich, so interessant die Versuche sind, nicht zustimmen. *Zellkultur im Glase findet doch unter ganz anderen Umständen statt, wie das Zellwachstum im Körper.*

Es läßt sich jetzt bildlich anschaulich zeigen, daß die zerstörende Wirkung der Krebsgeschwülste von der Bildung proteolytischer Fermente abhängt, welche von den Zellen nach außen abgegeben werden. Milchsäure spielt vielleicht wie bei der Verdauung im Magensaft eine gewisse Rolle. Indessen könnten jene Fermente auch dem pankreatischen ähnlich sein, welches trotz gewisser Säuerung des Speisebreies lytische Wirkungen ausübt. Daß der Knochen bei Einwachsen von Krebs durch Säure entkalkt werden muß, ist klar.

<sup>1</sup> Z. Krebsforschg **29**, 3. 270.

<sup>2</sup> Kursiv von den Verfassern.



**Abb. 210 Sa 297** gibt eine Stelle eines weit verbreiteten von den Lymphdrüsen ausgehenden kleinzelligen Sarkomes wieder, welches als Paradigma solcher Geschwülste S. 63 ff. besprochen wurde. In der Mitte des Bildes unten liegt die Leber, erkenntlich an den weiten Blutgefäßen. Rechts liegt ihr unmittelbar an eine große Geschwulst von 50 mm vertikalem Durchmesser im Bilde, also über 8 mm in natura bei einem Maßstab von 6:1. Die Geschwulst ist Sarkom einer Lymphdrüse, die man regelmäßig in der Regio pancreatica findet, wenn sich in dieser Gegend Geschwülste entwickelt haben. Das Lymphosarkom hat das Pankreas durchwachsen und bis auf geringe Reste zerstört.

Gegenstand der folgenden Bilder ist eine kleine Arterie, die wohl zu den Gefäßen der Leberpforte gehört, der Oberfläche der Leber fast unmittelbar anliegt

In **Abb. 211** ist aus technischen Gründen nur etwa die Hälfte des Umfanges des Gefäßes aufgenommen. In der rechten unteren Ecke des Bildes sind einige Leberzellenbälkchen eben noch erkenntlich.

**1** ist der mit Blut gefüllte Innenraum des Gefäßes. Die schwarze Linie **2** stellt die Membrana elastica interna des Gefäßes dar, **3** die sonderbar zerzauste Muscularis, welche durch **4** — breite Züge von Geschwulstzellen — von **5**, der Elastica externa, getrennt ist. Auffällig ist zunächst das Eindringen der Sarkomzellen in die Gefäßwand. Durchgedrungen mögen sie in nächster Nähe einer Stelle sein, wie die die (**6**) gegenüber liegt. Ist doch hier die Elastica externa auf eine längere Strecke fast unterbrochen.

**Abb. 212 a** und **b**, zwei verschieden stark gedruckte Kopien derselben Platte, geben in starker Vergrößerung ( $2\mu$  auf den Millimeter des Bildes) den optisch fast leeren, etwa dreieckigen Raum in der linken unteren Ecke des vorigen Bildes mit seiner nächsten Umgebung wieder: Oben und links im Bilde erkennt man, besonders gut im Vergleich mit dem vorigen, den Innenraum des Gefäßes. Er ist lose gefüllt mit roten und weißen Blutkörperchen, welche an den kleinen Kernen erkenntlich sind, untermischt mit vereinzelt größeren Zellen, die vermutlich als Sarkomzellen anzusprechen sind. Die Elastica interna ist durch ein dickes schwarzes Band gekennzeichnet. Die Muscularis macht einen flockigen Eindruck, ähnlich wie kleine gezupfte Watteflöckchen (am besten erkenntlich in der Kopie a. Ihr folgt ein optisch fast leerer Raum, in dem nur vereinzelt dünne und dünnste Gewebsrestchen vorhanden sind. Die Elastica externa zeigt an ihrer dem optisch leeren Raum zugewendeten Innenseite einen Besatz mit feinsten Faserresten, während ihre Außenseite glatt ist. Der Außenseite liegt eine schmale, normale, scharf begrenzte Adventitia an.

*Der Zustand der Innenseite der Elastica externa zeigt mit voller Deutlichkeit, daß hier eine Zerreißung stattgefunden hat. Der optisch fast leere Raum mit seinen geringen, dünnen Gewebsresten muß im Leben mit einer Flüssigkeit erfüllt gewesen sein, welche kein Eiweiß enthielt. Hätte sie Eiweiß enthalten, so wäre dies durch Gerinnsel im Bilde nachweisbar. Die eiweißfreie Flüssigkeit, in welcher die geringen Gewebsreste zu Lebzeiten des Tieres schwammen, ist mit voller Sicherheit durch proteolytischen Abbau von Gewebseiweiß entstanden, denn alle Flüssigkeit im Gewebe ist eiweißhaltig. Für proteolytischen Abbau spricht auch der Zustand der schwer veränderten Muscularis. Ich halte den Schluß für unabweislich, daß die Zerreißung der Gefäßwand durch Flüssigkeitsdruck erfolgt ist. Nun ist zweifelsohne, daß zu solcher Zerreißung ein recht starker Druck gehört. Ob die flüssigen Abbauprodukte des Gewebseiweißes allein so starken Druck liefern können, ist fraglich. Wahrscheinlicher ist, daß der verhältnismäßig stark konzentrierten Lösung aus der Umgebung Gewebsflüssigkeit anderer Konzentration zugeströmt ist. Als weitere Bedingung der Druckentfaltung ist hier gegeben, daß die „konzentrierte Lösung“ von verhältnismäßig starren Wänden eng umschlossen war, daß ferner der Zustrom vermutlich nur durch einen kleinen Zugang in diesen engen Raum stattfand.*

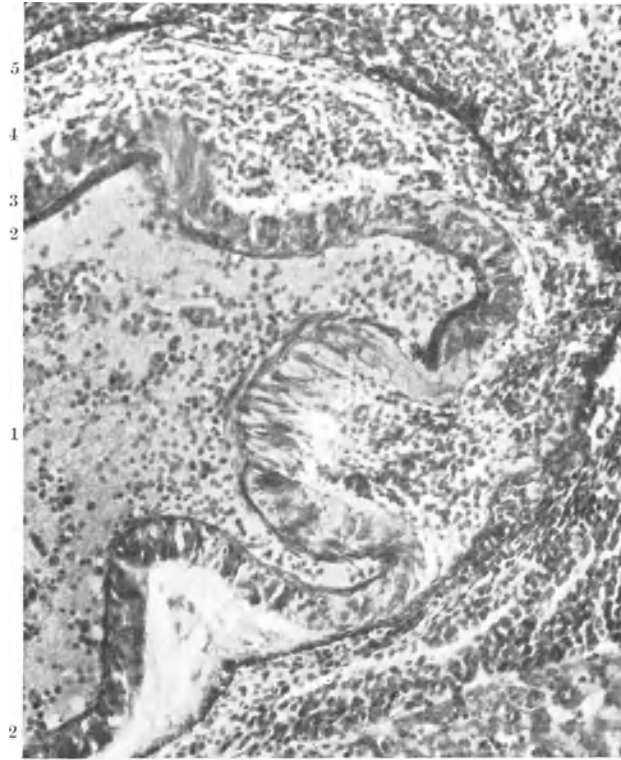
Abb. 210.



Sa 297

6/1

6 Abb. 211.



Sa 297

5

5  $\mu$

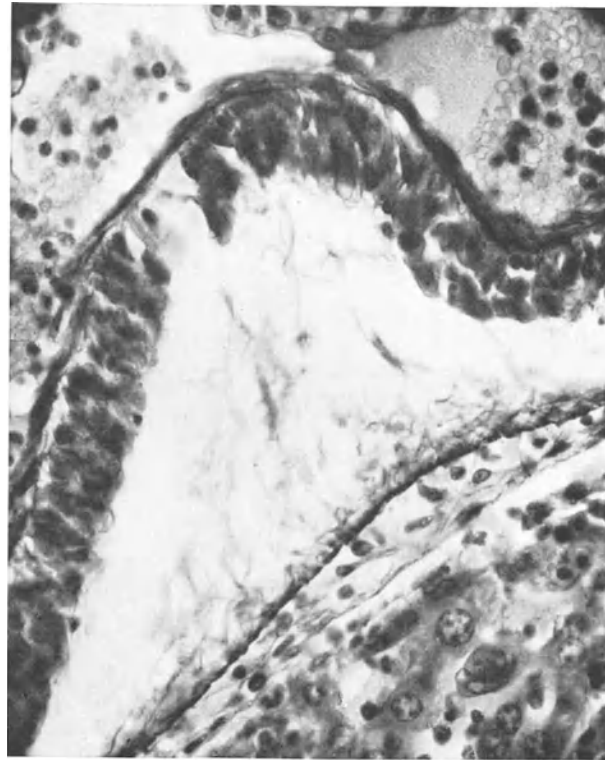
Abb. 212 a.



Sa 297

2  $\mu$

Abb. 212 b.



Sa 297

2  $\mu$



**Abb. 213a** zeigt eine Stelle der *Elastica externa*, an welcher sie innen und außen von Sarkomzellen umgeben ist. Die Stelle liegt in **Abb. 211** am oberen Bildrand. Die *Elastica* ist in beträchtlicher Länge durch Sarkomzellen fast ganz zerstört, ebenso die *Elastica interna* auf der linken Seite des Bildes. Daß der Innenraum des Gefäßes neben Leukocyten und Schatten von roten Blutkörperchen auch Sarkomzellen enthält, erscheint nach der Größe vieler Zellen sicher. Von fast größerer Bedeutung als diese Einzelheiten ist, daß auch hier ganz offenbar Zerspaltung der Arterienwand durch Flüssigkeitsdruck erfolgt ist. Hierauf deutet schon der quasi zerfetzte Zustand der *Muscularis* hin. Höchst charakteristisch ist für die Zerreißen, daß — im Bilde rechts unten bei (1) — eine Faser der *Elastica* an der Muskulatur hängen geblieben ist. Dort liegen auch Sarkomzellen zwischen der fast ganz zerstörten Muskulatur. Diesem Bilde nach wird man annehmen dürfen, daß zunächst Sarkomzellen die *Elastica externa* durchwanderten, daß hiermit Verflüssigung von Gewebsteilen stattfand, daß unter Zustrom normaler, weniger oder höher konzentrierter Gewebsflüssigkeit der Flüssigkeitsdruck soweit anstieg, daß Zerreißen stattfand, daß in der weiteren Folge die Geschwulstzellen sich in diesem neu gebildeten weiten Raume reichlich vermehrten. *Zerreißen der Arterienwand durch Wachstumsdruck seitens einer großen Menge allmählich durch die Wand eindringender Sarkomzellen ist wohl mit Sicherheit auszuschließen*, einmal auf Grund des vorhergehenden Bildes, zum zweiten weil auch in diesem Bilde die Sarkomzellen nicht eng gedrängt, dicht gepackt liegen, was doch Voraussetzung für Wachstumsdruck wäre, sondern offenbar in Flüssigkeit schwimmen. Hierfür spricht, daß sich zwischen den Zellhaufen wie den Einzelzellen nicht unbeträchtliche Zwischenräume befinden.

Bei der ungewöhnlichen theoretischen Bedeutung dieser Bilder gebe ich hier noch zwei weitere, **Abb. 213 b** und **213 c**, aus einer etwas tieferen Ebene. Die beiden Bilder gehen von links (**213 b**) nach rechts (**213 c**) unmittelbar ineinander über, decken sich zum Teil <sup>1</sup>. Die Arterie ist hier mit einem sehr dichten Blutgerinnsel erfüllt (Thrombose?).

In **Abb. 213 b** liegt das Blutgerinnsel in Höhe von (1) im rechten unteren Teile des Bildes. An der Grenze des Gerinnsels sieht man stellenweise Reste einer scharfen Begrenzung, offenbar Reste der Innenwand des Gefäßes, die sich infolge des Zerstörungsprozesses von ihr ablösten. In Höhe von (2) fällt zweierlei auf: 1. Ein optisch leerer Raum, der offenbar mit Flüssigkeit gefüllt war. In ihm schwimmen Geschwulstzellen, die wohl mit einigen Blutzellen untermischt sind. 2. Rechts im Bilde ist noch ein starker Rest von *Elastica* erhalten. Nach der Mitte des Bildes zu wird dieser dünner und ist in der linken Bildhälfte völlig verschwunden. Die Muskulatur ist schwer zerstört. Der übrige Teil der Gefäßwand wird oben im Bilde begrenzt durch die von Sarkomzellen infiltrierte Leber, deren Zellen rechts oben offenbar auch der Auflösung verfallen sind. In Höhe (3) schwimmen Sarkomzellen und anscheinend ein Stückchen abgelöster *Muscularis*. Rechts zwischen 2 und 4 befindet sich ein Zerstörungsfeld, in dem neben allerfeinsten Resten mesenchymaler Strukturen nur wenige Zellen liegen. Der körnig-fädige Zerfall ist für diese Auflösungsvorgänge höchst charakteristisch. In Höhe (4) sind von *Elastica externa* nur noch einzelne tiefschwarz dargestellte Stückchen vorhanden, *Adventitia* ist nicht mehr vorhanden. Die Zerstörung der Leber ist in der rechten oberen Ecke sehr deutlich.

**Abb. 213 c** bedarf nach dem eben Gesagten wohl kaum noch besonderer Beschreibung. Doch ist interessant in Höhe (1) zu sehen, daß dort die Zerstörung der Gefäßwand auch von dem Lumen des Gefäßes aus beginnt. Im Gefäß selbst haben eben auch Sarkomzellen geschwommen, deren Wirkung sich hier kundgibt.

Andere Bilder zur Klarlegung der sehr verwickelten Vorgänge bei diesen proteolytischen Prozessen liefert ein *Krebs der Schilddrüse*.

<sup>1</sup> Diese beiden Präparate sind auf eine Bemerkung von MARTIN HEIDENHAIN hin, daß ich unbedingt eine sichere Bindegewebsfärbung mitgeben müsse, mit Azan gefärbt. Azanfärbung gibt alle Zellen tief rot, Bindegewebe, auch *Elastica*, selbst in den feinsten Fasern blau. Der Unterschied in dem, was an Bindegewebsstrümmern sichtbar ist, ist nicht groß, beruht wohl im wesentlichen darauf, daß hier in der tieferen Ebene die Zerstörung zwar umfangreicher, aber nicht ganz so weit vorgeschritten ist, wie in manchen der vorangehenden und folgenden Bilder. Immerhin ist auch hier klar erkennbar, daß es sich um Räume handelt, die mit Flüssigkeit und Gewebstrümmern erfüllt waren. Die *Elasticaresten* sind im Bilde schwarz, die Bindegewebsstrümmern grau.

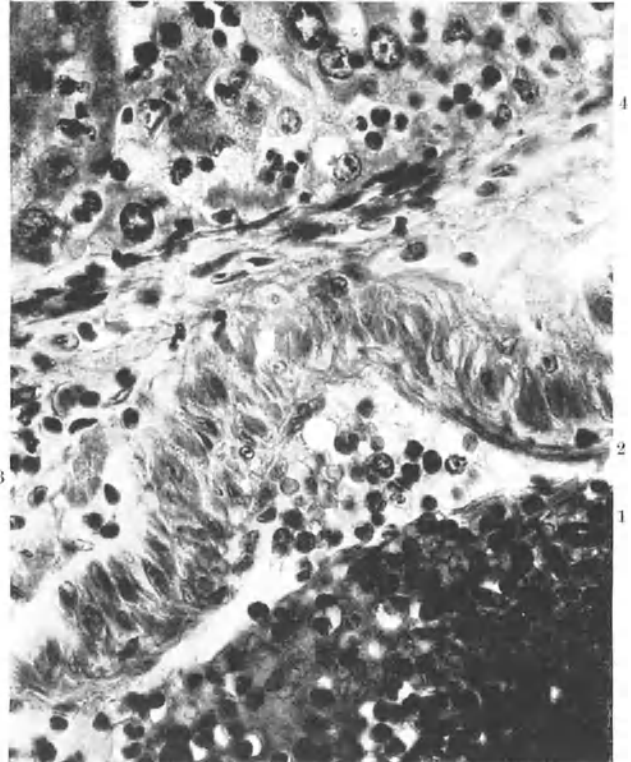
Abb. 213a.



Sa 297

2  $\mu$

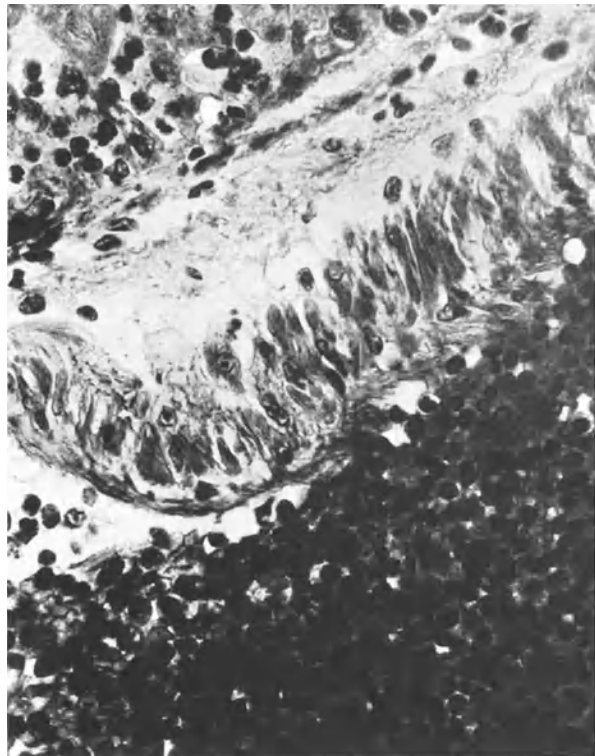
Abb. 213b.



Sa 297

2  $\mu$

Abb. 213c.



Sa 297

2  $\mu$

In **Abb. 214 Sa 288** sieht man links unten zwei normale Schilddrüsenläppchen. Deren Zeichnung ist völlig klar; die Acini sind scharf begrenzt. Der große Lappen rechts befindet sich im Frühstadium der Wucherung des Epithels: unklare Läppchenzeichnung und Kernvermehrung im Bindegewebe sind Charakteristica solchen Zustandes.

**Abb. 215** zeigt unten sicheres Carcinom des noch im Zusammenhange erhaltenen Drüsenlappens, darüber inmitten eines Bindegewebszuges einzelne Krebszellenhaufen, schließlich oben den Rand des weit vorgeschrittenen Krebses.

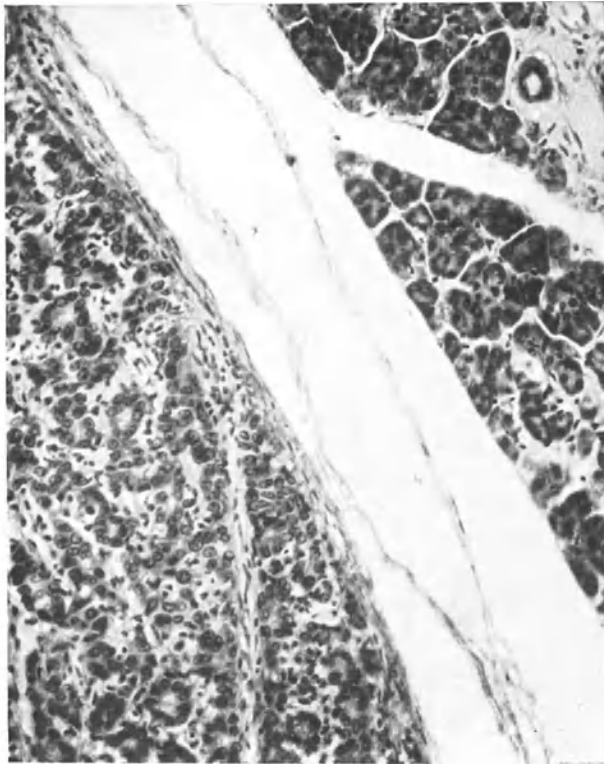
**Abb. 216** schließt an die vorhergehende unmittelbar an, gibt unten noch den Rand des Bindegewebszuges aus dem vorigen Bilde. Daß es sich um vorgeschrittenes Carcinom handelt, ist ohne weiteres klar. Besonderes Interesse bietet nur der weite mit Eiweißgerinnseln erfüllte Raum, in welchem Krebszellenhaufen schwimmen. Dieser Raum mißt im Bilde in größter Ausdehnung 80 mm, umfaßt also, da der Maßstab der Abbildung  $4\mu$  auf den Millimeter ist, rund  $320\mu$ . Solche Größe ist sehr beträchtlich, gibt eine Vorstellung davon, in welchem Ausmaß bei der Maus Verflüssigung durch Gewebsabbau stattfinden kann. Wichtig ist, daß sich hier nicht ein optisch leerer Raum vorfindet, wie in den vorigen Bildern, daß er vielmehr mit Eiweißgerinnseln erfüllt ist. Um den „See“ zu schaffen, muß Gewebsabbau in großem Maßstabe stattgefunden haben. Ob man annehmen soll, daß in diesen Flüssigkeitssee eiweißhaltige Flüssigkeit von anderer Stelle her eingeströmt ist oder annehmen, daß der Gewebsabbau in der Weise erfolgt, daß zunächst eine eiweißhaltige Flüssigkeit als erstes Produkt des Abbaues entsteht, welche im weiteren Verlauf des Prozesses vollständig abgebaut wird, so daß als Endprodukt Lösungen von Aminosäuren usw. an ihre Stelle treten, ist an dieser Stelle eine belanglose Frage.

*Eine besondere Form*, wohl nur einen Zwischenzustand des Zerfalles bindegewebiger Strukturen durch Einwirkung von Sarkomzellen, *zeigt*

**Abb. 217 II B 55.** Die Maus, von welcher das Präparat stammt, war mit 10tägigem Autolysat des Rezidivs eines Melanomes geimpft, verendete nach 6 Monaten, wies eine weit verbreitete, von den Lymphdrüsen ausgegangene Lymphosarkomatose auf. Das Bild stammt von dem Sarkom einer Achsellymphdrüse, das die Kapsel durchbrochen hatte und in das umgebende Bindegewebe in Richtung auf die Haut zu weiter gewachsen war. Schräg durch die Mitte des Bildes zieht eine kleine Arterie, deren Wandung von Sarkomzellen infiltriert und zum Teil erheblich zerstört ist. In der linken oberen Ecke liegt ein grober Haufen dicht geballter Sarkomzellen. Ihm gegenüber im rechten oberen Viertel des Bildes sind die Bindegewebsfasern körnig-fädig zerfallen. Die Zeichen des Zerfalles erstrecken sich zwischen genanntem Sarkomzellenhaufen und dem Gefäß schräg nach abwärts. Die Dichte der Zerfallsprodukte nimmt von rechts oben nach links unten hin entschieden ab. Die Stelle bei (1) am linken Rande des Bildes scheint dafür zu sprechen, daß Übergang in flüssige Abbauprodukte Ursache des Abnehmens der Dichte sichtbarer Zerfallsprodukte ist.

Eine Reihe von Bildern des Gewebsabbaues, die in Teil I der Arbeit gegeben wurden, beleuchtet die verschiedenen Vorgänge, welche bei und infolge des Gewebsabbaues eintreten, so schön, namentlich auch den Zustrom eiweißhaltiger Flüssigkeit in die weiten, durch Abbau neugebildeten Räume, daß ich einige dieser Bilder hier nochmals gebe. Das Gesamtbild der Vorgänge wird hierdurch deutlicher.

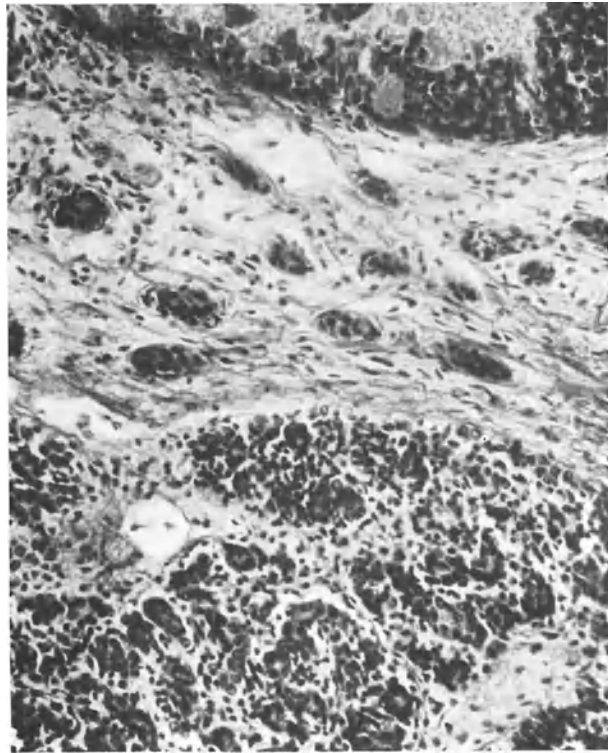
Abb. 214.



Sa 288

4  $\mu$

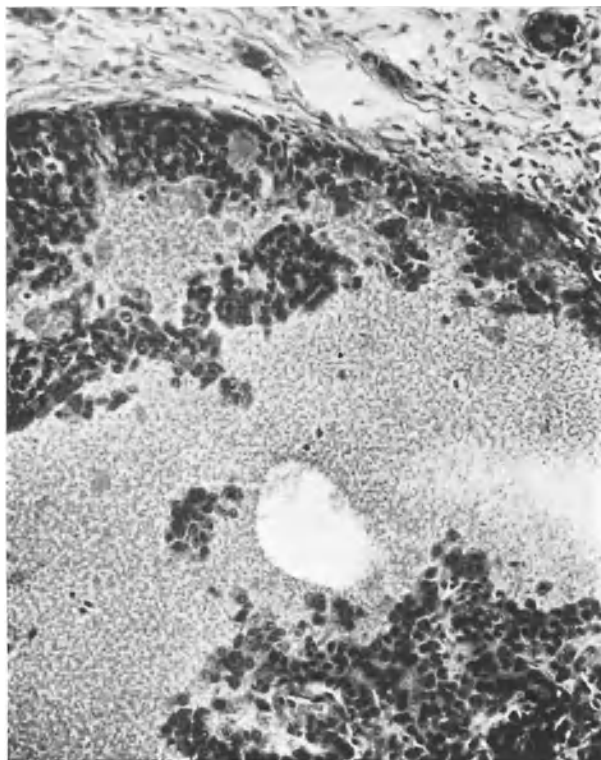
Abb. 215.



Sa 288

4  $\mu$

Abb. 216.



Sa 288

4  $\mu$

Heidenhain, Geschwülste II.

Abb. 217.



II B 55

5  $\mu$

9

**Abb. 218 (I, Abb. 19)** ist das Bild eines Sarkomes, welches wohl sicher der Endotheliomreihe angehört. Die Geschwulst wächst hier durch einen großen freien Raum, der mit eiweißloser Flüssigkeit erfüllt ist, in dem aber noch vereinzelte dünne Gewebsreste schwimmen. In den rechten Raum ist eine gut erhaltene Bindegewebsfaser übrig geblieben.

**Abb. 219 (I, Abb. 24a)** gibt ein Beispiel des Gewebsabbaues bei einem Brustkrebs in verschiedenen Zuständen, in der Mitte einen Bindegewebszug in noch leidlichem Zusammenhang, der sich durch einen flüssigkeitserfüllten Raum erstreckt. In diesem befinden sich unten reiche Fibringerinnsel, oben nur noch einzelne Reste von Zellelementen.

Über den höchst interessantesten *Abbau von Muskulatur* bitte ich I, 32—35, **Abb. 20—24** und die Erläuterungen der Abbauvorgänge nachzuschlagen.

Der Eindruck von diesen Vorgängen wird vervollständigt durch **Abb. 220** von **Sa 194 (I, Abb. 77)** und **Abb. 221** von **A 175 (I, Abb. 78)**.

**Sa 194**, eine alveolär gebaute Geschwulst unbestimmter Abstammung im Unterhautzellgewebe zeigt die Erweichungsräume völlig mit Fibrin ausgefüllt, **A 175** dagegen zwischen den Zügen der Geschwulstzellen, wahrscheinlich eines Sarkomes, optisch fast leere Räume, während sich an der rechten Seite ein scharf begrenzter, mit Schatten roter Blutkörperchen erfüllter Raum befindet.

Daß all diese optisch leeren oder fast leeren Räume nicht durch mangelhafte Technik der Herstellung der Präparate oder der Photographie entstanden sind, lehrt der Vergleich der Abbildungen wohl deutlich<sup>1</sup>.

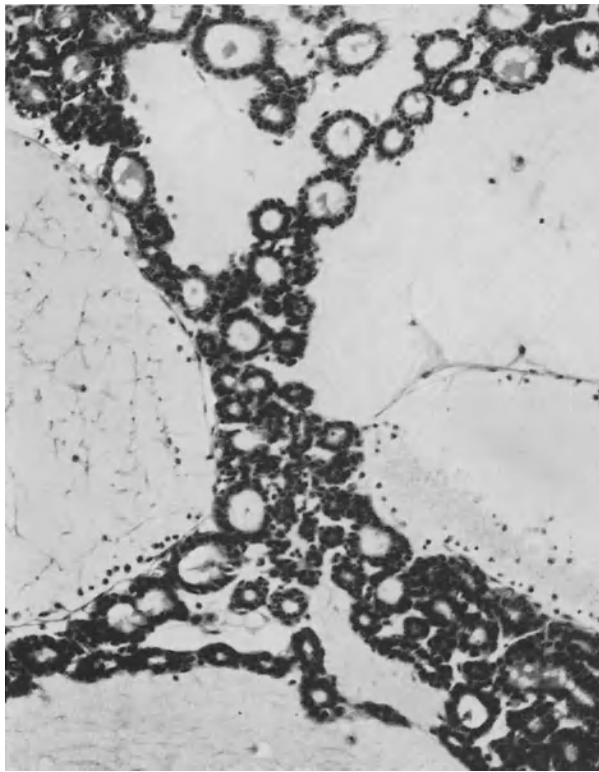
So große mit Abbauprodukten erfüllte Räume wie in den vorhergehenden Bildern finden sich bei der Maus im ganzen selten, beim Menschen vielleicht nie. In Teil I ist an so vielen Bildern auf *die zerstörende Wirkung in der gewöhnlichen Form* hingewiesen, daß ich hier von der gewöhnlichen Form nur noch *Bilder aus Leber und Pankreas* gebe.

Es handelt sich hier um das gleiche durch sarkomatöse Erkrankung vieler Lymphdrüsen gekennzeichnete Tier **Sa 297**, von welchem die Bilder der Zerreißung der Arterienwand stammen.

---

<sup>1</sup> Sichere Fixation dieser halbflüssigen Massen und der die Flüssigkeiten durchziehenden Geschwulstzüge ist meiner Erfahrung nach nur durch die Susalösung von MARTIN HEIDENHAIN zu erzielen. Bei der Photographie ist schärfste Einstellung, genaue Belichtung nach Probestreifen und Durchentwicklung der Platte wie des Positivs erforderlich, wenn man derartige Vorgänge einwandfrei darstellen will.

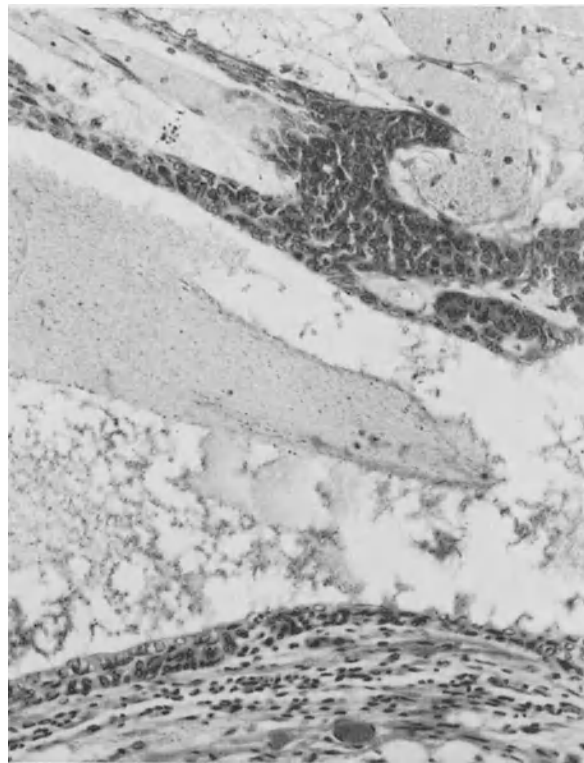
Abb. 218.



A 24

5  $\mu$

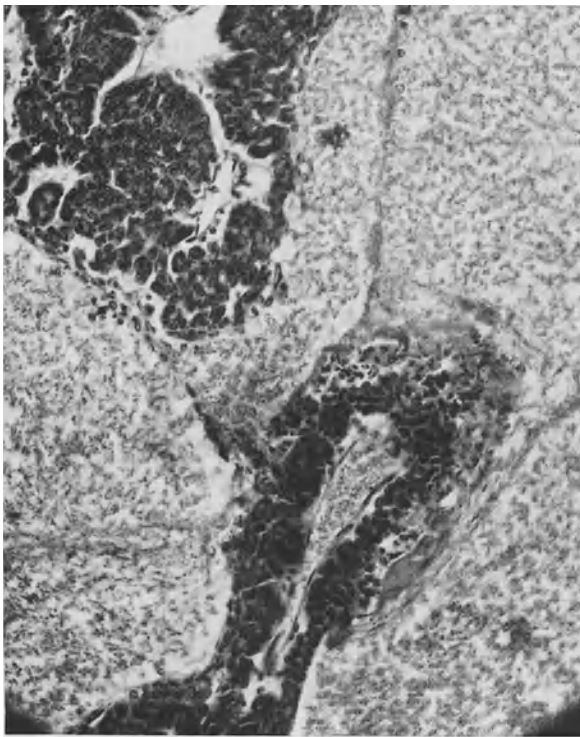
Abb. 219.



D 263

5  $\mu$

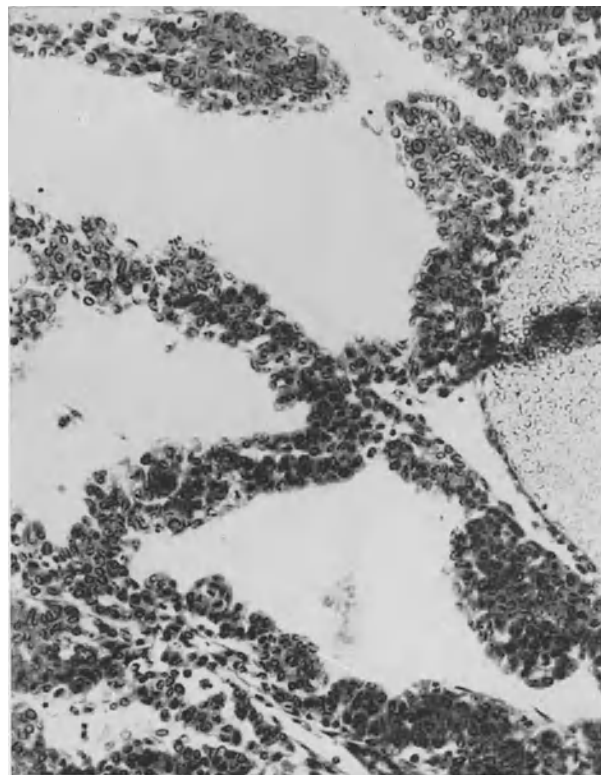
Abb. 220.



Sa 194

5  $\mu$

Abb. 221.



A 175

5  $\mu$

g\*



In der *Leber*, **Abb. 222**, ist Zerstörung der Leberzellenbälkchen, namentlich in der Mitte des Bildes an der Grenze zwischen Geschwulst und Leber, sehr deutlich. Die Vergrößerung mußte wie bei allen solchen Beweisführungen hoch genommen werden —  $2\mu = 500/1$ .

Wichtiger sind die Bilder des Sarkomes im *Pankreas*.

**Abb. 223** läßt unten im Bilde sehen, daß die dem *Pankreas angelagerte Leber* durch die Geschwulstzellen abgebaut wird. Oben im Bilde, unterhalb (1), liegt ein normaler Acinus des *Pankreas*, in der Höhe von (2) ein kleinerer, der als Flachschnitt angesprochen werden kann. Bei (3) aber am Rande des Bildes liegt ein völlig zerfallener Acinus, dessen Zellen sich unter die Sarkomzellen mischen. Sie sind durch die dunklere Kernfarbe und mehr Protoplasma deutlich von den Sarkomzellen zu unterscheiden.

Klarer noch wird dieser Zerfall der Acini in **Abb. 224**. Bei (1) liegt ein normaler Acinus, bei (2) einer, welcher im Beginn des Zerfalles steht; bei (3), (4), (5) ist der Zerfall vollständig, bei (6) fast vollständig. Charakteristisch ist die dunkle Farbe von Kern und Protoplasma bei den Pankreaszellen. Die Zifferbezeichnungen gelten der Höhenlage der Acini.

Betrachtet man das Zellmaterial im Bilde, so fällt auf, daß sich neben sicheren Sarkomzellen mit kaum oder nicht erkennbarem Protoplasma eine ganze Anzahl von Zellen mit reichlichem, dunklem Protoplasma finden. *Besagt das, daß die Pankreaszellen Geschwulstzellen geworden sind? Zu dieser Frage ist man gezwungen, da man an diesen Zellen keine Zeichen des Unterganges findet.* Bejaht man diese Frage, so würde es sich hier um eine „homologe Infektion“ im Sinne BORSTS<sup>1</sup> handeln, um einen Übergang des krebserzeugenden Agens, des Erregers, von den Sarkomzellen auf die des Pankreas, oder darum, daß sich freier Erreger im Gewebe verbreitet, wandert. Ich gestehe, daß ich zu Bejahung dieser Frage nicht allgemein, aber für diese Stelle einigermaßen neige. Mein Grund ist, wie schon in I, 17/18 bemerkt, der, daß ich mich dem Eindruck nicht entziehen kann, daß in vielen Geschwülsten Abkömmlinge des Epithels und der Stützgewebe durcheinander wachsen. Sicher zu entscheiden ist solche Frage schwer, oft überhaupt nicht, da ja die Zellformen, wie auch hier an vielfachen Abbildungen im Verlaufe der Besprechung von Geschwulsttypen gezeigt wurde, ganz ungemein variieren und die Abkömmlinge von Epithel und Stützgewebe oft nicht oder nicht mit Sicherheit zu unterscheiden sind. Es hängt eben kein Zettelchen an ihnen, welches besagt, dies ist mein Name und Art.

Befinden wir uns mit den letzten Bildern wieder fast ganz in morphogenetischen Fragen, so ist dies durchaus der Fall bei

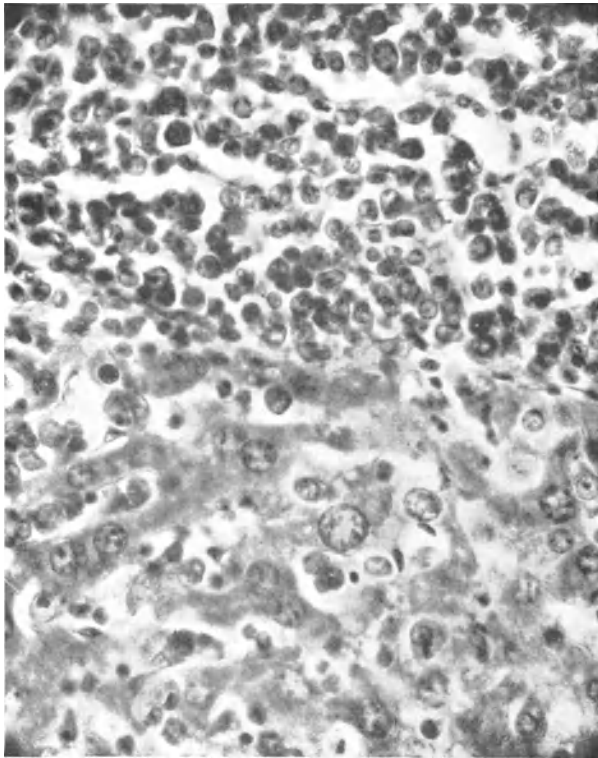
**Abb. 225** von Maus **D 500** einem Carcinom (oder Carcinosarkom?) der Leber. Ausführliche Darstellung der bedeutsamen Befunde bei diesem Tier ist S. 14 ff. gegeben. Hier interessiert nur die Leber. Die Balken der Leberzellen lösen sich hier in schmale Bänder auf, aus deren Zerfall das Geschwulstgewebe hervorzugehen scheint. Daß man hier verschiedener Ansicht sein kann, ist ohne weiteres zuzugeben. Alle diese Bilder können nichts Endgültiges geben, sondern sollen nur Fragen aufwerfen, deren Beantwortung nur durch Nachuntersuchungen von fachmännischer Seite möglich ist. Ich fühle mich aber verpflichtet, nochmals darauf hinzuweisen, daß die Geschwülste der Impfmäuse ganz gewöhnlich so klare, nicht durch Entzündung überlagerte Bilder von Frühformen der Krebsentwicklung in den verschiedensten Organen geben, wie man sie beim Menschen kaum je findet.

Übersieht man rückschauend, was in den Abschnitten II und III an Bildern zum Problem der zerstörenden Wirkung enthalten ist, so findet man eine fortlaufende Reihe von Bildern, welche der Formbildung und deren Ursachen nach ineinander übergehen. Das Bild der Arterie an der Leberpforte mit Zersprengung der Wand durch hydrodynamischen Druck zeigt einen seltenen Grenzfall, den aufzufinden man glücklichem Zufall verdankt. Die Bilder des knorpel- und osteoidbildenden Koloncarcinoms — **Abb. 35—40** — und andere zeigen ebenfalls weite, optisch leere Räume, in welche die neuen Bildungen hineinwachsen. Am anderen Ende der Reihe stehen Bilder, wie man sie in der Leber, bei der Brustdrüse und an vielen anderen Stellen findet. In I, 39 ist zu Brustkrebsen, die

<sup>1</sup> BORST: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste, S. 25. Leipzig: S. Hirzel 1924.



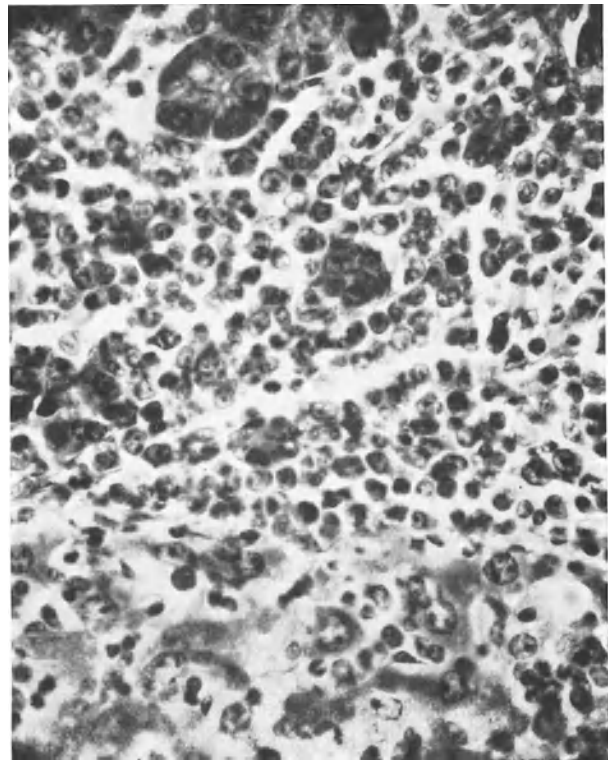
Abb. 222.



Sa 297

2  $\mu$

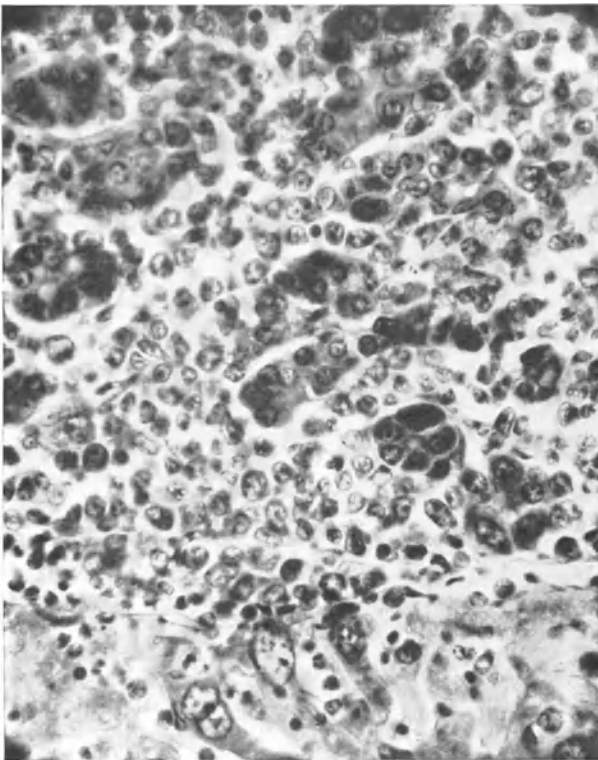
Abb. 223.



Sa 297

2  $\mu$

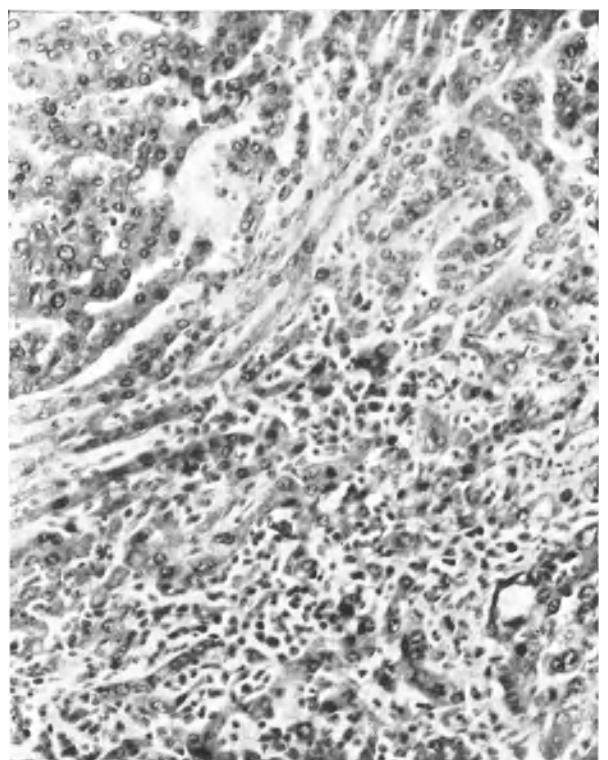
Abb. 224.



Sa 297

2  $\mu$

Abb. 225.



D 500

4  $\mu$

anscheinend abgekapselt sind, nicht infiltrierend vorschreiten, bemerkt: „Das Adenocarcinom der Mamma schreitet vor und zerstört das umgebende Gewebe wie ein Feuer, welches bei Windstille an einer kleinen Stelle in dürrem Grase angelegt ist. Dies dringt ringsum gleichmäßig vor und setzt sich an die Stelle des vernichteten Grases. So auch das Carcinom.“ Offenbar bedingt zu einem Teil die Struktur des von Krebs befallenen Gewebes sowie seine innere Konstitution, der Widerstand der Zellen und Fasern usf., die formalen Verschiedenheiten, durch welche sich die zerstörende Wirkung im mikroskopischen Bilde kundgibt. Zum zweiten mögen die Fermentgemische, welche einwirken, verschiedener Art sein. Denn die innere Konstitution der verschiedenen Zellarten ist derart verschieden, daß die Folgen der Zellinfektion in Hinsicht auf Stoffwechsel, Fermentbildung, Lebensdauer der Zelle doch wohl wesentlich verschieden sein müssen. Formale Verschiedenheiten im mikroskopischen Bilde sind außerdem vielfach mechanisch bedingt. Ist der Abfluß der Abbauprodukte des Gewebes durch dichte Strukturen gehindert, strömt gar geringer oder höher konzentrierte Flüssigkeit von anderswoher zu, so werden zuweilen optisch leere Räume durch Zersprengung des Gewebes gebildet. Fließen die Abbauerzeugnisse ungehindert ab, so findet man Bilder, an welchen nur mit guter Färbung und starker Vergrößerung nachzuweisen ist, daß auch hier Gewebsabbau vorliegt.

*Der Gewebsabbau räumt also, mechanisch gedacht, die Hindernisse, die Widerstände des normalen Gewebes aus dem Wege, auf das die krebsige Neubildung sich ausbreiten könne.* Die Fermente oder Fermentgemische, welche den Gewebsabbau besorgen, müssen besonderer Art sein. Auf diesen Gedanken wird man dadurch geführt, daß sie die elastischen Membranen von Arterien zerstören.

Sehr viele Krebsgeschwülste der Maus, auch viele des Menschen, fallen durch ihre Gefäßarmut auf. Oft findet man bei der Maus auf weite Strecken keine Blutgefäße. Dies führt unabweisbar auf den Gedanken, daß die *Abbauprodukte des Gewebseiweißes den Nährstoff für die Geschwulstzellen bilden.* Diese Abbauprodukte sind die gleichen, die BURROWS in den Kulturen von Geschwulstzellen durch Auswaschung der Kulturen als „Wuchsstoffe“ feststellte und als *Archusia* bezeichnete<sup>1</sup>. Vor einem Irrtum ist zu warnen. Man wolle die bluthaltigen Räume, welche man in vielen Geschwülsten der Maus findet, nicht ohne weiteres als Gefäße auffassen, auch dann nicht, wenn sie scharf begrenzt und dicht mit Blut erfüllt sind. Meist handelt es sich, wie unsere Bilder zeigen, nicht um normale Gefäße, sondern um Ergebnisse von Blutungen. Neubildung von Gefäßen sieht anders aus als diese Blutungen.

Auch die Vorgänge bei Metastasenbildung werden durch diese Bilder geklärt. Sie hängt, abgesehen von Einbruch in die Lymph- und Blutgefäße, ab von festerem oder loserem Zusammenhang der Krebszellen und von Flüssigkeit, in der sie abschwimmen können, abschwimmen auch ohne Einbruch in Gefäße.

Es ist kaum daran zu zweifeln, daß beim Krebs des Menschen sich analoge Vorgänge abspielen, wenn sie sich auch formal nach vieler Richtung anders entwickeln und darstellen mögen. Entscheiden läßt sich diese Frage nur durch Sonderuntersuchungen an Geschwülsten des Menschen. Weiche Sarkome versprechen wohl am ehesten Erfolg bei solcher Untersuchung.

## B. Das Problem des Wachstums.

OTTO LUBARSCH<sup>2</sup> sagte hierüber vor vielen Jahren: „Eine Neubildung, die auf einen abgegrenzten Bezirk beschränkt bleibt und mehr oder weniger früh ihr Wachstum vollständig einstellt, gehorcht wenigstens zum Teil noch den normalen Lebensgesetzen; in ihr herrscht wohl *Autonomie*, aber noch keine *völlige Anarchie*. Nun ist es ja freilich ganz richtig, daß nicht nur Sarkome und Carcinome destruieren und metastatisieren können, sondern dies auch gelegentlich von Myomen, Chondromen usw. beobachtet wird; aber nach meiner Meinung beginnt die Emanzipation von den normalen Wucherungsgesetzen, die völlige Gesetzlosigkeit, erst *in dem Moment, wo der Tumor zu*

<sup>1</sup> BICEGLIE u. INHASZ-SCHÄFFER: Die Gewebezüchtung in vitro, S. 295. Berlin: Julius Springer 1928.

<sup>2</sup> LUBARSCH, OTTO: Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1899. — Was oben kursiv gedruckt, hat LUBARSCH in Sperrdruck gegeben.

*destruieren anfängt* und gerade mit der Erforschung derjenigen Faktoren, welche diese Emanzipation bewirken, würde das Problem der destruierenden Geschwulstbildung gelöst sein.“ Was LUBARSCHE hier am Herzen liegt, ist ganz offensichtlich das Problem des Wachstums und seine Lösung durch Lösung des Rätsels der zerstörenden Wirkung der bösartigen Geschwülste. BORST hat ja das Problem der bösartigen Geschwülste als ein Problem des Wachstums bezeichnet. Auf dem gleichen Standpunkt stehen, wie früher gesagt, viele Pathologen und Laboratoriumsforscher.

Weshalb wächst das Krebsgewebe fast unbeschränkt, wenn die Hindernisse, welche das normale Gewebe in der Umgebung dem Wachstum mechanisch bietet, aus dem Wege geräumt sind? Wächst es infolge immanenten Wachstumstriebes, wenn die normalen Widerstände fortfallen? Bildet das krebserzeugende Agens, welches in den Krebszellen enthalten ist, einen Wachstumsreiz? Oder liegen tiefere Gründe vor?

Was hier vorgeht, läßt sich unter Beziehung auf allgemeine Ergebnisse der Biologie darstellen. Jedenfalls besteht hier ein Anhaltspunkt, der ermöglicht, tiefer in das Problem des Wachstums der Krebsgeschwülste einzudringen. Viele der Bilder, welche eben zu dem Problem der zerstörenden Wirkung gegeben wurden, zeigen, daß die Neubildung in jene durch Zerstörung geschaffenen, optisch leeren Räume hineinwächst. Betrachtet man das Wachstum der Krebsgewebe von der Seite der Physiologie aus, von den Beziehungen her, welche vielfach verschlungen, aber heutzutage doch in vielen Einzelheiten deutlich erkenntlich das normale Wachstum aller Gewebe des Körpers beherrschen und regeln, die Beziehungen jedes einzelnen Teiles zu deren Gesamtheit, dazu die besonderen Bedingungen des Wachstums, welche zu verschiedenen Zeiten des Lebens durch besondere Hormone gegeben sind, so muß auffallen, daß die zerstörende Wirkung auf die Umgebung des Krebsgewebe von den materiellen und damit auch von den funktionellen und dynamischen Beziehungen zum übrigen Körper ablöst, *daß es hierdurch ein selbständiges Gebilde wird, welches nicht nur im, sondern auch vom Körper lebt*. Man wird kaum fehlgehen, wenn man annimmt, daß die Lösung aus allen Korrelationen mit dem übrigen Körper eine immanente Fähigkeit der Zellen zur Vermehrung von den im Körper bestehenden Hemmungen, Gesetzen oder wie man es nennen will, befreit. Beweis hierfür, vielleicht besser gesagt ein Analogon liefert die Gewebezüchtung im Glase. Wird die Zellkultur vorschriftsmäßig behandelt, namentlich mit Ernährung versorgt und vor Schädlichkeiten geschützt, so vermehren sich die Zellen über Jahre hinaus. Wir erinnern an Ergebnisse von CARREL, BICEGLIE, A. FISCHER und vielen anderen. Gerade hieraus ersieht man, und dies ist für meine Auffassung die wesentlichste der Erfahrungen, welche mit Zellkultur gemacht worden sind, daß die Lösung aus den Korrelationen, welche im Körper bestehen, den immanenten Wachstumstrieb der Zellen auslöst, zur Entfaltung bringt.

Bei der Zellkultur im Glase ist wesentlichste Sorge des Forschers zweckmäßige Ernährung und Wechsel des Nährmaterials in kurzen Abständen, damit es sich nicht erschöpfe. Krebsgewebe steht auf eigenen Füßen, versorgt sich selbst. Aus den Bildern der zerstörenden Wirkung mit den „optisch leeren Räumen“ geht mit Sicherheit hervor, daß die Abbauprodukte des Gewebseiweißes Gemische von Peptonen, Albumosen, Aminosäuren sein müssen. Denn sie gerinnen nicht, werden durch die Fixationsmittel, bei uns Susalösung<sup>1</sup>, nicht ausgefällt. Aminosäuren mögen die wichtigsten sein, die Endprodukte eines in Stufen verlaufenden Abbaues, welcher vielfach durch Zustrom eiweißhaltiger Flüssigkeit von anderer Seite her gestört wird. *Sie dürften im wesentlichen das Nährmaterial für die Krebszellen sein*. Diese Vermutung wird durch die letzten Untersuchungen von A. FISCHER und seinen Mitarbeitern gestützt<sup>2</sup>. Sollte man erwidern, daß Aminosäuren sich im Glas nicht als Nährmaterial bewährt haben, so wäre zu entgegnen, daß erstens Züchtung im Glase andere Bedingungen schafft, wie sie bei Wachstum im Körper bestehen, zweitens daß es sich hier um gedankliche Verbindung und Verfolgung von Erfahrungen handelt, die auf zwei verschiedenen Gebieten gewonnen wurden, eine Hypothese also, deren Richtigkeit ja durch Versuche der Zellforscher und Physikochemiker bestätigt oder widerlegt werden kann.

<sup>1</sup> Enthält Sublimat und Formalin in hoher Konzentration.

<sup>2</sup> FISCHER, A. u. Mitarbeiter: Z. Krebsforschg 29, 3, 270.

Die Auffassung, es beständen ganz allgemeine Zusammenhänge so verschiedener biologischer Vorgänge, wie normales Wachstum und Entwicklung von Krebsgeschwülsten, welche doch von weitem betrachtet, anscheinend nichts miteinander zu tun haben, ist gestützt durch die allgemeine Theorie der Zusammenhänge und Vorgänge in den Organismen, welche sich in den letzten Jahren machtvoll entwickelt hat. Von klinischer Seite her betrachtet man, gestützt nicht nur auf die Ergebnisse klinischer Untersuchungen, sondern auch auf die allgemeinen Theorien der Biologie den menschlichen Körper als eine Einheit, als eine Ganzheit, in welcher alle einzelnen Teile aufeinander bezogen sind und jeglicher Teil durch die ihm übergeordnete Einheit in seinem Wachstum, wie seinen anderen Funktionen gehalten und gesteuert wird. Die immer mehr sich erweiternde Kenntnis der Funktionen einzelner Organe und deren Wichtigkeit für den Bestand des Ganzen leitet für sich schon auf solche Auffassung hin.

Von morphologischer Seite her hat in den letzten Jahren MARTIN HEIDENHAIN<sup>1</sup> eigene jahrzehntelange Arbeiten mit denen zahlreicher anderer Forscher auf biologischem Gebiete zusammengefaßt und eine umfassende Theorie dieser Zustände und Verhältnisse geliefert. Er bezeichnet jenen dynamisch bedingten Zustand, die durch unbekannte, unerfaßbare Kräfte bedingte Beziehung und Gebundenheit der einzelnen Teile des Körpers unter sich und an das Ganze, d. i. den Körper als übergeordnete Einheit, als *Syntonie*. Der Autor geht von der Kernplasmaregel aus, von jener Regel, die besagt, daß zwischen Kern und Protoplasma ein konstantes Massenverhältnis besteht. Wächst z. B. nach der Befruchtung der Kern auf die doppelte Masse infolge Eintritt des Spermotocyten in den Ovocyten, so wächst auch das Protoplasma der Zelle auf das Doppelte. Durch Ausstoßung der sog. Richtungskörperchen verkleinert sich der Kern; im selben Verhältnis verkleinert sich das Protoplasma. Dies konstante Verhältnis zwischen Größe von Kern und Protoplasma ist durch ungezählte Messungen immer wieder bestätigt worden. Nach Auffassung des Autors ist diese konstante Beziehung zwischen Kern und Protoplasma dem Wesen nach auch der Ursprung oder die Grundlage all jener Korrelationen, welche im Körper zwischen Geweben sowohl wie zwischen Organen bestehen. Denn, um diesen Gedanken in kürzester Formel auszudrücken, teilt sich die befruchtete Eizelle in 2 und diese 2 dann in 4 Zellen usf., so bleibt auch zwischen den Furchungskugeln und deren späteren Abkömmlingen eine feste Beziehung oder Korrelation bestehen, derart, wie sie vor der Teilung innerhalb der Zelle bestand. Die Korrelation breitet sich von der Zelle auf ihre Abkömmlinge aus.

„Zwischen Zelleib und Chromatin besteht ein *dynamisches Wechselverhältnis* ähnlich wie auf einem Waagebalken: fügen wir auf der einen Seite etwas hinzu oder nehmen wir etwas hinweg, so wird auch die andere Seite mitgetroffen und umgekehrt. Dies deutet auf einen *dauernden Zustand* der Wechselwirkung zwischen Kern und Protoplasma hin, welcher zu dem normalen Bestande des Lebens hinzugehört, also in der Konstitution oder der *Verfassung der lebendigen Substanz* enthalten ist. Amputieren wir bei einem Nerven das Neuron, so ergeben sich unmittelbar stürmische Veränderungen der Ursprungszelle, welche so leicht kenntlich sind, daß ihre Lage innerhalb der Zentralorgane auf Grund derselben bestimmt werden kann.“ (M. HEIDENHAIN S. 86.)

„Wenn also die Nervenzelle und die Achsenfaser einer dauernden entwicklungsphysiologischen Korrelation unterliegen, so kann man auf diesen tätigen Zustand des Lebens vergleichsweise oder symbolisch den Begriff des Tonus anwenden, und da es sich im besonderen um den Zusammenklang der Wirkung zweier Bestandteile, des Kernes oder Chromatins und des Plasmas, handelt, so spreche ich in diesem Falle von *Syntonie* oder syntonischen Zuständen, und ich sehe das Wesentliche meiner Ausführungen darin, daß diese syntonischen Zustände in innigster Weise mit der Daseinsform, mit der Regel des körperlichen Seins, mit dem gesetzmäßigen Zustand der Formen verknüpft sind. Diese Regel des Seins oder die Daseinsform bezeichne ich als Ideokanon oder kurz als *Kanon* des betreffenden Gebildes. Dabei geht der Begriff des Kanons auf die Konstitution, diese als Form gedacht, der Begriff der Syntonie hingegen auf die Kräfte, welche dem Bestande der Formen dauernd zugrunde liegen.“ (S. 87.)

Der Autor betont, daß die Korrelationen an den Zellen epithelialer Formationen am leichtesten bemerkbar werden, daß aber Syntonie auch zwischen epithelialen und bindegewebigen Substanzen bestehe, sei außer Frage, da, wie er gezeigt hat, der komplizierte gemischte Apparat der Dünndarmzotten durch Spaltung fortpflanzbar ist, sich durch Spaltung der Zotten vergrößert (S. 94/95).

Gestützt auf eigene Untersuchungen, wie ausgiebigste Kenntnis und Verwendung des Schrifttums zeigt er, daß den einzelnen Teilen des Körpers, Zellen wie Organteilen, eine eigenartige *Potenz zur Entwicklung* innewohnt. Über diese Potenz sagt er (S. 120):

<sup>1</sup> HEIDENHAIN, MARTIN: Formen und Kräfte in der lebendigen Natur. Berlin: Julius Springer 1923.

„Zweifellos ist es eine schwierige Aufgabe, den Begriff der Potenz genauer zu bestimmen. Meiner Meinung nach handelt es sich in der Potenz gegenwärtig um einen biologischen Grundbegriff von allgemeiner Art, dem wir einstweilen möglichst wenig besondere Merkmale zuschreiben sollten, solange bis wir gereifter an Erfahrung sind. Ich halte es für das Sicherste, d. h. ich glaube fehlerfrei zu bleiben, wenn ich den Begriff der Potenz mit den Worten „mögliches Schicksal“ umschreibe, entsprechend der Grundauffassung von DRIESCH; denn es handelt sich um ein latentes Vermögen, in welches die normale Entwicklung, alle Arten der Restitution, ferner die Variationen einschließlich der Naturspiele und der Teratologie, aber auch die pathologischen Gewebsbildungen, bei Pflanzen z. B. die spezifischen Formen der Gallen, mit eingeschlossen sind.“

Dies latente Vermögen der Entwicklung, hier des Wachstums, tritt wieder in Erscheinung, wenn die syntonische Bindung der Zellen aneinander künstlich gesprengt wird ohne die Lebensfähigkeit der Zellen schwer zu schädigen. Von vielen Beispielen führe ich das folgende an, dessen Bedeutung für unsere Fragen ganz unverkennbar ist.

„Von höchster Bedeutung für die Biologie sind die Plasmolyseuntersuchungen von MIEHE (1905). Dieser Autor benutzte eine Meeresalge der Gattung *Cladophora*, deren verzweigter Thallus allenthalben aus einzelnen in Reihen hintereinander gesetzten Zellen besteht. Wird die Konzentration des Meerwassers allmählich bis auf 12,5% erhöht, so ziehen sich die sämtlichen Zellkörper von den Zellmembranen zurück und gehen in die Form ellipsoider Blasen über. Es bilden nunmehr die verkleinerten Zellen kräftige Membranen aus, und, wenn man einige Tage später das Objekt wiederum in normales Seewasser zurückbringt, so wächst in der Folge jede einzelne Zelle zu einem kleinen Pflänzchen aus; sie verhält sich somit nunmehr wie eine auf vegetativem Wege gebildete Spore. Dabei zeigt sich eine deutliche Erscheinung der Polarität, denn die sämtlichen Zellen bildeten zunächst an ihrer Basis Rhizoiden, später, nach einigen Wochen, an dem entgegengesetzten apikalen Ende grüingefärbte Sprosse. Da der äußerliche Zusammenhalt der Mutterpflanze von wegen der alten Cellulosemembranen unverändert fortbestand, so war nunmehr gewissermaßen ein junges Pflänzchen über das andere gesetzt. MIEHE hat also durch seinen gelungenen Plasmolyseversuch, wie er selbst klar erkennt, die dynamische Einheit der Pflanze, wir würden sagen: ihre Regel des Seins oder den Kanon ihrer Formen durch Zerstörung des syntonischen Zustandes vollständig aufgehoben und die Totalität des Objektes auf eine Summe verbindungsloser Zellen zurückgeführt. MIEHE schließt aus seinen Beobachtungen, daß im normalen Zustande korrelative Wirkungen zwischen den Zellen des Pflanzenkörpers bestehen, welche zugleich einen hemmenden Reiz für die einzelne Zelle vorstellen und deren eingeschränkte Leistung im Rahmen des Ganzen zur Folge haben.“ (S. 98.)

Das Wachstum kleinzelliger Rundzellensarkome der Maus in Form von Zellfäden („Perlschnüren“) das unsere Abbildungen so oft zeigen, ist vollkommen analog dem Auswachsen von Algenfäden aus den durch Plasmolyse getrennten Zellen der *Cladophora* in den Versuchen von MIEHE. In beiden Fällen handelt es sich um Auslösung des immanenten Wachstumstriebes der Zelle durch Aufhebung der Syntonie.

Schließlich ist in Hinsicht auf Metastasenbildung darauf hinzuweisen, daß die Tatsache der Lösung von Zellen aus dem Verbands der primären Geschwulst und ihr Fortschwimmen im Blut- oder Lymphstrom für sich allein schon darauf hinweist, daß diese abschwimmenden Zellen, mögen sie liegen bleiben wo immer möglich, aus dem Verbands der Einheit oder Ganzheit des Körpers gelöst sind, demnach genau wie die Zellen der primären Geschwulst dem eigenen Gesetz des autonomen, selbständigen Wachstums unterliegen wie jene.

### C. Stroma.

Wenn wir im vorgehenden ganz allgemein von Lösung „der Krebsgeschwulst“ aus den Regulationen, welche die Wachstumsvorgänge im Körper beherrschen, sprachen, so ist nunmehr eine genauere Definition dieses Begriffes notwendig. Es ist streng zwischen der Krebsgeschwulst, welche aus Krebsgewebe und Stroma zusammengesetzt ist, und den Zügen spezifischen Gewebes zu unterscheiden, denen, welche Träger der zerstörenden Wirkung sind. Die Gestaltung der Krebsgeschwülste ist ja außerordentlich vielfältig. Bald bilden sie große Knoten verschiedenster Gestalt, bald kleinere Herde, welche aus Zügen spezifischer Zellen in Form von breiteren, schmalen oder schmalsten Bändern in das umgebende Gewebe hineingewachsen sind. Nicht zu vergessen sind die mikroskopischen Knötchen, welche weit entfernt vom ursprünglichen Herde durch Verschleppung von Krebszellen auf dem Wege des Lymph- oder Blutstromes entstanden. Hier beweist die Tatsache der Verschleppung für sich allein die Abschaltung von den Korrelationen im Körper als weitere Tatsache. Durchschnittlich bestehen sie rein aus Zellhaufen ohne Stroma.

Für die schmalen Züge von Krebszellen, welche von dem Primärtumor ausgehen und infiltrierend in die Umgebung hineinwachsen, gilt, was zuvor über zerstörende Wirkung und Entfesselung des Wachstums durch diese gesagt ist. Denn die zerstörende Wirkung tritt nach allen Richtungen des Raumes ein und isoliert. Das gleiche gilt für große Knoten, mögen es primäre oder sekundäre sein, sofern sie wesentlich aus Krebszellen ohne nennenswertes Stroma bestehen. Vom Knoten solcher Art sind wir ausgegangen, um den Zusammenhang zwischen zerstörender Wirkung und Wachstumsproblem zunächst einmal begrifflich festzulegen. Für große Geschwülste, vor allem Carcinome, gilt nun diese höchst einfache Vorstellung eines vollkommen gegen die Umgebung abgegrenzten Körpers sicherlich nicht mehr. Denn der größte Teil aller Geschwülste oder mindestens ein großer Teil enthält Stützgewebe und Gefäße. Woher stammen diese?

Bleiben wir zum Versuch der Lösung dieser Frage beim Carcinom. Denn dieses läßt die Verhältnisse am besten übersehen. Zunächst ist nachdrücklich zu betonen, daß Krebsgeschwülste wie der Brustkrebs, der sehr oft aus einem medialen derben Knoten besteht, welcher zum größten Teil verfettet und nekrotisch ist, durchaus nicht der allgemeine Typ der Carcinome sind. Durchschnittlich bestehen sie aus Zügen und im Querschnitt gesehen aus Haufen spezifischer Zellen, welche in das Gewebe eingelagert sind, in welches der Krebs eindrang. Beachtet man die fermentative Auflösung des ortsständigen Gewebes allenthalben an der Grenze der Geschwulstzüge, so gelangt man zu dem Bilde einer in die ortsständigen Gewebe eingelagerten Neubildung, deren Teile in fortlaufendem Zusammenhange stehen und von einer stehenden oder langsam strömenden Flüssigkeit begrenzt sind, die durch den Gewebsabbau entstand. Das Stroma ist also in erster Linie gebildet durch die Reste ortsständigen Gewebes, vornehmlich Bidesubstanzen und Gefäße. Dies ist älteste Erfahrung, über die weiter zu sprechen sich nicht lohnt. Daß in der Umgebung des Gewächses Wanderzellen im Bindegewebe auftreten und oft reaktive Bindegewebsneubildung, daß im Inneren eines größeren Knotens oft die alten Bindegewebsreste nebst Gefäßen zugrundegehen, ist ebenfalls bekannt. Wie steht es mit Neubildung von Stroma?

Kenntnisse über die Arbeiten von pathologischer Seite zur Frage der Neubildung von Stroma habe ich naturgemäß nicht. Man kann nicht alles wissen. Aber auf einen Punkt möchte ich aufmerksam machen, welcher der Beachtung wert ist. Es zwingt ja keine Notwendigkeit dazu anzunehmen, daß in dem primär infizierten Gebiet *alle* Zellen unter Einwirkung des Agens stehen. Von den nicht betroffenen Bindegewebszellen könnte Neubildung von Stützgewebe samt Gefäßen ausgehen dann, wenn der Geschwulstknoten trotz Vielgestaltigkeit seiner Oberfläche im großen und ganzen fast vollkommen von den Korrelationen zu der Umgebung abgeschaltet ist, also mit ihm auch die Stützsubstanzen in seinem Inneren. Daß solches möglich ist, zeigen die Abbildungen des knorpel- und osteoidbildenden Dickdarmkrebses (S. 21—25). Hier ist die Neubildung jüngsten Gewebes mesenchymaler Abstammung einschließlich Gefäßen (Markraumbildung) unverkennbar, unverkennbar ferner, daß Epithelzellen und jüngste mesenchymale Strukturen bunt durcheinander wachsen. Ob die paar Gefäße, welche von der Umgebung aus in das Gewächs eintreten, die dynamische und funktionelle Beziehung mit dem übrigen Körper unterhalten können, ist doch mehr wie zweifelhaft. Somit erscheint Stromaneubildung als Folge völliger oder nahezu völliger Abschaltung der Stützsubstanzen im Inneren eines Geschwulstknotens immerhin möglich. Ganz anders als bei dem Stroma liegt das Problem bei den Mischgeschwülsten. Hier handelt es sich meines Erachtens um Zellgruppen des Epithels und Bindegewebes, die beide unter Einwirkung des krebserzeugenden Agens standen, die alle zu Krebszellen geworden sind. Ein großer Unterschied: im ersten Falle bilden die Abkömmlinge des Bindegewebes unschädliches Stroma, im zweiten werden sie Sarkomzellen.

Die Förderung des Wissens über Stromaneubildung wird, wie all diese Fragen, Jahrzehnte erfordern. Hier sollte nur die Richtung einer Fragestellung gegeben werden.

## V. Statistik.

Die Statistik gibt den Abschluß meiner Untersuchungen über das Problem der bösartigen Geschwülste. Alle in Versuch oder Beobachtung genommenen Tiere sind verendet und untersucht.

Die Versuche sind in Reihe I und Reihe II geteilt. Reihe I enthält nur Mäuse, welche mit Krebs vom Menschen oder von Tieren geimpft wurden. Über einen großen Teil der Versuche in Reihe I wurde im ersten Teil dieser Untersuchungen berichtet.

Reihe II umfaßt im wesentlichen Kontrollen verschiedener Art, daneben noch Sonderversuche, ferner einige Verimpfungen von Krebs auf Mäuse als Parallelen zu einem Sonderversuch, schließlich Impfung von Kaninchen und Meerschweinchen mit Krebs.

	<i>Mäuse</i>	<i>Geschwülste</i>
<i>Reihe I</i> mit Krebs geimpft:		
Vom Menschen . . . . .	1477	134
Vom Rind . . . . .	145	16
Fortimpfungen . . . . .	146	17
Spontantumoren verimpft (PE) . . . . .	291	7
Summa	2029	174
 <i>Reihe II:</i>		
Kontrollen . . . . .	2128	41
Mit gekochten Autolysaten geimpft . . . . .	802	18
Mit Struma des Menschen . . . . .	300	12
Mit Hühnergeschwülsten . . . . .	150	3
Mit Sarkom von Kaninchen 58 (Fortimpfung) . . . . .	70	3
Mit Krebs des Menschen zur Kontrolle . . . . .	450	6
Summa	3900	83
Mäuse im ganzen geimpft . . . . Reihe I	2029	
Kontrollen usw . . . . . Reihe II	3900	
	5929	

### Reihe I.

Die hier folgende einfache Tabelle 1 gibt an die Art der verimpften Geschwülste, die Zahl der geimpften Mäuse und die Ergebnisse. Es fällt sofort auf, wie ungleich die Ergebnisse durchweg sind. An einigen Stellen sind viel Impfgeschwülste bei wenig geimpften Mäusen verzeichnet, an anderen das Gegenteil. Einige Impfungen haben keinen Erfolg gehabt. Auf die Gründe der ungleichmäßigen Erfolge kommen wir später zurück. Hier handelt es sich zunächst nur um die Zahlen und um die Art und Form der erzielten Impfgeschwülste.



Tabelle 1. *Verimpfte Geschwülste.*

A.				Sa.			
<i>Primäre Carcinome.</i>				<i>Sarkome des Menschen.</i>			
	Mäuse geimpft	Ca	Sa		Mäuse geimpft	Ca	Sa
Mamma Hab. . . . .	6	3	2	Osteochondrosarkom, Brei . . .	30	—	—
„ Eitel. . . . .	12	2	2	„ Gefrierauto- lysatsat . . . . .	50	8	4
„ Hdlbg. I . . . . .	18	2	—	„ Brütöfen- autolys. . . . .	30	8	6
„ Jan. . . . .	12	—	1	Weichteilsarkom Jac. . . . .	105	10	2
„ Hdlbg. IV . . . . .	12	—	—	Osteoidsarkom Hel. . . . .	70	5	1
„ Bret. . . . .	57	1	1	Myelogenes Riesenzellensarkom .	10	5	1
„ Bü. . . . .	48	6	2	Eierstock Schö. . . . .	30	1	1
„ Wei. . . . .	50	—	1	Melanosarkom Oe. . . . .	50	4	4
„ Fri. . . . .	62	7	2		375	41	19
Cutis Heil. . . . .	48	6	2				
Lunge Bö. . . . .	100	7	—				
Pylorus Bai. . . . .	10	—	—				
Rectum Has. . . . .	6	—	1				
„ Kö. . . . .	50	—	1				
Portio uteri . . . . .	40	3	2				
Eierstock Hdlbg. . . . .	60	—	—				
	591	37	17				

B.				R.			
<i>Carcinommetastasen und Rezidive.</i>				<i>Rindergeschwülste.</i>			
	Mäuse geimpft	Ca	Sa		Mäuse geimpft	Ca	Sa
Ascites Ocker . . . . .	3	—	1	Nierencarcinom . . . . .	55	8	—
Brustkrebs Gl. . . . .	24	1	1	Nierensarkom und seine Metastase	60	4	1
„ Neu . . . . .	50	—	—	Milzsarkom . . . . .	30	3	—
„ Ehr. . . . .	32	3	—		145	15	1
„ Wah. . . . .	31	3	—				
Eierstock Zim. . . . .	12	1	—				
„ Bauer . . . . .	60	—	1				
Gallenblase Schn. . . . .	34	—	—				
„ Asn. . . . .	40	—	—				
	286	8	3				

C.				
<i>Fortimpfungen von Geschwülsten aus Reihen A und Sa.</i>				
Ausgang	Verimpft	Auf Mäuse	Ca	Sa
Ca. Hab. . . . .	A 0	12	1	—
Ca. Has. . . . .	A 1	11	1	1
Ca. Eitel . . . . .	A 5	21	—	3
Ca. Gl. . . . .	B 29	35	1	—
Ca. Heil. . . . .	Sa 166	6	—	—
Ca. Heil . . . . .	Sa 174	3	—	—
Osteochondrosarkom . . . . .	Sa 162	10	—	1
„ . . . . .	Sa 169	16	1	1
„ . . . . .	Sa 172	10	3	—
„ . . . . .	Sa 173	2	1	—
Osteoidsarkom . . . . .	Sa 196	12	—	—
Ca. Bü. . . . .	A 368	8	2	1
	Hyper- nephrom			
		146	10	7

D.			
<i>Stark verdünnte Autolysate von Geschwülsten unter A. 20—37 Tage im Brütöfen.</i>			
	Mäuse geimpft	Ca	Sa
Carcinom Bü. . . . .	20	1	1
„ Bret. . . . .	50	1	1
„ Kö. . . . .	50	1	—
„ Hei. . . . .	25	1	—
„ Neu. . . . .	50	3	—
	195	7	2

PE.  
*Spontantumoren und fortgezüchtete.*  
Verimpft auf 291 Mäuse.  
Übersicht in Tabelle 6 S. 145.  
6 Ca. 1 Sa. = 7: 291.

Eine Reihe von krebskranken Tieren hatte mehrere Geschwülste. Diese verteilen sich wie folgt:

14 Tiere mit je 2 nach Sitz und Bau verschiedenen Tumoren . . .	= 28 Geschwülste
10 Tiere mit je 2 Brustkrebsen . . . . .	= 20 „
Sa 509 mit 6 Krebsgeschwülsten . . . . .	= 6 „
<u>25 Tiere . . . . .</u>	<u>= 54 Geschwülste</u>
Überschuß der Geschwülste über die Zahl der Tiere . . . . .	29
Krebskranke Tiere . . . . .	174
Zahl der Geschwülste . . . . .	<u>203</u>

Verteilung von 203 Krebsgeschwülsten auf 174 Tiere:

Carcinoma mammae an 1 oder 2 Stellen . . . . .	73 = 41,95%
Andere Carcinome . . . . .	70 = 40,23%
Sarkome, Carcinosarkome und strukturell nicht bestimmbare . . . . .	60 = 34,48%
	<u>203 mit 116,66%</u>

Die Aufrechnung stimmt; denn es ist  $116,66\% : 100\% = 203 : 174$ . 63 Mäuse, welche nur an Brustkrebs erkrankt waren sind 36,2% von 174.

Über mehrfache Geschwülste gibt Tabelle 2 Auskunft<sup>1</sup>:

Tabelle 2. Tiere mit mehreren Geschwülsten.

Durch den Druck ist hervorgehoben, wenn Impfstelle und Geschwulst auf der gleichen Körperseite lagen.

Nr.	Impfstelle		Ergebnis
1	Muskel <i>links</i>	C 230 .	Ca. mammae ing. + thoracale, beide <i>links</i> .
2	„ <i>rechts</i>	B 247 .	Ca. mammae ing. + thoracale, beide <i>links</i> .
3	„ <i>rechts</i>	Sa 280 .	Ca. mammae thoracale <i>rechts</i> und <i>links</i> .
4	„ <i>rechts</i>	Sa 296 .	Ca. mammae pelv. + mammae thoracale, beide <i>rechts</i> .
5	„ <i>rechts</i>	Sa 312 .	Ca. mammae ing. + thoracale, beide <i>rechts</i> .
6	Intraperitoneal	A 339 .	Ca. mammae pelvin. + thoracale.
7	Schwanzwurzel	B 378 .	Ca. mammae thoracale <i>rechts</i> , axillar <i>links</i> .
8	Muskel <i>rechts</i>	Sa 417 .	Ca. mammae axill. <i>beiderseits</i> .
9	„ <i>rechts</i>	Sa 426 .	Ca. mammae ing. und thoracale, beide <i>rechts</i> .
10	„ <i>rechts</i>	Sa 432 .	Ca. mammae ing. und thoracale, beide <i>rechts</i> .
11	„ <i>rechts</i>	Sa 490 .	Perithelioma perianale, Perithelioma colli <i>links</i> .
12	Intraperitoneal	A 487 .	Carcinosarkoma mammae ing., Ca. uteri.
13	Muskel <i>links</i>	A 5 . .	Ca. mammae <i>rechts</i> , Sarkoma uteri.
14	„ <i>rechts</i>	Sa 273 .	Ca. mammae <i>rechts</i> , Ca. gland. salivaris <i>links</i> .
15	„ <i>rechts</i>	Sa 281 .	Ca. mammae thoracale <i>links</i> , Ca. gland. salivaris <i>rechts</i> .
16	„ <i>rechts</i>	Sa 290 .	Ca. mammae pelvin. <i>rechts</i> , Ca. subcutan. colli.
17	„ <i>rechts</i>	Sa 288 .	Ca. mammae thoracale <i>rechts</i> , Ca. gland. thyreoidea.
18	„ <i>links</i>	RA 466	Ca. mammae ing. <i>rechts</i> , Ca. colli subcutan. <i>links</i> .
19	„ <i>links</i>	PE 222 .	Ca. mammae ing. <i>rechts</i> , Ca. sub auriculo <i>links</i> .
20	Intraperitoneal	A 242 .	Ca. pulmonis, 2 verschiedene Sarkomata brachii.
21	Muskel <i>links</i>	A 279 .	Sarkomatosis endothoracica, Ca. hepatis.
22	„ <i>links</i>	RSa 382	Ca. pancreatis, Sarcoma hepatis.
23	„ <i>links</i>	D 500 .	Ca. pancreatis, Ca. hepatis.
24	„ <i>links</i>	HyC 134	Perithelioma inguin. <i>rechts</i> , Sarkoma pancreatis.
25	„ <i>links</i>	Sa 509 .	Carcinom des Colon pelvin., des Ileum, des Coecum, des Magens, des Uterus, Sarkom einer mesenterialen Lymphdrüse.

<sup>1</sup> Die Buchstaben vor der Sektionsnummer sind die gleichen wie in Tabelle 1, verweisen auf die Ausgangsgeschwulst. Ich verweise auf die ausführliche Erklärung in I, 13.

In Tabelle 2 sind durch den Druck die Tiere hervorgehoben, bei welchen Impfstelle und Geschwulst auf der gleichen Körperseite liegen. Es hat dies Bedeutung darum, weil die gleichseitigen Geschwülste alle im Ausbreitungsbereich der Impfflüssigkeit liegen. Hierauf kommen wir später zurück.

In Tabelle 3 ist eine Aufstellung gegeben, wie sich die 203 Geschwülste von 174 an Krebs erkrankten Mäuse nach dem Sitz der Geschwulst verteilen.

Da nach der Literatur die Carcinome bei der Maus bei weitem die Sarkome und anderen bösartigen Geschwulstformen überwiegen, ist nur eine Teilung in Carcinome einerseits, Sarkome, sichere Carcinosarkome und Sonderformen andererseits vorgenommen. Zu letzteren sind auch bösartige Geschwülste gerechnet, bei denen eine sichere Diagnose, ob Abstammung vom Epithel oder Stützsubstanzen, nicht gestellt werden konnte.

Tiere mit 2 oder mehr voneinander verschiedenen Geschwülsten sind durch Fettdruck ihrer Sektionsnummer hervorgehoben. Bei Tieren mit 2 Brustkrebsen ist die Sektionsnummer unterstrichen. So ist hoffentlich Übersicht gewahrt.

Es wird daran erinnert, daß, wie in (I, 13) ausführlich besprochen ist, die Reihen A, B, D von Verimpfung menschlicher Carcinome ausgehen, Reihe C die Fortimpfungen betrifft, Reihe Sa von Sarkomen des Menschen stammt, RA von Carcinom, RSa von Sarkom des Rindes, PE und PEZ von spontanem und fortgezüchtetem Carcinoma mammae der Maus

Die Tabelle weist nach, daß die Impfgeschwülste sich im allgemeinen gleichmäßig auf die verschiedenen Versuchsreihen verteilen. Es fällt auf, daß die 6 verbreiteten Lymphosarkomatosen vom Typus KUNDRAT-PALTAUF, alle miteinander der Reihe Sa angehören. Doch ist dies wohl nur ein Zufall.

Tabelle 3. Sitz der Geschwülste.

	Carcinome		Sarkome, sichere Carcinom-sarkome und Sonderformen	
Haut	D 259	1		—
Unterhautgewebe . . . . .	A 313, 379, 472. C 285. D 237. Sa 290, 337, 484. RA 317, 466. PE 222, 232	12	A 223, 242 <sup>1</sup> , 269, C 373, CHy 134, D 411. Sa 196, 490. PE 212	9
Einzelne Lymphdrüse . . . . .		—	A 159, 323. Sa 365, 509	4
Lymphosarkomatose . . . . .		—	Sa 297, 393, 461, 462, 476 RSa 465	6
Muskulatur . . . . .		—	A 1, 410. C 231. Sa 173, 240	5
Kiefer . . . . .	A 228, 284, 361, 396, 434. RSa 436	6	Sa 458	1
Speicheldrüsen . . . . .	Sa 273, 281	2	A 299	1
Schilddrüse . . . . .	Sa 288	1		
Brustdrüse . . . . .	A 2, 5, 166, 178, 181, 214, 226, 258, 291, 301, 302, 316, 318, <u>339</u> , 348, 455, 456, 459, 471	20	A 174, 175, 487 <sup>2</sup> . Sa 194, 198, 215, 248 RA 475	7 — 1
	B 168, <u>247</u> , 293, <u>378</u> . C <u>230</u> , 251. D 263	10		
	Sa 162, 169, 172, 188, 200, 252, 261, 229, 249, <u>273</u> , <u>280</u> , <u>281</u> , <u>288</u> , 289, <u>290</u>	16		
	Sa <u>296</u> , <u>312</u> , 327, 352, 353, 384, 389, 395, <u>417</u> , <u>426</u> , <u>432</u> , 437	17		
		85		35

<sup>1</sup> A 242 zwei verschiedene Sarkome und Lungenkrebs.

<sup>2</sup> A 487, dazu Carcinoma uteri.

Tabelle 3. *Sitz der Geschwülste.*

	Carcinome		Sarkome, sichere Carcinom- sarkome und Sonderformen	
Übertrag:		85		34
	RA 277, 427, 431, 466, 499	5		
	RSa 344, 508	2		
	PE, PE2 222, 343, 420 <sup>1</sup>	3		
Mediastinum (Thymus) . . . . .	C 486	1		—
Sarcomatosis endotheracica . . .		—	A 19, 20, 42, 286, 279. D 145. Sa 39, 204, 376	9
Lunge . . . . .	A 242, 278, 474, 306, 386, 407. B 7, 303. C 23, 211. Sa 443, 481, 495. RA 246. RSa 512	15	A 4, 250	2
Peritoneum . . . . .	PE 363	1	C 452 (Retroperitoneum)	1
Magen . . . . .	D 334. Sa 449, 509. RSa 513. CHy 141	5		—
Ileum . . . . .	Sa 509	1		—
Kolon . . . . .	C 413. Sa 337. Sa 509 (Coecum und Colon pelvinum)	4		—
Rectum . . . . .	Sa 474	1		—
Leber . . . . .	A 0, 18 (mit Gallenblase), 279, 460. C 206. D 500. Sa 488. RSa 480. PE 440	9	Sa 322, 451. RSa 382	3
Gallenblase . . . . .	A 338. D 351	2		—
Pankreas . . . . .	D 392, 500. Sa 311. RSa 382	4	C 406. CHy 134	2
Milz . . . . .		—	A 3	1
Niere . . . . .	CHy 133	1	B 497	1
Nebenniere . . . . .		—	A 368	1
Ureter . . . . .		—	C 197	1
Uterus . . . . .	A 487. Sa 493, 509	3	A 5, 405, 473. C 37	4
Ovarium . . . . .		—	B 29	1
		142		61

Tabelle 3 zeigt, daß wir Impfgeschwülste bei Mäusen an nahezu allen Stellen gefunden haben, an welchen Krebs auch beim Menschen vorkommt. Eine große Anzahl dieser Geschwülste — groß im Verhältnis zu der Gesamtzahl — ist bisher noch nicht oder nur ganz vereinzelt bei der Maus gefunden worden. Im Kapitel über Spontantumoren kommen wir ausführlich hierauf zurück, stellen vor allem die Geschwülste, welche SLYE bei ihren Zuchtmäusen fand, unseren Befunden gegenüber.

Es folgen nunmehr ausführliche Nachweise über Impfungen, die ich im ersten Teil dieser Arbeit als *Stichproben* bezeichnet habe. Es handelt sich darum festzustellen, ob sich auch Geschwülste von Tieren auf die Maus verimpfen lassen, ob Fortimpfungen mit gleicher Methode zum Erfolge führen, ferner wie sich die spontanen Brustkrebse der Maus verhalten. Ausgedehnte Versuche konnte ich hierüber nicht machen. Die Hauptfrage, ob sich der Krebs des Menschen auf die Maus überimpfen lasse, stand durchaus im Vordergrund.

<sup>1</sup> Mamma: 63 Tiere mit 73 Carcinoma mammae.

Tabelle 4. *Rindergeschwülste.*

Primärgeschwulst	Impfstoff	Ergebnis
Carcinom der Niere . . .	Autolysat	RA 246 Carcinoma pulmonis
„ „ „ . . .	Brei	RA 277 Carcinoma mammae dextr.
„ „ „ . . .	„	RA 317 Carcinoma colli, regio salivalis
„ „ „ . . .	„	RA 427 Carcinoma mammae pelv. gleichseitig
„ „ „ . . .	„	RA 431 Carcinoma mammae lobi axill., gleichseitig
„ „ „ . . .	„	RA 466 Carcinoma colli subcutan. sin. und Carcinoma mammae pelv. dextr.
„ „ „ . . .	„	RA 475 Carcinosarkoma mammae pelv., gleichseitig
„ „ „ . . .	„	RA 499 Carcinoma mammae, erbsengroß, gegenseitig
Sarkoma renis . . . . .	„	RSa 344 Carcinoma mammae, Thorax, gleichseitig
„ „ . . . . .	„	RSa 436 Osteoblastischer Kieferkrebs
„ „ . . . . .	Autolysat	RSa 465 Lymphosarkomatose: Lymphdrüsen, Leber, Magen, Herz, Trachea
„ „ . . . . .	Brei	RSa 512 Carcinoma pulmonis
„ „ . . . . .	Autolysat	RSa 513 Carcinoma pylori
Sarkoma lienis . . . . .	Brei	RSa 382 Carcinoma pancreatis mit Metastasen und Sarkoma hepatis
„ „ . . . . .	„	RSa 480 Carcinoma hepatis, Metastasen in der Lunge
„ „ . . . . .	„	RSa 508 Carcinoma mammae, gleichseitig

Das Impfresultat 16 : 145 = 11% stimmt zahlenmäßig mit dem der Fortimpfungen überein.

Geimpft 145 Mäuse: Ergebnis 16 Geschwülste (11%). Impfung stets in die Oberschenkelmuskulatur.

Tabelle 5. *Fortimpfung auf 146 Mäuse.*

Primäre Geschwulst	Maus I ergab	Mäuse geimpft	Fortimpfung ergab	Bemerkungen
Carcinoma mammae Bü.	A 368 Hypernephroma malignum	8	Hy C 133 Carcinoma renum	
	„		Hy C 134 Sarkoma rotundocellulare pancreatis <sup>1</sup> und Perithelioma ing. dextr.	<sup>1</sup> Mit Lymphdrüsenmetastasen
Carcinoma mammae Eit.	A 5 Carcinoma mammae <sup>2</sup>	21	Hy C 141 Carcinoma pylori	<sup>2</sup> Trug gleichzeitig ein Sarkoma uteri.
	„		C 373 Sarkoma colli subcut. <sup>3</sup>	<sup>3</sup> Abb. S. 47.
	„		C 406 Sarkoma pancreatis <sup>4</sup>	<sup>4</sup> Multiple peritoneale Metastasen, Metastasen im Thorax. Abb. S. 80—87.
Carcinoma gland. axill. Gl.	B 29 Sarkoma ovarii et pelvis	35	C 452 Fibrosarkoma pelvis <sup>5</sup>	<sup>5</sup> Abb. S. 11.
			C 211 Carcinoma pulmonis	
Carcinoma recti Has.	A, Sarkom der gleichseitigen inguinalen Lymphdrüse und gleichseitigen Schulter	11	C 37 Sarkoma uteri	<sup>6</sup> Impfstelle.
			C 206 Carcinoma hepatis <sup>6</sup>	
Carcinoma cutidis Hei.	A 166 Carcinoma mammae	6	—	Zu wenig Tiere geimpft.
	A 174 Perithelioma mammae	3	—	Nur 3 Tiere geimpft.
Carcinoma mammae Hab.	A, Knötchen in der Leber <sup>7</sup>	12	C 23 Carcinoma pulmonis	<sup>7</sup> Geimpft in linken Oberschenkel intramuskulär.
Osteochondrosarkoma femoris	Sa 162 Carcinoma mammae	10	C 231 Sarkoma femoris <sup>8</sup>	<sup>8</sup> Impfstelle.

Tabelle 5. Fortimpfung auf 146 Mäuse.

Primäre Geschwulst	Maus I ergab	Mäuse geimpft	Fortimpfung ergab	Bemerkungen
Osteochondrosarkoma femoris	Sa 169 Carcinoma mammae	16	C 197 Chondroma malign. ureteris <sup>9</sup>	<sup>9</sup> Abb. S. I, 71.
	„	—	C 285 Carcinoma solidum colli subcutan. <sup>10</sup>	<sup>10</sup> Ausgang wahrscheinlich Speicheldrüse.
	Sa 172 Carcinoma mammae	10	C 251 Carcinoma perianale	
	„	—	C 413 Carcinoma coli mit Osteoidbildung <sup>11</sup>	<sup>11</sup> Siehe S. 20—25.
	„	—	C 486 Carcinoma gland. thymi <sup>12</sup>	<sup>12</sup> Plattenepithel s. S. 81.
	Sa 173 Sarkoma femoris <sup>13</sup>	2	C 230 Carcinoma mammae ing. et thoracale <sup>14</sup>	<sup>13</sup> Impfstelle. <sup>14</sup> Gleichzeitig mit intramuskulärer Impfstelle.
Osteoidsarkom Help.	Sa 169 Carcinoma mammae	12	—	

Das Ergebnis der Fortimpfungen ist gut: 12 primäre Impfgeschwülste mit gleicher Methode weiter geimpft auf 146 Mäuse; erzielt 17 krebskranke Tiere, d. i. 11,64%. Es handelt sich bei diesen 17 sekundären Impfgeschwülsten vorwiegend um seltene Formen; Lungenkrebs und Brustkrebs sind nur je 2mal vertreten. Von den Brustkrebsen saß der eine perianal; bei dem zweiten Tier lag gleichseitig mit der Impfstelle ein Carcinoma mammae über dem Leistenband, ein zweites an der Seitenwand des Brustkorbes. In Abschnitt VIII wird gezeigt, daß der Doppelsitz über dem Leistenband und am Brustkorb mit aller Sicherheit die Verschleppung des krebserzeugenden Agens auf dem Lymphwege nachweist.

Sehr auffallend ist, daß Verimpfung von spontanen Mäusegeschwülsten auf 291 Mäuse nur 7 krebskranke Tiere ergeben hat. Der Unterschied gegen das Ergebnis der Fortimpfungen ist ganz außerordentlich und dennoch handelt es sich in beiden Fällen um Mäusegeschwülste, die verimpft wurden. Mit einiger Vorsicht kann man hieraus den Schluß ziehen, daß der Erreger des Menschenkrebses, der ja in den primären Impfgeschwülsten enthalten ist, auch bei den Fortimpfungen hohe Virulenz für die Maus bewiesen hat, daß der gewöhnliche Erreger des Mäusekrebses für die Maus minder virulent ist, als der des Menschenkrebses. Vergleichende Nachuntersuchungen sind dringlich. Denn man kann nicht genug betonen, daß in Versuchen mit geringen Zahlen von Versuchstieren Zufälle des Materials mitspielen können. Wir kommen auf die Abhängigkeit der Versuchsergebnisse vom Mäusematerial in Abschnitt VIII ausführlich zurück.

Tabelle 6. Mäusegeschwülste.  
Spontanumoren verimpft auf 291 Mäuse.

Primärgeschwulst	Impfstoff	Impfstelle	Ergebnis
Spontan M II Höchst . . . . .	Autolysat	r. Muskel	PE 212 Perithelioma reg. mammae dextr.
Spontan M III . . . . .	Brei	r. Muskel	PE 232 Adenocarcinoma colli, Ausgang wahrscheinlich Speicheldrüse
III Gen., Maus I . . . . .	Brei	l. Muskel	PEZ 222 Carcinoma mammae ing. d., Adenocarcinom unter dem linken Ohr
Spontan I Höchst . . . . .	Autolysat	Peritoneum	PE 363 Carcinoma peritonei, vgl. I, S. 150—153
III Gen. Frbg. . . . .	Brei	l. Muskel	PEZ 343 Carcinoma mammae dextr.
Spontan II Höchst . . . . .	Autolysat	l. Muskel	PE 420 Carcinoma colli sin. (Mamma)
Spontan Maus 1567 . . . . .	Brei	l. Muskel	PE 440 Carcinoma hepatis, Metastase in Milz und subcutan am Thorax

## Reihe II.

### Verimpfung von Hühnergeschwülsten.

Ein *Lymphosarkom der Leber* eines Huhnes, ein stark walnußgroßer Knoten wurde als Frischbrei auf 25, als 10 Tage-Autolysat auf weitere 25 Mäuse verimpft. Der Versuch blieb ergebnislos. Dagegen gelang anscheinend die Übertragung des Agens von Huhn auf Maus durch ein großes, der Struktur nach ausgezeichnet schönes *Ovarialcarcinom* des Huhnes. Es ergab

Verimpfung von 10% Frischbreiaufschwemmung in die Oberschenkelmuskulatur von 50 Mäusen ein kleines Lungencarcinom, vermutlich Spontantumor,

die Impfung mit 14 Tage-Autolysat, ebenfalls in die Muskulatur von 50 Mäusen

1. ein großes Adenocarcinom der Beckengegend, das retroperitoneal bis in die Nierengegend reichte,

2. einen großen Brustkrebs.

Krebs von der Größe und zerstörenden Wirkung, wie bei (1) habe ich unter den Spontantumoren nie gesehen, möchte daher annehmen, daß es sich um Imperfolg handelt. Es ist sicher, daß grundsätzlich als Geschwulst aus unbekanntem Ursachen (Spontantumor) jegliche Form und jeglicher Sitz vorkommen kann, besser gesagt vorkommen könnte. Frage ist vom klinischen Standpunkt aus nur die, ob Spontantumoren wie der eben genannte in der Tat auch vorkommen.

### Versuche mit Kaninchen.

Mit Geschwülsten des Menschen, Carcinom und Sarkom, wurden 59 Kaninchen, in den vielen Versuchen jedesmal 2—3 Stück, geimpft, meist in die Schenkelmuskulatur.

Erfolg hatte nur *eine* Impfung (3 Tiere!), die mit 20 Tage-Autolysat des „sehr giftigen“ Carcinoma mammae Bü. in die Randvene des linken Ohres geschah. Das Tier ging 45 Monate nach der Impfung an einem großen ulcerierten Krebs eines Halslappens der Brustdrüse linkerseits zugrunde, hatte außerdem linkerseits eine gutartige Mastitis chronica cystica.

Da die direkten Impfungen von Mensch auf Kaninchen in den ersten 2 Jahren keinen Erfolg gaben, so wurde der Versuch gemacht, ob etwa die Wirksamkeit des Erregers zunähme, wenn er zunächst einmal durch den Mäusekörper gegangen war (Tierpassage).

Der ulcerierte Hautkrebs *Heil.* hatte bei einer Maus oberhalb des Leistenbandes eine Geschwulst vom Typ des Perithelioms ergeben. Der größte Teil dieser Geschwulst wurde teils als Autolysat, teils als Frischbreiaufschwemmung auf 70 Kaninchen überimpft. Erfolg gab bisher nur, und zwar 21½ Monate nach der Impfung, die eine Frischbreiimpfung.

*Kanin* 58 (Sektion C 505) erkrankte an sehr zahlreichen bis walnußgroßen, unter der Haut gelegenen Geschwulstknoten im Bereiche des vorderen Rumpfteiles. Nachdem diese genügend herangewachsen waren, wurde das Tier getötet. Die Sektion ergab als Primärtumor ein großes Lymphosarkom des Coecum mit zahlreichen großen Metastasen im Mesenterium. Das kleine Becken war von Metastasen fast vollkommen ausgefüllt.

Geschwülste bei Kaninchen sind sehr selten. Herr Prof. ERWIN BAUR teilte mir mit, daß er in 6 Jahren bei rund 500 3 Jahre alten Kaninchen nie eine Geschwulst gesehen habe, Herr Prof. OLT, Tierpathologe, daß Sarkome hier und da vorkommen, daß er aber nie ein Carcinom gesehen habe.

### Fortimpfungen von Lymphosarkom Kanin 58.

Geimpft 70 Mäuse, und zwar mit 10% Brei 25 in die linksseitige Oberschenkelmuskulatur, 25 intraperitoneal, 20 mit 15 Tage-Autolysat in das Unterhautzellgewebe der Achselhöhle. Ergebnis:

1. Autolysatimpfung, erbsengroßer Brustkrebs auf Gegenseite der Impfstelle mit sehr großer Lungenmetastase.

2. Breiimpfung: Sehr großes Adenocarcinom der linken Beckenhälfte nahe Impfstelle, reicht retroperitoneal bis zur Niere und nach abwärts bis zur Vena femoralis.



3. Brei intraperitoneal: Adenocarcinoma mammae axillaris, Chondrosarcoma femoris, ist unter Bezeichnung **KCSa 172** auf S. 72ff. in **Abb. 133/38** wiedergegeben, ist das einzige Sarkom eines Röhrenknochens, das wir bei der Maus gesehen haben.

Meines Erachtens ist zweifelhaft, ob (1) als Impferfolg gelten kann. Das Carcinom von (2) sitzt fast an der Impfstelle, sitzt im Bereiche der unmittelbaren Ausbreitung der Impfflüssigkeit, ist sicherer Impferfolg, ist nach Sitz und Größe übrigens fast gleich dem Adenocarcinom der Beckengegend in den Versuchen mit dem Eierstockkrebs des Huhnes. Der Erfolg bei (3) ist ebenfalls unzweifelhaft. Derartige Geschwulstkombinationen, will sagen Geschwülste solcher Verschiedenheit von Sitz und Struktur kommen *bei uns zulande* nur als Erfolg von Verimpfung vor. Genau erörtert wird diese Frage S. 151, 153.

Von den geimpften Kaninchen leben noch eine Anzahl, von 20 geimpften Meerschweinchen noch 2. Die Impfungen auf Meerschweinchen waren alle erfolglos, ganz entsprechend der Seltenheit von Krebsgeschwülsten bei diesen Tieren.

**Rechnerische Kritik der Ergebnisse.**

Alle Ergebnisse unserer Behandlungsverfahren in der Klinik wie experimenteller Versuche im Laboratorium sind bedingt durch das Zusammenwirken einer großen Anzahl von Faktoren, deren einen Teil wir zwar kennen, aber nach Gewicht oder Bedeutung im einzelnen Falle nicht abschätzen können, deren anderer Teil uns durchaus unbekannt ist. Um sich dies klar zu machen, brauchen wir nur an Operationen wegen Krebs — Operationstod, Heilung über 5 Jahre, frühes Rezidiv, Spätrezidive nach 10 Jahren oder mehr — oder an Versuche mit neuen Narkoseverfahren zu denken, deren Ergebnisse einerseits von der Einwirkung der Operation auf den Körper, andererseits von der Widerstandsfähigkeit gegen das Narkoticum schließlich von Nachkrankheiten wie Embolie, Pneumonie, Ernährungsstörungen usf. abhängen. Durch die Mannigfaltigkeit der bekannten und unbekanntenen Faktoren und deren von Fall zu Fall wechselndes Gewicht sind die wechselnden Erfolge im Verlaufe einer Untersuchungs- oder Versuchsreihe bestimmt. Hierdurch ergibt sich, daß die Erfolge, mögen sie positiv oder negativ sein, bestimmt werden durch Wahrscheinlichkeiten oder Unwahrscheinlichkeiten, deren Grenzen sich nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung bestimmen lassen und bestimmt werden müssen. Diese Rechnungsverfahren zeigen, daß das zahlenmäßige Ergebnis irgendwelcher klinischen oder experimentellen Untersuchung stets mit einem mittleren Fehler behaftet ist, der die Schwankungen des Ergebnisses um einen Mittelwert anzeigt.

Man hört oft sagen, mit Statistik ließe sich alles beweisen; sie sei trügerisch. Trügerisch ist sie nur, wenn man Aufgaben, Beobachtungsergebnisse und Zahlen zusammenwirft, welche nichts miteinander zu tun haben. Es sei diese Grundlage aller Fehlerrechnung nach den Grundsätzen der statistischen Wahrscheinlichkeit an der Tabelle 7 klargelegt.

Tabelle 7.

Verimpfte Geschwulst	Mäusegeimpft	Krebskrank (k)	%	Mittlerer Fehler in	3 m <sub>p</sub>	Mittlerer Fehler in	3 m <sub>k</sub>	Spielraum		Differenz zu m-Diff. in %
				% m <sub>p</sub>		k m <sub>k</sub>		in %	in k	
				±	±	±	±			$\frac{7,234}{0,787} = \frac{9,192}{1}$
1. Von Mensch A, B, D, Sa	1477	134	9,207	0,7271	2,1813	10,66	31,98	7,03—11,39	102—166	
2. Von Rind RA, RSa . .	145	16	11,03	2,60	7,8	3,77	11,31	3,23—18,83	5—27	
3. Von Fortimpfungen C	146	17	11,64	2,654	7,962	3,875	11,625	3,60—19,6	5—29	
4. Von Spontantumoren PE . . . . .	291	7	2,405	0,8980	2,694	2,613	7,85	0—5	0—15	
5. Von allen geimpften Tieren . . . . .	2029	174	8,575	0,6216	1,865	12,61	37,83	6,71—10,44	136—212	$\frac{6,747}{0,689_3} = \frac{9,788}{1}$
6. Kontrollen . . . . .	2128	41	1,927	0,2980	0,8940	6,340	19,0	1,033—2,821	22—60	

10\*

Die Reihe der Kontrollen umfaßt 2128 Mäuse, deren 41 an Krebs erkrankten. Als Kontrollen sind 780 Tiere verwertet, welche beiseite gesetzt waren, um den Verlauf, Auftreten von Geschwülsten und wie viele, zu beobachten<sup>1</sup>, ferner 1258, welche ich schon in I, 106 als Kontrollversuche bezeichnet habe, Tiere, die nicht mit Krebs, sondern mit normalen Geweben und Feten von Mensch und Maus geimpft wurden, schließlich 90 Mäuse, ergebnislos geimpft mit einem sicher gutartigen Fibroadenom der Brustdrüse. Nicht zu den Kontrollen sich gerechnet Versuche mit gekochten Autolysaten, die zur Bestimmung der Wärmeresistenz des Erregers dienen sollten, und die mit Kropfgewebe geimpften Tiere, da beide Versuchsreihen von anderen Gesichtspunkten ausgingen und anderen Aufgaben dienen sollten. Eindeutige Festsetzung und Festhaltung des Gesichtspunktes der Hauptreihe und ebenso der Kontrollreihe ist unerläßliche Voraussetzung für die statistische Erfassung von Wahrscheinlichkeiten.

Fehlerrechnung bestimmt die Schwankung um einen Mittelwert, den die Versuche oder Beobachtungen aus einer möglichst großen Zahl ergeben. Meist wird das prozentuale Ergebnis als Mittelwert genommen.

Die Formel zur Berechnung ist einfach:  $m = \pm \sqrt{\frac{p(100-p)}{n}}$ , wo p die Prozentzahl, n die Zahl der Versuche und m den mittleren Fehler angibt.

Eine Prozentzahl ist wenig anschaulich. Ein anschauliches Ergebnis der Schwankung erhält man, wenn die Schwankung in der Zahl der krebserkrankten Tiere angegeben ist. Die Formel lautet:  $m = \pm \sqrt{\frac{k(n-k)}{n}}$ , wo m wieder der mittlere Fehler ist, k die Zahl der krebserkrankten Tiere, n die Zahl der Versuchstiere. Demnach habe ich in der Tabelle den mittleren Fehler in Prozent, wie in k angegeben. So kann der Leser nehmen, was ihm bequem und gewohnt ist<sup>2</sup>.

Berücksichtigung des einfachen mittleren Fehlers reicht nicht aus, um zufällige Schwankungen auszuschließen. Wenn man sich gegen falsche Beurteilung durch Zufälligkeiten schützen will, so muß man mit dem dreifachen mittleren Fehler rechnen. Wahrscheinlichkeit und ihr Gegenteil sind Brüche, ergänzen sich zu eins. Der theoretische Wahrscheinlichkeitswert des dreifachen mittleren Fehlers ist 0,9973. Dieser Wert weicht also nur noch um 2,7 Tausendstel von 1 ab. Somit kommt man bei Rechnung mit ihm der sicheren Wahrscheinlichkeit ganz nahe; Zufälle sind fast ausgeschaltet. Darum ist in der Tabelle mit dem dreifachen mittleren Fehler gerechnet. Alle Schlüsse sind auf ihn bezogen.

Die obengenannten Formeln zeigen, daß der mittlere Fehler um so größer ist, je kleiner die Zahl der Versuchstiere. Denn der mittlere Fehler ist umgekehrt proportional der Wurzel aus der Zahl n. Man kann also nicht genug Wert auf große Versuchszahlen legen. Die Tabelle zeigt deutlich das Sinken des mittleren Fehlers mit dem Steigen der Versuchszahl.

Zieht man in der Reihe, welche von allen geimpften Tieren handelt, den dreifachen mittleren Fehler von dem Versuchsergebnis — 174 krebserkrankte Mäuse — ab, so kommt man zu 136 Tieren, welche sicher jenseits der Fehlergrenze stehen, ein Beweis dafür, daß die Übertragbarkeit der Krebserkrankung von Mensch, Rind und Maus auf die Maus gesicherte Tatsache ist. Sieht man näher zu, so ergibt sich, daß die Versuche mit Verimpfung von Geschwülsten des Rindes und spontanen der Maus in größerer Zahl wiederholt werden müssen. Bei den Spontanumoren ist der dreifache mittlere Fehler größer als das Versuchsergebnis. Diese Reihe drückt das Gesamtergebnis herab. Ganz klar ist das Ergebnis der Verimpfung von Krebs des Menschen. 102 krebserkrankte Tiere sind gesichertes Ergebnis der Versuche. Die Aufgabe war eindeutig; das Ergebnis ist es ebenfalls.

<sup>1</sup> Unter diesen ein Tier, das einige Zeit in einer Geschwulstkiste (I 105) gesessen hatte und einen Brustkrebs bekam, das einzige Ergebnis des Versuchs mit einer angeblichen Geschwulstkiste, die wir von auswärts erhielten. Der Versuch umfaßte nur wenige Tiere, die oben eingerechnet sind.

<sup>2</sup> Die Standardabweichung der Engländer und Amerikaner  $\sigma = \sqrt{p \cdot q}$  bezieht sich auf den Wahrscheinlichkeitsanteil bei jedem Versuchstier. Es ist nämlich  $p = k/n$  und  $q = 1 - k/n$ . Den mittleren Fehler in k ergibt, worauf mich Herr Dr. OTTENSOOSER (Frankfurt a. M.) hinwies  $\sqrt{n \cdot p \cdot q} = n \cdot \frac{k}{n} \left(1 - \frac{k}{n}\right)$ . Einfache Umformung ergibt  $m_k = \sqrt{\frac{k(n-k)}{n}}$ .

Zum Schluß ist auf die letzte Spalte der Tabelle nachdrücklichst hinzuweisen. Hier ist das Ergebnis der Rechnung ganz überraschend.

Wenn  $V$  das prozentuale Ergebnis der Versuchsreihe ist,  $K$  das der Kontrollreihe, ferner  $m_1$  der mittlere Fehler der Versuchsreihe und  $m_2$  der der Kontrollreihe, so legt die Statistik Wert auf das Verhältnis der Differenz  $V - K$  zu der Differenz der zugehörigen mittleren Fehler<sup>1</sup>. Das Verhältnis von Differenz zu  $m$ -Differenz beträgt nun in Prozent ausgerechnet bei unseren Versuchen mit Menschenkrebs  $\frac{7,234}{0,787} = \frac{9,192}{1}$ , wo 0,787 die  $m$ -Differenz der *einfachen* mittleren Fehler ist, beträgt in gleicher Schreibweise für alle Versuche  $\frac{6,747}{0,689} = \frac{9,788}{1}$ . Der Wahrscheinlichkeitswert des vierfachen mittleren Fehlers beträgt 0,99998, weicht also nur noch um  $\frac{2}{100000}$  von 1 ab. Setzt man statt des Divisors 1, der den einfachen mittleren Fehler darstellt, eine 4 ein, so sieht man, daß der Wert der Differenz zu  $m$ -Differenz für die Versuche mit Krebs des Menschen wie auch für alle Versuche zusammen das Gewicht des vierfachen mittleren Fehlers um mehr als das Doppelte übertrifft. Die Übertragbarkeit von Krebs ist also statistisch nach höchsten Anforderungen gesichert.

#### Vergleich unserer Versuchsergebnisse mit denen von SLYE.

Zum Eingang dieser Erörterung ist nochmals zu betonen, daß die Ergebnisse zweier experimentellen Untersuchungsreihen wie die von SLYE und unsere mathematisch betrachtet verhältnismäßig leicht zu übersehen sind. Die Ergebnisse hängen ab von Empfänglichkeit oder Widerstand der Tiere gegen die Erkrankung, welchen Widerstand wir *vorläufig* als Immunität gegen die Erkrankung bezeichnen wollen, hängen ferner ab vom Auftreten von Infektions- und anderen Erkrankungen, durch welche ein Teil der Versuchstiere ausgeschaltet wird, bevor Erkrankung an Krebs eintritt, hängen ab von ganz gleichmäßiger Wartung und Pflege, schließlich von Verwendung eines möglichst gleichmäßigen Tiermaterials. Die Gleichmäßigkeit des Tiermaterials ist bei SLYE dadurch bedingt, daß die Versuche von wenigen, der Herkunft nach genau bezeichneten Mäusepärchen ausgingen, deren Abkömmlinge teils durch Inzucht, teils durch Kreuzung mit den Abkömmlingen der anderen Familien fortgepflanzt wurden. Bei uns ist eine gewisse Gleichmäßigkeit dadurch gegeben, daß wir mit vereinzelt Ausnahmen, bei denen es sich immer nur um wenige Tiere handelte, die Versuchstiere stets von demselben Händler bezogen, welcher seinerseits wieder ganz bestimmte, regelmäßige Bezugsquellen hatte (I, 105).

SLYE legte es durch Paarung von krebsskranken mit krebsfreien (immunen), von krebsskranken mit krebsskranken, von erblich belasteten aber bis zum Tode gesunden mit immunen oder von zwei belasteten Tieren miteinander und als Gegenspiel durch Paarung von Tieren aus dauernd krebsfreien Familien darauf an, nachzuweisen, daß Empfänglichkeit und Nichtempfänglichkeit für Erkrankung an Krebs vererbbar sei. Naturgemäß legte sie besonderen Wert auf Paarung derart, daß Krebs bei den Abkömmlingen auftrat. Wollte sie doch die Vererbbarkeit und deren Form oder Schema nachweisen.

Das Ergebnis dieser großartigen Versuche ist höchst interessant und wichtig, ist aber, wie sich leicht zeigen läßt, in Hinsicht auf die Frage der Häufigkeit von Spontangeschwülsten bei der Maus stark überschätzt worden. Es ist dies kein Wunder. Denn Züchtung von 75 000 Mäusen mit 5000 bis 6000, im Mittel (genaue Zahl gibt sie nicht an) 5500 krebsigen Spontantumoren muß starken Eindruck machen.

In einer Zusammenfassung, die SLYE vor der amerikanischen Gesellschaft für Krebsforschung 1916 gab, teilte sie mit, daß sie unter 10 000 Autopsien 722 unzweifelhaft bösartige Geschwülste gehabt habe, das sind 7,22%; 1927 bei einer Zahl von 75 000 Mäusen hat sie im Mittel (s. oben) 5500 Krebsgeschwülste, also 7,33%. Diese Zahlen zeigen mit größter Deutlichkeit, daß die relative Zahl der Spontantumoren unter durchaus gleichmäßigen Bedingungen, wie sie oben geschildert sind, nicht gewachsen ist, trotzdem SLYE die Zucht so leitete, daß möglichst viel Geschwülste auftreten

<sup>1</sup> Nach GAUSS ist die Differenz der mittleren Fehler nicht  $m_1 - m_2$ , sondern  $\sqrt{m_1^2 + m_2^2}$ .

sollten. Somit konvergiert im Sinne der Wahrscheinlichkeitsrechnung der relative Erfolg (Auftreten von Krebs) gegen die Zahl  $7,3\%$ . Würde man eine unendliche Reihe von Versuchen anstellen können, so läge die erzielte Zahl des Hundertsatzes nahe bei  $7,3\%$ . Der dreifache mittlere Fehler für obige  $7,33\%$  und 75 000 Tiere beträgt in Prozent nur 0,28, in krebskranken Tieren 254. Die Schwankung ist größer, als man nach  $0,28\%$  auf den ersten Blick anzunehmen geneigt ist.

Bei unseren Versuchen tritt eine Versuchsbedingung mehr auf wie bei SLYE. SLYE züchtet Tiere mit Spontantumoren. Hierdurch sind die Versuche verhältnismäßig einfach. Es ist ja aber das Ergebnis dieser Versuche nur dies, daß in den Stämmen der SLYEschen Zuchten  $7,3\%$  bösartige Geschwülste auftreten. *Das Problem, weshalb diese Tiere an Krebs erkranken, wird durch diese Versuche nicht gelöst.* Wir aber haben uns die Frage gestellt, ob nachzuweisen ist, daß Zerfallsprodukte von menschlichen und tierischen Krebsen durch Verimpfung Krebs erzeugen können, gehen also dem Grundproblem der Krebsfrage nach. Hiermit sind die Grundlagen für das Kapitel über Spontantumoren klargelegt.

## VI. Spontantumoren.

In Deutschland sind die Erfahrungen über Spontantumoren der Maus geringfügig. Ich habe an allen in Betracht kommenden Stellen nach solchen gefragt, meist aber zur Antwort bekommen, daß nur wenige gesehen seien und darüber keine Notizen gemacht wären, daß die Mäuse zu allerhand Versuchen verwendet worden seien und getötet, ehe sie „das Krebsalter erreicht hatten“.

Verwertbare Angaben danke ich den freundlichen Mitteilungen der folgenden Herren. Sie lassen erkennen, wie gering die Zahl der Spontanerkrankungen der weißen Maus hierzulande ist.

Prof. GEORG KELLING (Dresden) schrieb mir im Mai 1929: Auf 1752 Mäuse, über welche ich Sektionsprotokolle habe, kommen 13 Geschwulstmäuse, d. i. etwa 0,7%. Die Geschwulstmäuse stammten aus 2 Zuchten. Der eine Züchter, bei dem sehr viel Geschwulstmäuse vorkamen, schätzte die Zahl derselben auf 3—5%. Er schrieb mir, daß er in demselben Raume Meerschweinchen züchte. Eine Frau in seiner Nähe, die nur Mäuse züchtete, hatte auf etwa 2000 Mäuse nur 1 Geschwulstmaus. Ich bin allen Quellen nachgegangen. Es waren im ganzen 6 Quellen, von denen 5 noch andere Nagetiere wie Meerschweinchen und Ratten in demselben Raume züchteten. Der 6. hatte in demselben Raum nur Mäuse, aber 1½ Jahre vorher auch Meerschweinchen darin gezüchtet. Im Mai 1930 teilte KELLING mir auf Anfrage mit, daß er bei nunmehr 2000 Mäusen nie eine Geschwulst der inneren Organe gefunden habe.

Prof. M. B. SCHMIDT (Würzburg): Ich selbst arbeite dauernd mit weißen Mäusen seit etwa 20 Jahren, und zwar mit eigener ausgedehnter Zucht. Wie viele Tiere ich bei den Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel und die Verarbeitung verfütterter Fette unter den Augen gehabt und seziiert habe, kann ich schwer angeben. Schlecht gerechnet sind es viele Hunderte. Die Untersuchungen haben in verschiedenen Städten stattgefunden, Zürich, Marburg, Würzburg, aber ich habe nicht eine einzige bösartige Geschwulst bei diesen Tieren gefunden! <sup>1</sup>. Gelegentlich anderweitiger Untersuchungen in meinem Institut hat vor wenigen Jahren ein Assistent ein Carcinom beobachtet, ich glaube ein solches der Brustdrüse. Dabei sind in meiner Zucht die Tiere oft ziemlich alt geworden, jedenfalls bis ins zweite Lebensjahr gekommen. Wenn FISCHER in seiner Arbeit anführt, daß SLYE in einer Zucht fast bis 100% Spontantumoren erhalten hat, so sind dies meiner Meinung nach eben nicht mehr „spontane“, sondern eine endemische Ursache hat vorgelegen.

Dieser letzte Schluß von M. B. SCHMIDT ist sicherlich richtig und ungemein wichtig. SLYE hat, worauf wir noch zurückkommen, die Ursache der Krebserkrankung nicht nachgewiesen, sondern nach ihrer eigenen Auffassung nur, daß Empfänglichkeit für und Widerstand gegen die Erkrankung vererbt werde, eine Auffassung, die von vielen amerikanischen Autoren nach Tierversuchen und manchen deutschen aus klinischer Erfahrung geteilt wird. Hier ist der Einfluß der Umwelt fast mit Händen zu greifen. SLYE <sup>2</sup> hat, wie aus gelegentlicher Beschreibung von Haltung, Wartung und Pflege ihrer Zuchten zu ersehen ist, ihre Mäuse in hölzernen Käfigen gehalten, ebenso wie ich meine Versuchs- und Kontrolltiere. M. B. SCHMIDT hält, wie ich bei einem Besuch in Würzburg sah, seine Versuchstiere einzeln oder wohl auch zu zweien in Glasgefäßen. Hierdurch ist der Einfluß infektiöser Einwirkung aus der Umwelt fast ausgeschaltet. Deswegen fehlen Spontantumoren. SLYE und ich konnten Einflüsse der Umwelt nicht abschalten. So hat sie und habe ich Spontantumoren.

---

<sup>1</sup> Das ! stammt von Herrn M. B. SCHMIDT.

<sup>2</sup> SLYE: The relation of heredity to spontaneous thyroid tumors. J. Canc. Res. 11, 63.

Prof. TEUTSCHLÄNDER (Heidelberg) hat bei 207 Mäusen 252 Tumoren gefunden, deren waren 234 gewöhnliche Mammatumoren, von den übrigen 16 waren 2 Sarkome, 2 Lymphosarkome, 1 bösartiger histioider Tumor, den er als Riesenzellgliom ansprach, 4 zum Teil multiple Lungentumoren, 1 Adenom oder Adenocarcinom einer HARDERSchen Drüse, die anderen gutartig.

Dr. AULER, Universitäts-Krebsinstitut Berlin (BLUMENTHAL) teilte mir mit, daß er die Zahl der in den letzten 3—4 Jahren gefundenen Spontantumoren auf etwa 30 schätzte unter etwa 6000 Mäusen. Die Geschwülste waren fast ausschließlich Adenocarcinome der Brustdrüse. Eine Geschwulst war ein Sarkom, eine andere ein Fibroadenom. Er könne sich nicht erinnern, Krebs der inneren Organe gesehen zu haben.

Prof. BIERICH, Krebsinstitut Hamburg, schrieb mir: Wir haben in den letzten 7—8 Jahren sicher mehr als 1000 Mäuse als Versuchstiere benutzt. Von diesen Tieren sind nahezu alle seziiert worden, und es ist mir und meinen Mitarbeitern aufgefallen, daß in unserem Material Spontantumoren außerordentlich spärlich beobachtet worden sind. Soviel ich mich erinnern kann, haben wir unter rund 1000 Mäusen nicht mehr als 2 oder 3 Spontantumoren festgestellt. Die Mäuse, die wir benutzt haben, stammten in den früheren Jahren zum Teil aus Bremen, zum Teil aus Berlin und in den letzten Jahren von einem Züchter, der hier in Hamburg wohnt.

Auch in Dänemark liegen die Verhältnisse nicht anders. Auf eine Anfrage ließ mir Herr Dr. CARL KREBS (Aarhus) mitteilen, daß er unter 11 000—12 000 Mäusen nie eine Geschwulst der inneren Organe gefunden habe, außer bei 18 Tieren, mit denen besondere Versuche vorgenommen waren. 2 Tiere waren mit 50% Alkohol gefüttert und entwickelten ein Carcinom der Mundhöhle<sup>1</sup>. Bei den anderen 16 handelte es sich um Lymphosarkome in der Brusthöhle: 4 dieser waren mit Röntgen bestrahlt, 8 außer vorangehender Röntgenbestrahlung mit Carcinom geimpft, die Geschwulst aber nicht angewachsen oder hatte sich zurückgebildet. 4 Tiere waren nicht bestrahlt, aber mit Carcinom geimpft, das nicht anging oder sich zurückbildete, 1 Tier ohne Vorbehandlung geteert, 1 Tier bestrahlt und geteert. Ich vermute, daß „Carcinom“ an dieser Stelle dem englischen Ausdruck Cancer gleichgesetzt ist, der ja Carcinom und Sarkom umfaßt. Denn in einem mir gleichzeitig übersandten Sonderabdruck aus der Hospitalstidende ist zu ersehen, daß es sich um geglückte Versuche handelt, durch Röntgenbestrahlung die Tiere so schwer zu schädigen, daß das Lymphosarkom, welches sich nur selten überpflanzen läßt, bei Überpflanzung angeht.

Wichtig ist hier zunächst, daß bei 11 000—12 000 Tieren nie Krebs in Brust- oder Bauchhöhle gefunden wurde. Höchst interessant ist, daß Lymphosarkom der Brusthöhle in 12 Fällen gefunden wurde, in denen eine transplantierte Geschwulst nicht angegangen war oder sich zurückgebildet hatte. Ganz offenbar handelt es sich hier um den gleichen Vorgang wie in meinen Versuchen, Zerfall des transplantierten Tumors, Freiwerden des Agens und Verschleppung desselben.

Aus der Literatur ist über Spontantumoren in Deutschland zu entnehmen:

COLLIER und HARTNACK (vom Institut ROBERT KOCH)<sup>2</sup> erwähnen, daß im Laufe eines Jahres beim Einkauf von 10 000 Mäusen kein einziges Mal eine Maus mit spontanem Tumor gefunden wurde. Rücksprache ergab, daß auch diese Herren den negativen Befund darauf beziehen, daß die Tiere wohl zu jung getötet seien. Allgemein gültig ist dieser Einwand durchaus nicht.

W. KOOSE<sup>3</sup> berichtet in einer Arbeit über geschwulsterzeugende Fernwirkung von Teer, daß er bei 1088 Kontrollen 15 Geschwülste gefunden habe und zwar 8 Adenocarcinome der Brustdrüse, 1 Lungenadenom, 1 Adenocarcinom der Lunge, 3 unbekannte Lungengeschwülste, 2 Plattenepithelcarcinome am After. Der Hundertsatz beträgt also 1,38%, eine Zahl, die unseren Erfahrungen durchaus entspricht.

Aus der älteren Literatur berichtet CASPARI<sup>4</sup>, daß BASHFORD unter fast 30 000 Mäusen nur 12 mit Spontantumoren gefunden hat. CASPARI hat nach mündlicher Mitteilung diese Arbeit von BASHFORD ausdrücklich nochmals nachgesehen, um der Zahl sicher zu sein.

<sup>1</sup> Z. Immun.-forschg 59, 203 (1928).

<sup>2</sup> COLLIER u. HARTNACK: Z. Krebsforschg 30, 132.

<sup>3</sup> KOOSE, W.: Bruns, Beitr. 145, 704.

<sup>4</sup> CASPARI, W.: Die experimentelle Erforschung der Geschwülste vom Standpunkt der Infektions- und Immunitätslehre. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS u. UHLENHUTH, Bd. 1, S. 1243.

Aus der Literatur seien noch einige seltene Geschwülste angeführt, alle entnommen den Bänden 2—4 des Sci. Rep. Imp. Canc. Res. Fund.:

MURRAY 1 Adenocarcinom des Dünndarms, F. W. TWORT 1 gleiches; MURRAY 1 Plattenepithelkrebs des Magens, 1 Spindelzellensarkom, das die Niere umgab, ohne sie zu infiltrieren, 1 Spindelzellensarkom, das exstirpiert wurde und als Spindelzellensarkom mit untergemischtem Hyalinknorpel und Osteoid rezidierte.

HAALAND 1 Adenocarcinom der Niere, 1 sicher primäres Adenocarcinom eines Eierstockes; ein zweites war vielleicht Metastase von einem gleichzeitig bestehenden Brustdrüsenkrebs; 3 Carcinome, die von der Mundhöhle oder dem Unterkiefer ausgegangen waren. HAALAND<sup>1</sup> gab eine gute Abbildung eines Adenoms der Lunge. Wir sahen solches nie, nur echte papilläre oder Plattenepithelkrebsse. Bemerkenswert ist, daß er unter 353 Geschwülsten, ausgeschlossen „Lymphome“, Lungenadenome und Talgdrüseneschwülste, nur 6 Sarkome und 1 Carcinosarkom sah.

Unsere 2128 Kontrolltiere setzen sich zusammen aus 870 gesunden Mäusen, welche bis zum Lebensende beiseite gesetzt wurden, ferner 1258 Mäusen, die mit Autolysaten von normalen Geweben und von Feten des Menschen und der Maus geimpft worden waren (s. I, 106). Geschwülste traten auf:

	I. Bei normalen Tieren	II. Bei geimpften Kontrollen	Summa
Adenom unter dem Ohr . . . . .	1	—	1
Carcinom am Hals (Mamma?) . . . . .	—	1	1
Carcinoma mammae . . . . .	8	15	23
Perithelioma mammae . . . . .	2	—	2
Lungenkrebs . . . . .	2	1	3
Sarkomatosis im Thorax . . . . .	3	1	4
Lymphosarkomatose . . . . .	—	3	3
Lebersarkom . . . . .	1	—	1
Carcinom der Leber . . . . .	—	2	2
Carcinom des Kiefers . . . . .	1	—	1
	18 = 2,07%	23 = 1,83%	41 = 1,927%

Die Zahl der Tiere ist unter (II) erheblich größer, wie unter (I), die Zahl der Geschwülste nur wenig größer. Der Hundertsatz unter (II) ist eine Kleinigkeit geringer als der unter (I). Es ist zweifellos, daß die Geschwülste, welche bei den Tieren auftraten, die zur Kontrolle mit Autolysaten normaler Gewebe geimpft wurden, alle Spontantumoren sind.

*Die geringe Zahl und Einförmigkeit der Spontantumoren an Sitz und Form gegenüber der großen Mannigfaltigkeit der nach Impfung entstandenen Geschwülste ist höchst charakteristisch. Dabei ist die Zahl der Kontrolltiere um 99 größer als die der geimpften. Es ist hiernach, namentlich wenn man das Ergebnis der Fehlerrechnung hinzunimmt<sup>2</sup> sicher, daß die Impfung bösartige Geschwülste erzeugt.*

Es ist mir eingeworfen worden, unsere Kontrollen hätten nicht den Wert, welchen ich annehme, da sie nicht gleichzeitig mit den Versuchen angesetzt seien. Selbstverständlich werden Nachuntersucher von jeder Mäusesendung, die sie empfangen, die eine Hälfte als Kontrollen beiseite setzen, die andere zu den Versuchen benützen. Bei uns war dies nicht möglich, da ich mich erst überzeugen mußte, ob denn bei der Untersuchung überhaupt etwas herauskommen würde. Dies wurde im Oktober 1925 klar. Damit wendete ich mich an die Notgemeinschaft und begann die Kontrolluntersuchungen. Die Impfversuche liefen vom 4. 3. 24, endeten 4. 10. 27. Die Kontrollversuche begannen 18. 10. 25, endeten 6. 9. 28. Versuche und Kontrollen liefen also zeitlich zum großen Teil nebeneinander her, die Kontrollen länger als die Versuche. Daß sie zeitlich nicht völlig übereinander fallen,

<sup>1</sup> HAALAND; Imp. Canc. Res. Fund. 4, 46.

<sup>2</sup> Differenz der Hundertsätze von Impfungen und Kontrollen ergab mehr als das  $2\frac{1}{2}$ fache des vierfachen mittleren Fehlers der Differenz der mittleren Fehler von Versuchen und Kontrollen (s. Tabelle 7).



wird dadurch ausgeglichen, daß wir mit ganz geringfügigen Ausnahmen stets von demselben Händler bezogen und dieser nur von ganz bestimmten Züchtern.

Die Zahl der bösartigen Geschwülste in den Zuchten von SLYE ist allgemein außerordentlich überschätzt worden. Es liegt dies zunächst daran, daß SLYE und WELLS, der die von SLYE gewonnenen Geschwülste untersuchte, auch die gutartigen Geschwülste mit anführen. Der Gesichtspunkt der Untersuchung war ein anderer als der meine. Bei meinen Versuchen handelt es sich rein um die Frage nach der Ursache der Erkrankung an bösartigen Geschwülsten. SLYE und WELLS suchten nachzuweisen, daß ein Faktor vererbbar sei, welcher für die Entwicklung aller Geschwülste, gutartiger wie bösartiger, bestimmend sei. So sind in den statistischen Übersichten meist oder immer auch die gutartigen Neubildungen mitgeteilt, beeinflussen die Zahlen. Sondert man zum Vergleich mit meinen Ergebnissen die gutartigen Geschwülste aus, so werden die Zahlen viel geringer. Zu betonen ist jedoch, daß die letzten 5000—6000 Geschwülste bei 75 000 Mäusen sich allein auf bösartige Geschwülste beziehen. Hat man alles gelesen, was SLYE in den vielen Aufsätzen im J. Canc. Res. berichtet, so ist man sicher, daß sie, hätte es sich um eine Mäusezahl unter dem Mittel (5500) gehandelt, gesagt haben würde „etwas über 5000“, waren es gegen 6000, so würde sie diese Zahl genannt haben. Wir sind also berechtigt, das Mittel von 5500 bösartigen Geschwülsten in der Zucht von SLYE anzunehmen. Im übrigen kann man bei unsicheren Zahlenangaben gar nicht anders verfahren, falls man rechnen und Vergleiche anstellen will. Mit dieser Zahl ist gerechnet. Wir kommen somit auf 7,3% bei SLYE.

VON FISCHER-WASELS, W. CRAMER, I. P. SIMONDS u. a. ist angenommen, daß alle die Geschwülste, welche ich durch Impfung erzielte, Spontantumoren seien und zum Beweise dieser Annahme auf die große Zahl von bösartigen Spontantumoren in den Zuchten von SLYE hingewiesen worden. Vergleich der Ergebnisse von SLYE und HEIDENHAIN ist also notwendig.

Die nachfolgenden Zahlen sind aus einer sorgfältigen Durchsicht aller zusammenfassenden Statistiken von SLYE und WELLS, sowie aller Tabellen, die SLYE gibt, entnommen. Berücksichtigt habe ich für diesen Auszug nur die Arbeiten, welche in dem Organ der amerikanischen Gesellschaft für Krebsforschung (J. Can. Res.) erschienen sind, in der Annahme, daß dort alle wesentlichen Ergebnisse niedergelegt sind. SLYE hat freilich auch in einigen anderen Zeitschriften Aufsätze veröffentlicht. Sie hat aber so viel geschrieben, um Nachdruck auf ihre Ergebnisse zu legen, und sich dabei so oft wiederholt, daß man mit großer Sicherheit annehmen kann, in diesen anderen Aufsätzen stünde nichts wesentlich Neues.

Die Zusammenstellung war schwierig. Es war mir schon aufgefallen, daß SLYE in dem Bestreben, auf gewisse Punkte ihrer Auffassung über Vererbung Nachdruck zu legen, Tafeln, die ihr besonders wichtig erschienen, in verschiedenen Aufsätzen wieder abgedruckt hat, um in anderer Form im Text zu sagen, was sie früher schon betonte. LITTLE<sup>1</sup> hat sich die Mühe gemacht, die Tafeln von SLYE zusammenzustellen und gefunden, daß dieselben Ergebnisse nicht nur mehrfach, sondern vielfach wieder abgedruckt sind. Zahlen sind hier überflüssig. SLYE antwortet scharf, bezieht sich aber nur auf Vererbung und die Einwürfe, die LITTLE gegen die Theorie von SLYE gemacht hat. Die Theorien haben an dieser Stelle keine Bedeutung. Die Folge der Schwierigkeit, das Material, welches SLYE gibt, genau zu übersehen, ist, daß ich nicht dafür gut sagen kann, einen oder selbst einige Fälle bösartiger Geschwülste übersehen oder auch zu viel gezählt zu haben. Die Abweichungen können aber im Verhältnis zu der gesamten Summe nur geringfügig sein, da mehrmals durchgezählt wurde. Großen Wert lege ich auf Ausscheidung aller gutartigen Geschwülste. Auch in unseren Ergebnissen ist selbstverständlich alles ausgeschieden, was nicht sicher bösartig war. Nur so läßt sich vergleichen. Ich gebe nur die wichtigsten Formen von Geschwülsten. Die Übersicht würde sonst zu lang und langweilig. Da diese zusammenfassenden Mitteilungen von SLYE und WELLS im Laufe von 9 oder 10 Jahren gegeben wurden, so füge ich, wenn angegeben, die Zahl der Autopsien ein, von denen die berichteten Geschwülste stammen. Im allgemeinen setze ich nur Zahlen gegeneinander. Sie geben klareres Bild als die Ausrechnung des Hundertsatzes.

<sup>1</sup> LITTLE, C. C.: Evidence that cancer is not a simple Mendelian recessive. J. Canc. Res. 12, 1, 32.

SLYE sagt gelegentlich <sup>1</sup>, daß 90% aller Spontangeschwülste der Maus Tumoren der Brustdrüse und der Lunge seien. Bei den Impfgeschwülsten liegen die Verhältnisse anders, wie aus der Tabelle 3 zu ersehen ist. Da die Zahl der von uns gefundenen Geschwülste (203) die Zahl der an Krebs erkrankten Mäuse (174) um 29 übersteigt, ist doppelte Rechnung zu machen:

Wir sahen an Geschwülsten der Brustdrüse 73 Carcinome und 8 Sarkome oder 39,9% aller Geschwülste;

an Geschwülsten der Lunge 15 Carcinome und 2 Sarkome oder 8,34% aller 203 Geschwülste; demnach betragen die Geschwülste der Brustdrüse und der Lunge zusammengenommen 48,24% aller 203 Geschwülste.

Ferner fanden wir: Carcinom der Brustdrüse bei 63 = 36,2% der Tiere,

Sarkom der Brustdrüse bei 8 = 4,58%,

Carcinom der Lunge bei 15 = 8,6%,

Sarkom der Lunge bei 2 = 1,15%

der 174 an Krebs erkrankten Mäuse, mithin an Krebs der Brustdrüse und der Lunge erkrankt insgesamt 50,55% der Tiere.

Auf die außerordentlich große Zahl von Krebsen der Brustdrüse bei SLYE und deren theoretische Bedeutung kommen wir S. 168 zurück. Ferner ergab der Vergleich:

Geschwülste	SLYE	HEIDENHAIN
Sarkome . . . . .	87 + 3 Carcinosarkome bei 12 000 Mäusen = 0,75% (J. Canc. Res. 1)	61 auf 174 krebskranke Mäuse = 35%, oder 3% auf die Gesamtzahl von 2028
Lymphosarkome . . . . .	35 auf 15 000 Sektionen nach J. P. SIMONDS (J. Canc. Res. 9, 329)	10 : 2028
Unterkiefer . . . . .	15 Carcinome, 1 Sarkom	6 Carcinome, 1 Sarkom
Schilddrüse . . . . .	11 Carcinome, alle in einer Familie im Laufe von 28 Generationen	1 Carcinom
Speicheldrüsen . . . . .	—	3 sichere Carcinome, dazu wahrscheinlich zu rechnen 6 Carcinome im Unterhautzellgewebe des Halses
Magen . . . . .	9—10 Plattenepithelkrebs des Vormagens, nur 1 Pyloruskrebs (WELLS: J. Canc. Res. 7)	5 Carcinome des Pylorus, alle ins Pankreas durchgebrochen
Ileum . . . . .	Nur 2 Fälle aus Literatur von MURRAY und TWORT bekannt	1 Carcinom
Kolon . . . . .	—	4 Carcinome
Rectum . . . . .	2 Plattenepithelkrebs am vorgefallenen Mastdarm	1 vom Typ des Carcinoms des Menschen
Leber . . . . .	23 Leberzellenadenome, unter ihnen nur 3 sicher bösartige (s. S. 100)	9 diffuse Carcinosen, 3 Sarkome. Sah nie ein Adenom
Gallenblase . . . . .	—	2 Carcinome
Pankreas . . . . .	1 Sarkom (J. Canc. Res. 1, Tafel)	4 Carcinome, 2 Sarkome
Milz . . . . .	—	1 Sarkom
Nebenniere . . . . .	1 Hypernephrom, 3 „Mesotheliome“ auf 33 000 Autopsien (J. Canc. Res. 7)	1 sicher bösartige von Sonderstruktur
Ureter . . . . .	—	1 malignes Enchondrom
Niere . . . . .	1 Carcinom, 4 Sarkome, 3 „Mesotheliome“ (maligne Geschwulst?) auf 33 000 Mäuse (J. Canc. Res. 7)	1 Carcinom, 1 Carcinosarkom
Uterus . . . . .	Bei 39 000 Mäusen 7 Sarkome, kein Carcinom, 1 Scheidenkrebs (J. Canc. Res. 8)	3 Carcinome, 4 Sarkome
Ovarium . . . . .	46 solid tumors (wie viele bösartige?) auf 22 000 Mäuse (J. Canc. Res. 5)	1 Sarkom
Hoden . . . . .	26, der Beschreibung nach Seminome, und 2 Sarkome, alle in einer Familie aufgetreten	—

Es wird auffallen, wie gering die Zahl der bösartigen Geschwülste in Organen der Bauchhöhle bei SLYE ist. Im übrigen ist Kommentar zu diesem Vergleich wohl überflüssig.

<sup>1</sup> SLYE: Ergebnis von über 13 000 Autopsien. J. Canc. Res. 1 (1916).

## VII. Vererbung und Immunität.

Das Vererbungsproblem kann hier nur soweit besprochen werden, als es für die Grundlagen des hier behandelten Problems der Übertragbarkeit der Krebserkrankung von Bedeutung ist. Über Einzelheiten in dieser Frage, vor allem die Form oder das Gesetz, nach welchem Vererbung stattfindet, kann nur der urteilen, welcher eigene experimentelle Erfahrung hat. Die Grundlagen können jedoch aus jedem Lehrbuch und aus den Arbeiten über dies Problem entnommen werden. Ergebnis ist, daß Vererbung bei dem Auftreten von Erkrankung an Krebs bestimmend mitwirkt, daß man aber über die Einzelheiten trotz umfangreicher Tierversuche nach dieser Richtung noch durchaus unklar ist.

Die ersten Untersuchungen über Vererbung von Krebs bei Mäusen stammen von TYZZER (1907) und J. A. MURRAY (1909). Ihnen folgten LEO LOEB, STRONG, MAUD SLYE und WELLS, CLARA LYNCH u. a. Die Arbeiten von SLYE haben mit Recht die große Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Sie wies Vererbbarkeit unzweifelhaft nach. Denn sie stellte fest, daß es Mäusestämme gibt, in welchen Krebs häufig auftritt, und andere, in denen er selten ist. Die wesentlichen, grundlegenden Ergebnisse ihrer Zuchten sind:

1. Daß Mäusefamilien vorkommen, in denen nur eine einzige Geschwulstform nach Sitz, ja selbst nach Struktur auftritt, nie eine andere. Beispiele seien Schilddrüse und Hoden.

2. Daß in manchen Familien ein bestimmtes Organ vorwiegend erkrankt (z. B. die Leber), eine Beobachtung, die auch von anderen Forschern gemacht worden ist.

3. Daß, wenn man zwei krebserkrankte Tiere miteinander paart, in der ersten nachfolgenden Generation eine sehr hohe Zahl von Krebserkrankungen auftritt, bis zu 100% in einigen Fällen.

4. Sie züchtete eine herausgespaltene, völlig krebsfreie Familie. In ihr trat bei vollkommen gleicher Fütterung, Wartung und Pflege, wie bei den anderen, im Laufe von 16 Jahren nie Krebs auf, wodurch vollkommene, angeborene Immunität gegen das krebserzeugende Agens nachgewiesen ist.

Züchtung von krebsfreien Familien ist anderen amerikanischen Forschern trotz vieler Versuche nach dieser Richtung nicht gelungen. Nur STRONG kam zu solchem Züchterfolg, bemerkt aber, wie früher schon erwähnt, daß in dem Stamm, welchem diese Familie entstammt, doch immer wieder einmal Krebs auftrat, so daß man nicht behaupten könne, er sei krebsfrei.

Tabelle 8 aus einer Arbeit von SLYE<sup>1</sup> gibt eine Übersicht über die Folgen verschiedenartiger Paarungen.

---

<sup>1</sup> SLYE: Problems in the behavior of tumors. J. Canc. Res. 5, 73, Chart 9.

Tabelle 8.

## Rate of tumor production in each generation of various strains

	Strain	No. of generations	Tumor rate parent gen.	Tumor rate F <sub>1</sub>	Tumor rate F <sub>2</sub>	Tumor rate F <sub>3</sub>	Tumor rate F <sub>4</sub>	Tumor rate F <sub>5</sub>	Tumor rate F <sub>6</sub>	Tumor rate F <sub>7</sub>	Average rate
			%	%	%	%	%	%	%	%	
1	246	5	50	33	33	66	100				56.4
2	245	4	100	20	60	100					70
3	215	5	50	29	18	16	33				29.2
4	65 Br. IA	6	50	50	50	50	0	0			33.33
5	65 Br. IB	5	50	50	50	50	100				60
6	65 Br. DA	5	50	50	50	50	50				50
7	65 Br. IIB	7	50	50	50	50	50	100	100		64.28
8	186 Br. A	4	50	100	100	100					87.5
9	186 Br. B	5	50	0	0	20	0				14
10	202 Br. A	5	50	50	50	57	50				51.4
11	202 Br. B	6	50	50	50	0	44	100			49
12	112	4	50	0	50	50					37.5
13	124 Br. I	3	50	29	25						34.66
14	124 Br. II	3	0	50	20						23.33
15	196	5	50	60	75	0	100				57
16	201	6	50	50	50	50	50	100			58.33
17	405 Br. D	4	50	0	75	50					43.75
18	104	5	0	0	50	33	100				36.6
19	384	3	50	60	100						70
20	280	3	100	100	100						100
21	139	3	100	100	100						100
22	281	5	100	0	38	50	100				57.6
23	343	3	50	57	60						55.66
24	164 Br. A B C	6	0	0	25	40	25	100			31.66
25	450	3	50	75	100						75
26	143	5	50	50	0	0	20				24
27	413 Br. A	5	0	40	16	57	75				37.6
28	413 Br. B	6	0	40	20	20	16	0			16
29	146 Br. IB	8	50	50	50	66	100	100	100	100	77
30	146 Br. IA	6	50	50	50	25	33	50			43
31	338 Br. I	5	100	50	25	77	25				55.4
32	338 Br. III	6	100	0	38	36	75	100			59.16
33	338 Br. IX	4	100	0	80	50					57.5
34	338 Br. XI	5	100	50	36	50	50				57.2
35	338 Br. XII	5	100	50	0	50	50				50
36	338 Br. XIII	5	100	50	0	100	100				70

SLYE selbst zieht aus ihren Versuchen den Schluß, daß nicht die Krebserkrankung als solche oder der Keim zu ihr vererbt werde, sondern nur die Empfänglichkeit für und der Widerstand gegen sie. Im vorliegenden Falle erscheinen mir die Begriffe von Widerstand und Empfänglichkeit zweckmäßiger als der Begriff der Immunität. Schon im ersten Teil habe ich ohne Kenntnis der Versuche von SLYE im einzelnen darauf hingewiesen, daß nach klinischer Erfahrung wie nach meinen Impfversuchen einige Organe besonders häufig von Krebs befallen würden, habe dies Verhalten recht

unzweckmäßig als negative Immunität<sup>1</sup> bezeichnet. Auf Immunität eines großen Teiles der geimpften Tiere hatte ich daraus geschlossen, daß einmal eine große Zahl der geimpften Tiere trotz Impfung mit gleicher Methode nicht erkrankte, daß sich ferner bei den Impftieren im allgemeinen nur eine, hier und da zwei Geschwülste entwickelten. Hieraus ging hervor, daß die Hauptmenge des hohen Betrages an Impfstoff im Körper vernichtet wurde, daß also ein recht hoher allgemeiner Widerstand des Körpers gegen das Agens, den Erreger, bestehen mußte.

Nach klinischer wie pathologischer Erfahrung ist vollkommene, natürliche Immunität gegenüber irgendwelchen Infektionskrankheiten selten. Im allgemeinen handelt es sich um einen verschiedenen hohen Widerstand gegen diese oder jene Infektion. Der Widerstand geht in die Höhe oder sinkt mit fortschreitendem Alter von der Geburt an; schädigende Einflüsse der Umwelt allerhand Art, Fehlen von Licht und Luft, Ernährungsschäden, überstandene Krankheiten usw. können den natürlichen Widerstand herabsetzen, so daß bei gegebenen Umständen eine Infektion haftet, der man durch lange Jahre oft ausgesetzt gewesen ist, ohne daß man erkrankte. An zwei Beispielen habe ich dies am eigenen Leibe erfahren. Hierin befinde ich mich in voller Übereinstimmung mit der bei weitem größten Mehrzahl aller Ärzte und Forscher, auch mit den in Lehrbüchern niedergelegten Forschungs- und Beobachtungsergebnissen<sup>2</sup>.

Ein ausgezeichnetes Beispiel für die Bedeutung grober Schädigung in Hinsicht auf Schädigung des natürlichen Widerstandes liefern Versuche von CARL KREBS und Mitarbeitern<sup>3</sup>, durch vorherige starke Röntgenbestrahlung die Übertragung des Lymphosarkomes von einer Maus zur anderen möglich zu machen. Spontane Erkrankungen innerer Organe der Maus an Carcinom oder Sarkom hat KREBS nach brieflicher Mitteilung nie gesehen. Anscheinend haben zwei endothoracische Lymphosarkome, nach Teerung entstanden, auf die wir gleich zu sprechen kommen, den Anfang der Versuche gebildet. Überpflanzung von Lymphosarkom gelang nicht oder nur ganz ausnahmsweise. Nach vorausgehender starker Bestrahlung und nachfolgender Transplantation von Lymphosarkom entstanden Lymphosarkome im Thoraxinnern, wenn die übertragenen Geschwulststückchen nicht anwuchsen oder die zunächst entstandene Geschwulst sich zurückbildete. Dies beweist deutlich, daß hier durch Zellzerfall Agens frei geworden und verschleppt worden ist. In diesen Versuchen ist also die sog. Immunität gegen Geschwülste, die *Transplantationsimmunität erhalten* geblieben, der *Widerstand gegen die Infektion* aber ist durch die vorabgehende Röntgenbestrahlung *gebrochen* worden.

In das Kapitel der Schädigung des natürlichen Widerstandes der Mäuse gegen den Erreger der Krebserkrankung gehören auch die sog. *Fernwirkungen der Teerung*. Daß langdauernde Teerpinselung schwere allgemeine Schädigungen hervorruft, ist bekannt. Auftreten von Geschwülsten fern vom Orte der Pinselung hat WERNER KOOSE<sup>4</sup> beschrieben und an sehr überzeugendem Material CLARA LYNCH<sup>5</sup>. Um die Wirkung äußerer Einflüsse auf die Entwicklung von Krebs nachzuweisen, pinselte sie zwei Familien mit bekannter Häufigkeit des Auftretens von Geschwülsten in der Lunge mit Teer. Hierdurch ging die Zahl der Lungengeschwülste um das zwei- bis dreifache in die Höhe und sie traten in früherem Alter auf — 13 Monate, während unter den gewöhnlichen Bedingungen ihrer Zucht, wie sie an Kurven zeigt, der durchschnittliche Gipfel der Krebshäufigkeit im Alter von 26 Monaten liegt. In den Versuchen von KREBS und WAGNER sind 2 Tiere enthalten, die mit Teer gepinselt wurden und darauf endothoracisches Sarkom entwickelte. Das eine war zuvor durch Röntgenbestrahlung geschädigt, das andere nur gepinselt. Nach alledem ist die Einwirkung grober Schädigungen auf den Widerstand gegen die Erkrankung an Krebs, soweit Tierversuche dies bezeugen können, geklärt.

<sup>1</sup> Negativ im mathematischen Sinne, d. i. unter Null gesunken.

<sup>2</sup> Vgl. z. B. W. KOLLE u. H. HETSCH: Handbuch für experimentelle Therapie von PENZOLDT u. STINZING, Bd. 1, S. 106f. 1926.

<sup>3</sup> KREBS, CARL, HANS CHR. RASK-NIELSEN, AAGE WAGNER: Lymphosarcomatosens opstaaen og dens forhold til andre leukoser hos hvide mus. Hosp. tid. (dän.) 1930, 5/6. Die Arbeit soll in den Acta radiol. (Stockh.) englisch geschrieben erscheinen.

<sup>4</sup> KOOSE, WERNER: Geschwulsterzeugende Fernwirkung von Teer. Bruns, Beitr. 145, 692.

<sup>5</sup> LYNCH: The somatic variability of spontaneous tumors. J. Canc. Res. 12, 318 (1928).

Die Auffassungen über die Vererbungsfrage, soweit sie die Form oder das Schema betreffen, nach dem Vererbung eintritt, sind außerordentlich geteilt.

SLYE sucht zu beweisen, daß es sich um recessive Vererbung nach dem einfachen Schema MENDELS handle, Widerstand dominant, Empfänglichkeit recessiv. Daß dies richtig sei, wird auch dem Laien in Vererbung recht zweifelhaft. Der schwierigste Punkt in der Betrachtung ist folgender: SLYE stützt sich darauf, daß ihr Ergebnis die Folge von richtiger Zuchtwahl sei. Man könne durch Paarung von Heterocygoten mit dominant krebsfreien Tieren beliebig lange Krebs aus der Familie fernhalten (Inzucht!), bis schließlich infolge von Paarung zweier Heterocygoten wieder Krebs auftrete. In ihren Tafeln bezeichnet sie die Geschwulstmäuse mit T, die Heterocygoten mit H, die dominant krebsfreien mit NT. Nun ist aber klar, daß die dominant krebsfreien Tiere sich von den Heterocygoten weder im Leben, also bei Auswahl zur Paarung, noch bei der Sektion voneinander unterscheiden, denn im Leben weisen sie keine Unterschiede auf, bei der Sektion beide keine Geschwulst. Schlüsse in Fragen der Vererbung kann man mit Sicherheit nur ziehen, wenn eine sehr große und eindeutige Zahl von Beobachtungen zur Verfügung steht. Bei SLYE ist diese Zahl klein wegen der beschränkten Zahl von Tieren in jeder Generation. Die Betrachtung der Tafeln von SLYE kann also nur zu annäherndem Ergebnis führen. Immerhin ist die Wahrscheinlichkeit W, daß sie bei der Paarung die richtige Auswahl getroffen hat, gering. Rechnet man einige als Nachweise gegebene Tafeln durch, so ergibt sich, daß wie Wahrscheinlichkeit (W) richtiger Auswahl für die erste und die folgenden Generationen günstigstenfalls  $W = \frac{1}{3}$  ist, bei x aufeinander folgenden Generationen also  $\frac{1}{3}^x$  und für die letzte, die beiden Heterocygoten als Eltern  $W = \frac{1}{6}$ . Zum Belege verweise ich auf CHART 10 der mit Recht berühmten Familie japanischer Tanzmäuse, in welcher im Laufe von 28 Generationen 11mal Krebs der Schilddrüse auftrat, nie eine andere Geschwulstform<sup>1</sup>. Gerade hier betont SLYE besonders, das Ergebnis sei Folge richtiger Zuchtwahl. Nachrechnung zeigt meines Erachtens, daß dies sehr unwahrscheinlich ist als Zuchtwahlergebnis, viel wahrscheinlicher ein Zufallsergebnis und dies um so mehr, als in der 28. Generation 3 Carcinome auf 12 Tiere fallen. Da die Tanzmäuse nur wenig Junge mit einem Wurf zur Welt bringen, so handelt es sich offenbar um das Ergebnis von 2—3 Würfen desselben Elternpaares. Die linke Seitenlinie der letzten Tafel, die SLYE hierzu gibt, fällt außer Betracht, da in ihr fortlaufend nur die Eltern und die gepaarten Jungen angegeben sind.

Die Auffassung SLYES, daß es sich um einfache recessive Vererbung handle, ist bei aller Anerkennung der Leistungen von SLYE stark bestritten worden, so z. B. von FRANCIS CARTER WOOD, dem Herausgeber des J. Canc. Res.<sup>2</sup>, der erklärt, daß das von SLYE gegebene Material nach keiner Richtung ausreiche, um den Modus der Vererbung festzustellen, und von LITTLE<sup>3</sup>, der annimmt, daß mehrere Faktoren bei der Vererbung wirksam seien. JAMES EWING<sup>4</sup> glaubt, daß die menschliche Rasse heterocygot, daß die Empfänglichkeit für Krebs unter Männern und Frauen weit verbreitet sei, daß sie im allgemeinen Krebs erwerben, wenn sie den richtigen auslösenden Faktoren ausgesetzt sind, daß erbliche Tendenzen für und gegen Krebs vielleicht durch die Umwelt verändert werden. In jedem Falle führe Vererbung nicht die Erkrankung herbei, sondern nur die strukturellen Eigentümlichkeiten, welche gewisse Organe besonders für Krebs empfänglich machten. Die cytologischen Theorien von HERTWIG und BOVERI seien, weil der Beweis fehle, als fruchtlos verlassen. Die Versuche von CARREL und EBELING, A. FISCHER u. a. seien sehr interessant, sollten aber nicht ohne Bedenken auf das Wachstum von Geschwülsten in vivo angewendet werden. GUSTAVE ROUSSY<sup>5</sup> (Paris) weist ebenfalls auf das unbekannte Agens hin: „Es ist sicher, daß die Reiztheorie von VIRCHOW sich auf beobachtete Tatsachen aufbaut und durch zahlreiche Beweisgründe gestützt ist, aber meiner Meinung nach läßt sie mancherlei Fragen unbeantwortet. Sie erklärt nicht die zahlreichen Fälle von Krebsen, welche in gesundem Gewebe auftreten. . . . Wir kommen so zu dem

<sup>1</sup> SLYE: J. Canc. Res. 11, 54 (1927).

<sup>2</sup> WOOD, Francis Carter: The genetics of susceptibility. J. Canc. Res. 12, 335.

<sup>3</sup> LITTLE: J. Canc. Res. 6, 93/94.

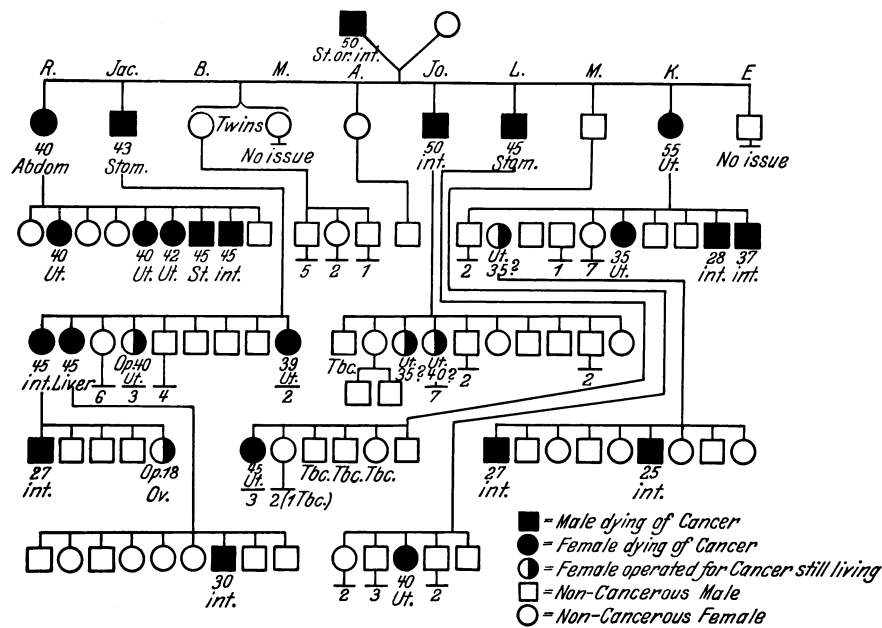
<sup>4</sup> EWING, JAMES: Internat. conference on cancer, p. 7. London 1928.

<sup>5</sup> ROUSSY: ibidem p. 16/17.

Schlusse, daß der Krebs eine Zellerkrankung ist, eine besondere Erkrankungsform, deren primum movens zu bestimmen bleibt, deren biologische und morphologische Charaktere aber offensichtlich andere sind, als die der entzündlichen Vorgänge.“

Außerordentlich interessant hinsichtlich der Vererbungsfrage ist die Presidents Adress von ALRED SCOTT WARTHIN, einem Pathologen, auf der Versammlung der amerikanischen Gesellschaft für Krebsforschung 1928<sup>1</sup>. Er hat sich lange Zeit mit der Vererbungsfrage vom klinischen und pathologischen Standpunkte aus beschäftigt und hebt im Eingange hervor, daß die Forscher, welche im Laboratorium der Vererbungsfrage nachgehen, einen nicht ganz gerechtfertigten, etwas überheblichen Standpunkt gegenüber der klinischen Auffassung dieser Frage einnehmen. Schon früher hat er aus seinen Arbeiten zu dieser Frage den Stammbaum einer Familie gegeben<sup>2</sup>, welcher durchaus überzeugend für die Tatsache des Vorkommens sicherer Krebsfamilien ist. Ich gebe ihn hier als Einschaltung. Von wesentlicher Bedeutung ist, daß kein sicherer Fall von Krebs in den Familien vorgekommen ist, welche in die Krebsfamilie einheirateten.

Tabelle 9.



Persönliches Interesse hat ihn, wie er sagt, zuerst zu diesen Studien veranlaßt. In seinem Stammbaum, der bis zum 8. Urgroßvater zurückgeht, sind einschließlich eingehirateter Ehemänner und Frauen 17 000 Personen enthalten, deren 9000 genau bekannte Abkömmlinge in direkter Linie sind. In dieser direkten Linie trat sehr selten Krebs auf. Die Kreuzungslinien, welche durch Einheirat entstanden, haben wenige Fälle von Krebs in diese Familie hineingebracht, und diese haben, was Krebs anbetrifft, wenig oder keinen Einfluß auf den Familienstamm gehabt. Manche Familien, die über 3—5 oder mehr Generationen bekannt sind, zeigen — in Übereinstimmung mit den Tierversuchen —, daß es menschliche Familien gibt, welche der Erkrankung an Krebs Widerstand leisten. Heiraten in solche Familien Leute mit Empfänglichkeit für die Erkrankung ein, so scheint durch diese Kreuzung die Empfänglichkeit zu verschwinden. In anderen Familien erscheint Krebs in jeder Generation und die Tendenz zur Erkrankung an Krebs scheint mit jeder Generation zu wachsen, der Krebs erscheint früher im Leben, befällt mehr Personen in jeder folgenden Generation. Er beschreibt ausführlich, wie seine Auffassungen über dominanten oder recessiven Charakter der

<sup>1</sup> WARTHIN, ALRED SCOTT: J. Canc. Res. 12, 3, 249.

<sup>2</sup> WARTHIN: The further study of a cancer family. J. Canc. Res. 9, 283 (1925).



Empfänglichkeit wie des Widerstandes gegen die Erkrankung an Krebs gewechselt haben, je mehr das beobachtete Material zahlenmäßig wuchs. Ferner weist er darauf hin, daß in der einen Familie regelmäßig Brustkrebs aufträte und keine andere Krebsform, in einer anderen Magen- und Darmkrebs, in einer dritten etwa Krebs der Schilddrüse und kein anderer Sitz der Erkrankung. Die gleiche Erfahrung über familiäre Disposition zu einer Krebserkrankung immer desselben Sitzes hat ja auch SLYE in ihren Tierversuchen gemacht. WARTHIN schließt aus diesen, wie anderen Gründen, daß bei der Vererbung einer Disposition zur Erkrankung an Krebs mehrere Faktoren, er nimmt vier an, bestimmend seien.

Die Bedeutung der Frage nach Widerstand und Empfänglichkeit für die experimentelle Untersuchung der Frage nach Übertragbarkeit der Krebserkrankung wird im folgenden Abschnitt ausführlich besprochen. Mir will nach unseren Ergebnissen scheinen, daß unter natürlichen Verhältnissen, d. i. ohne weiteren Eingriff als die Impfung, bei einer großen Anzahl von Mäusen, Mäusestämmen und Familien, angeborene vollständige Immunität gegen der Krebserreger besteht.

Zum Schluß eine Bemerkung von grundsätzlicher Bedeutung für das Problem der Übertragbarkeit, die nicht oft genug wiederholt werden kann. W. CRAMER<sup>1</sup> hat gelegentlich die Überpflanzung von Spontantumoren auf ein Tier gleicher Art sehr treffend als eine Zellkultur in vivo bezeichnet. Gerade diese Auffassung leitet nachdrücklich darauf hin, daß das Problem, weshalb überpflanzte Zellen auch auf Tieren derselben Art zunächst nur selten, bei fortgesetzter Überpflanzung immer häufiger fortwachsen, ein Problem der Eigenart der überpflanzten Zellen und des Nährbodens ist, auf welchen sie gelangen. Den Widerstand gegen Überpflanzung als Immunität zu bezeichnen, ist wie CRAMER betont, nicht richtig, vielmehr handele es sich um Resistenz gegen Überpflanzung körperfremder Zellen, wie ich früher schon betont habe. Der überpflanzte Krebs wächst auf dem neuen Boden analog einer Pflanze, die auf wenig zusagenden Boden gekommen ist und sich allmählich besser oder schlechter diesem neuen Boden anpaßt. Daß dies möglich ist und warum, ist eine Frage ganz für sich. Mit der Frage, wodurch, ätiologisch genommen, Krebs entsteht, hat diese Frage nicht das geringste zu tun und erst recht nichts die Frage nach Widerstand gegen das krebserzeugende Agens mit der Frage nach den Ursachen des Widerstandes gegen Überpflanzung von Geschwülsten. Zunächst muß die Krebsgeschwulst vorhanden sein, ehe man sie überpflanzen kann. Die bei Überpflanzung auftretenden Fragen sind sekundärer Natur, obwohl sie, wie der Abschnitt über zerstörende Wirkung und das Problem des Wachstums zeigt, mit allgemeinen Fragen über Geschwulstwachstum im Zusammenhang stehen. Denn auch die überpflanzten Krebszellen stehen und bleiben außerhalb jeder Korrelation zu den Systemen des Wirtskörpers als Ganzheit. Daß sie fortleben und wachsen, sich teilen, eine Geschwulst bilden, ist wohl nur dadurch möglich, daß sie, genau wie im Wirtskörper selbst entstandene Geschwülste, das Gewebe des Wirtskörpers abbauen und sich von den Abbauprodukten ernähren.

*Immunität und Virulenz:* Im ersten Teil dieser Arbeit (I, 125) ist darauf hingewiesen, daß das Ergebnis der Verimpfung von Spontantumoren der Maus gegenüber dem der Impfung mit Geschwülsten des Menschen, einschließlich der Reihe C (Fortimpfungen), deren Erreger ja ebenfalls vom Menschen stammt, schlecht sei. Es ist dort gesagt:

„Demnach ergibt sich, daß *entweder* der Erreger des Krebses des Menschen derselbe, aber wesentlich virulenter ist, wie der der spontanen Mäusegeschwülste, *oder* daß es sich bei dem Erreger der letzteren um eine Varietät des Erregers handelt, wenn man den Erreger der Menschengeschwülste als Norm annimmt, *oder* daß infolge der Durchseuchung der Zuchten weißer Mäuse der Immunitätszustand der Mäuse gegenüber dem Erreger ein vergleichsweise hoher geworden ist.“

Wie groß der Unterschied ist, zeigt jetzt der Abschluß der Versuche:

Verimpfung von Spontantumoren 2,4%, Fortimpfungen — von Mensch zu Maus zu Maus — 11,6%.

<sup>1</sup> CRAMER, W.: Ergebnisse und Ziele der Krebsforschung. Z. Krebsforschg 26, 201.

Freilich ist zu betonen, daß es sich bei den Versuchen mit Spontantumoren nur um Stichversuche an einer geringen Tierzahl handelt, ebenso bei den Fortimpfungen, hier sogar geringere Zahl als bei den ersteren. Ob sich das Verhältnis bei umfangreichen Versuchen bessern wird, bleibt abzuwarten. Es ist hier aber die Stelle, darauf hinzuweisen, daß man sich bei Darstellung eines nach vieler Richtung noch ungeklärten Problemes zu einer fest bestimmten Auffassung entschließen muß, sollen nicht Unklarheiten entstehen. Virulenz und Immunität oder Widerstand verhalten sich reziprok. Entweder sagen wir, die Virulenz war sehr hoch oder der Widerstand des Körpers war gering. Um Klarheit in die Darstellung zu bringen, bin ich in der Folge stets von wechselndem Widerstand ausgegangen. Die Annahme eines individuell wechselnden Widerstandes könnte manche bisher durchaus ungeklärte Fragen vielleicht lösen, besser gesagt, allmählich zu deren Lösung führen.

## VIII. Die Theorien.

### A. Die Infektionstheorie.

Von einer Infektionskrankheit kann man nur sprechen, wenn der Nachweis der Übertragbarkeit der Erkrankung sicher erbracht ist. Übertragbarkeit ist beweiskräftig. Sichere Definition des Begriffes Infektionskrankheit ist mir nicht bekannt. In praxi werden alle übertragbaren als Infektionskrankheiten bezeichnet. Selbstverständlich sind Erkrankungen des Nervensystems, der Augen usf., welche durch Vererbung übertragen werden, ausgenommen. Infektionskrankheit ist demnach begrifflich eine Erkrankung, welche durch einen Faktor der Außenwelt von Mensch zu Mensch, von Tier zu Tier, von Tier zu Mensch übertragen werden kann. Dem wäre beizufügen, daß man wiederum in der täglichen Praxis wie in der Forschung regelmäßig annimmt, daß solcher Übertragung ein Lebewesen zugrunde liegt, welches übertragen wird und die Erkrankung verursacht. Übertragung einer Erkrankung von Tier zu Tier, von Tier zu Mensch, von Mensch zu Mensch durch ein chemisches Agens, also Fermente, Enzyme, Katalysatoren usf. ist neueste Hypothese auf Grund zum mindesten der Zahl nach durchaus ungenügender Versuche. Hierauf kommen wir noch zurück.

Zunächst handelt es sich darum, ob Übertragbarkeit der Krebserkrankung wahrscheinlich gemacht werden kann. Der allgemeine Widerspruch gegen die Infektionstheorie liegt zum Teil in den vergeblichen Versuchen, einen Erreger der Erkrankung zu finden, welche seit Jahrzehnten angestellt worden sind und immer noch angestellt werden, zum anderen Teil beruhen sie auf Gründen der Logik, welche der praktischen Erfahrung entnommen sind. BORST z. B. hat sie 1927 auf der Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft ausführlich dargestellt.

Einer der Hauptgründe für den Widerspruch liegt vermutlich, wenn auch den Kritikern unbeußt, darin, daß es sich bei der Krebskrankheit um eine neue Form von Infektionskrankheiten handeln müßte. Denn sie verläuft im Gegensatz zu anderen, ausgenommen Lepra und einige unbedeutende infektiöse Hauterkrankungen, im Beginn und oft auch über lange Zeit ohne Störungen des Allgemeinbefindens.

#### 1. Übertragbarkeit.

Entwicklung von Geschwülsten an der Impfstelle, zumal wenn es sich um seltene Geschwulstformen handelt, ist von grundsätzlicher Bedeutung. Dies ist zunächst zu besprechen, ehe wir an die Versuchsergebnisse im einzelnen gehen.

An der Impfstelle entwickelten sich drei Sarkome im Oberschenkel, ein Carcinom in der Leber und eine Carcinosis peritonei<sup>1</sup>. Sarkome *in* der Muskulatur, etwa mit Ausgang vom Perimysium int., findet man beim Menschen sehr selten, im Gegensatz zu den ganz gewöhnlichen fascialen Sarkomen. Ich selbst kann mich nicht entsinnen, beim Menschen je ein *in* der Muskulatur entstandenes Sarkom gesehen zu haben. Bei der geimpften Maus haben wir außer den genannten an der Impfstelle noch ein Sarkom in der Muskulatur des Oberschenkels und Beckens gefunden, A 410, eine gewaltige Geschwulst; sie saß aber auf der Gegenseite der Impfstelle. Aus diesen übereinstimmenden Befunden bei Mensch und Maus ist der Schluß zu ziehen, daß die Muskulatur dem krebserzeugenden

<sup>1</sup> Vgl. I, S. 31, Abb. 1, Sa 173 Sarcoma femoris S. 54, Abb. 53, Sa 240 Sarcoma femoris S. 30, Abb. 16, C 231. Von letzterem Präparat ist leider nur ein mikroskopisches Übersichtsbild gegeben. Bild kann ich hier nicht noch einfügen, aber mitteilen, daß der Querschnitt des Oberschenkels am Sitze der Geschwulst 12,5 mm mißt. Lebercarcinose I, S. 82—84, Abb. 111—113, Carcinosis peritonei, PE 363, I, S. 150—152, Abb. 137—141 und II, Abb. 20 S. 25.

Agens besonderen Widerstand entgegengesetzt. Wir verweisen auf die allgemeine Darstellung über Widerstand und Empfänglichkeit in Kapitel VII.

Im Gegensatz zu FISCHER-WASELS, der in seinem Referat betont und für wichtig hält, daß die Tumoren „fast niemals am Orte der Injektionen auftraten“, erkläre ich mit aller Bestimmtheit, daß jene 5 Geschwülste an der Impfstelle mit vollkommener Sicherheit die Übertragbarkeit der Erkrankung beweisen und dies um so mehr, als auch verbreitete primäre Carcinosen der Leber von SLYE und WELLS selten gesehen wurden, in der Regel nur „Adenome mit allen Übergängen zur Bösartigkeit“, als ferner über primäre Bauchfellcarcinose bei der Maus in der Literatur nichts zu finden ist. Adenome der Leber haben wir bei der Maus nie gesehen, sondern nur weit verbreitete Carcinose. Als Zufall kann man doch das Auftreten von Geschwülsten an der Impfstelle, wenn es sich nicht gerade um Brustkrebs handelt, sicherlich nicht auffassen, zumal wenn der Sitz — Muskulatur, Peritoneum — ganz ungewöhnlich ist.

Es ist notwendig, nochmals darauf zu verweisen, daß die Autolysate (I, 10) mit Toluol überschichtet waren, die Luft also abgeschlossen<sup>1</sup>. Zur Kontrolle wurden auch 10% Aufschwemmungen von frischem Geschwulstbrei (I, 11/12) verwendet. Autolysate von ulcerierten Geschwülsten töten die Tiere meist durch Infektion; Frischbreiaufschwemmungen von solchen wurden meist gut vertragen. Verwendet wurden zur Einspritzung in Muskulatur und Haut 0,5 ccm, für Leber und Bauchhöhle nur 0,2 ccm. Die Mäuse hatten durchschnittlich eben das Gewicht von 20 g erreicht, hatten also ein Alter von rund 3 Monaten. Jüngere konnten wir nicht verwenden, da der Verlust durch akute Intoxikation mit den Produkten des Eiweißabbaues oft recht groß waren; Tod erfolgte innerhalb der ersten Tage oder Wochen bei makroskopisch durchaus negativem Befunde. Die Impfmenge von 0,5 ccm ist für die Maus außerordentlich groß, beträgt  $\frac{1}{40}$  des Körpergewichtes, entspricht bei einem Mann von 80 kg Gewicht 2 Litern.

*Geimpft wurde in den Oberschenkel* von distal nach zentral, parallel dem Knochen unter Vorschieben der Spritze. Innerhalb 2—3 Sekunden war die Spritze entleert. Macht man einen solchen Versuch mit Kochsalzlösung, um sich von den Folgen zu überzeugen, und tötet das Tier nach einigen wenigen Minuten, so sieht man nach vorsichtigem Zurückschlagen der Haut ein Ödem, das sich nach der Mittellinie bis zu Anus und Vulva, am Unterbauch in die Höhe bis weit über die Leistengegend und an der Seite des Rumpfes bis etwa zu dessen Mitte erstreckt. Derartige Gewalteinwirkungen müssen natürlich auch Gefäßzerreißen namentlich in der Muskulatur hervorrufen. Somit ergibt die *Gewaltsamkeit der Impfung* die Bedingungen für Verschleppung des krebserzeugenden Agens auf dem Wege der Lymph- und Blutbahnen.

Die Geschwülste, welche wir nach Impfung in die Oberschenkelmuskulatur an der Oberfläche des Rumpfes einschließlich der Achselhöhle fanden, wurden durchgezählt. Meist handelte es sich um Krebs der Brustdrüse in der Umgebung von After und Scheideneingang, über dem Leistenbande, an der Seitenfläche des Brustkorbes und in der Achselhöhle. Hierzu kamen einige Sarkome an diesen Stellen. Die Geschwülste saßen

gleichseitig mit der Impfstelle bei 40 Tieren,  
gegenseitig bei 19 Tieren.

Unter den genannten 40 trugen 5 einen Brustkrebs über dem Leistenbande und einen zweiten an der Seitenwand des Brustkorbes.

Es saßen ferner von den gleichseitigen Carcinomen oder Sarkomen 19 unmittelbar über dem Leistenband, also in gerader Richtung des Druckes des Spritzenkolbens auf die Impfflüssigkeit und weitere 5 gleichseitig um Anus und Vulva herum. Es ergibt sich hiermit, daß 24 oder 33% aller 73 Brustkrebse im Bereiche der durch die Impfung erzeugten Aufschwemmung des Unterhautzellgewebes mit Impfflüssigkeit lagen. Daß sie alle zu den Geschwülsten an der Impfstelle zuzurechnen,

<sup>1</sup> Die Autolysate enthalten regelmäßig noch gröbere Bindegewebsstrümmen. Zur Befreiung von diesen wurden sie durch 4fache Lage sterilen Mulls filtriert. Von Filtration mit bakteriendichten Filtern rate ich ab. Man kann nicht wissen, ob das nach Form und Art unbekanntes Agens nicht an den Bindegewebsresten adsorbiert ist. Das wie oben filtrierte Autolysat ist trübe.

als Geschwülste an der Impfstelle zu betrachten sind, ist unbezweifelbar. Geschwülste an der Impfstelle demnach zusammen mit den 5 zuvor genannten  $29 = 16,6\%$ .

Es fiel auf, daß verhältnismäßig viel Krebse am Hals auf der Seite der Impfstelle entstanden. Durchzählung ergab 10 gleichseitig, 5 gegenseitig gelegene, also auch hier das Verhältnis von 2:1 wie zuvor.

Hiermit ist Verschleppung des Agens auf dem Lymphwege nachgewiesen. Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich die gegenseitig entstandenen Geschwülste auf Verschleppung des Agens auf dem Blutwege beziehe.

*Impft man in die Leber* der 20 g wiegenden Maus 0,2 ccm, so ist dies  $\frac{1}{100}$  des Körpergewichtes, auf den Menschen von 80 kg übertragen 0,8 Liter. Man sollte denken, daß so große Flüssigkeitsmengen, die innerhalb 1–2 Sekunden in die Leber gelangen, regelmäßig Leberzerreißung hervorrufen. Dies ist nicht der Fall. Wir haben nur vereinzelte Tiere unmittelbar durch die Impfung verloren. Der Schluß hieraus ist, daß die Flüssigkeit gleichzeitig mit der Einspritzung auf den weiten Wegen der Lebervenen, vornehmlich vielleicht der Pfortader, abfließt.

Geschwülste nach Impfung in die Leber sahen wir 20, im Bereiche der Bauchhöhle 6 (Carcinom der Leber, des Pankreas, des Magens, Sarkom der Milz, des Uterus, des Eierstockes), im Bereiche der Brusthöhle 9 (2 Sarkome und 4 Carcinome der Lunge, 3mal Sarcomatosis endothoracica), anderen Orten 5 (1 subcutanes Sarkom am Oberarm, 1 Sarkom am Hals, 1 Carcinom des Achsellappens der Mamma mit Metastasen, 1 Fibrosarkom des Beckens, 1 Krebs der Mamma in der Leistengegend, letzteren vergesellschaftet mit einem der obengenannten Sarkome der Lunge).

Die Ergebnisse deuten somit stark darauf hin, daß die Geschwülste direkte Folge der Verschleppung des Erregers mit dem Blutstrom waren, Folge der Rückstauung des Injectum in das Pfortadergebiet wie des Abflusses in der Richtung nach der Vena cava.

Im ersten Teil dieser Untersuchungen habe ich (S. 108) von Verschleppung des wirksamen Agens mit dem Blut- und Lymphstrom unter dem Bilde embolischer Festsetzung gesprochen und gesagt, daß bei Ansiedelung des Erregers im Bindegewebe ein Sarkom, bei Ansiedelung im Epithel ein Carcinom entstehe. Für embolische Festsetzung liegen nunmehr zwei, wie mir scheint, überzeugende Beispiele vor. Zunächst verweise ich auf das merkwürdige S. 116 mit **Abb. 201** besprochene Carcinosarkom beider Nieren hin, dessen scheinbarer Ausgangspunkt und dessen Verbreitung in der Niere in der Form eines embolischen Infarktes auf embolische Festsetzung hinweist. Indessen Abbildungen können vieldeutig sein. Beweisend erscheinen mir die 6 Geschwülste des Tieres Sa 509 (S. 34), Carcinom des Magens, Sarkom einer Lymphdrüse in der Gegend des Pankreas, Doppelcarcinom im Coecum, Carcinom des Ileum, Carcinom des Colon pelvinum und des Uterus. Hier sind als Weg des Erregers (nach Impfung in die Oberschenkelmuskulatur!) beteiligt die Art. coeliaca, mesenterica sup., colica dextra, colica sin. und uterina. An der Verschleppung des Erregers auf dem Blutwege läßt sich in diesem Falle nicht mehr zweifeln. Warum er gerade an diesen Punkten und nicht an anderen zur Wirkung gelangte, läßt sich ebensowenig erklären, wie die Tatsache, daß der Tuberkelbacillus sich bald an diesem, bald an jenem Punkte festsetzt.

Von dem Gesichtspunkte der Verschleppung auf dem Blutwege aus ist auch erklärlich, daß sich unter unseren 174 Tieren mit Krebs 25 mit 2 oder mehr Geschwülsten befinden, also  $14,4\%$  der Gesamtzahl. Beim Menschen sieht man mehrfache Geschwülste, abgesehen von mehrfachen seborrhagischen Carcinomen der Gesichtshaut erheblich seltener<sup>1</sup>. Die gewaltsame Einpressung der Impfflüssigkeit in die Lymph- und Blutbahnen ist offenbar Ursache der erheblichen Zahl mehrfacher Geschwülste. Im übrigen ist aus Tabelle 2, S. 141, zu ersehen, daß es sich in diesen Fällen um 10 Tiere mit 2 Brustkrebsen handelte und um 14 Tiere mit 2 nach Sitz und Form verschiedenen Geschwülsten, außerdem 6 bei Sa 509.

Gegenüber dieser Darstellung wird sich nun sofort der Einspruch erheben, daß erfahrungsgemäß verhältnismäßig wenig Chirurgen und Pathologen, welche doch gelegentlich kleine Wunden haben oder bei der Arbeit verletzt werden, an Krebs erkranken. Diese Frage ist am besten hier zu

<sup>1</sup> PUHR: Z. Krebsforschg 24 (1926).

erledigen, obwohl sie eigentlich an eine andere Stelle gehört. Zunächst sind Statistiken über die Zahl der an Krebs gestorbenen Chirurgen, Gynäkologen und Pathologen im Verhältnis zu der Gesamtzahl solcher nicht vorhanden. FRONZ<sup>1</sup> führt aus seiner Kenntnis nicht weniger als 26 Kliniker an, die an Krebs zugrunde gingen, darunter allerdings auch Internisten. Dieser Zahl könnte ich noch einige hinzufügen. Indessen verlässige Statistik wird nie zu erlangen sein. Wichtiger sind unsere *Versuche mit intracutaner Impfung*. Geimpft wurden 0,5 ccm in die Mitte des Rückens oder in die Schwanzwurzel. Bei der Impfung bläht sich die Haut natürlich stark auf. Ein Teil der Flüssigkeit mag nach Entfernung der Nadel allmählich abfließen. Am Orte der Impfung haben wir nie eine Geschwulst gefunden. Die Haut scheint demnach im eigentlichsten Sinne des Wortes gegen den Erreger immun zu sein. Dies hat Bedeutung für oberflächlichste Verletzungen, welche Ärzte haben oder erwerben, wenn sie mit Krebsgeschwülsten beschäftigt sind.

Die Ergebnisse der Impfung in die Haut entsprechen genau den anderen. 11 Tiere erkrankten an Carcinom oder Sarkom. Bei 5 dieser

A 319 Carcinoma mammae (S),

B 378 Carcinoma mammae beiderseitig (S), A 174 Perithelioma mammae (R)<sup>2</sup> und

A 223 (R) und C 452 (R), beide an einem Fibrosarkom der Beckengegend erkrankt, mag es sich um direkten Abfluß der eingepreßten Flüssigkeit auf dem Lymphwege gehandelt haben. Bei den übrigen 6 Tieren hat es sich ganz offenbar um Verschleppung auf dem Blutwege gehandelt: Es starben

A 274 (S) an Carcinom der Lunge,

A 284 (S), A 361 (S) und A 396 (S) an Kieferkrebs,

A 338 (R) an Gallenblasenkrebs,

A 368 (S) an dem malignen Hypernephrom.

Nimmt man den Lungenkrebs aus, so handelt es sich bei diesen 6 Tieren durchweg um seltene Geschwülste der Maus. Es ist also auch mit diesen Versuchen der Nachweis geliefert, daß die Einpressung großer Mengen von Impfstoff Verschleppung des Erregers auf dem einen oder dem anderen Wege erzwingt. Intracutan geimpft wurden 94 Mäuse. Daß keine einzige Erkrankung der Haut entstand, weist auf sehr hohen Widerstand, vielleicht vollkommene Immunität der normalen Haut gegen den Erreger hin. Der Gegensatz zu den 11 Erkrankungen an anderen Körperstellen ist doch sehr groß.

Hiermit sind diese Fragen noch nicht erledigt. Denn es *müßte doch auch festgestellt werden, wie die Spontantumoren der Maus und der Krebs des Menschen entstehen*. Bei beiden handelt es sich doch nicht um Verhältnisse wie beim Versuch. Naheliegende Analogie weisen darauf hin, daß auch hier der Erreger vielfach auf dem Blutwege verschleppt wird, die Eingangspforte aber unbekannt bleibt. Hierauf leiten Erfahrungen hin, die man mit der Tuberkulose gemacht hat.

CORNET hat in der zweiten Hälfte der 80er Jahre vorigen Jahrhunderts im Laboratorium von ROBERT KOCH durch umfangreiche Versuche nachgewiesen, daß Tuberkelbacillen gesunde Schleimhäute durchwandern und weiter wandern können.

JOHANNES ORTH hat bei der Sektion von 57 Leichen mit Gelenktuberkulose, die der Abteilung von FRANZ KÖNIG entstammten, nachgewiesen, daß die in den Körper eintretenden Tuberkelbacillen genau so gut wie die Staphylokokken bei Osteomyelitis sofort durch die Blutbahn verschleppt und irgendwo, ohne anderweitige Herde, angesiedelt werden können: 14 oder 21% der Leichen hatten trotz genauester Sektion keinen weiteren nachweisbaren Tuberkuloseherd im Körper (zitiert nach FRITZ KÖNIG<sup>3</sup>).

SVEN JOHANSSON<sup>4</sup> erwähnt Versuche von LÖWENSTEIN und MORITZ. Die Forscher injizierten Meerschweinchen Tuberkelbacillen *in die Haut* der kleinen Zehe, die dann exartikuliert wurde. Schon nach 24 Stunden war Bacillämie eingetreten; die Operation konnte den Tod nicht aufhalten.

<sup>1</sup> FRONZ: Wien. klin. Wschr. 1929, 6.

<sup>2</sup> (S) bedeutet Impfung in die Haut der Schwanzwurzel, (R) solche in die Rückenhaut.

<sup>3</sup> KÖNIG, FRITZ: Die Chirurgie von Kirschner u. Nordmann, Bd. 2, S. 1349.

<sup>4</sup> JOHANSSON, SVEN: Knochen- und Gelenktuberkulose im Kindesalter, S. 32f. Jena: G. Fischer.

Daß wir die Eingangspforte von Infektionserregern oft nicht nachweisen können, ist allbekannt. Typisch für Verschleppung auf dem Blutwege ist an den angeführten Beispielen, daß die Ansiedelung an beliebigem Punkte stattfinden kann in den Erfahrungen von ORTH, in denen von ROSENSTEIN und MORITZ, daß intracutan injiziertes Infektionsmaterial sofort in die Blutbahn gelangen und auf dieser verschleppt werden kann. Somit kommen wir zu dem Schlusse, daß die Verschleppung des Krebserregers bei intracutaner Impfung mit bekannten Erscheinungen aus der Klinik der Infektionskrankheiten durchaus parallel geht, daß es ferner zur Zeit keine wesentliche Bedeutung hat, sich über eine mögliche Eintrittspforte des Erregers bei Spontankrebs der Mäuse und bei Krebs des Menschen irgendwelche Gedanken machen. Das sind curae posteriores.

Die Verschleppung des Erregers auf Lymph- und Blutweg wurde auf die gewaltsame Einpressung großer Flüssigkeitsmengen in die Gewebe bezogen. Vielleicht war es nur hierdurch möglich, daß Krebs fast an jeglicher Stelle entstand, an der wir ihn auch beim Menschen finden. Diese Überlegung leitet auf die wichtige Frage, ob man erwarten kann, daß Geschwülste an der Impfstelle häufiger auftreten, wenn man nur geringe Mengen von Impfstoff verwendet, sagen wir z. B. einen Tropfen. Freilich ist ein Tropfen oder 0,05 g ein 400stel des Gewichtes der Maus, entspräche also etwa 200 ccm beim Menschen von 80 kg Gewicht. Zu solchen Versuchen ist meiner Erfahrung nach das *Unterhautzellgewebe* unbrauchbar. Wir haben 100 Mäusen die übliche Menge Impfflüssigkeit in eine Achselhöhle eingespritzt in der Hoffnung, dort einen Brustkrebs entstehen zu sehen. Erfolg haben wir nicht gehabt. Ich erwähne dies, weil die Achselhöhle bei Transplantation von Krebs ja viel benützt wird.

Vielleicht den interessantesten Beitrag zu dem Kapitel der Verschleppung des Erregers mit dem Blut- und Lymphstrom liefert die beistehende Tabelle 10 über die Ergebnisse der Verimpfung stark verdünnter Autolysate, die lange Zeit im Brütöfen standen, der D-Autolysate<sup>1</sup>.

Tabelle 10. Die D-Reihe: Verimpfung stark verdünnter Autolysate.

Primärtumor	Autolysiert Tage	Impfstelle	Monate Lebensdauer	Ergebnis
Carcinoma mammae Bü. . . .	37	r. Muskel	9	D 145 Fibrosarkomatoses endothoracica
Carcinoma gland. axill. Neu. . .	20	r. Muskel	14	D 237 Carcinoma colli d.
Dasselbe . . . . .	20	r. Muskel	15	D 259 Plattenepithelkrebs des rechten Gehörganges
Dasselbe . . . . .	20	r. Muskel	16	D 263 Carcinoma mammae pelvinae nahe Impfstelle
Carcinoma mammae Bret. . .	18	Leber 0,2	19	D 334 Carcinoma pylori, durchgebrochen in das Pankreas
Carcinoma recti Kö. . . . .	20	l. Muskel	20	D 351 Carcinoma vesicae felleae
Carcinoma mammae Bü. . . .	37	r. Muskel	22	D 392 Carcinom des Pankreas und der Leber, Drüsenmetastasen im Mediastinum
Carcinoma mammae Bret. . .	18	Leber 0,2	24	D 411 Sarkoma subcutan. brachii
Carcinoma cutidis Hei. . . . .	21	l. Muskel	31	D 500 Carcinoma pancreatis et hepatis, multiple Metastasen

Wir rufen in das Gedächtnis zurück, daß in der D-Reihe von dem normalen 10%igen und 10 Tage alten Autolysat eines Carcinoms des Menschen 5 Tropfen in 10 ccm 10tägigen Autolysates normalen Muskelfleisches des Rindes übertragen wurden. Das Gemisch blieb weitere 8—11 Tage im Brütöfen stehen. Bei einem Versuch (Brustkrebs Bü.) wurde 20tägiges Krebsautolysat verwendet; das Gemisch blieb weitere 17 Tage im Brütöfen.

Es galt zu ermitteln, ob das Agens bei Verpflanzung auf einen völlig anderen Nährboden und langem Aufenthalt im Brütöfen wirksam erhalten bleibt, ferner ob sich Vermehrung oder Verminderung des Agens nachweisen läßt. Mit anderen Worten, es handelte sich um einen sehr einfachen

<sup>1</sup> Geimpft 195 Mäuse. Vgl. Tabelle 1.



Kulturversuch in einer Form, wie ihn der geschulte Bakteriologe nicht gemacht haben würde. Beabsichtigt war Prüfung unter ungünstigsten Bedingungen in einem Gemisch von Eiweißabbauprodukten. Verimpft wurden wie gewöhnlich in die Muskulatur 0,5 ccm, in die Leber 0,2 ccm des Autolysates. Dieses war getrübt durch feinste, nicht abgebaute Gewebstrümmer, vermutlich Bindegewebsreste. Der unvollkommene Abbau scheint zu beweisen, daß autolytische Fermente in der verimpften Flüssigkeit nicht mehr vorhanden waren.

Die Tabelle zeigt, daß sich bei diesen Versuchen fast nur Geschwülste seltenen Sitzes und seltener Form entwickelt haben. Unter ihnen ist nur ein Brustkrebs vertreten; er lag nahe der Impfstelle, ist zu den Geschwülsten an der Impfstelle zu rechnen. Das subcutane Carcinom am Hals, D 237, kann von einer Halsmamma oder von einer Speicheldrüse ausgegangen sein. Die Abstammung ließ sich nicht bestimmen. Die Fibrosarcomatosis endothoracica, D 145, ist die einzige Geschwulst dieser Art, die wir gesehen haben (vgl. Abb. 101/102, S. 59). Bindegewebe und Gefäße haben wir in keiner der vielen anderen endothoracischen Sarkomatosen gesehen. Ein subcutanes Sarkom am Arm haben wir nur noch ein zweites Mal gesehen. Die anderen Krebsgeschwülste sind ausgesprochen selten, vornehmlich der Pyloruskrebs und der Gallenblasenkrebs; hierzu wäre die Statistik (S. 142) zu vergleichen. Nachgewiesen ist meines Erachtens nur, daß das Agens unter den obengenannten ungünstigen Bedingungen wirksam erhalten bleibt. Dies spricht meiner Kenntnis nach für ein lebendes Agens, für einen sehr widerstandsfähigen Erreger. Wer etwa glaubt, daß es sich bei diesen Ergebnissen um Spontantumoren handle, der möge eine eigene Versuchsreihe mit gleichen Ergebnissen aufweisen, die wie hier nur mit einem wirkenden Faktor rechnet, nicht mit zwei oder drei, wie Zusatz von „Reizstoffen“, vitaminfreier Kost usf. Klare Ergebnisse sind nur zu erzielen, wenn man nur mit einem wirksamen Faktor rechnet. Jede Überlagerung mit der Wirkung weiterer Faktoren führt zu einer Gleichung mit mehreren Unbekannten, die unlösbar ist. Dies muß einmal ausgesprochen werden als Antwort auf die Kritiken meiner Arbeit, die alle von Meinungen und Hypothesen ausgingen.

Die *Möglichkeit direkter Übertragung* des krebserzeugenden Agens zeigen die Zuchten von SLYE an zahlreichen Beispielen, deren viele in den Aufsätzen der Forscherin in Form von Tabellen mitgeteilt sind, freilich nicht um die Infektiosität, sondern um Vererbbarkeit der Empfänglichkeit für die Erkrankung an Krebs nachzuweisen.

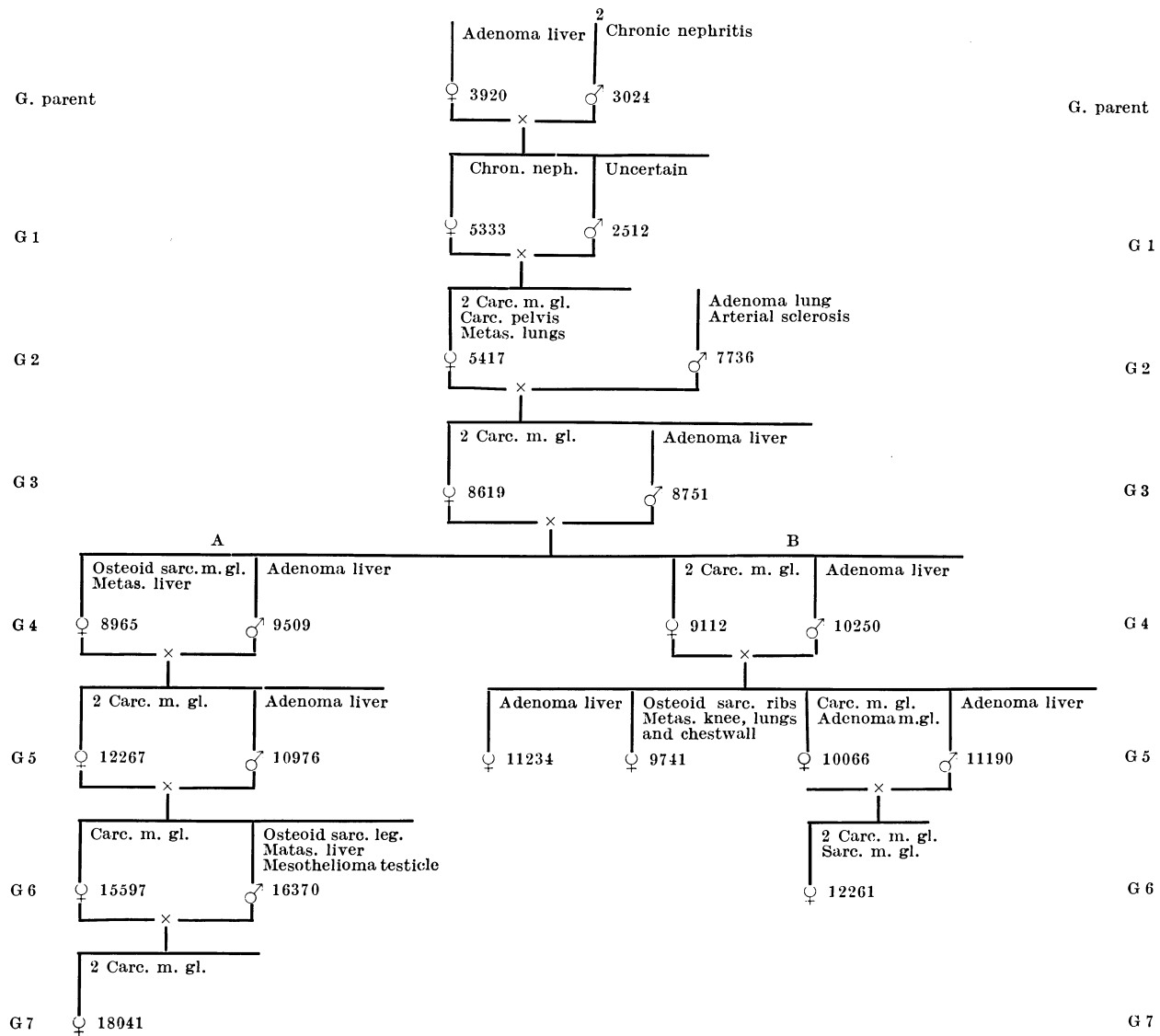
Gegen Ende der 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts hat BUDIN von der Maternité zu Paris zuerst nachgewiesen, daß es zwei Formen von Mastitis gibt, welche verschiedenen Ausgangspunkt haben. Die eine ist die phlegmonöse, welche von Schrunden an der Warze und am Warzenhof ausgeht, die andere die, welche durch Infektion der Ausführungsgänge der Brustdrüse entsteht, ein Analogon der Parotitis bei Hochfiebernden und Schwerkranken. Diese Tatsache ist jetzt allgemein bekannt. Ich habe meinen Assistenten sehr oft gezeigt, daß man in den Fällen, in welchen Infektion der Ausführungsgänge eingetreten und aufwärts gewandert war, durch Ausmelken der Brustdrüse staphylokokkenhaltige Milch aus der Brust entleeren und hierdurch die Erkrankung im ersten Beginn zum Stillstand bringen kann. In früheren Zeiten, in denen das Kind nicht sofort mit dem Beginn der Entzündung abgesetzt wurde, hat man öfter die Beobachtung gemacht, daß der Säugling an weitverbreiteter Furunkulose erkrankte, wahrscheinlich einer Infektion durch die infizierte Milch.

Sieht man die Tabellen, welche SLYE gibt, alle hintereinander durch, so findet man, daß sie zur Paarung fast immer Mäuse mit Brustkrebs verwendet hat. SLYE begründet dies sehr einleuchtend damit, daß man außer bei Brustkrebs nur selten feststellen könne, ob das Tier krebskrank sei; Krebs der inneren Organe finde man immer erst bei der Sektion. Es ist sicher, daß SLYE bei ihren Zuchten sich in der Zwangslage befand, als Mütter vorwiegend Mäuse mit Brustkrebs zu verwenden. Als zweites ergeben die Tabellen, daß fast immer in der nächsten Generation solcher Zucht neben Mäusen ohne Krebs oder mit Krebs anderen Sitzes auch wieder Mäuse mit Brustkrebs erschienen, sowie daß SLYE diese Mäuse mit Brustkrebs wieder zur Fortzucht verwendete. Geht dies, wie oft, durch viele Generationen, so erhält man den fest zwingenden Eindruck, daß Brustkrebs bei Mäusen dominant

vererbt wurde, eine Auffassung, die auch von anderen amerikanischen Forschern gelegentlich geäußert worden ist. Die beiden hier wiedergegebenen Tafeln aus Arbeiten von SLYE zeigen den Typ solcher Zucht. Es fällt hier wie in anderen auf, daß der Brustkrebs bei den Mäusen von SLYE nicht nur an 2, sondern auch an 3, einmal an 7 Stellen der Maus auftritt.

Tabelle 11. <sup>1</sup>

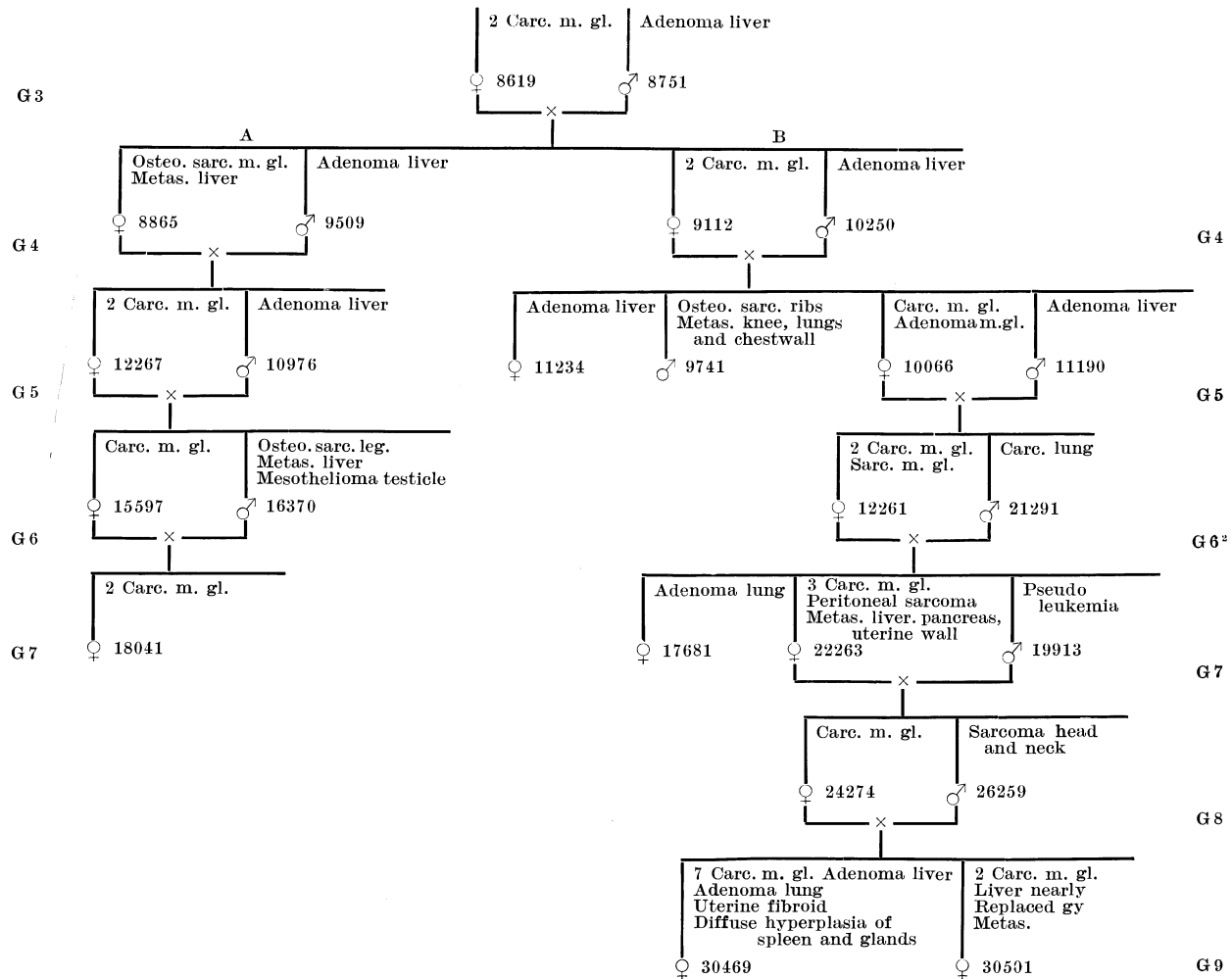
Part of strain 338 — Br. V A — with part of ancestry



<sup>1</sup> Aus J. Canc. Res. 7, 127 (1923).

Tabelle 12.<sup>1</sup>

## Part of strain 338 Br. V.



Übersicht in den Tabellen von SLYE zu gewinnen, ist nicht immer ganz leicht. Sie gelingt aber sofort, wenn man die Nummer der Generation, die Bezeichnung der Linie und die Nummer der Zuchtmaus beachtet.

Bei unseren mit Krebs geimpften Mäusen habe ich nie mehr als 2 Brustkrebs an einer Maus gesehen; Männchen und Weibchen wurden getrennt gehalten. SLYE aber schreibt<sup>3</sup>:

„Hunderte von Mäusen in diesem Laboratorium mit Brustkrebs und anderen Krebsen haben mehrmals geworfen und Junge, die nach jeder Richtung normal waren, zur Welt gebracht, *haben sie bis zur vollen Entwicklung gesäugt* und dadurch bewiesen, daß alle Funktionen des Lebens bei den Müttern normal bleiben, selbst die Funktion normaler Sekretion im Brustdrüsenewebe, *welches nicht selbst erkrankt war, aber nahe am Brustkrebs lag*<sup>4</sup> (even the function of normal secretion in those mammary tissues not involved but closely adjacent to breast cancers).“

Diese Bemerkung, welche nachweisen soll, daß Krebs die Tiere lange Zeit nicht schädigt, werfen meines Erachtens Licht auf SLYES Zuchtergebnisse. Mit Hinsicht auf die Erfahrungen über primäre

<sup>1</sup> Aus J. Canc. Res. 10 (1926).

<sup>2</sup> Tabelle 12 ist ein fast vollständiger Wiederabdruck der Tabelle 11 aus (1923) mit Fortsetzung der Linie B von Generation 6 ab. Das Weibchen 12261 ist in der Tabelle 11 das letzte der Linie B.

<sup>3</sup> SLYE: Some Observations in the Nature of Cancer. J. Canc. Res. 11, 135, p. 149.

<sup>4</sup> Kursiv von HEIDENHAIN.

Infektion der Milchgänge bei Mastitis erscheint mir folgender Zusammenhang der Zuchtergebnisse höchst wahrscheinlich:

1. Die erste Maus, die zur Zucht verwendet wurde, hatte Brustkrebs (spontanen natürlich).
2. Wenn 5—8 Junge zur Welt kommen, wie sehr gewöhnlich, so sucht jedes eine der Warzen der Brustdrüse beim Säugen zu erwischen. Die Mamma der Maus bedeckt nun den gesamten Bauch, Achselhöhlen und einen äußeren Teil des Halses. Daß Verbindungen zwischen benachbarten Teilen bestehen, ist mehr wie wahrscheinlich. Somit infizieren sich die Tierchen, welche an einer Warze saugen, die dem Brustkrebs nahe benachbart ist.
3. Der infizierte Säugling steht einmal in Gefahr, selbst an Krebs zu erkranken, zweitens hat er den Erreger im Maule, infiziert bei weiterem Säugen die anderen Zitzen, an die er kommt, und hierdurch indirekt Geschwister, die später an diese Zitzen kommen. Der erstinfizierte Säugling ist also Infektionsüberträger in zweifachem Sinne, einmal direkt bei der Mutter, zweitens indirekt bei den Geschwistern.
4. Daß bei den infizierten Nachkommen wieder Brustkrebs häufig erscheint, ist nicht wunderbar, da ja die Brustdrüse bevorzugter Sitz von Krebs ist.
5. Die Zucht mit Müttern, welche zum großen Teil an Brustkrebs erkrankt waren, hat zu einem *Circulus vitiosus* geführt.

Eine Arbeit von CLARA J. LYNCH<sup>1</sup> zeigt, daß in ihren Versuchen die Verhältnisse genau so liegen wie bei SLYE. Die Versuche beziehen sich nur auf Brustdrüsenkrebs des Weibchens. Carcinoma oder Sarcoma mammae des Männchens hat sie nie gesehen. Sie wurden mit einem an Tumormäusen reichen Stamm durchgeführt, deren Weibchen mit Männchen aus 5 anderen Quellen gepaart wurden. Die Versuche gingen dahin, zu ermitteln, ob Erblichkeit überhaupt bestünde und ob der vererbte Faktor dominant sei. *Dominanz ließ sich in F 1 nicht nachweisen. Es ergab sich aber durch Vergleich der Generation F 1 mit dem Ergebnis der Rückkreuzung eines Männchens aus F 1 mit der an Krebs erkrankten Mutter*, daß die Zahl der Geschwulstmäuse, welche durch Rückkreuzung gewonnen wurden, sich zu den krebsfreien wie 1:2 verhielt. Verf. schließt hieraus, daß dies Ergebnis die Theorie stützt, die Tendenz zur Entwicklung von Geschwülsten sei erblich und ihr Charakter dominant. Also auch hier spielt die an Brustkrebs erkrankte Mutter die bestimmende Rolle.

SLYE teilt in der Sarkomstatistik<sup>2</sup> mit, daß sich unter ihren Augen bei einer Maus, welche durch Bisse in den Rücken und die Genitalien schwer verwundet worden war und deswegen abgesondert wurde, zwei typische Spindelzellensarkome am Sitz dieser Wunden entwickelten. Handelt es sich hier nun um „Regenerationsgeschwülste“ oder um Infektion mit dem Krebserreger, den der Beißer, unter Umständen schon seit der Säuglingszeit, im Munde trug ohne selbst zu erkranken? Solche Fragen sind sehr nüchtern zu betrachten. Wir alle wissen, daß die Mundhöhle von pathogenen, wie nicht pathogenen Keimen wimmelt. Der Chirurg weiß, daß Bißwunden durch Tiere fast immer infiziert sind, oft schwer infiziert. Infektionsträger, die nicht selbst erkranken, sind häufig. Die Beobachtung von SLYE unterstützt den Verdacht auf Infektion durch die krebskranke Mutter.

*Fetale Infektion:* Im ersten Teil dieser Untersuchungen (I, 128/131) ist die Frage erörtert, ob nicht hier und da das kreberzeugende Agens, der Erreger, von der Mutter auf den Fetus übergehen könne. Diese Möglichkeit ist erörtert an der Hand der Zuchtergebnisse von SLYE, des merkwürdigen Falles von Prostatacarcinom mit Carcinom- und Sarkometastasen, über welchen SCHMORL und REICHMANN berichtet haben<sup>3</sup>, ferner auf Grund der Verimpfung des myelogenen Sarkomes eines viermonatlichen Säuglings, welches der Vorgeschichte nach sicher angeboren war und uns damals schon zwei Carcinome als Impffolge geliefert hatte. Es wurde ganz besonders betont, daß Verimpfung des Chorioepithelioms die Frage lösen könne, ob auch hier der Krebserreger im Spiele sei; daß wenn diese Frage im bejahenden Sinne entschieden sei, dies auch für die Möglichkeit des Überganges der

<sup>1</sup> LYNCH, CLARA J.: Studies on the relation between tumor susceptibility and heredity. J. of exper. Med. **39**, 481 (1924).

<sup>2</sup> SLYE, HOLMES and WELLS: Primary spontaneous tumors in mice. J. Canc. Res. **2**, 1 (1917).

<sup>3</sup> In I, 129 ausführlich besprochen.

Infektion durch die Placenta auf den Embryo spräche. Die Beobachtung von REICHMANN-SCHMORL wies darauf hin, daß der Erreger hier und da frei im Blut umlaufen könne. Es wurde ferner ausdrücklich darauf hingewiesen, daß eine Mutter, die ein krebskrankes Kind zur Welt bringt, nicht selbst krank zu sein braucht. Denn bei der überwiegenden Häufigkeit vollständiger Immunität, somit auch der Heterocygie könne die Mutter gesund sein und bleiben, der Fetus aber, wenn durch irgendwelche unbekannte Eingangspforte der Erreger in das Blut der Mutter gelangt, durch den Placentarkreislauf hindurch infiziert werden, weil er nicht immun ist. Grund hierfür könnte z. B. sein, daß Vater und Mutter heterocygot sind.

Um festzustellen, welchen Einfluß das Weibchen und das Männchen auf Erkrankung an Krebs in der folgenden Generation hat, habe ich alle Tafeln, welche SLYE in den Bänden 1—11 des J. Canc. Res. gibt, durchgezählt, welche bösartige Geschwülste in F 1 aufweisen, wenn in der P-Generation der Krebsträger entweder ein Weibchen oder ein Männchen war. Ausgeschlossen habe ich die Fälle, in welchen beide Eltern krebskrank waren. Gezählt ist nur, was als Carcinom oder Sarkom bezeichnet war, Papilloma pulmonis als Carcinom, gutartige Geschwülste selbstverständlich nicht. Adenome der Leber und der Lunge sind zu den gutartigen Tumoren gerechnet. Es galt also zu ermitteln, welchen Einfluß das krebskranke Weibchen durch Säugung oder diaplacentaren Übergang des Agens auf Erkrankung der Nachkommenschaft vermutlich habe. Es ergab sich, daß bei einem krebskranken Elter und Krebs in der Nachkommenschaft 120mal das Weibchen krebskrank war und nur 10mal das Männchen.

Das Material zur Beurteilung dieser Frage hat sich inzwischen soweit vermehrt, daß die Fragestellung durchaus berechtigt ist, so scharf sich auch FISCHER-WASELS hiergegen ausgesprochen hat. Zunächst hat SLYE<sup>1</sup> die Bemerkung gemacht, daß in Familien, welche von Eltern abstammten, die beide krebskrank waren, „gelegentlich eine Maus schon im Alter von 2 Wochen krebskrank wurde, obwohl bei Mäusen 6 Monate ein frühes Krebsalter ist und ungefähr gleichwertig 32 Jahren beim Menschen, welches für diesen ein frühes Alter dieser Erkrankung wäre“. Die letzte Bemerkung ist vom klinischen Standpunkt aus unhaltbar. Denn es kommen bösartige Geschwülste, Carcinome<sup>2</sup> wie namentlich Sarkome, auch im Jugendalter vor, Sarkome sogar vorzugsweise. Bei den Mäusen aber, welche im Alter von 14 Tagen krebskrank gefunden wurden, dürfte es sich mit fast voller Sicherheit um fetale Infektion gehandelt haben. Innerhalb 14 Tagen entwickelt sich keine Geschwulst. SLYE bezieht die Krebserkrankung auf eine angeborene Empfänglichkeit für die Erkrankung und einen von außen, von der Umwelt aus, einwirkenden „Reiz“. Sie gibt an, bei Mäusen, die für die Erkrankung empfänglich sind, erzeuge eine Quetschung mit der Käfigtür jedesmal an der gequetschten Stelle einen Krebs, und zwar nur, wenn diese Stelle selbst infolge Erbgang zur Erkrankung an Krebs disponiert sei. Bei unempfänglichen Tieren heile die Quetschung ohne Folgen ab<sup>3</sup>. Die Zahl solcher Versuche ist nicht angegeben. Fehlerhafte Ernährung sei sicher nicht die Ursache der Erkrankung, denn alle ihre Mäuse seien während der 18 Jahre ihrer Versuche gleich gehalten und gleich gefüttert worden. Wenn nun von 75 000 Mäusen zwischen 5000 und 6000 an Krebs erkrankten, der Rest von über 69 000 Mäusen nicht, so sei dies ein sprechender Beweis dafür, daß die Ernährung weder auf die Empfänglichkeit noch auf den Widerstand gegen die Erkrankung einen Einfluß habe<sup>4</sup>. Krebs ist nach SLYE eine Folge von Regeneration, welche darum abnorm verläuft, weil der physikochemische Mechanismus gestört ist, welcher Proliferation und Differentiation reguliert (X, 151). Auf eine Kritik dieser gelehrte klingenden Worte, die nichts als Worte sind, wollen wir uns nicht einlassen. Viel wichtiger ist, daß SLYE<sup>5</sup> kürzlich in einer Diskussion bemerkte: „Je länger ich das Auftreten von Geschwülsten bei Mäusen studiere, desto mehr bin ich überzeugt, daß wir da, wo erbliche Empfänglichkeit vorhanden

<sup>1</sup> SLYE: J. Canc. Res. 10, 42, Abs. 4.

<sup>2</sup> Ein Unikum ist wohl, daß KEHRER einen Gebärmutterkrebs bei einem Kinde von 1½ Jahren operiert hat (Mschr. Geburtsh. 81, H. 1/2). Ich selbst habe ein Carcinoma uteri bei einem 19jährigen Mädchen operiert.

<sup>3</sup> SLYE: J. Canc. Res. 11, 136, 137.

<sup>4</sup> SLYE: J. Canc. Res. 11, 149.

<sup>5</sup> SLYE: J. Canc. Res. 13, 295.

ist, den Faktor der Außenwelt, welcher die Geschwulst hervorruft, beachten müssen“<sup>1</sup>. Man fragt sich vergeblich, was für ein Reiz auf den Fetus in utero einwirken und die Krebsentwicklung bestimmen soll. Das gilt für Maus und Mensch.

Geschwülste bei Feten und ganz jungen Kindern sind in den letzten Jahren häufiger beschrieben. Jedem Chirurgen sind wohl Fälle von großen, fast immer inoperablen Nierengeschwülsten bei jungen Säuglingen, sicher angeborene Geschwülste, unter die Augen gekommen. Eine besonders wichtige Arbeit in dieser Hinsicht stammt von H. KAESTNER<sup>2</sup>.

Verfasser stellt im Eingange 4 Fälle von Krebs bei Feten zusammen:

BREINEL, 6 Monate alter Fetus, mannsfaustgroßes Spindelzellensarkom, das von der Wirbelsäule aus in die Bauchhöhle hineingewachsen war; DIERICH, retroperitoneales Sarkom mit Metastasen bei einem Fetus von 8 Monaten; WEIGERT sah bei einem Neugeborenen ein Adenocarcinoma congenitum, PAUL ein muskelhaltiges Sarkom mit epithelialen Röhren bei einem 7monatlichen Fetus.

KAESTNER selbst beschreibt ein Nierensarkom bei einem 7monatlichen Fetus von reiner Spindelzellenform, welches überall zwischen die Bestandteile der Niere eingedrungen war, teils noch ganze Inseln erhaltenen Nierengewebes abgetrennt hatte, teils einzelne Kanälchen und Glomeruli abgeschnürt, ihres Stromes beraubt und deformiert hatte. Daß die epithelialen Gebilde Reste der normalen Niere waren, ergab sich durch den Nachweis, daß es sich um organisierte Kanälchensysteme handelte, sowie aus dem Vergleich mit der gesunden Niere. „Das sarkomatöse Wachstum, sagt Verf., setzte sicher (Serienschnitte gemacht, HEIDENHAIN) zu einer Zeit ein, wo die einzelnen Bestandteile der Niere bereits ziemlich weit entwickelt waren. Das Sarkom schnürte nun immer wieder epitheliale Bestandteile der embryonalen Niere aus ihrem normalen Gewebzusammenhange ab. Es entstanden also massenhaft embryonale Einschlüsse kat'exochen. Die Vorbedingungen für die Entstehung von Geschwülsten aus embryonalen Einschlüssen und Abschnürungen, wie sie von RIBBERT u. a. für viele Fälle von Geschwulstbildung angenommen wird, waren also in selten deutlicher Form gegeben. An keinem dieser embryonalen Einschlüsse aber, wie sie der Tumor in den Resten der embryonalen Niere aufweist, liegt irgendein geschwulstmäßiges Wachstum vor; desgleichen fehlen alle progressiven Veränderungen, die man als Vorstufe einer Geschwulstentwicklung deuten könnte. Es finden sich nur Rückbildungsvorgänge.“

Die Beobachtung ist wichtig dadurch, daß sie die Entstehung von Krebsen aus embryonaler Keimverlagerung oder Abschnürung recht zweifelhaft macht. WILMS hatte die embryonalen Mischgeschwülste der Niere von Mesodermzellen der Nierenregion abgeleitet. Fetale Infektion würde alle Schwierigkeiten, die solcher Deutung entgegenstehen, aus dem Wege räumen. Die Frage ist ja die, warum eine Gruppe mesodermaler Zellen im fetalen Leben anfängt geschwulstmäßig zu wachsen.

SCHLOSSMANN teilt einen großartigen Fall von angeborener Sarkomatose eines inter partum gestorbenen Neugeborenen mit. Metastasen fanden sich in fast allen inneren Organen, besonders in der Leber und vor allem massenhaft sichtbare Knoten in der Haut. Die Erkrankung ging offenbar von dem durch Sarkom fast zerstörten Pankreas aus. Es sprach schon die Ausbreitung der Geschwulstmassen in der Leber entlang dem periportalen Bindegewebe dafür, daß der Primärtumor im Bereiche der Pfortader liege. Die gleiche Ausbreitung von Sarkomen des Pankreas entlang dem periportalen Bindegewebe in der Leber haben auch wir bei unseren Impfmäusen fast regelmäßig gesehen. SCHLOSSMANN erwähnt, daß STEFFEN in seinem Werk über Geschwülste im Kindesalter 25 Fälle von Sarkom gesammelt habe, die man als sicher kongenital bezeichnen dürfe.

Die wichtigste Mitteilung zu dieser Frage haben kürzlich F. PARKES, WEBER, E. SCHWARZ und R. HELLENSCHMIED gemacht<sup>3</sup>.

Eine Mutter mit vielfachen melanotischen Geschwülsten wurde in der 38. Woche der Schwangerschaft durch Kaiserschnitt entbunden. Das Kind war anscheinend gesund; die Placenta war von zahlreichen melanotischen Knoten infiltriert. Mit 8 Monaten wurde das Kind mit vergrößerter Leber in das deutsche Hospital zu London eingeliefert, starb nach weiteren

<sup>1</sup> . . . . . consider the external provocative factor in the causation of tumors.“

<sup>2</sup> KAESTNER, H.: Nierensarkom bei einem 7 monatlichen Fetus. Frankf. Z. Path. 25, 1.

<sup>3</sup> WEBER, SCHWARZ u. HELLENSCHMIED: Kongenitales malignes Neoplasma in der Leber nach Aussaat von der Placenta ausgehend. Münch. med. Wschr. 1930, 15, 624.

3 Monaten an multiplen Melanomen in der Leber wie den Lymphknoten des Leibes mit kleinen Metastasen in Lunge und subcutanem Gewebe.

Hier sind offenbar Geschwulstzellen von der Placenta aus in die Leber des Kindes gelangt. Wenn Zellen die Placenta durchwandern können, warum nicht auch der Erreger?

Zum Schluß dieser Erörterungen seien unsere jetzt abgeschlossenen Erfahrungen mit dem angeborenen, eingangs erwähnten myelogenen Sarkom des Humerus eines 4monatlichen Säuglings mitgeteilt. Sie geben den Nachweis für die Infektiosität der Geschwulst, mithin auch dafür, daß der Erreger aus der Außenwelt auf dem Wege über den Körper der Mutter eingedrungen sein muß.

Es handelte sich um ein Riesenzellensarkom gewöhnlicher Form. Diagnose dieses ist von uns unabhängig und gleichlautend mit der von Herrn Prof. FISCHER-WASELS gestellt. Das kleine Geschwulststückchen, das Herr Prof. SCHMIEDEN mir überlassen hatte, wurde zu einem 10 Tage-Autolysat verarbeitet und dieses in die linksseitige Oberschenkelmuskulatur von 10 Mäusen verimpft. Ergebnis waren 3 Brustkrebs am Rumpf, gleichseitig mit der Impfstelle gelegen, also im Bereiche der unmittelbaren Ausbreitung des Impfstoffes gelegen, wozu S. 164 zu vergleichen wäre. Ein vierter Brustkrebs lag rechts vom Anus, ist wohl ebenfalls Folge direkter Infektion auf dem Lymphwege. Ferner traten auf das Osteosarkom des Unterkiefers, das S. 72ff. beschrieben wurde, eine ganz ungewöhnliche und aus der Literatur nicht bekannte Geschwulstform, und schließlich die 6 Geschwülste von Maus Sa 509, beschrieben S. 34ff., welche dadurch charakterisiert sind, daß die Geschwülste im Bereiche der Art. coeliaca, Art. mesenterica sup., Art. coli dextra, Art. coli sin. und Art. uterina lagen, also mit voller Sicherheit auf Verschleppung des Erregers auf dem Blutwege hinweisen. Impferfolg demnach 6 krebskranke Tiere auf 10 Impfungen. Bessere Nachweise für die Infektiosität des Impfstoffes als 3—4 Geschwülste im Bereiche der unmittelbaren Ausbreitung des Impfstoffes und die beiden anderen höchst auffallenden Beobachtungen dürften nicht zu liefern sein. Meiner Ansicht nach genügen sie vollkommen.

## 2. Weitere Auswertung der Ergebnisse und deren Grundlagen.

Bei Besprechung der Untersuchungen von SLYE ist darauf hingewiesen, daß sie Mäusefamilien gezogen hat, in denen bei Inzucht über 16 Jahre keine Krebsgeschwulst aufgetreten ist. STRONG<sup>1</sup> gelang es, aus einem Mäusestamm eine Familie zu ziehen, in der bei dauernder Inzucht über einige Jahre keine Geschwulst aufgetreten ist. In anderen Familien desselben Stammes traten jedoch hier und da Carcinome auf, so daß STRONG erklärt, man könne nicht behaupten, daß man es mit einem für Krebs unempfänglichen Stamme zu tun habe. Erinnern wir uns ferner, daß die Zahl der Geschwülste die SLYE aus ihren Zuchten gewann, seit 1913 sich konstant auf 7,33% hält, so wird klar, daß die Zahl der gegen Erkrankung an Krebs widerstandsfähigen Mäuse sehr erheblich ist, wie daß es sehr schwer ist, einen gegebenen Mäusestamm durch Zuchtwahl vollständig krebsfrei zu machen und krebsfrei zu halten.

Die Züchter, von welchen wir Mäuse für unsere Laboratorien beziehen, wissen nichts von Vererbungswissenschaft. Sie paaren die Tiere durch Zufall, halten wohl kaum Männchen und Weibchen dauernd getrennt, sondern nur die trächtigen und die säugenden Mütter mit den Jungen ab. Die Händler kaufen Mäuse von den verschiedensten Züchtern zusammen, züchten auch selbst weiter, wie z. B. der Mann, von dem wir unser Material bezogen (I, 105). Man kann also damit rechnen, daß man vom Händler wie vom Züchter selbst ein Material erhält, das in Hinsicht auf Widerstand oder Empfänglichkeit für Krebs regellos ist. Diese Regellosigkeit schließt nicht aus, ermöglicht im Gegenteil, daß man einmal eine Sendung erhält, in welcher verhältnismäßig viel für Krebs empfängliche Mäuse enthalten sind, das andere Mal überwiegend unempfängliche. Dieser aus allgemeinen Überlegungen gezogene Schluß wird durch unsere Erfahrungen drastisch bestätigt.

Unsere Versuche sind von Beginn an in Reihe I und Reihe II geteilt. Reihe I umfaßt die Impfungen mit Krebs, und zwar *nur* mit Krebs geimpfte Mäuse. Über die ersten Ergebnisse dieser

<sup>1</sup> STRONG, LEONELL C.: J. Canc. Res. 12, 3, 208; s. S. 213.



Reihe gab ich vor 2 Jahren Bericht. Reihe II umfaßt die Kontrollen und eine Anzahl von Versuchen mit anderem Zweck, z. B. Impfung von Kaninchen, Versuche über Wärmeresistenz des Agens usf.

Die Versuche der Reihe I begannen am 4. 3. 24, endeten am 4. 10. 27; die der Reihe II begannen am 18. 10. 25, endeten am 6. 9. 28. Die Versuche laufen also zeitlich zum großen Teil nebeneinander her.

Zu Reihe II gehören ferner 450 Impfungen von Mäusen mit Autolysaten oder 10% Brei von Carcinomen, welche als Parallelen zu den Versuchen über Wärmeresistenz dienen sollten, wurden ausgeführt zwischen 25. 11. 27 und 14. 8. 28.

Selbstverständlich waren alle Versuche mit Datum festgelegt und jedes Tier, das geimpft wurde, bekam beim Tode eine Nummer, welche auf das Datum des Versuchs und die Zahl der Versuchsmäuse hinwies. Somit war es möglich, die mit Krebs geimpften und in der Folge an Krebs erkrankten Mäuse der Reihe I und die wenigen Parallelen der Reihe II in Gruppen zu 500 dem Impftage nach einzuteilen. Diese Einteilung lieferte ein höchst überraschendes Ergebnis.

	Reihe I 4. 3. 24 bis 4. 10. 27				Reihe II	
					25. 11. bis 22. 12. 27	1. 1. bis 14. 8. 28
Geimpfte Mäuse . . . . .	1—500	500—1000	1001—1500	1501—2029	200	250
Krebskrank geworden . . . . .	51 = 10,2%	42 = 8,4%	25 = 5%	56 = 10,6%	4	2
					1,33% <sup>1</sup>	

Bei den 2128 Kontrollversuchen fanden wir 41 Krebsgeschwülste, d. i. 1,927%.

Scharfe Kritik wird fragen, warum ich die 6 Tiere der Reihe II in der Statistik der Reihe I nicht mit verwertet habe. Antwort ist die, daß es sich bei Reihe II um eine neue Versuchsreihe ganz anderer Absicht handelte, daß gleichzeitig eine neue Reihe von Impfungen mit Krebs anzulegen, für mich unmöglich war. Denn es gehören zu solcher Untersuchung, wie ja die eben gezeigte Übersicht lehrt, in minimo 2000 Mäuse. Zurechnung jener 6 Tiere zu denen der Reihe I, würde die Ergebnisse dieser verfälschen<sup>2</sup>.

Aus obiger Reihe ist zu ersehen, wie ungeheuer man bei solchen Versuchen vom Zufall abhängig ist. Zunächst erhielten wir Mäuse, von denen rund 10% für Krebs empfänglich waren. Die Zahl der empfänglichen sank dauernd bis zum Ende von 1500 Impfungen, stieg dann unvermittelt auf die gleiche Höhe wie im Beginn der Versuche und erreichte, als in Reihe II nach einer Pause von 2 Monaten (Pause mit Krebsverimpfung) die Verimpfung von Krebs als Parallelen wieder begonnen wurde, einen unglaublich tiefen Stand.

<sup>1</sup> Recte 550 Mäuse; 100 zu 2 Versuchen verwendete habe ich aus theoretischen Erwägungen abgezogen. Es waren Krebsmetastasen aus der Leber einer Leiche zum Versuch verwendet. Ergebnis war negativ. *Abzug erfolgte weil der Versuch nicht rein war.* Verwesungsprozesse treten in der Bauchhöhle sehr schnell ein. Deren Beginn ließ sich an den Präparaten der beiden Carcinome nachweisen. Ob solche Prozesse nicht das Agens zerstören, welches den Krebs erzeugt, den Erreger vernichten, kann man nicht sagen. Wenn man grundsätzlich reine Versuche machen will und muß, um Überlagerungen durch unbekannte Faktoren auszuschließen (I, 3), so muß man Versuche mit Leichenteilen, die aus der Bauchhöhle stammen, ausschließen. Organe aus der Brusthöhle erscheinen nicht so bedenklich, da bei ihnen die Verwesung nicht so schnell eintritt. Einwandfrei ist nur Material, das aus dem Operationssaal kommt.

Wie oben und aus der Besprechung der Ergebnisse der Reihe II zu ersehen ist (S. 149), würde Zufügung jener abgezogenen 100 Mäuse die dort gezogenen Folgerungen nur noch verstärken. Dies rechtfertigt den Abzug ganz allgemein.

<sup>2</sup> Addiert man die Krebsimpfungen der Reihen I und II, so erhält man 2478 Impfungen mit Krebs und 180 Geschwülste. Rechnung ergibt, daß das Verhältnis von Diff.: m-Diff. = 8,888: 1 ist. Für Reihe I allein beträgt dies Verhältnis 9,788: 1. Statistisch sind diese Zahlwerte nach höchsten Ansprüchen gleichwertig. Denn bei beiden ist Diff. mehr als doppelt so groß als der Sicherheit verbürgende 4fache Wert des mittleren Fehlers, wozu S. 149 mit den Erklärungen zu vergleichen wäre.

Diese Werte zeigen augenfällig, daß, wenn man in das Gebiet von Versuchszahlen über 2000 kommt, zufällige Materialschwankungen bei den Versuchstieren nicht allzuviel ausmachen, wenn geringe Erfolge durch größere ausgeglichen werden — im Durchschnitt natürlich nur, wie er im Hundertsatz oder in obigen Formeln berechnet wird. Hiermit sei nachgewiesen, daß es richtig war, die Krebsimpfungen der Reihen I und II bei der Darstellung nicht zu vereinen, sondern sie getrennt vorzuführen. Denn hierdurch wurde klarer erkenntlich, wie groß die Zufälligkeiten sind, denen man durch die sehr verschiedene Empfänglichkeit der Mäusestämme für die Erkrankung an Krebs ausgesetzt ist.

Jedem, der Tabelle I der Statistik (S. 140) durchsieht, muß die außerordentliche Ungleichheit des Ausgangs der einzelnen Versuche auffallen und ferner, wie gut das Ergebnis der Verimpfung von Sarkomen war.

Als klassisches Beispiel für das Spiel unberechenbaren Zufalles hinsichtlich Empfänglichkeit gebe ich hier nochmals die Ergebnisse mit dem Osteosarkom:

Brei verimpft auf . . . . .	30 Mäuse, Ergebnis	0 Geschwülste	
Gefrierautolysat . . . . .	50 „ „	12 „	(24%)
Wärmeautolysat . . . . .	30 „ „	14 „	(46,5%).

*Beschaffung eines möglichst gleichmäßigen und guten Materiales an Mäusen zur Nachuntersuchung* ist wichtig und schwierig. Gut ist das Material, wenn sich in ihm nicht allzuviel Mäuse mit vererbter, vollkommener Immunität gegen Krebs befinden. Die obige Einteilung unserer Ergebnisse in Gruppen von je 500 aufeinander folgenden Tieren zeigt aufs deutlichste, daß Gefahr für den Zweck der Nachuntersuchung besteht, wenn man an vorwiegend immune Mäuse kommt. Denn das Ergebnis der Impfung von einer beliebigen Zahl Mäuse und damit die Geeignetheit zur Nachuntersuchung zeigt sich im Durchschnitt erst nach 15 Monaten. Inzwischen aber sind schon wieder eine große Menge von Tieren geimpft, über deren Geeignetheit man ebenfalls nichts wußte.

Das Mäusematerial verschlechtert sich hinsichtlich Empfänglichkeit für Krebserkrankung dauernd dadurch, daß die Züchter und Händler seit den Arbeiten von JENSEN und PAUL EHRlich, also seit etwa 25 Jahren, jede krebskranke Maus, die sie als solche erkennen können, meist handelt es sich um Brustkrebs, herausuchen und zu hohen Preisen an die Krebsforschungsinstitute verkaufen. Hierdurch sinkt in den gezüchteten Stämmen die Empfänglichkeit, es steigt der Widerstand gegen die Erkrankung. Schlagenden Beweis hierfür liefert der Nachweis (II, S. 151 ff.), daß in Deutschland und Dänemark Geschwülste der inneren Organe der Maus nie oder nur sehr selten gesehen worden sind, daß Herr TEUTSCHLAENDER mir mitteilte, daß jetzt nur noch selten Krebsmäuse angeboten würden.

In unseren deutschen Verhältnissen ist kaum daran zu denken, daß ein Forscher neben seiner Hauptarbeit eine Mäusezucht in dem nötigen Umfange selbst anlegen und überwachen kann. Darum sind Verhandlungen angeknüpft zu dem Zweck, Nachuntersuchern Mäusestämme von konstanter mittlerer Empfänglichkeit für die Erkrankung liefern zu können. Wie der Vortrag HELLNERs auf der Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1930 zeigt, ist die Gefahr, bei Nachuntersuchungen an fast unempfindliche Stämme zu kommen, recht groß und dann besonders groß, wenn man wie HELLNER glaubt, aus noch nicht 400 Impfversuchen weittragende Schlüsse ziehen zu können. Er erzielte bei 381 geimpften Tieren nur 14 verschiedenartige Geschwülste, also 3,7%, bei 323 Kontrollen 7 Geschwülste oder 2,17%. Auf Grund dieser kleinen Versuchszahl und der schlechten Erfolge lehnt er die Übertragbarkeit des Krebses ab. Kein Wunder. Ich hatte nicht ohne Grund gewartet, bis ich die Ergebnisse von 1600 Impfungen in Teil I als vorläufige Ergebnisse vorlegen konnte. Ich konnte und mußte erwarten, daß Nachuntersucher sich nicht eher zum Worte melden würden, ehe sie nicht mindestens die gleiche Zahl von Versuchen wie ich aufweisen konnten. Es ist verfehlt, auf Grund weniger Versuche über eines der schwierigsten und verwickeltesten Probleme der allgemeinen Pathologie urteilen zu wollen. Die mannigfachen Fehlerquellen solcher Versuche ergeben sich erst im Laufe großer Erfahrung auf Grund langer Versuchsreihen.

Die Ausbeute an Geschwülsten hängt selbstverständlich nicht allein von Empfänglichkeit oder Unempfindlichkeit der Tiere ab, sondern auch von Verlusten durch Infektionskrankheiten. Deren Gewicht schätzte ich im Beginn recht hoch ein, derzeit nicht mehr. Ich glaube, daß sie bei großen Zahlen von Versuchstieren und gleicher Wartung und Fütterung auf eine konstante Zahl herauskommen. Wie wenig sie bedeuten, mag zeigen, daß wir unter den ersten 500 Mäusen fast 100 Stück nacheinander durch akute Infektionen (Darmkatarrh usw.) verloren. Trotzdem war die Zahl der Geschwülste in dieser Gruppe hoch.

Wir kommen nun nochmals zu einer statistischen Betrachtung, welche an dieser Stelle durchaus notwendig ist. Spontantumoren haben wir bei 2128 Mäusen, einer Zahl, welche der der Krebsreihe sehr nahe kommt, 41 gesehen. Tabelle 7 (S. 147) zeigt, daß die Prozentzahl, wie die mittleren Fehler und die Variationsbreite der Spontantumoren in die gleichen Werte der Krebsreihe hineinfallen. Hieraus schon ergibt sich meines Erachtens, daß der Einfluß von Infektionskrankheiten und vorzeitigem Tod bei leidlich großer Versuchszahl herausfällt.

Das Herausfallen aus der Rechnung ist nur dadurch möglich, daß der Einfluß von Infektionskrankheiten und vorzeitigem Tod aus anderen Ursachen unter gleichen Bedingungen zahlenmäßig gleich ist. Dies ist ja auch ein Ergebnis der Wahrscheinlichkeitsrechnung der Lebensversicherungen für die Absterbewahrscheinlichkeit Versicherter, falls diese Personen im allgemeinen unter gleichen Bedingungen leben. Ohne solche, durch zahlenmäßige Feststellungen gewonnene Wahrscheinlichkeitstabellen könnten die Versicherungen nicht bestehen. Zu diesem Hinweis gehört der zweite, daß

sich die Wahrscheinlichkeiten innerhalb eines Kollektivs, das ist eine unter gleichen Bedingungen betrachteten Einheit<sup>1</sup>, sofern es sich um genügend große Zahlen handelt, nicht ändern, wenn man die Einheit in zwei oder mehr Gruppen teilt. Bei unseren Versuchsmäusen handelt es sich um eine große Gruppe, die hinsichtlich aller äußeren Bedingungen, als da sind Wartung, Fütterung, Pflege, ungünstige Umwelteinflüsse, als eine Einheit, als ein Kollektiv, betrachtet werden muß. Die zwei Gruppen, in die das Kollektiv geteilt ist, sind nur dadurch unterschieden, daß mit der einen Impfversuche gemacht sind, mit der anderen nicht. Demnach werden und müssen, wenn man das Augenmerk nur darauf richtet, welchen Einfluß die Impfungen auf das Auftreten von Geschwülsten gehabt haben, die allgemeinen Einflüsse der Umwelt herausfallen.

Es wird immer davon gesprochen, vorzeitiger Tod von Versuchstieren und Kontrollen durch Infektionskrankheiten und andere Einflüsse der Umwelt machten alle Statistiken über Versuche, Krebs zu erzeugen, ungenau. Denn man könne nicht wissen, wie viele der Tiere noch krebskrank geworden wären, wären sie nicht „vor dem Krebsalter“ gestorben. Wie eben gezeigt, fällt vorzeitiger Tod aus der Statistik heraus, sofern es sich um *Versuche im gleichen Laboratorium und um gleiche Bezugsquelle der Tiere, gleiche Unterkunft, Wartung und Pflege handelt, sofern außerdem* der wichtigsten Bedingung von Anwendung der Wahrscheinlichkeits- und Fehlerrechnung genügt ist, die nämlich, daß *es sich um genügend große Zahlen von Versuchstieren handelt*. R. v. MISES, der Verfasser eines Büchleins über Wahrscheinlichkeit, Statistik und Wahrheit<sup>2</sup>, sagt, daß beim Spiel mit Würfeln oder beim Ziehen aus einer Urne mit schwarzen und weißen Kugeln das Ergebnis von 2000 Würfeln oder Zügen schon ziemlich nahe an die Grenze der konstanten Zahl komme, welche sich ergibt, wenn die Würfel oder Züge unbegrenzt fortgesetzt werden. Demnach reichen unsere 2029 und 2128 Mäuse zur Beurteilung aus<sup>3</sup>.

*Alter der Versuchstiere:* W. CRAMER<sup>4</sup> und FISCHER-WASELS<sup>5</sup>, SIMONDS<sup>6</sup> u. a. führen gegen die Beweiskraft meiner Versuche an, daß das Lebensalter, in welchem „die angeblichen Infektionsgeschwülste“ gefunden wurden, durchaus mit dem Alter übereinstimme, in welchem die Spontanumtoren der Maus auftreten. CRAMER verweist auf eine Tabelle von MURRAY<sup>7</sup>, welche zeigt, daß nach den Erfahrungen des Londoner Krebsforschungsinstitutes die Sterblichkeit an Geschwülsten bei Mäusen gesetzmäßig mit dem Alter ansteigt, daß ferner diese Tabelle genau der entspricht, welche ich (I, 103) über die Lebenszeit der geimpften Mäuse nach der Impfung gegeben habe. Diese Tatsache ist unbestreitbar. Der aus ihr gezogene Schluß ist falsch. Man kann aus dieser Übereinstimmung nur schließen, daß die allgemeinen biologischen Verhältnisse bei Mensch und Maus soweit übereinstimmen, daß bei beiden das Carcinom vorwiegend in höherem Alter auftritt. Der Schluß ist auch unvollständig, denn er berücksichtigt nicht das Sarkom. Wenn die Herren Kritiker fordern, daß der experimentell erzeugte Krebs in früherem Alter auftreten müsse, als in dem, welches die physiologischen Bedingungen der Natur des Mäusekörpers ergeben, so spielen sicher im Unterbewußtsein die Erfahrungen eine Rolle, welche mit Krebsüberpflanzung von einem Tier auf ein Tier gleicher Art gewonnen worden sind. Bei diesen sieht man schon nach 2—3 Wochen große Geschwülste. Bei Transplantation von Krebs, die leider noch immer als Impfung bezeichnet wird, obwohl sie mit Impfung nichts zu tun hat, handelt es sich aber doch um ein völlig anderes Problem als bei dem Versuch festzustellen, ob sich mit Zerfallsprodukten menschlicher Carcinome oder Sarkome bei der Maus Krebs erzeugen läßt. Mir scheint, daß der logische Gedankengang meiner Untersuchungen vollständig verkannt worden ist. Ich beabsichtigte, Mäusekrebs zu erzeugen. Daß der experimentell

<sup>1</sup> In solchen Kollektivs muß — ist Grundlage der Wahrscheinlichkeitsrechnung — Regellosigkeit nach Zufall herrschen wie beim Würfeln, den Zügen aus einer Urne, dem Tod Versicherter.

<sup>2</sup> MISES, R. v.: Wahrscheinlichkeit, Statistik und Wahrheit. Berlin: Julius Springer 1928.

<sup>3</sup> Bei den Impfversuchen wie Kontrollen vertreten die krebsempfänglichen Tiere die Stelle der weißen, die unempfänglichen die Stelle der schwarzen Kugeln.

<sup>4</sup> CRAMER, W.: Lancet 1928, 1347, June 30.

<sup>5</sup> FISCHER-WASELS: Münch. med. Wschr. 1928, 22, 951.

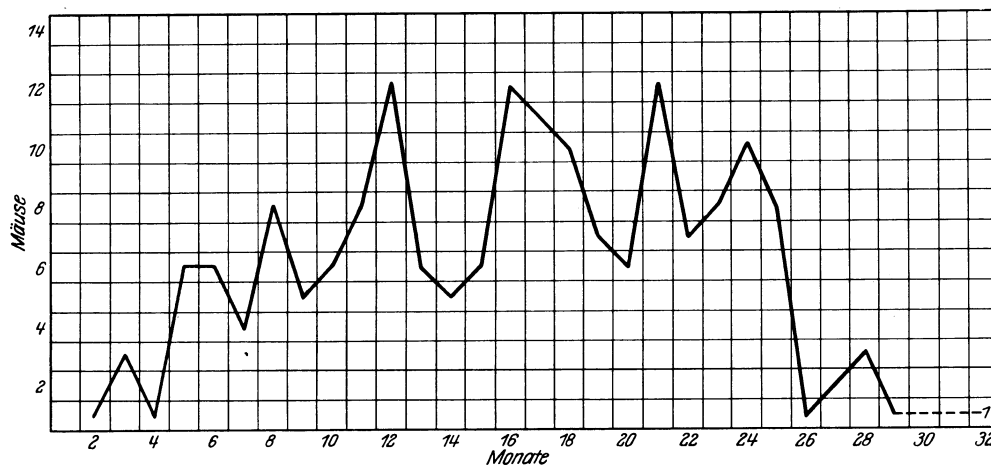
<sup>6</sup> SIMONDS, J. P.: Surg. etc. 48, 2, 951.

<sup>7</sup> MURRAY, J. A.: IV Rep. Imp. Canc. Res. Fund 1911, 118.

erzeugte Mäusekrebs sich anders verhalten soll, als der, welcher unter natürlichen Bedingungen auftritt, ist ein unmögliches Postulat. Krebs kann bei der Maus nur auf dem Boden der allgemein biologischen Bedingungen erzeugt werden, welche im Körper der Maus vorliegen. Erst am Ende der Untersuchung kam und konnte der Schluß kommen:

Da es gelungen ist, durch Zerfallsprodukte von Krebsgeschwülsten verschiedenster Art, die vom Menschen stammen, bei der Maus eine typisch ablaufende Erkrankung zu erzeugen, welche in allen wesentlichen Zügen durchaus das Bild der Krebserkrankung beim Menschen aufweist, ist anzunehmen, daß in den Zerfallsprodukten ein Agens enthalten ist, welches bei Mensch und Maus Krebs zu erzeugen imstande ist.

Nach dieser Abschweifung auf allgemeine biologische Fragen kehren wir zur Betrachtung der Tatsachen zurück, welche die *Lebenszeit oder Lebensdauer der Mäuse nach der Impfung* betreffen. Die hier folgende Kurve zeigt, wie lange die 174 an Krebs erkrankten Mäuse nach der Impfung noch gelebt haben. Die Impfungen fallen in verschiedene Monate und Jahre. Der Impftag ist an den Nullpunkt der Abscisse gelegt. Der Kurvenpunkt liegt in der Mitte des Monats. Es ist angenommen, daß ungefähr die gleiche Zahl von Tieren vor und nach Monatsmitte sterben. Da wir nur Tiere im Gewicht von 18–20 g geimpft haben, so betrug das Alter der Tiere am Impftage etwa 3 Monate.



Lebenszeit der Impfmäuse nach Monaten.

Doch nicht hierauf kommt es an, wie hier schon zu betonen ist, sondern auf die Lebensdauer nach der Impfung.

Der Tod erfolgte, wie ersichtlich, im allgemeinen in weiten unregelmäßigen Abständen. Bis zum Ende des 6. Monats sind schon  $17 = 10\%$  der Tiere dem Krebs zum Opfer gefallen. Vom 12. bis 25. Monat verendeten 120 oder  $69\%$  der Tiere.

Bei Zusammenstellung der Lebenszeit nach der Impfung fiel auf, daß zwei am gleichen Tage geimpfte Mäuse auch an demselben Tage verendet waren. Durchsicht der Listen ergab 44 Tiere, die sich zu 22 Paaren ordnen ließen, bei denen der Impftag derselbe war und der Tod an demselben Tage oder im Abstand von nur wenigen Tagen erfolgte.

Am auffälligsten ist Paar (2): die Tiere wurden am gleichen Tage mit verschiedenen Geschwülsten geimpft, außerdem noch das eine mit Autolysat, das andere mit  $10\%$  Aufschwemmung frischen Geschwulstbreies; Tod am gleichen Tage, Lebensdauer 128 Tage.

Sehr bemerkenswert sind ferner die Paare (12), (14), (17), (18): Impfung mit demselben Geschwulstmaterial, Abstand der Impfung 10 Tage, Abstand der Lebenszeiten voneinander 1, 1, 5, 1 Tag.

Auffällig, ja vom klinischen Standpunkte aus fast unbegreiflich ist, daß die Lebenszeit bei klinisch durchaus verschiedener Wertigkeit der Geschwülste nach Sitz und Form wiederholt fast gleich war. Beispiele seien die Paare (6), (11), (12), (14), (16), (17), (18), (19), (20).

Tabelle 13. Gleiche Lebenszeiten bei gleichem Impftag.

Nr.	Verimpft	Impfstoff	Impftag	Tod	Lebenszeit (Tage)	Ergebnis
1	Osteochondrosarkom . . . . .	Gefrier-autolysat	10. 3. 26	7. 7. 26	118	Sa 289 Carcinoma mammae
	Dasselbe . . . . .	„	10. 3. 26	9. 7. 26	120	Sa 290 Carcinoma mammae et colli
2	Sarkoma humeri . . . . .	10tägiges Autolysat	13. 11. 26	22. 3. 27	128	Sa 229 Carcinoma mammae, gleichseitig
	Sarkoma femoris . . . . .	10% Brei	13. 11. 26	22. 3. 27	128	C 230 Carcinoma mammae, verschiedene Geschwülste geimpft
3	Osteochondrosarkom . . . . .	Gefrier-autolysat	10. 3. 26	12. 10. 26	216	Sa 162 Carcinoma mammae
	Dasselbe . . . . .	„	10. 3. 26	30. 10. 26	234	Sa 169 Carcinoma mammae <sup>1</sup>
4	Dasselbe . . . . .	„	10. 3. 26	4. 11. 26	237	Sa 172 Carcinoma mammae
	Dasselbe . . . . .	„	10. 3. 26	8. 11. 26	241	Sa 173 Carcinoma femoris, Impfstelle
5	Dasselbe . . . . .	„	10. 3. 26	15. 12. 26	278	Sa 180 Carcinoma mammae
	Dasselbe . . . . .	10tägiges Autolysat	16. 3. 26	26. 12. 26	283	Sa 194 Perithelioma inguinale
6	Dasselbe . . . . .	Gefrier-autolysat	10. 3. 26	17. 1. 27	318	Sa 200 Carcinoma mammae
	Dasselbe . . . . .	„	10. 3. 26	23. 1. 27	324	Sa 204 Sarkomatosis endothoracica
7	Sarkoma humeri . . . . .	10tägiges Autolysat	13. 11. 26	2. 11. 27	354	Sa 389 Carcinoma mammae, sehr groß
	Dasselbe . . . . .	„	13. 11. 26	8. 11. 27	360	Sa 290 Carcinoma mammae, klein
8	Hypernephroma malignum .	10% Brei	4. 10. 27	11. 10. 28	547	CHy 133 Carcinosis renum
	Dasselbe . . . . .	„	4. 10. 27	12. 10. 28	548	CHy 134 Sarkoma pancreatis, Perithelioma inguin.
	Dasselbe . . . . .	„	4. 10. 27	6. 11. 28	573	CHy 141 Carcinoma pylori
9	Osteochondrosarkom . . . . .	Gefrier-autolysat	10. 3. 26	7. 7. 27	484	Sa 289 Carcinoma mammae
	Dasselbe . . . . .	„	10. 3. 26	9. 7. 27	486	Sa 290 Carcinoma mammae pelv. und Carcinoma colli
10	Brustkrebs Neu. . . . .	20tägiges D-Autolysat	21. 1. 26	13. 5. 27	486	Krebs des Gehörganges, D 259
	Derselbe . . . . .	„	21. 1. 26	23. 5. 27	496	D 263 Adenocarcinom des Beckens, Mamma, bis an das Rectum gedrungen
11	Osteochondrosarkom . . . . .	10tägiges Autolysat	16. 3. 26	18. 7. 27	489	Sa 295 Carcinoma mammae bifocale
	Dasselbe . . . . .	„	16. 3. 26	21. 7. 26	492	Sa 297 Lymphosarkomatosis
12	Sarkom Jae. . . . .	10% Brei	4. 6. 26	15. 10. 27	498	Sa 376 Endothoracisches Lymphosarkom
	Dasselbe . . . . .	10tägiges Autolysat	14. 6. 26	26. 10. 27	499	Sa 384 Carcinoma mammae, 10 Tage später geimpft, Tod 11 Tage später
13	Lungenkrebs Bö. . . . .	10% Brei	22. 3. 26	13. 8. 27	509	A 313 Carcinoma colli
	Derselbe . . . . .	„	22. 3. 26	16. 8. 27	512	A 316 Carcinoma mammae
14	Carcinoma uteri . . . . .	10% Brei	1. 7. 26	11. 12. 27	528	A 405 Sarkoma uteri
	Dasselbe . . . . .	10tägiges Autolysat	12. 7. 26	23. 12. 27	529	A 410 Sarkoma femoris, Impfung 11 Tage, Tod 12 Tage später

<sup>1</sup> Sprung von 18 Tagen: Vgl. die beiden folgenden Tabellen und Sa 169 mit Sa 172 in (4).

Nr.	Verimpft	Impfstoff	Impftag	Tod	Lebenszeit (Tage)	Ergebnis
15	Hautkrebs Hei. . . . .	10tägiges Autolysat	29. 12. 26 in Schwanz- wurzel	22. 6. 27	556	A 284 Osteoblastischer Kiefer- krebs
	Derselbe . . . . .	„	29. 12. 25 in Leber	30. 6. 27	564	A 286 Sarkomatosis endothora- cica
16	Hautkrebs Hei. . . . .	10tägiges Autolysat	29. 12. 25 intracutan	8. 11. 26	608	A 174 Carcinoma mammae
	Derselbe . . . . .	„	29. 12. 25 Rücken Muskel	13. 11. 26	613	A 175 Sarkoma femoris
17	Carcinoma mammae Bü. .	10tägiges Autolysat in Muskel	21. 11. 25	1. 3. 27	465	A 228 Carcinoma mandibulae
	Dasselbe . . . . .	20tägiges Autolysat intracutan in Rücken	1. 12. 25	8. 3. 27	462	A 223 Fibrosarkoma pelvis
18	Carcinoma mammae Bü. .	10tägiges Autolysat	21. 11. 25	25. 9. 27	674	A 361 Carcinoma mandibulae
	Dasselbe . . . . .	20tägiges Autolysat	1. 12. 25	4. 10. 27	673	A 368 Hypernephroma malign. Kleine Geschwulst! Impfung 10 Tage später, Tod 9 Tage später
19	Brustkrebs Hab. . . . .	10% Brei intraperi- toneal	4. 3. 24	2. 2. 26	702	A 18 Leberkrebs
	Derselbe . . . . .	„	4. 3. 24	8. 2. 26	708	A 19 Sarkomatosis endothoracica
20	Carcinoma mammae Fri. .	10% Brei intramus- kulär	21. 4. 26	12. 4. 28	721	A 471 Carcinoma mammae
	Dasselbe . . . . .	10% Brei intraperi- toneal	21. 4. 26	19. 4. 28	728	A 473 Sarkoma uteri
21	Carcinoma renis bovis . . .	D-Autolysat	24. 11. 26	28. 1. 28	429	RA 427 Carcinoma mammae gleichseitig
	Dasselbe . . . . .	„	24. 11. 26	30. 1. 28	431	RA 431 Carcinoma mammae gleichseitig
22	Carcinoma mammae Neu. .	D-Autolysat	21. 1. 26	13. 5. 27	418	D 259 Carcinoma meat. audit. ext.
	Dasselbe . . . . .	„	21. 1. 26	23. 5. 27	428	D 263 Carcinoma mammae gleichseitig

Die merkwürdigsten dieser Paare sind wohl (10), (21), (22). S. 167 dieses Abschnittes ist darauf hingewiesen, daß die D-Autolysate (5 Tropfen 10tägigen Autolysates in 10 ccm Autolysat von Muskel-  
fleisch des Rindes eingetropt, weiterer Aufenthalt im Brütöfen 10—27 Tage) fast nur seltene  
Geschwülste ergeben haben. Der Todestag bei Paar (21), bei beiden Tieren Brustkrebs, fällt nur  
um 2 Tage auseinander, bei (10) und bei (22) 10 Tage, wenig bedeutsam bei der langen Lebenszeit  
der Tiere, bei beiden Paaren über 400 Tage. Nahezu gleiche Lebenszeit bei Brustkrebs ist, wie auch  
andere Beispiele zeigen, häufig.

Die Kurve der Lebenszeit zeigt 3 Maxima von je 12 Tieren im 12., 16. und 21. Monat. Die  
Impfungen erfolgten in den Jahren 1924—1927 in unregelmäßigen Abständen über das Jahr ver-  
teilt. Es lohnte, diese 3 Maxima auf etwaige Gesetzmäßigkeiten zu untersuchen. Ausgeschaltet sind  
in den drei folgenden Tabellen die Tiere gleichen Impftages, weil deren Lebenszeiten in der vorigen  
Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 14. *Gleiche Lebenszeiten bei verschiedenem Impftag.*

Verimpft	Lebenszeit	Tage	Ergebnis
Brustkrebs Eitel. . . . .	9. 3. 24 bis 9. 2. 25	337	A 20 Sarkomatosis endothoracica
Spontantumor Höchst . . . .	13. 3. 26 bis 14. 2. 27	338	PE 212 Perithelioma mammae
Sarkom Jae. . . . .	11. 6. 26 bis 16. 5. 27	339	Sa 262 Carcinoma mammae
Carcinoma recti Has. . . . .	28. 4. 24 bis 4. 4. 25	340	A 1 Sarkoma scapulae
Brustkrebs Ehr. . . . .	23. 12. 25 bis 30. 10. 26	341	B 168 Carcinoma mammae
Osteochondrosarkom . . . . .	12. 3. 26 bis 19. 2. 27	344	Sa 215 Carcinoma mammae
Krebsmetastase vom Magen . .	25. 7. 26 bis 14. 7. 27	354	B 293 Carcinoma papillare mammae
Osteochondrosarkom . . . . .	31. 7. 26 bis 29. 7. 27	363	A 301 Carcinoma mammae

Monat 12 umfassend Tage 334—365.

Lebenszeiten 337, 338, 339, 340, 341, 344, 354, 363 Tage.

Monat 12 zeigt eine eng verbundene Einheit von Lebenszeiten: 337, 338, 339, 340, 341, 344, und 2 Außenseiter, 354, 364 Tage, bei im ganzen 8 Tieren.

Tabelle 15. *Lebenszeit bei verschiedenem Impftag.*

Verimpft	Lebenszeit	Tage	Ergebnis
Osteochondrosarkom . . . . .	16. 3. 26 bis 10. 6. 27	451	Sa 272 Carcinoma mammae et Gld. salivialis
Sarkom Jae. . . . .	4. 6. 26 bis 8. 9. 27	460	Sa 337 Carcinoma coli transversum
Osteochondrosarkom . . . . .	10. 3. 26 bis 20. 6. 27	467	Sa 281 Carcinoma mammae et Gld. salivialis
Carcinoma recti Kö. . . . .	2. 1. 26 bis 20. 4. 27	473	A 250 Sarkoma pulmonis
Sarkoma humeri myelogen. . .	13. 11. 26 bis 13. 3. 28	485	Sa 458 Carcinoma mandibulae

Monat 16 umfassend Tage 455—485.

Lebenszeiten 451, 460, 467, 473, 485 Tage.

Im Monat 16 fallen die Lebenszeiten etwas weiter auseinander: 451, 460, 467, 473, 485 Tage.

Tabelle 16. *Lebenszeit bei verschiedenem Impftag.*

Verimpft	Lebenszeit	Tage	Ergebnis
Sarkoma ovarii Schö. . . . .	3. 12. 26 bis 1. 8. 28	606	Sa 495 Carcinoma pulmonis, Plattenepithel
Carcinoma portionis uteri . . .	12. 7. 26 bis 16. 3. 28	612	A 459 Carcinoma mammae
Carcinoma recti Kö. . . . .	8. 1. 26 bis 19. 9. 27	619	D 351 Carcinoma vesicae felleae
Brustkrebs Hab. . . . .	4. 3. 24 bis 15. 11. 25	621	A 3 Sarkoma lienis
Osteochondrosarkom Help. . .	31. 7. 26 bis 24. 4. 28	621	S a 447 Carcinoma ani et recti
Fortimpfung von A O (von Carcinoma mammae Hab.) . .	28. 5. 24 bis 11. 2. 26	624	C 23 Carcinoma pulmonis
Sarkom Jae. . . . .	14. 6. 25 bis 1. 3. 28	625	Sa 449 Carcinoma ventriculi
Carcinoma portionis uteri . . .	12. 7. 26 bis 29. 3. 28.	625	A 460 Carcinoma hepatis
Carcinoma mammae Bü. . . .	21. 11. 25 bis 16. 8. 27	633	A 318 Carcinoma mammae, sehr groß

Monat 21 umfassend Tage 608—638.

Lebenszeiten 606, 612, 619, 621, 621, 624, 625, 625.

Monat 21 (606, 612, 619, 621, 621, 624, 625, 625, 633 Tage) läßt wieder eine verbundene Einheit und 3 Außenseiter erkennen.

Bei diesen 3 Tabellen tritt in den Vordergrund, daß bei Verimpfung sehr verschiedener Geschwülste *an weit auseinander liegenden Tagen*, dazu noch bei sehr verschiedener klinischer Wertigkeit der Geschwülste, an denen die Tiere zugrunde gingen, die Lebenszeit, gemessen an der Gesamtlebenszeit, nahezu zusammenfällt.



Das Gesamtergebnis ist, wenn wir, um genau zu sein, nur die Paare mit gleichem Impftag und von den Maximis des 12. und 21. Monats nur die eng verbundenen Lebenszeiten zählen, daß  $44 + 6 + 6 = 56$  Mäuse von 174 oder paarweise geordnet bei 28 von 87 Mäusepaaren, das sind 32,2%, die beiden Paarlinge um die gleiche Zeit nach der Impfung verendeten<sup>1</sup>.

Der klinische Eindruck dieser auffälligen Ergebnisse ist der, daß die Impfung eine Erkrankung mit typischem Ablauf erzeugt, die in gesetzmäßiger, aber variabler Zeit zum Tode führt, welche Zeit vermutlich oder wahrscheinlich durch den *Widerstand des Tierkörpers* nicht gegen die Geschwulst, sondern *gegen den Infektionserreger* bedingt ist. Anders ausgedrückt: die Lebenszeit nach der Infektion variiert in weiten Grenzen. Diese Grenzen sind durch den Widerstand des Körpers bedingt; Tiere mit ungefähr gleichem Widerstand gegen den Erreger verenden zu gleicher Zeit nach der Impfung. *Meines Erachtens sind diese unerwarteten Ergebnisse über Lebenszeit nach der Impfung nur zu verstehen, wenn man annimmt, daß die Infektion je nach dem natürlichen, angeborenen, auch im Laufe des Lebens wechselnden Widerstande des Tieres entweder mit dem Zeitpunkt der Infektion auch zur Wirkung kommt oder kürzere wie längere Zeit ruhen kann, bis sie, infolge veränderter Bedingungen im Tierkörper, namentlich Abnahme des Widerstandes mit fortschreitendem Alter, bei dem Tier Boden faßt.* Von dieser Annahme geht die nachfolgende Darstellung aus.

In Tabelle 17 habe ich zum Vergleich mit den vorausgehenden, in welchen es sich um Mäuse handelte, die mit Krebs geimpft waren, alle die Mäuse zusammengestellt, die wir mit Autolysaten, hier und da auch mit Frischbrei von normalen Geweben und von Feten des Menschen und der Maus impften. Die Ergebnisse dieser beiden Versuchsreihen sind gemeinsam zu verwerthen. Es handelte sich für mich darum, nachzuweisen, daß die Verimpfung normaler Gewebe nicht die Ergebnisse liefert, wie Verimpfung von Krebsgewebe und dessen Autolysaten. Das Ergebnis, 23 bösartige Geschwülste auf 1258 geimpfte Mäuse oder 1,83%, fällt in die Breite des Auftretens von Spontantumoren. Zu beachten ist die Einförmigkeit nach Sitz und Form bei diesen Geschwülsten im Vergleich zu denen, die durch Impfung mit Krebs erzeugt wurden. Es wurden gefunden:

Brustdrüsenkrebs 15;  
 Krebs der Leber 2;  
 Lungenkrebs 1;  
 Unterhautzellgewebe 1, Ausgang vermutlich Mamma;  
 isoliertes Sarkom von 2 Lymphdrüsen 1;  
 Sarcomatosis endothoracica 1, Ausgangspunkt nicht zu ermitteln;  
 allgemeine Lymphosarcomatosis 2, Ausgang von den Lymphdrüsen.

Tabelle 17. 615 Mäuse geimpft mit menschlichen Geweben: 7 Geschwülste.

Sektion Nr.	Impfstoff	Mäuse geimpft	Impftag	Lebte Tage	Ergebnis
125	Autolysat von Niere . . . . .	50	1. 11. 27	294	Lymphosarkomatose; Ausgang von den Lymphdrüsen
III 23	Autolysat von Leber . . . . .	50	12. 5. 28	535	Sarkoma gland., lymph., inguin. et axillar.
375	Autolysat von Fetus I . . . . .	55 <sup>2</sup>	24. 8. 26	412	Carcinoma mammae
387	Dasselbe . . . . .			464	Carcinoma mammae
394	Dasselbe . . . . .			472	Carcinoma mammae
469	Dasselbe . . . . .			627	Carcinoma mammae
501	Dasselbe . . . . .			767	Carcinoma mammae

Ergebnislos blieben 460 Impfungen.

Lebenszeiten: 294, 412, 464, 472, 535, 627, 767 Tage.

<sup>1</sup> Nachträglich habe ich noch die Lebenszeiten der 10 Tiere berechnet, die im 24. Monate verendeten. Der Monat umfaßt die Tage 699—730 nach der Impfung. Nach Ausschaltung von 2 Tierpaaren, deren Lebenszeiten schon in den Tabellen über gleiche Lebenszeit festgelegt ist, sind bei dem Rest von 6 Tieren die Tage

703, 713, 717, 718, 721, 725.

Das Ergebnis ist also das gleiche wie zuvor.

<sup>2</sup> Alle folgenden vom gleichen Impftag.

## 643 Mäuse geimpft mit Mäusegeweben: 16 Geschwülste.

Sektion Nr.	Impfstoff	Mäuse geimpft	Impftag	Lebte Tage	Ergebnis
358	Brei von Muskel . . . . .	68	30. 10. 26	387	Carcinoma mammae
III 24	Autolysat von Muskel . . . . .		28. 6. 28	591	Carcinoma mammae inguin. et axill.
390	Autolysat von Leber . . . . .	25	22. 10. 26	356	Carcinoma mammae
428	Brei von Leber . . . . .	20	30. 10. 26	455	Carcinoma hepatis, Metastasen
447	Brei von Feten und Placenta . . . . .	30	12. 10. 26	400	Carcinoma pulmonis
496	Autolysat von Feten . . . . .	500	22. 10. 26	648	Carcinoma mammae
III 1	Dasselbe . . . . .		25. 7. 28	27	Carcinoma mammae
III 2	Dasselbe . . . . .		24. 7. 28	43	Sarkomatosis endothoracica
III 7	Dasselbe . . . . .		13. 7. 28	153	Carcinoma hepatis
III 18	Dasselbe . . . . .		29. 6. 28	267	Carcinoma mammae pelv. et thoracic.
III 19	Dasselbe . . . . .		29. 6. 28	267	Carcinoma colli subcutaneum
III 16	Dasselbe . . . . .		23. 7. 28	237	Allgemeine Sarkomatose, Ausgang Lymphdrüsen
III 11	Dasselbe . . . . .		24. 7. 28	161	Carcinoma mammae
III 20	Dasselbe . . . . .		24. 7. 28	297	Carcinoma mammae
III 21	Dasselbe . . . . .		25. 7. 28	406	Carcinoma mammae
III 22	Dasselbe . . . . .		23. 7. 28	425	Carcinoma mammae

Lebenszeiten: 27, 43, 153, 161, 237, 267, 267, 297, 356, 387, 400, 406, 455, 491, 648 Tage.

Die Einförmigkeit nach Sitz und Struktur ist äußerst charakteristisch für die Spontantumoren. Der Vergleich der Tabelle 17 mit den Spontantumoren (S. 153) lehrt dies unmittelbar. Beide bilden einen scharfen Gegensatz zu der Mannigfaltigkeit nach Sitz und Struktur, die wir bei den mit Krebs geimpften Mäusen finden (Tabelle 3, S. 142). Zudem fehlen hier völlig jene Feinheiten der Differenzierung, auf die ich bei Tabelle 13 aufmerksam gemacht habe, z. B. Impfung 10 Tage später, Tod 9 oder 10 Tage später. Aber Tabelle 17 zeigt, daß auch hier 3 Paare von Mäusen vorkommen, die ungefähr die gleiche Lebenszeit haben. Bei den Nr. 387 und 394 mit 464 und 472 Tagen Lebenszeit handelt es sich um Brustdrüsenkrebs, bei Nr. III 18 und III 19 vom gleichen Impftage um Brustkrebs und Krebs am Hals, Ausgang vermutlich Halsmamma, bei Nr. 447 mit 400 Tagen um Lungenkrebs und bei der zugeordneten Nr. III 21 um Brustkrebs. Vergleich dieser Tabelle mit den vorausgehenden ist nur dadurch möglich, daß wir durchschnittlich Mäuse von 20 g Gewicht, demnach einem Alter von durchschnittlich 3 Monaten geimpft haben. Ergebnis ist hier, daß auch bei Krebs, welcher aus unbekanntem Ursachen auftritt (Spontankrebs), die Lebensdauer der Tiere in 26% der Fälle gleich oder nahezu gleich ist<sup>1</sup>.

Tabelle 17 verstärkt den Eindruck, daß es sich beim Krebs um eine typisch in gesetzmäßiger Zeit ablaufende Erkrankung handle. Die geringen Unterschiede der Lebenszeit bei den einander zugeordneten Tieren können durch Zerstörung lebenswichtiger Funktionen bedingt sein. Dies ist Nebensache.

Die Variation der Lebenszeit in weiten Grenzen, sagte ich, ist durch den wechselnden Widerstand des Körpers der verschiedenen Tiere gegen den Infektionserreger bedingt. Durch diese Annahme wird aber nur erklärt, warum Tiere, die zu gleicher Zeit geimpft sind, zu sehr verschiedenen Zeiten verenden können, so verschieden, daß die einen die zwei- und dreifache Lebenszeit haben können, wie die anderen. Die gleiche oder nahezu die gleiche Lebensdauer bei Tieren von gleichen oder verschiedenen Impftagen, Tieren, welche dazu noch Geschwülste von klinisch außerordentlich verschiedener Wertigkeit aufweisen, ist hierdurch nicht erklärt. Am auffallendsten ist der gleichzeitige Tod bei Tieren mit Brustkrebs, mag dieser groß oder selbst klein sein. Der Brustkrebs der Maus

<sup>1</sup> Es handelt sich um 3 Paare, also 6 unter den 23 Geschwulstmäusen oder 26% der Erkrankungen an Krebs bei paarweiser Einteilung wie oben.

zerstört nur selten lebenswichtige Gebilde. Metastasen in den Lungen haben wir nur ausnahmsweise gesehen. Wodurch schädigt er so, daß die Tiere sterben? Ich betone hierzu, daß wir kein einziges Tier mit Impfkrebs der Brust wegen drohenden Durchbruchs durch die Haut töten mußten, trotzdem wir gewaltige Brustkrebse gesehen haben. Meine Vermutung ist, daß die alte Annahme stimmt, aus Krebsgeschwülsten würden irgendwelche Stoffe resorbiert, die schädigend auf den Körper einwirken und den Tod in gesetzmäßiger Zeit herbeiführen auch dann, wenn keine lebenswichtigen Organe zerstört sind oder wichtige Funktionen des Körpers, z. B. durch Stenosen im Verlaufe des Magen-darmkanales, außer Betrieb gesetzt werden. Diese Tatsache wird durch die Beispiele Nr. 4, 8, 11, 13, 16, 18, 19, 20 der Tabelle 13 aufs deutlichste vor Augen geführt.

Zu den Schlüssen aus der Lebensdauer der Impftiere ist eine Bemerkung über transplantierte Geschwülste notwendig. Zu den Zeiten, zu denen vorwiegend oder ganz ausschließlich mit Transplantation von Geschwülsten auf Tiere gleicher Art gearbeitet wurde, sprach man viel und man spricht jetzt noch hier und da von einem *Widerstand des Körpers gegen das Wachstum oder die Ausbreitung der Geschwulst*. Daß der Körper einen Kampf gegen das Neoplasma führe, habe ich im ersten Teil dieser Arbeit (I, 119) als eine spekulative Hypothese bezeichnet, welche dem Wunsch entsprang, gegen den Krebs mit Mitteln aufzukommen, „die dem Körper im Kampf gegen den Tumor unterstützten (TEILHABER, OPITZ)“. Wie man auf den Gedanken eines Kampfes des Körpers gegen die Geschwulst kommen kann, bleibt mir als Kliniker ein Rätsel. Hunderttausendfache Erfahrung zeigt doch, daß eine unbeeinflusste Krebsgeschwulst ausnahmslos fortschreitet, bis der Kranke ihr erliegt. RUTH FRAUCHIGER<sup>1</sup> hat erst kürzlich wieder nachgewiesen, daß kein einziger sicherer Fall von Spontanheilung eines Krebses bekannt geworden ist.

Der Widerstand einer Maus gegen Infektion durch Impfung mit Zerfallsprodukten irgendeiner Krebsform des Menschen ist durchaus etwas anderes als die spezifische oder unspezifische Immunität solcher Tiere gegen Überpflanzung von Geschwülsten eines Tieres auf ein anderes gleicher Art. Körperfremde Zellen, die man auf ein Tier gleicher Art überpflanzt, werden nach allgemeinem Gesetz vom Wirtskörper vernichtet. Daß in 2% etwa der Fälle, wenn ich gut unterrichtet bin, die Zellen im Wirtskörper fortleben und daß man bei wiederholter Übertragung schließlich Stämme mit 100% positivem Erfolge erzielen kann, und warum dies, ist ein Problem für sich, welches außerhalb unserer Linie liegt.

*Widerstand, ruhende Infektion und Spätrezidive:* Es ist allgemein bekannte Tatsache, daß der Widerstand der Menschen gegen Infektionen irgendwelcher Art außerordentlich verschieden ist. Die Verschiedenheit wird zum Teil bedingt durch wechselnden natürlichen, d. i. angeborenen Widerstand, zum anderen Teil geht er auf- und abwärts mit steigendem Lebensalter wie infolge von Einwirkungen der Umwelt. Der Erreger der Krebskrankheit verhält sich, so vermute ich, hierin analog den Erregern anderer Infektionskrankheiten. Die Begründung ruht auf einigen Tatsachen der Erfahrung.

Zu allererst ist zu bemerken, daß wir nicht die geringste Vorstellung darüber haben, wie lange es dauern kann, bis eine kleinste Zellgruppe, welche krebsig erkrankt ist, zu einer Geschwulst herangewachsen ist, die klinische Symptome macht. Daß die Wachstumsgeschwindigkeit von Geschwülsten selbst der gleichen Art ganz außerordentlich verschieden sein kann, sehen wir in der Klinik alle Tage. Die Wachstumsgeschwindigkeit der spontanen und der Impfgeschwülste sind zwei Probleme jedes für sich. Zur Zeit liegen keine Unterlagen vor, dies Problem anzugreifen. Transplantierte Geschwülste geben diese Unterlagen nicht.

In I, 150—152 habe ich eine weit verbreitete, nach Impfung in das Bauchfell entstandene Carcinosis peritonei abgebildet und besprochen. Das Tier wurde in der Jugend geimpft, starb nach

<sup>1</sup> FRAUCHIGER gibt (Z. Krebsforschg 29, 5, 516) aus der Klinik CLAIRMONT (Zürich) eine vollkommene Übersicht über die Fälle von Krebs, in welchen Spontanheilung eingetreten sein soll, nach der Literatur. Charakteristisch ist, daß auch sie nur das Carcinom berücksichtigt, nicht aber das Sarkom. Sie kommt zu dem Schluß: „Die theoretische Möglichkeit einer völlig spontanen Krebsheilung ist nicht von der Hand zu weisen, in Berücksichtigung der von uns aufgestellten Forderungen aber bis heute noch nie beobachtet worden. Für das praktische Handeln geht daraus hervor, daß wir mit einer Spontanheilung nicht rechnen dürfen.“

28 Monaten. Die Erkrankung war offenbar ganz frisch. Denn die Geschwulstknötchen waren ausnahmslos klein. Leider ist an jener Stelle der Maßstab der beiden Mikrophotobilder nicht angegeben. Ich hole nach, daß er  $5 \mu$  beträgt. Mißt man an der Blase, welche die größten Geschwulstknötchen trägt, nach, so findet man die größte Höhe dieser zu  $225 \mu$ . Daraus erhellt, daß es sich in der Tat um eine ganz frische Carcinose handelt. Die Erkrankung war primär, nirgends sonstwo ein anderer Krebsherd; Todesursache war Schrumpfbilase mit Nephritis. **Abb. 20** in II, S. 15, zeigt die Genese der Erkrankung an der Oberfläche der Niere.

Aus diesem Krankheitsbild läßt sich zunächst schließen, daß das Agens, welches die Carcinose erzeugte, kein chemischer Körper, Ferment, Katalysator usw. gewesen sein kann. Denn ein solcher würde sich bei direkter Impfung in den Bauchraum doch sicher über größere Flächen verbreitet und eine flächenartig zusammenhängende Erkrankung hervorgerufen haben. Nimmt man an, daß es sich um ein lebendes, körperliches Agens gehandelt hat, so ist die Festsetzung an verschiedenen umschriebenen Punkten leichter erklärlich. Ein lebender Erreger läßt es auch als möglich erscheinen, daß die Infektion zunächst nicht zur Wirkung kommt, daß sie erst flott wird, wenn ungünstige Umstände eintreten, beispielsweise Herabgehen des allgemeinen Widerstandes mit vorschreitendem Alter. Derartige Vorgänge sind uns ja bei vielerlei Infektionskrankheiten durchaus bekannt. Die Lebenszeit nach der Impfung würde somit dadurch bedingt, daß die Infektion bei geringem Widerstand gegen den Erreger schon bei ihrem Eintreten haftet, daß der Ablauf dann schnell ist, daß die Lebenszeit nach der Infektion länger oder lang wird, wenn die Infektion zunächst ruht und erst durch besondere, neu eingetretene Umstände flott wird.

*Spätrezidive nach Carcinomoperationen* sind von je ein besonderes Rätsel gewesen. Daß solche nach 10—20 Jahren und sogar längerer Zeit noch eintreten können, ist bekannt. Was ist die Grundlage solchen Geschehens? Von der Wundheilung her wissen wir, daß eine Wunde, z. B. ein Schußbruch, durch Monate eitern kann; allmählich versiegt die Eiterung und Heilung tritt ein. Die Infektionsträger haben ihre Wirksamkeit verloren. Wie und warum dies geschieht, wissen wir nicht. Nach Monaten, einem Jahr oder mehr tritt plötzlich wieder Fieber ein, und es bildet sich ein Absceß in der Narbe oder es geht eine Phlegmone von ihr aus. Die ruhende Infektion ist wieder flott geworden, oft sogar ohne daß sich begünstigende Umstände für das Flottwerden ermitteln lassen. Den gleichen Vorgang des Erlöschens der Krankheitserscheinungen und das Wiederaufflackern kennen wir von der Osteomyelitis, der Tuberkulose und vielen anderen Infektionskrankheiten. Also: der Erreger bleibt im Gewebe liegen, die Krankheitserscheinungen aber verschwinden. Wir helfen uns diesen allbekannten Erscheinungen gegenüber mit Worten. Die Gründe des Vorganges im Gewebe und seine Einzelheiten kennen wir nicht. Ist es ungereimt, bei kleinsten Herden, die bei einer großen Operation zurückbleiben, an zeitweiliges Erlöschen der Wirksamkeit des Krebserreger und Wiederrflottwerden der Infektion unter unbekanntem Umständen zu denken, hierdurch die Spätrezidive deuten zu wollen? Eine Formel, die nichts weiter besagt, aber quasi-anschaulich ist, wäre „zeitweiliges Erlöschen der Virulenz des Erregers“. Hierzu neige ich nicht. Wir wissen nichts über ruhende Infektion als die klinischen Tatsachen. Späteren Zeiten muß die Lösung vorbehalten bleiben.

Von vielleicht bestimmender Wichtigkeit für diese noch unklaren Fragen sind die Arbeiten aus der Klinik von ANSCHÜTZ. Bekanntlich hat KONJETZNY<sup>1</sup> zum ersten Male anatomisch sicher festgestellt, daß kleine Krebsknötchen im Netz, die bei der Operation eines Magenkrebses gefunden und an reseziertem Netz als sicherer Krebs festgestellt waren, bei einer zweiten Operation des gleichen Kranken verschwunden waren. Halten wir an meiner Darstellung fest, daß Spätrezidive Folge zeitweiligen Ruhens der Infektion sein könne, so würde die außerordentlich seltene Beobachtung von KONJETZNY die Bedeutung haben, daß die Infektion nicht bloß zum zeitweiligen Ruhen, sondern auch zum Erlöschen kommen könne. Beispiele außerordentlich später Rezidive bei palliativen Magenresektionen hat kürzlich ANSCHÜTZ<sup>2</sup> selbst geliefert. In der Gruppe der palliativen Resektionen hat er die Fälle zusammengestellt und mit den günstigeren verglichen, „bei denen in den Kranken-

<sup>1</sup> ANSCHÜTZ u. KONJETZNY: Handb. Deutsche Chirurgie, Ferd. Enke 1921, 46, 242f., insonderheit 254.

<sup>2</sup> ANSCHÜTZ: Über die palliative Resektion des Magencarcinoms. Dtsch. Z. Chir. 214, H. 1/5.

geschichten ausdrücklich vermerkt ist, daß krebsig harte, infiltrierte Drüsen, Netz- oder Peritonealmetastasen, einige Male auch Lebermetastasen zurückgeblieben sind, ferner Fälle mit der Angabe, daß man bereits makroskopisch am Präparat feststellen konnte, daß sie am Magen oder Duodenum nicht radikal operiert waren. Man war sich also bei diesen Fällen von vornherein bewußt oder wurde sich während der Resektion darüber klar, daß der Eingriff sicher nicht radikal sein würde. . . .“ Von 59 palliativ operierten Kranken lebten nach 3 Jahren noch 10, nach 5 Jahren noch 5, nach 8 Jahren 3, nach Ablauf von 10 Jahren noch 1. Wegen der für Chirurgen wie Pathologen gleichwichtigen Einzelheiten sei auf die Arbeit selbst verwiesen. Hier sei nur betont, daß der spätere Verlauf von allen Kranken ohne Ausnahme bekannt ist, daß die 2 Überlebenden mit Lebermetastasen schon 5 und 8 Monate nach der Operation starben, daß nach den Erfahrungen von ANSCHÜTZ am ehesten ein Zurückbleiben oder Ausheilen der Krebsentwicklung in den Lymphdrüsen und in den peritonealen Lokalisationen (großes und kleines Netz, Mesokolon, peritonealer Überzug der Organe) zu erwarten ist. KONJETZNY betont in seiner oben genannten Arbeit, daß man im Inneren von größeren Krebsknoten, ferner beim infiltrierenden Magenkrebs und in den Lymphdrüsen sehr häufig an den älteren Teilen Zugrundegehen der Krebszellen in vielfacher Form, Verfettung, Aufquellung usf. nachweisen könne, daß aber an der Peripherie der Krebs fortschreite. Dies ist nach alten Beobachtungen von vielen Seiten sicher. Bei großen Knoten, umfangreichen Erkrankungsherden wird man Erlöschen der Krankheit nie erwarten können. Trotzdem ist das Ruhen der Erkrankung über lange Jahre höchst bemerkenswert.

*Widerstand des Erregers gegen Erhitzung:* In einer älteren Arbeit von CASPARI ist mitgeteilt, die Zellen spontaner Mäusecarcinome vertragen es, 3 Minuten gekocht zu werden. Bei Transplantationen gekochter Geschwülste habe er noch einige Male die Transplantation angehen sehen. Mir erschien es unmöglich, daß tierische Zellen solche Einwirkung überstehen können, auch wenn man wie Herr CASPARI annimmt, daß sich um den gekochten Tumor eine Kruste bildet, welche das

Tabelle 18. *Impfungen mit gekochten Autolysaten.*  
Geimpft 802 Mäuse. Kochdauer 3—30 Minuten. Geschwülste 18 = 2,24%.

Sektion Nr.	Geschwulst	Kochdauer Minuten	Mäuse geimpft	Impftag	Ergebnis
126	Carcinoma mammae Bähr. .	3	100	30. 7. 28	Subcutanes Sarkom
194	Dasselbe . . . . .	3		„	Carcinoma mammae
197	Dasselbe . . . . .	3		„	Carcinosarkoma mammae
206	Dasselbe . . . . .	3		„	Sarkomatosis endothoracica; Ausgang Lymphdrüse im Thorax
180	Dasselbe . . . . .	3		„	Carcinoma mammae
220	Dasselbe . . . . .	3		„	Carcinom aller Speicheldrüsen
34	Carcinoma prostatae . . . .	10	50	25. 11. 27	Allgemeine Sarkomatose; Ausgang Lymphdrüsen
73	Dasselbe . . . . .	10		„	Sarkom der Milz
166	Dasselbe . . . . .	10		„	Subcutanes Sarkom
173	Dasselbe . . . . .	10		„	Sarkomatosis endothoracica
210	Carcinoma mammae Am. . .	10	50	27. 12. 27	Carcinoma mammae
40	Carcinoma recti . . . . .	12	50	22. 2. 28	Sarkomatosis endothoracica
169	Dasselbe . . . . .	12		„	Carcinoma mammae
168	Magencarcinom, Metastase .	15	52	18. 5. 28	Knotiges Carcinosarkom der Niere
217	Dasselbe . . . . .	15		„	Carcinoma mandibulae
165	Carcinoma hepatis . . . . .	15	50	16. 1. 28	Carcinoma mammae
200	Subcutanes Sarkom . . . . .	30	50	12. 6. 28	Carcinoma mandibulae
227	Dasselbe . . . . .	30		„	Plattenepithelkrebs der Haut des Brustkorbes
Vgl. oben	Carcinoma mammae Bähr. .	30	50	30. 7. 28	Negatives Ergebnis

18 Geschwülste bei 452 Mäusen.

Weitere 350 Impfungen ohne Ergebnis.

Eindringen höherer Temperatur in das Innere verhütet. Somit habe ich mit den üblichen 10 Tage-Autolysaten Kochversuche gemacht. Gekocht wurde im offenen Becherglase über Bunsenbrenner mit unterlegtem Drahtnetz. Dies Verfahren entspricht etwas dem Verfahren des Kochens von beschmutzter Wäsche, welche gereinigt werden soll. Soda wurde selbstverständlich nicht zugesetzt. Die Kochzeit betrug in den einzelnen Versuchen 3, 10, 12, 15, 30 Minuten. Die Kochzeit ist gerechnet vom Beginn starken Kochens der Flüssigkeit an. Das Ergebnis zeigt die vorstehende Tabelle.

Zur Bewertung der in der Tabelle 18 aufgezeichneten Ergebnisse ist zu bedenken, daß bei Kochen im offenen Becherglas 100° meist nicht erreicht werden. Allbekannte Erfahrung ist, daß auch 30 Minuten lange Einwirkung von strömendem Dampf bei 100° nicht genügt, um allerhand bakterielle Krankheitserreger mit Sicherheit zu töten. Handelt es sich nun um einen Erreger, über dessen Form und Eigenschaften wir bisher schlechterdings nichts wissen, so ist hier doppelte Vorsicht bei Bewertung der Impfergebnisse nötig.

Die Impfung ergab 18 Krebsgeschwülste auf 802 Mäuse. Der Verdacht, daß trotz der kleinen Zahl an Krebs erkrankter Tiere die Kochdauer bis zu 15 Minuten nicht ausreicht, liegt nahe, ganz besonders bei dem Brustkrebs Bā. und dem Prostatakrebs. Das gleiche gilt nach meiner Erfahrung für den Magenkrebs mit 15 Minuten Kochdauer. Der Brustkrebs Bā. ergab bei 3 Minuten Kochdauer auf 100 geimpfte Mäuse 6 Geschwülste, darunter als Unikum das Carcinom aller Speicheldrüsen, der Prostatakrebs auf 50 Mäuse 4 Geschwülste, der Magenkrebs mit 15 Minuten Kochdauer 2 Geschwülste, unter ihnen ein Unikum in Art und Form des Nierenkrebses. Es wäre doch möglich, daß bei dieser ungenügenden Form des Kochens hier und da einmal keine Abtötung des Erregers erzielt wird. Freilich handelt es sich hier nur um Tastversuche, welche feststellen sollen, ob weitere Versuche nach dieser Richtung Bedeutung haben. Die hier vorliegenden sind an Zahl und der Methode nach durchaus ungenügend, um ein sicheres Urteil zu ermöglichen. Indessen glaube ich darauf hinweisen zu müssen, daß nach meiner Erfahrung ausgesprochen seltene Geschwülste, wie die beiden Kieferkrebse — SLYE hat in ihrer Statistik nur 15 bei 40 370 Autopsien<sup>1</sup> —, das Sarkom der Milz, das knotige Carcinosarkom der Niere, das großartige Carcinom aller Speicheldrüsen, bei Spontantumoren kaum je vorkommen, sondern nur bei Verschleppung des Agens (Erregers) auf dem Blutwege infolge der gewaltsamen Einpressung der Impfflüssigkeit in die Gewebe.

Die hier angeregte Frage hat praktische Bedeutung in größtem Ausmaß. Auf der von mir fast 30 Jahre geleiteten chirurgischen Abteilung sorgt mein Amtsnachfolger seit 3 Jahren dafür, daß mit den Abgängen und Zerfallsprodukten von Krebsgeschwülsten äußerst vorsichtig umgegangen wird. Infektionen durch Übertragung sind doch nicht auszuschließen. Ich betone nachdrücklich, daß Vorsicht nach bakteriologischem Maß in keinem Falle schaden kann, vielleicht aber nützen.

Sterilisationsversuche sollten in großem Maße wiederholt werden, sobald die Frage nach Übertragbarkeit durch Nachuntersuchungen entschieden ist. Ich fühle mich aber verpflichtet, die Herren Nachuntersucher vor Zersplitterung zu warnen. Untersuchung des Problems nach mehreren Richtungen hin war für mich als Grundlage nötig. Für jede Nachuntersuchung werden aber so viele tausende von Mäusen — die Kontrollen sind nicht zu vergessen — und es wird so viel Arbeit und Kraft gebraucht, daß es zweckmäßig erscheint, dem Problem der Übertragbarkeit zunächst alle zur Verfügung stehenden Mittel und Kräfte zuzuwenden.

*Kropf verimpft:* Auch dieser Versuch bedeutet unnötige Zersplitterung. Er war durch die Überlegung veranlaßt, daß anscheinend normale Strumen doch, wenn auch selten, einmal Metastasen machen, damit also Bösartigkeit bekunden, daß Schilddrüsenkrebs nicht selten ist, daß die Schilddrüse ein besonderes Hormon bildet und dessen Umsetzungsprodukte in Autolysaten vielleicht irgendeine besondere Wirkung bei Verimpfung zeigen könnten.

Verimpft wurden 4 Kolloidkröpfe und 2 parenchymatöse. Die folgende Aufstellung zeigt das Ergebnis:

<sup>1</sup> SLYE: J. Canc. Res. 8.

Tabelle 19. *Mit Struma geimpft 300 Mäuse alle intramuskulär: 12 Geschwülste.*

Sektion Nr.	Mäuse geimpft	Impfstoff	Ergebnis
28 Kel. . . . .	50 Kolloid	Autolysat	Sarkomatosis endothoracica; Ausgang Lymphdrüse
30 Kel. . . . .		„	Sarkomatosis endothoracica; Ausgang Lymphdrüse
129 Kel. . . . .		„	Carcinoma mammae ing. et thoracale
137 Kel. . . . .		„	Sarkoma hepatis, Metastasen
182 Kel. . . . .		„	Carcinoma pulmonis
67 Klei. . . . .	25 Kolloid	Brei	Carcinoma pulmonis
149 Klei. . . . .		„	Carcinoma mammae
215 Klei. . . . .		„	Carcinoma mammae
262 Ka. . . . .	30 Kolloid	„	Sarkomatosis endothoracica; Ausgang Lymphdrüsen
354 Ka. . . . .	20 Kolloid	Autolysat	Carcinoma colli subcutan
61 Ha. . . . .	50 Kolloid	„	Carcinoma hepatis, Metastasen
100 Ri. . . . .	50 Parenchymatosa	„	Peritheliom, Brust und Rücken

Verdächtig ist mir die Kolloidstruma Kel., denn 5 Geschwülste auf 50 geimpfte Mäuse und unter diesen 3 Sarkome ist doch etwas ungewöhnlich für Verimpfung nicht krebsigen Gewebes. Ich kann mich des Verdachtes nicht erwehren, daß hier der Krebserreger eine Rolle spielt. Erst die Beobachtung des Befindens der Operierten über Jahre wird diese Frage klären. Bei den anderen handelt es sich wohl um Spontantumoren. Ein Versuch mit 50 und ein zweiter mit 25 Impfungen blieben ergebnislos.

*Gutartige Geschwülste:* Im ganzen haben wir im Laufe dieser Untersuchungen fast 6000 Mäuse, krebskrank und nicht krebskrank, sezirt. Von gutartigen Geschwülsten fanden wir:

5mal ein Adenom der Prostata. Diese Erkrankungen sind höchst charakteristisch und gleichen in jeder Hinsicht, auch mikroskopisch, denen des Menschen. Die Tiere gehen regelmäßig mit einer zum Platzen gefüllten Blase zugrunde infolge Harnstauung durch die Geschwulst.

Ferner sahen wir wiederholt einkammerige, meist mit blutiger Flüssigkeit gefüllte Cysten eines Eierstockes. Die mikroskopische Untersuchung ergab stets glatte bindegewebige Wand. Hierher gehört ferner ein großes Flimmerepithelcystom des Eierstockes.

Kiefercysten fanden wir zweimal im Unterkiefer: einmal einseitig, einmal doppelseitig. Letztere ist S. 71 abgebildet.

Mißbildungen, embryonale Keimverlagerungen, sahen wir nur zwei, ein Hypernephrom im unteren Nierenpol mit typischer Struktur, sicher gutartig, und ein Teratom des Eierstockes, eine kleine Cyste mit einem Knoten in der Wand von 7: 2 $\frac{1}{2}$  mm Durchmesser im Präparat, welcher aus Nierengewebe mit Kanälchen und Glomerulis bestand.

Diesen Befunden ist hinzuzufügen, daß wir gutartige Geschwülste nur bei sonst gesunden Mäusen gefunden haben, nie bei krebskranken, insonderheit nicht bei Mäusen, die nach Impfung an Krebs erkrankten, ferner nie Übergangszustände primär gutartiger Geschwülste in bösartige sahen. Daß Krebs aus angeborenen Geschwulstkeimanlagen hervorgehe, läßt sich aus unserem Material nicht nachweisen. 4 der 5 Prostataadenome wurden bei krebsfreien Impfmäusen gefunden.

#### Andere Arbeiten und Beobachtungen.

*Invisibiles Virus:* Der von mir vermutete lebende Erreger der Krebserkrankung ist einstweilen, vielleicht auf die Dauer, nicht sichtbar darzustellen. Aus Krebsgeschwülsten sind seit langen Jahren die allerverschiedensten Bakterien und Kokken gezüchtet worden, welche als Erreger teils angesprochen, teils als zufällige Befunde erachtet wurden. Ich erinnere an die Untersuchungen von YOUNG, NUZUM und GLOVER, den Bacillus tumefaciens von SMITH und die Versuche von BLUMENTHAL, das VIRUS von GYE und BARNARD. Zusammenfassende Übersichten haben BLUMENTHAL<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> BLUMENTHAL, F.: Die Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung, Z. Krebsforschg 27, 26.

CASPARI<sup>1</sup> und W. KOOSE<sup>2</sup> gegeben. Ich muß auf sie verweisen, um so mehr als schließlich all diese Bakterien und Virus als Ursache der Erkrankung abgelehnt worden sind. BLUMENTHAL hat gelegentlich geäußert, daß der Bacillus tumefaciens wohl nur als Überträger eines Virus zu betrachten sei. Aufmerksamkeit verdient die wenig bekannte Arbeit von LIESKE<sup>3</sup>. Er hat aus dem Pflanzenkrebs, aus Geschwülsten, die vom Menschen, allerdings aus der Leiche, ferner von Mäusen stammen, einen zur Fluorescenzgruppe gehörigen Tumefaciens gezüchtet, der nach seiner Darstellung durch außerordentlichen Formenwechsel ausgezeichnet ist, auch eine filtrierbare Form annimmt, die sich nicht sichtbar darstellen läßt. Er unterscheidet ferner pathogene und nichtpathogene Formen. Kulturbedingungen sind genau angegeben. Mitarbeiter war der kürzlich verstorbene Pathologe CHRISTELLER. Als Nichtbakteriologe kann ich die Ergebnisse nicht beurteilen, bin reichlich skeptisch. Doch glaube ich darauf aufmerksam machen zu müssen, daß der Formenwechsel eines sichtbaren, färberisch darstellbaren Bakteriums zu unsichtbarer filtrierbarer Form wohl Nachuntersuchung verdient, ganz abgesehen von der Frage, ob es sich hier um einen Krankheitserreger handelt oder nicht. Jedes tiefere Eindringen in diese schwierigsten Fragen der Bakteriologie fördert schließlich.

Vom allgemeinsten Standpunkte aus ist nochmals darauf hinzuweisen, daß Nichtdarstellbarkeit des Erregers kein Gegenbeweis gegen die Annahme einer Infektionskrankheit ist. Wir kennen zu viel sichere Infektionskrankheiten, deren Erreger nicht darstellbar sind. Ursache dessen kann sowohl sein, daß er für Erfassung durch das Mikroskop zu klein ist, wie daß er sich mit den üblichen Färbemitteln nicht färben läßt oder daß er sich mit jeder Farbe färbt, wie die Gewebe selbst, demnach nicht erkennbar ist.

Da ich die Hypothese verteidige, der Erreger der Krebskrankheit sei ein lebendes invisibles Virus, so ist es unumgänglich, zu einigen Äußerungen von TEUTSCHLAENDER Stellung zu nehmen und dies um so mehr, als diese sehr scharf sind und bei der Stellung TEUTSCHLAENDERS vermutlich vielfach Boden gefaßt haben, die Auffassungen in dieser Frage stark beeinflussen. Polemik ist nicht meine Art, liegt mir gänzlich fern. Meine Auffassung zu betonen ist aber Recht und Pflicht im Interesse der Sache. In einem Aufsatz von TEUTSCHLAENDER über Infektion und Krebs<sup>4</sup>, die erschien, als ich mit der Niederschrift des ersten Bandes dieser Untersuchung beschäftigt war, ist (S. 241) gesagt:

„Daß ein Erreger alle Krebsbildungen erzeugen könnte, schlägt den biologisch-histologischen Tatsachen ins Gesicht“ und (S. 240): „Es kann also keinen alleinigen Universalkrebsreger geben, sondern es müßte, wie bereits von CZERNY angenommen wurde, eine ganze Gruppe von Krebsregern geben, die sich biologisch sehr nahe stehen müßten.

..... Für jeden histologisch wohl charakterisierten Geschwulsttyp käme ein besonderer Erreger in Frage“, schließlich (S. 247): „Ja gerade die Notwendigkeit einer Annahme der Ubiquität der Erreger scheint uns, als eine sehr gewagte Verlegenheitshypothese, der beste Beweis für die Schwäche der Infektionslehre<sup>5</sup>. Diese Verlegenheitshypothese scheint uns um so absurder<sup>6</sup>, als wir sie überhaupt nicht nötig haben, wenn wir das spezifische Moment der Krebsentstehung nicht in einem von außen kommenden, sondern in einem im betroffenen Körper selbst gelegenen spezifischen Faktor sehen<sup>5</sup>, der in jedem Organismus bereits in irgendwelcher Form vorhanden ist oder aber gebildet werden kann.“

In seiner letzten zusammenfassenden Darstellung sagt er<sup>7</sup>: „Bei der zellfreien Übertragung spielt ein im Geschwulsttier gebildetes (endogenes) chemisches Agens, das normale Zellen zu bösartigen Geschwülsten macht („Ens malignitatis“, ‚Rousprinzip‘, Malignitätsferment?) und sich mit diesen vermehrt“, die Hauptrolle („subcelluläre Transplantation“).

Die Auffassungen anderer widerlegen zu wollen ist im allgemeinen nutzlos. Sehen sie nicht selbst ein, daß sie auf falschem Wege sind, so ist jeder Versuch, sie zu überzeugen, nutzlos. Wenn ich hier, und auch in der Folge da und dort, von diesem Grundsatz abgehe, so rührt dies daher,

<sup>1</sup> CASPARI, W.: Die experimentelle Erforschung der Geschwülste vom Standpunkt der Infektions- und Immunitätslehre. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen von KOLLE, KRAUS und UHLENHUTH, Bd. 1, S. 1225.

<sup>2</sup> KOOSE, W.: Neuere Anschauungen über die Ursachen des Krebses. Erg. Chir. 20, 558.

<sup>3</sup> LIESKE, RUDOLF: Das Krebsproblem vom Standpunkte der Pflanzenphysiologie und allgemeinen Bakteriologie, Zbl. Bakter. II 74, 395. — Untersuchungen über die Krebskrankheit bei Pflanzen, Tieren und Menschen. Zbl. Bakter. II 108, 118.

<sup>4</sup> TEUTSCHLAENDER: Infektion und Krebs. Z. Krebsforschg 24, 223.

<sup>5</sup> Kursiv von TEUTSCHLAENDER.

<sup>6</sup> Kursiv von HEIDENHAIN.

<sup>7</sup> TEUTSCHLAENDER: Die Roussarkome. Z. Krebsforschg 27, 251. TEUTSCHLAENDER spricht hier ganz allgemein über das Infektionsproblem.



daß in den Arbeiten über die Ursachen der Krebserkrankung, in Kritiken und Antikritiken zu diesem Thema, immer wieder die gleichen Hypothesen unter Wechsel der Worte zum Vorschein kommen. Wie selbst bei demselben Schriftsteller die Worte, nicht die Begriffe, wechseln, ist aus dem letztgenannten Zitat von TEUTSCHLAENDERS Auffassung zu ersehen. All diese Worte bezeichnen das X, welches gesucht wird. Geht man den Begriffen, welche sich hinter all den Hypothesen verstecken auf den Grund, so ergibt sich, wie ich dies kurz im Eingange meines Vortrages auf der Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1928 dargestellt habe<sup>1</sup>, daß die wesentliche Frage nur die ist, ob Krebs rein endogen aus im Körper liegenden Bedingungen mit oder ohne Einwirkung nur auslösender äußerer Faktoren entsteht, oder ob der Erkrankung ein besonderes Agens zugrunde liegt, ohne dessen Einwirkung Krebs nicht entstehen kann, gleichviel ob die Bedingungen im Körper der Entwicklung der Erkrankung günstig oder ungünstig sind.

Im Anschluß an die Aufsätze TEUTSCHLAENDERS ist zu betonen, daß die Auffassung, ein bestimmter Erreger erzeuge die Erkrankung, nicht allen biologisch-histologischen Tatsachen ins Gesicht schlägt, daß vielmehr dieser Ausspruch eine nach jeder Richtung unbeweisbare Hypothese bedeutet, ganz ebenso wie der Hinweis auf die ältere Auffassung von CZERNY und auch ORTH, daß es für jede Krebsform einen besonderen Erreger geben müsse. Es sind diese Hypothesen aus dem reinen Denken ohne Unterlagen von Tatsachen geboren, müssen, da jegliche Begründung fehlt, als rein spekulativ bezeichnet werden, wenn man nicht als Begründung annehmen will, daß die Ursache der Erkrankung trotz alles Suchens noch unbekannt ist. Aus negativer Erfahrung kann man aber niemals positive Schlüsse ziehen. In die gleiche Kategorie fällt die Erklärung, es sei absurd, Ubiquität des Erregers anzunehmen. Denn diese Erklärung steht im Gegensatz zu aller klinischen Erfahrung. Überall in der Welt erkranken Menschen und Tiere an Krebs. Die Meinung, daß bei „wilden Völkern“ Krebs nicht vorkomme, ist ausdrücklich widerlegt, daß sie dort seltener sei, wie bei „zivilisierten Völkern“ ist mangels Statistik unbeweisbar. Wenn in Europa durchschnittlich etwa 10% der Menschen an Krebs sterben, so ist dies kein Gegenbeweis dagegen, daß der Erreger allenthalben in der Welt vorhanden sei, sondern ein Beweis für das Vorhandensein. Erkrankten und sterben doch auch bei ausgebreiteten und schweren Epidemien, wie Grippe, Scharlach, Diphtherie, selbst Cholera, nicht alle Menschen, sondern nur ein Bruchteil, und wir ziehen hieraus mit Recht den Schluß, daß es Menschen gibt, bei welchen der Infektionserreger nicht zur Wirkung kommt, selbst wenn sie ihn in ihren Körper aufgenommen haben, wie weiland PETTENKOFER nicht an Cholera erkrankte, trotzdem er eine Reinkultur der Bacillen getrunken hatte. Der Nachweis eines unter normalen Verhältnissen vollständigen Widerstandes von etwa 90% der weißen Mäuse gegen das Agens, welches Krebs erzeugt, gibt die Berechtigung zur Analogie mit den Infektionskrankheiten.

Nach dieser Abschweifung auf ganz allgemeine wissenschaftliche Fragen ist zu Tatsachen überzugehen.

Auf das Roussarkom kann ich mich um so weniger einlassen, als TEUTSCHLAENDER, einer der besten Kenner dieses, in der zuletzt genannten Arbeit ausführlich über diese Geschwulst berichtet hat. Von allgemeinem Interesse ist aber eine Äußerung von GYE<sup>2</sup> in einer Diskussion über ultramikroskopische Viren. Das Filtrat von Roussarkomen war nach seinen neueren Erfahrungen gewöhnlich in Dosen von 0,001 infektiös. Es entwickelte sich eine Geschwulst, die vom Bindegewebe des geimpften Tieres ausging: „There was a large group of filterable tumors of diverse structure and biological character, all yielding an infective filtrate specific to fowls and each infective filtrate gave rise only to tumors of the type from which it was obtained. If for example, a fowl were infected in one breast from a filtrate of spindle-celled carcinoma and in the other from a filtrate of endothelioma, the original tumor in each case would be imitated.“ Ich vermute, daß es sich bei dem Ausdruck „carcinoma“ um einen Druckfehler handelt, daß es Sarkoma heißen soll, füge hinzu, daß Beurteilung nicht möglich ist, wenn man die Präparate nicht gesehen hat, daß Formen von Sarkomen oft in demselben Schnitt derart ineinander übergehen, daß man von einem besonderen Typ kaum sprechen kann.

<sup>1</sup> HEIDENHAIN: Arch. klin. Chir. 152.

<sup>2</sup> GYE: Ultra-mikroskopische Viren. Discussion of the Royal Society. Brit. med. J., 447. 9. März 1929.

RHODA ERDMANN<sup>1</sup> hat mit Filtraten des Flexner-Jobling-Sarkomes gearbeitet. Zellfreiheit des Filtrates wurde durch Kultur nachgewiesen. 30 Tiere mit zellfreier Filtratimpfung ergaben 12 positive Erfolge. Ich hatte Gelegenheit, ein Präparat solcher Impfung zu sehen. Es unterschied sich von einem Granulationstumor deutlich durch Infiltration des benachbarten Fettgewebes nach Art eines Sarkomes. RH. ERDMANN gibt an, daß die Geschwülste alle den Charakter des Flexner-tumors hatten, wundert sich aber, daß in einigen der histologische Charakter der Geschwulst verschieden war. Kein Wunder! Denn mit zellfreien Filtraten wird nur das Agens übertragen. Gleichen Charakter kann man höchstens dann erwarten, wenn Zellen mit überimpft wurden und auch dann nicht immer, namentlich bei Sarkomen.

Von besonderer theoretischer Bedeutung ist, daß es KRITSCHEWKI und RUBINSTEIN<sup>2</sup> gelang, ein Rattensarkom durch Filtrat zu übertragen. Dies Rattensarkom war entstanden durch Überimpfung eines Melanosarkomes des Menschen auf die Ratte und auf Ratten bis in die 24. Generation fortgezüchtet. Das Filtrat ergab in 2 Versuchen mit 3 und einem Versuch mit 4 Ratten jedesmal bei einer Ratte eine große Geschwulst an der Impfstelle. Durch Präzipitation und Komplementbindungsversuche wurde nachgewiesen, daß die Geschwulst nicht menschlichem, sondern dem Gewebe der Ratte entstamme. Wegen Einzelheiten sei auf die Arbeit selbst verwiesen.

Die Versuche mit Autolysaten, welche durch wiederholtes *Gefrieren und Wiederauftauen* gewonnen waren (I, 11), haben wir schnell wieder aufgegeben, da die meisten Tiere innerhalb Stunden oder wenigen Tagen an akuter Vergiftung durch die Produkte des Eiweißzerfalles zugrunde gingen. Immerhin haben wir mit solchen Autolysaten einige Geschwülste erzeugen können. Versuche von W. CRAMER<sup>3</sup> nach dieser Richtung waren erfolglos. Von W. KOOSE<sup>4</sup> stammt eine weitere, technisch außerordentlich sorgsame Untersuchung darüber, ob die Zellen in flüssiger Luft gefrorener Geschwülste der Maus leben bleiben, wie lange man gefrieren müsse, bis man Tötung annehmen könne, und ob durch Gefrieren ertötetes Material noch Krebs hervorrufen könne. Er weist darauf hin, daß größte Sorgfalt und Beachtung der verschiedensten Faktoren nötig sei, wolle man zur Gewißheit kommen. Nachuntersuchungen sind, wie er betont, nötig. Er kommt mit aller Vorsicht des Ausdrucks zu dem Schluß, „daß wir in den Krebsimpfungen mit gefrorenem Material einen ähnlichen, vielleicht schlüssigeren Fall von zellfreier Krebsübertragung vor uns haben, wie er aus der Erzeugung von Roussarkom durch ‚zellfreie Filtrate‘ gefolgert wurde, zumal seit TEUTSCHLAENDER und NAKAHARA Zweifel an dieser Art der Sarkomentstehung bestehen.“

*Infektionsüberträger:* Schon BORREL hat vermutet, daß tierische Parasiten Infektionsüberträger sein könnten und hierauf immer wieder hingewiesen. Kritisch betrachtet liegt die Frage wie folgt:

Nach all den vielen sicheren Beobachtungen über die Rolle, welche Insekten, Helminthen und Nematoden bei der Entstehung gewisser Formen des Krebses spielen, ist nicht zu bezweifeln, daß die Festsetzung solcher in bestimmten Organen von Krebs des Organes gefolgt sein *kann*, daß vielleicht auch Insektenstiche Infektion bedingen können. Es ist aber nach Ausweis der Literatur sicher, daß solcher Wurminfektion Krebs nicht folgen *muß*. Hierzu können wir ein beweisendes Beispiel geben. CURTIS und BULLOCK<sup>5</sup> haben bis März 1923 767 Cysticercussarkome der Leber erzeugt. Wir selbst haben öfters Cysticerken in der Mäuseleber gesehen, aber nie ein Sarkom gefunden. Wir fanden ferner bei 13 bösartigen Lebergeschwülsten, die nach Impfung entstanden, kein einziges Mal einen Cysticercus. Diese Gegenüberstellung zeigt, daß bei den Cysticercussarkomen der amerikanischen Forscher ein X als krebserzeugender Faktor mitwirkt, das hierzulande dem Cysticercus nicht anhaftet. Wäre in Deutschland je ein Cysticercussarkom beobachtet, so wäre es sicher in der Zeitschr. f. Krebsforschung beschrieben worden, um so sicherer dies, als die Krebsforscher ja auf Cysticerken als

<sup>1</sup> ERDMANN, RHODA: Erzeugung des Flexner-Jobling-Tumors durch Filtrate. Z. Krebsforschg 27, 69.

<sup>2</sup> KRITSCHEWKI, J. L. u. P. L. RUBINSTEIN: Das durch Filtrate übertragbare polymorphzellige Angiosarkom der Säugetiere. I. Die antigenen Eigenschaften der Geschwulst und die Fähigkeit ihres Filtrates, eine Geschwulst hervorzurufen. Z. Krebsforschg 28, 1, 96.

<sup>3</sup> CRAMER, W.: Ergebnisse und Ziele der Krebsforschung. Z. Krebsforschg 26, 208.

<sup>4</sup> KOOSE, W.: Über Kältewiderstandsfähigkeit von übertragbaren Tierkrebsen. Bruns' Beitr. 141, 489.

<sup>5</sup> CURTIS u. BULLOCK: J. Canc. Res. 8, 1.

unspezifischen Reiz, der Krebs erzeugen könne, höchsten Wert legen. Ebenso liegen die Verhältnisse bei den Versuchen FIBIGERS. Nur Verfütterung der amerikanischen Schabe erzeugte Magenkrebs, die der hier heimischen nicht.

*Der Mensch als Infektionsüberträger:* Nach meinen experimentellen Ergebnissen muß ich mit der Möglichkeit der Übertragung von Mensch zu Mensch durch Zerfallsprodukte von Krebsgeschwülsten rechnen. Ich gebe deshalb, was ich in der Literatur an bemerkenswerten Fällen anscheinender Übertragung der Erkrankung fand.

Zwei ältere Beobachtungen von v. LEYDEN und NAUNYN werden in der Literatur häufig zitiert, die Krankengeschichten aber werden nicht gegeben. Somit hole ich dies hier nach, um dem Leser eigenes Urteil zu ermöglichen.

In den Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1902 sprach v. LEYDEN über Parasitismus des Krebses und teilte (S. 178) folgendes mit:

„Ich besitze aber eine Beobachtung, die mir mitgeteilt ist, betreffend einen jungen Mann, welcher in einem pathologischen Institute arbeitete und in der Hitze des Durstes eine Flüssigkeit heruntertrank, von der er nicht recht wußte, was es war. Es stellte sich heraus, daß dies der Mageninhalt eines schweren Krebskranken war. Dieser Patient ist nach 2 Jahren — es war ein junger Mann — an Carcinom des Magens gestorben.“

In der Diskussion zu diesem Vortrage sagte NAUNYN (S. 183):

„Ich möchte einen Fall erzählen, den ich lange mit mir herumgetragen, aber nie erwähnt habe. Ich muß ihn heute hier mitteilen, weil er das Pendant zum LEYDENSchen Fall ist. Ein Arzt, bis dahin gesund und ohne Beschwerden, vergreift sich, nachdem er einem Kranken mit Magenkrebs den Magen ausgewaschen hat, zwischen zwei Wassergläsern, trinkt aus dem, in dem der Mageninhalt des Carcinoms ist, einen großen Schluck herunter. Nach 8 Monaten bekam ich ihn in Behandlung mit einer sehr schnell wachsenden Neubildung des Magens, an der er nach im ganzen 11 Monaten zugrunde gegangen ist. Die Sektion ergab ein umfangreiches, ulceriertes *Sarkom der Magenwand*. Der Kranke war überzeugt, sich bei jener Gelegenheit angesteckt zu haben.“

Die Verwechslungen, welche hier vorlagen, sind ungeheuerlich und unbegreiflich für den Leser. Der LEYDENSche Fall ist nicht vollkommen sicher in seiner Deutung schon deshalb, weil v. LEYDEN den Fall nur vom Hörensagen kennt. Immerhin ist anzunehmen, daß ein Kliniker von seinem Ruf solchen Fall nicht mitteilt, wenn er seines Berichterstatters nicht sicher ist. Persönliche Rücksichten mögen ihn verhindert haben, den Namen zu nennen. Der Fall von NAUNYN ist wohl vollkommen sicher schon darum, weil es sich der Sektion nach um ein Magensarkom gehandelt hat und solche doch recht selten sind. Nebenbei bemerkt, läge auch hier der Nachweis vor, daß dasselbe Agens Carcinom und Sarkom erzeugen kann. Vom Standpunkte des Klinikers sei die Bemerkung gemacht, daß man zu Magenspülungen Gummihandschuhe anziehen soll. Daß man bei Spülungen etwas auf die Hände abbekommt, ist nie ausgeschlossen. Ob man den mutmaßlichen Erreger durch Waschung herunterbekommt, ist nach unseren Erfahrungen über Händedesinfektion doch recht zweifelhaft.

Wichtig sind Beobachtungen von HOCHENEGG<sup>1</sup>: Es handelt sich hier um *Abgänge von Mastdarmkrebs*:

1. Die schon erwähnte, allerdings hereditär belastete Flora D. lebte mit ihrer an Carcinoma recti 1886 verstorbenen Mutter, ihrer an Carcinoma mammae 1886 verstorbenen Tante, ihrer 1898 an Carcinoma mammae verstorbenen zweiten Schwägerin und ihrem 1902 an Magencarcinom verstorbenen Schwiegervater im selben Hause, pflegte sämtliche bis zu ihrem Tode, wusch deren Wäsche, machte bei den mit exulcerierten Mammacarcinomen behafteten Frauen die Verbände usw., und erkrankte 1896 selbst an Rectumcarcinom. Nicht nur für die von mir operierte Patientin, sondern auch für die anderen Krebsfälle in dieser Familie sind im nahen Zusammenleben zu suchende ätiologische Momente nicht von der Hand zu weisen.

2. Ein 58jähriger Mann wird wegen inoperablem Rectumcarcinom kolostomiert und stirbt 1898. Seine nicht blutsverwandte Gattin wird wegen Rectumcarcinom 1903 sakral operiert.

3. Bernhard G., 61 Jahre alt, wird von mir wegen Carcinoma recti 1901 kolostomiert. Er läßt sich zur Pflege einen 27jährigen Burschen kommen. Derselbe stirbt ein halbes Jahr nach dem Patienten an Rectumcarcinom.

4. Eine 54jährige Frau muß 4 Monate nach dem Tode ihres an Oesophaguscarcinom verstorbenen Gatten wegen Rectumcarcinom operiert werden.

Die hier ausgezählte Reihe könnte ich um ein beträchtliches vermehren, wenn ich die Fälle, in denen die zuerst erkrankte Person an Carcinoma recti litt und bei der Zweiterkrankten ein Carcinom in irgendeinem anderen Organ auftrat, mit aufzählen würde. Es macht mir den Eindruck, daß das Rectumcarcinom als Ersterkrankung unter den Fällen von Cancer à deux prävaliert und vielleicht nur noch durch das Larynxcarcinom übertroffen wird, und wenn ich noch die Beobachtung

<sup>1</sup> HOCHENEGG-PAYR: Lehrbuch der speziellen Chirurgie, 2. Aufl., Bd. 2, S. 314.

anführe, daß ein von mir sakral operierter, schwachsinniger Patient, der die Gepflogenheit hatte, sein Irrigationsrohr zwischen den Lippen mit Speichel zu benässen und den ihn infolge der Besudelung mit Schleim stark juckenden After mit den eingespichelten Fingern zu bearbeiten, an Zungencarcinom starb, so drängt sich unwillkürlich eine Vorstellung von Übertragbarkeit des Carcinoms bei bestehender Disposition auf.

Die Deutung — fährt HOCHENEGB fort — dieser immerhin auffallenden Beobachtungen ist eine verschiedene. Von einigen werden diese Fälle auf reinen Zufall bezogen, der bei der bekannten Häufigkeit der carcinomatösen Erkrankungen nicht verwundern könne; andere betonen, daß bei Leuten, die im gemeinsamen Haushalt leben, zahlreiche uns noch unbekannte Schädlichkeiten gemeinsam spielen können; für eine weitere Gruppe ist durch derlei Fälle die Übertragbarkeit des Carcinoms wahrscheinlich gemacht. Es bleibt der Zukunft vorbehalten, in das ätiologische Dunkel Klarheit zu bringen; ich ziehe für meine Patienten schon jetzt die Lehre, bei der Pflege Carcinomkranker auf exakteste Reinlichkeit zu dringen (Kautschukhandschuhe) und carcinomatös-hereditär belastete sowie wegen Carcinom operierte Leute von der Pflege fern zu halten. Denn für welche Kategorie von Menschen ist die Disposition klarer erwiesen, als bei den schon einmal an Carcinom erkrankt gewesen!

J. MAC LEOD<sup>1</sup> teilte mit:

Herr X., ein eifriger Pfeifenraucher, pflegte seine Pfeife alle paar Wochen zu wechseln. Er hatte 3 Freunde, denen er je eine von seinen gebrauchten Pfeifen schenkte. Diesen war unbekannt, daß Herr X. an Magenkrebs litt und im Laufe des Jahres starb. In den nächsten 2—3 Jahren starben diese 3 Freunde ebenfalls an Krebs, der eine an Zungenkrebs, der zweite an Magenkrebs, der dritte an Darmkrebs. Sie hatten alle drei die ihnen geschenkten Pfeifen benutzt.

Herr Dr. R. KIRCH (Krefeld) teilte mir brieflich mit, er habe in seiner Praxis erlebt, daß ein Mann mit seiner Ehefrau, die an einem jauchenden Gebärmutterkrebs litt, noch sexuell verkehrte und 2 Jahre später sich mit einem von RIBBERT als Peniscarcinom festgestellten großen Ulcus wieder vorstellte. Operation war erfolglos; Patient starb an Rezidiv.

Beweisend sind wohl alle diese Beobachtungen nicht. Aber sie erregen starken Verdacht auf Übertragung. Sammlung der Krankengeschichten von Krebs bei Ehegatten wäre sehr dringlich. Auf die Familie und Umgebung von Menschen mit Krebs des Kehlkopfs, aufgebrochenem Krebs der Brustdrüse, ferner des Magens, des Darmes wäre ganz besonders zu achten.

Die Beobachtung von KIRCH ist die einzig sichere, welche die Vermutung aufkommen läßt, es könne durch Beischlaf bei einer krebsskranken Frau Infektion des Penis entstanden sein. Die Angaben von MAJANZ<sup>2</sup> über derartige Beobachtungen sind nach Einsicht in die Quellen teils durchaus wertlos (FÖDERL, CORRUIZZI), teils überhaupt nicht auffindbar, weil Quellen nicht angegeben sind.

Für die Infektionsfrage vom klinischen Standpunkt aus ist auch heute noch von höchstem Interesse ein Aufsatz des vielerfahrenen VINCENZ CZERNY: „Warum dürfen wir die parasitäre Theorie für die bösartigen Geschwülste nicht aufgeben?“<sup>3</sup>. Die sehr kritisch gehaltene Arbeit stammt aus dem Jahre 1899, enthält die gesamte ältere Literatur. Seitdem ist die Bearbeitung des Krebsproblems nach manchen Richtungen erheblich fortgeschritten. Es ist aber doch bezeichnend, daß dieser große Kliniker, trotzdem er am Schlusse klar ausspricht „ignoramus“, dennoch vom klinischen Standpunkt aus, den Angehörigen von Krebskranken auf die Frage, ob Krebs ansteckend sei, stereotyp antwortet: „Ansteckend sind Krebse nach allem, was wir darüber wissen, wohl nicht. Trotzdem empfehle ich peinliche Sauberkeit, Vernichtung des Verbandmaterials durch Feuer, Sterilisation der Wäsche und Kleider durch Kochen oder Hitze, Vermeidung der gemeinschaftlichen Benützung von Eßgeschirr, Kleidern, Handtüchern, Betten usw.“ (S. 254). An derselben Stelle teilt er mit, daß er auffallend häufig gesehen habe, daß Geschwister in derselben Wohnung bald hintereinander an Krebs erkrankten, oder daß Mann und Frau bald hintereinander an Krebs starben. Die Vorsichtsmaßregeln, welche CZERNY empfiehlt, sind dringendst anzuraten. Als Ärzte sind wir bei dem geringsten Verdacht auf eine Infektionskrankheit zu vorbeugenden Maßregeln verpflichtet. Das ist Grundsatz in der ganzen Welt. Schaden können wir doch durch solche nicht. Bis die Frage des Krebsproblems endgültig entschieden ist, werden noch lange Jahre vergehen. Bis dahin können

<sup>1</sup> MAC LEOD, J.: Brit. med. J. 1927 II, 597.

<sup>2</sup> MAJANZ: Das Peniscarcinom. Z. urol. Chir. 24, 551.

<sup>3</sup> CZERNY, VINCENZ: Bruns' Beitr. 25, 243.

wir vorbeugend schon entschiedene Erfolge erzielt haben. Beunruhigung des Publikums läßt sich vermeiden, wenn man ihm sagt, es handle sich rein um Vorsichtsmaßregeln, da bei zerfallenden Krebsen immer Eiterkokken mit beteiligt seien und Verschleppung solcher unbedingt vermieden werden müsse, um Erkrankungen durch diese zu verhüten.

*Epidemiologie:* Zunächst verweise ich nochmals auf die deutschen Statistiken, die im ersten Band mitgeteilt sind. Alle Statistiken über Erkrankungen des Menschen weisen Fehlerquellen dadurch auf, daß nicht alle Kranken erfaßt werden können. Die Bedeutung jener Statistiken in Hinsicht auf die ungleiche Verbreitung des Krebses in verschiedenen Landstrichen halte ich trotz aller Widersprüche gegen die Beweiskraft unbedingt aufrecht. Mit demselben Recht wie diese könnte man jegliche Epidemiostatistik als wertlos erklären, ja medizinische Statistik überhaupt. In den letzten Jahren ist ein schwer zugänglicher Bericht eines englischen Hygienikers erschienen, der sich auf Krebshäufigkeit in mehreren Ländern bezieht, mit größter Umsicht und großen Mitteln im Laufe von Jahren durchgeführt wurde. Er ist so wichtig, daß ich hier kurzen Auszug gebe, welcher die wesentlichen Punkte erkennen läßt, die einen geschulten Epidemiologen zu der Auffassung führten, daß es sich beim Krebs um eine Infektionskrankheit handle. LUIS WESTENRA SAMBON<sup>1</sup> begann seine Untersuchungen in Westindien, Island und den Ostalpen. Sie wurden 1925 in Holland und Italien fortgesetzt. Begleitet war er von einem Stabe sachverständiger Mitarbeiter, Zoologen, Botaniker, Pathologen. Bei Durchführung der Untersuchungen wurde er von den Behörden wie den ortsansässigen Ärzten unterstützt. SAMBON stellt fest:

1. Verteilung und Häufigkeit der Krebskrankheit (Cancer) variiert, und zwar oft beträchtlich von Ort zu Ort unabhängig von Klima, Rasse, Nahrung, Art der Wohnung, Kleidung und Gewohnheiten.

2. Die Organe oder Körperteile, welche häufiger von Krebs befallen werden, variieren nicht nur in Gegenden, welche weit voneinander entfernt sind, sondern auch und zwar oft auffallend in benachbarten Bezirken.

3. In der Regel sind die Krebsfälle gruppenweise oder herdweise verteilt. Einem ersten Falle folgen gewöhnlich ein, zwei, drei oder mehr solche Fälle entweder in demselben Hause oder einem anliegenden oder einem benachbarten. Die aufeinander folgenden Kranken sind manchmal verwandt, meist aber nicht.

4. In einem Krebsherde sind häufig bei allen oder der Mehrzahl der Kranken, ob sie nun verwandt sind oder nicht, dieselben Organe oder derselbe Körperteil erkrankt, was wahrscheinlich auf eine gemeinsame Infektionsquelle hindeutet.

5. Trotzdem die Erkrankungszahl gelegentlich an einzelnen Orten steigt, an anderen fällt, beharrt die durchschnittliche Erkrankungsziffer in einem größeren umfassenden Bezirk bemerkenswerterweise auf gleicher Höhe, wie dies für die Herde wohlbekannter endemischer Krankheiten charakteristisch ist.

6. Mag die Krebshäufigkeit im allgemeinen steigen oder fallen, so steigt und fällt doch die Krebshäufigkeit von Jahr zu Jahr, wie dies von allen endemischen Erkrankungen bekannt ist.

7. Für eine Reihe von Jahren kann der Krebs fast ausschließlich *einen* Teil eines Bezirkes, einer Stadt oder eines Dorfes befallen haben, dann auf einen anderen Teil übergehen. Im zuvor befallenen Abschnitt jedoch kann die Erkrankungsziffer gleichzeitig auf gleicher Höhe bleiben, steigen, fallen, ja die Krebskrankheit kann aussterben.

8. Krebs kann plötzlich an einem Ort ausbrechen, der lange immun war, dann verschwinden oder für viele Jahre die Erkrankungsziffer, wenigstens beim Menschen, auf gleicher Höhe bleiben.

9. Erblichkeit ist kein bestimmender Faktor. Während in manchen Dörfern viele Fälle in einer Familie gefunden wurden, konnten wir in anderen in keinem einzigen der zahlreichen Krebsfälle, welche im Laufe von 40—50 Jahren aufgetreten waren, irgendeine Beziehung durch Blutsverwandtschaft auffinden. Mehr noch: wir fanden, daß Krebs zuerst bei den Kindern erscheinen kann und später, öfter viel später bei den Eltern oder fast gleichzeitig bei beiden.

10. Wohnung in bestimmten Gehöften scheint von Bedeutung zu sein. . . . Die Bezeichnung „Krebshaus“ mag schlecht sein. Aber nichtsdestoweniger ist es sicher, daß gewisse Häuser einen schlechten Ruf bekommen haben, weil in nicht verwandten (different) Familien, welche nacheinander in diesen wohnten, die Erkrankung wiederholt auftrat. Unwiderlegbare Beispiele sind mitgeteilt. Krebs bei Mann und Frau wurde oft beobachtet. Oft ist ein erster Fall von Krebs gefolgt von solchen bei Mitgliedern desselben Haushaltes, nicht immer bei einem Verwandten oder Verlobten, sondern oft bei Schwager oder Schwägerin, Stiefsohn oder Stieftochter, Dienstmädchen oder Hausgenossen.

11. Unter demselben Dach kann man gelegentlich Krebs bei Hund, Katze, Huhn oder anderen Haustieren finden, dem Krebs beim Menschen voranging oder folgte.“

SAMBON spricht sich scharf gegen die Vererbungstheorie von LEO LOEB, MAUD SLYE u. a. aus. Er sagt, bei seinen Studien im Lande am Menschen, nicht an der Maus, habe er nichts derart

<sup>1</sup> SAMBON, LUIS WESTENRA: Observations and researches on the epidemiology of cancer made in Holland and Italy (May—September 1925). J. trop. Med. Aug. 16. Third Rep. of Cancer Field Commission.

gesehen. Er geht kurz auf fetale Infektion im Gegensatz zu Vererbung ein, bezieht sich hier auf Insekten, Schlachtvieh, Syphilis beim Menschen und fährt dann fort:

„Bei meinen Nachforschungen in Holland und Italien fand ich, daß der Krebs zuerst bei Kindern und später, oft viel später bei den Eltern oder gleichzeitig bei beiden auftreten kann. Im Jahre 1887 berichtete Dr. ROPER im Brit. med. J. über einen Fall, in welchem Mann und Frau keinen Hinweis auf Krebs in der Familiengeschichte aufwiesen und 6 ihrer Kinder an Krebs starben.

Dr. VAN DAM, welcher die Vererbungsfrage in seinem Distrikt (Rauwerderhem, Holland) sorgfältig studiert hatte, erzählte mir, daß in 13 Fällen, in welchen beide Eltern an Krebs gestorben waren, deren Kinder krebsfrei waren, trotzdem sie mit wenigen Ausnahmen alle das Krebsalter erreicht hatten.“

Die Beobachtungen von VAN DAM und von ROPER sprechen stark gegen Vererbung nach MENDELSchem Schema.

SAMBON ist entschiedener Anhänger der Infektionstheorie des Krebses. Er und seine Mitarbeiter haben auf den Reisen zur Ermittlung der Epidemiologie des Krebses auf alles Ungeziefer (Housepests!) in den Häusern, Gehöften, Straßen und Orten, in welchen häufiger Krebserkrankungen vorgekommen waren, geachtet und alles, was irgend als Erreger oder Krebsträger in Betracht kommen konnte, gesammelt und untersucht, Ratten, Mäuse, Arthropoden vieler Art, Helminthen, Nematoden. Neues ergaben diese Sammlungen nicht, soweit der Bericht fertig gestellt ist. SAMBON ist aber der Meinung, daß alle diese Tiere als mittelbare oder unmittelbare Überträger eines sichtbar nicht darstellbaren kleinsten lebenden Virus in Betracht kämen. Er schildert unter Anführung von Beispielen, daß mancherlei Parasiten ihrerseits wieder von Parasiten befallen seien, nennt diese „Hyperparasiten“, weist darauf hin, daß auch einzellige Tiere, z. B. Paramezium, von Parasiten befallen sein könnten, gibt hiervon Abbildung. *Seiner Auffassung nach geht dieser Parasitismus absteigend hinunter bis zu kleinsten, nicht darstellbaren lebenden Parasiten.*

Es ist interessant, zu sehen, wie das örtlich gehäufte und dennoch wechselnde Vorkommen der Krebserkrankung bei im Durchschnitt gleicher Häufigkeit, sobald man nämlich den Durchschnitt für größere Bezirke nimmt, den geschulten Epidemiker zwingend zu der Auffassung führt, daß es sich um eine epidemische, also eine Infektionskrankheit handle, trotzdem er die Ergebnisse seiner Untersuchungen sehr vorsichtig bewertet.

## B. Andere Theorien.

*Reiztheorie.* Es ist dies vom Standpunkt des Verfassers bei weitem das schwierigste Kapitel, da es sich, nachdem ich meine Auffassung der derzeitigen Theorien im ersten Bande ausführlich dargestellt habe, zunächst um eine allgemeine Darstellung handeln muß, der viele Leser wohl wenig Gewicht beimessen. Immerhin handelt es sich hier um die Grundlagen der Auffassung des ganzen Problem. Grundlage ist der Ausgang von sicheren Tatsachen am Objekt der Forschung und Beachtung der Lücken der Theorien.

Außerordentlich erschwerend für den Fortschritt in Beurteilung der Krebsfrage ist der Umstand, daß wir alle, Pathologen und Chirurgen wie interne Mediziner, nur einen beschränkten Erfahrungskreis und demgemäß Gesichtskreis haben, aus dem unsere Gedankengebilde hervorgehen, aus dem heraus wir füglich urteilen und urteilen müssen. Hierzu kommt eine zweite Gefahr, zu der die Aufsplitterung des ärztlichen Berufes in Kliniker und reine Forscher, Pathologen, führt. BLEULER<sup>1</sup> hat gelegentlich gesagt: „Nur eine genaue Kenntnis und affektive Bewertung der Mängel auf irgendeinem Gebiete läßt die Kräfte zur Abhilfe anspannen.“ Freilich soll hier nun nicht von undiszipliniertem Denken, dem Thema von BLEULERS Schriftchen, sondern im Gegenteil von dem des reinen Forschers die Rede sein. Als solcher stellt sich mir der Pathologe dar, der die vorhandenen Tatsachen bewertet, als der mit affektiver Bewertung der Mängel der Kliniker, der Arzt überhaupt, der in der täglichen Praxis steht und bei wissenschaftlicher Arbeit die Grundlagen doch aus seiner eigenen Erfahrung zieht, die, soweit es die Lebensvorgänge betrifft, vielgestaltiger ist, als die des Pathologen. Es ist kein Zufall, daß RUDOLF VIRCHOW, dem wir alle so unendlich viel danken, im Anfang seiner Lebensarbeit Wert darauf legte, eine eigene Krankenabteilung zur Verfügung zu haben, daß die Grundlegung der Infektionskrankheiten nach PASTEUR, dem Chemiker, von LISTER, BILLROTH und ROBERT KOCH ausging die alle Ärzte mit affektiver Betonung der Wundbehandlung waren,

<sup>1</sup> BLEULER, E.: Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung, S. 164. Berlin: Julius Springer 1922.

die alle drei tätige Ärzte waren und blieben. Auch KOCH hatte seine eigene Krankenabteilung. HERMANN KOSSEL, einer seiner Schüler, sagte mir bei einem Gespräch über diese Fragen, wäre er nicht Jahre hindurch als Assistent auf KOCHS Krankenabteilung beschäftigt gewesen, so hätte er als Hygieniker nicht durchkommen können. Er zehre noch immer von den damaligen Erfahrungen. Dieser langen Einleitung bedurfte es, um auf den Hauptpunkt zu kommen, den Unterschied des Beobachtungsmateriales des Klinikers und des Pathologen. Daß diese Trennung besteht, ist bei dem außerordentlichen Umfang unserer Wissenschaft gut und notwendig, aber auch aus anderen Gründen. R. v. VOLKMANN sagte uns vor ziemlich 50 Jahren in der Klinik: „Wir in Deutschland haben es gut, wir haben Pathologen. Wenn ein Kranker stirbt, so kommt der Pathologe an die Reihe und sagt ohne Rücksicht auf den Kliniker, was er am Leichnam gefunden hat und wie er es beurteilt. In X-Land macht noch der Kliniker die Sektionen. Natürlich findet er immer, was er angenommen hat.“ Die Hochschätzung der Pathologie und der Pathologen, in der wir erzogen sind, die sich ständig vertieft hat, ist gewißlich affektiv betont. Nun aber die Gegenseite. Der Pathologe ist nach mancher Richtung schlecht daran. Er sieht nur den abgelaufenen Prozeß an der Leiche, sieht die Präparate von radikalen Operationen oder oft sehr unvollkommenen Probeexcisionen. Wir Kliniker sehen die unendlich viel größere Zahl derer, die durch Operation von Geschwülsten dauernd geheilt, die an Wiederkehr operiert oder bestrahlt wurden und größtenteils früher oder später zugrunde gehen. Gute klinische Statistiken verfolgen die Krebskranken durch ihr ganzes Leben. Uns stoßen die Familien auf, in denen Krebs gehäuft vorkam, und manche kann man mit Hilfe der Hausärzte verfolgen. Kurzum, unsere Erfahrung über Geschwülste ist im allgemeinen größer. Statistiken werden von beiden Seiten gemacht, von beiden so sorgfältig wie möglich. Daß beide Statistiken übereinstimmen, ist unmöglich. Was die Beobachtung der Lebenden durch Ärzte bedeutet, zeigt als Beispiel der von SAMBON erwähnte und gegen Vererbung angeführte Fall von Eltern, die krebsfrei starben, deren 6 Kinder aber alle an Krebs zugrunde gingen, zeigen die ganz überraschenden Ergebnisse von ANSCHÜTZ<sup>1</sup> über die Ergebnisse der palliativen Magenresektion, nach denen er zu dem Schlusse kommt: „Das Problem der Magenkrebsheilung ist kein einfach chirurgisches, es ist zum größten Teil ein biologisches.“

So verschiedene Erfahrungskreise ergeben mit Notwendigkeit verschiedene Beurteilung des Krebsproblems. Der Pathologe sammelt aufs sorgfältigste eigene Erfahrung und Tatsachen aus der Literatur, baut auf ihnen exakt der eine diese, der andere jene Theorie auf, Theorien, die fast nur die positiven Tatsachen berücksichtigen, die Lücken aber unausgefüllt lassen oder sie mit Thesen aus dem reinen Denken ausfüllen. Auch Kliniker verfallen solcher Übung. Die Mehrzahl derer aber verhält sich skeptisch. *Es ist klinisch unbezweifelbar, daß Carcinom, Sarkom und Sonderformen zerstörender Geschwülste zu einer fest bestimmten Gattung gehören*, die grundsätzlich, d. i. in den wesentlichen Zügen der Wirkung auf das Gewebe und in dem Verlauf keine Unterschiede aufweist. In der Theorie sind die Sarkome bisher fast unberücksichtigt gelassen, wenn man die Arbeiten über das Roussarkom ausnimmt. Das Wort „Regenerationsgeschwülste“ bei Sarkomen post trauma beschreibt doch nur eine Tatsache, besagt doch nur etwas über den Boden, auf dem solche Geschwülste entstehen, nichts aber über die Ursache. Letzteres hat übrigens auch FISCHER-WASELS<sup>2</sup> selbst ausdrücklich anerkannt. Hier muß sich die Skepsis des Klinikers in affektiver Betonung der Mängel rühren. Wir sehen tausende und aber tausende von Quetschungen und eiternden Wunden heilen. Warum entwickelt sich auf solchem Boden so außerordentlich selten ein Sarkom? Das Denken geht dann weiter zu der Frage, warum so selten ein Carcinom auf dem Boden des Ulcus cruris, warum verhältnismäßig selten das Lupuscarcinom. Warum sehen wir kaum je ein Carcinom auf einer Verbrennungsnarbe. Ich selbst sah nie eins, ENDERLEN mit seiner außerordentlichen Erfahrung nach mündlicher Mitteilung nur eins. Sei der Kangrikrebs überhaupt beweiskräftig; man habe doch weder Statistik über die Zahl solcher, noch über die Millionen, die den Wärmepf verwenden und keinen Krebs bekommen. Gegen die Reiztheorie und Berücksichtigung allein positiver Tatsachen, Vernachlässigung der Lücken, welche jenen gegenüberstehen, sprechen die *Carcinome* der Speicheldrüsen,

<sup>1</sup> ANSCHÜTZ, W.: Über die palliative Resektion des Magencarcinoms. Dtsch. Z. Chir. 214, H. 1/5.

<sup>2</sup> FISCHER-WASELS: Krebsbildung und Regeneration. Schweiz. med. Wschr. 1928, 473.

der Schilddrüse, der Brustdrüse der alten Jungfer, des Ovariums, des Thymus, die Gliome des Gehirns, die *Sarkome* des gesamten Zentralnervensystems, die der vorgenannten Organe, der Milz, der Muskelfascien, die im Retroperitoneum usf. Die Einwirkung äußerer grober Reize, wie physikalische, chemische, thermische, Strahlung, Nematoden und dergleichen ist hier doch völlig ausgeschlossen. Die Lücken sprechen dafür, daß der wesentliche Faktor, der welcher Krebs erzeugt, ohne dessen Mitwirkung Krebs nicht entstehen kann, nicht erfaßt ist.

*Mutationshypothese:* Von K. H. BAUER<sup>1</sup>, LEONELL STRONG<sup>2</sup> und JAKOBY<sup>3</sup> stammt die Hypothese, daß Krebs sich infolge einer Mutation von Somazellen entwickle, demnach eine rein endogene Theorie, bei welcher äußere Einwirkungen auf den Körper, wie die Autoren annehmen, eine gewisse Rolle spielen können, insofern sie die Entwicklung der Mutation veranlassen. Vom klinischen Standpunkte aus können solche Annahmen nur mit Kopfschütteln betrachtet werden. Denn der Arzt betrachtet das Krebsproblem vor allem von dem Standpunkte aus, daß mit Klärung der Ätiologie doch die Hoffnung erwachsen könne, dereinst solcher Erkrankung in großem Maßstabe vorbeugen zu können. Für mich bedeutet die Mutationshypothese das Ende aller experimentellen Forschung nach den Ursachen der Krebserkrankung. Sie ist offensichtlich aus der derzeitigen Lage der Krebsforschung hervorgewachsen, aus der bewußten oder unbewußten Überzeugung, daß es sich bei der Krebsforschung nicht mehr um eine ärztliche, sondern nur noch um eine rein theoretische Frage handle. Die Mutationshypothese gibt die ärztliche Seite der Frage grundsätzlich auf. Hierzu ist es zu früh und wird immer zu früh bleiben, solange es Ärzte gibt.

Die Mutationshypothese ist unbeweisbar. Denn wie will man beweisen, daß jegliche Krebsgeschwulst aus einer mutierten Zelle hervorgehe. Experimentell ist dies nicht möglich und andere Beweise als experimentelle kennt die Naturwissenschaft nicht. Hiervon abgesehen ist die Mutationshypothese gefährlich und aufs schärfste zu bekämpfen, weil sie den Willen des Arztes, die Ursachen der Erkrankung zu suchen, lahm legt, weil ihre Ausbreitung und theoretische Wertung jeder Forschung, welche auf die ärztliche Seite des Krebsproblems gerichtet ist, entgegensteht.

STRONG zieht seine Schlüsse aus jahrelangen Transplantationsversuchen mit zwei bestimmten Mäusestämmen und kommt zu dem Ergebnis, daß die Immunität gegen Transplantation in seinen Versuchen immer den MENDELSchen Gesetzen der Vererbung gefolgt sei. Er behauptet, daß das Tumorgewebe von einer Somazelle ausginge, die durch einen Prozeß analog genetischer Mutation entstanden sei. (The tumor tissue has deviated from the definite somatic cell that gave rise to it by a process analogous to genetic mutation.) Da die Probleme der Transplantation und der Entstehung von Spontantumoren nach jeder Richtung grundsätzlich verschieden sind, so sind die Schlüsse von STRONG in Hinsicht auf Ätiologie der Krebserkrankung durchaus zu bestreiten.

K. H. BAUER geht von den Mutationen der Körperzellen bei Pflanzen aus. Zunächst ist zu sagen, daß diese Analogie sehr weit hergeholt und unzulässig ist. Pflanze und höhere Tiere unterscheiden sich grundsätzlich und grundlegend hinsichtlich Mutation schon deswegen, weil die Pflanze unter der Epidermis eine Restschicht embryonalen Gewebes liegen hat, das Meristem, aus dem zu jeder Zeit des Lebens an beliebigem Punkt eine Knospe, ein Zweig entstehen kann. Aus kleinen und kleinsten Stücken von Ästchen und Knollen kann bei entsprechender Behandlung eine ganz neue Pflanze hervordringen. Die immanenten Fähigkeiten der Pflanze sind, wenn ich es symbolisch so ausdrücken darf, unendlich viel größer als die höheren Tiere.

Außerdem ist darauf hinzuweisen, daß bei Mutationen an Pflanzen immer nur Gebilde nach physiologischer Richtung hin entstehen, ganze Pflanzen oder Triebe, die unter den normalen Regulationen und Korrelationen des Gesamtorganismus stehen, die sich zwar kümmerlich oder verkümmert entwickeln, auch früh absterben können, aber der Gattung des Krebses nicht zugerechnet

<sup>1</sup> BAUER, K. H.: Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Berlin: Julius Springer 1928.

<sup>2</sup> STRONG, LEONELL: Experimental evidence for the theory that the tumor cell has deviated from a definite somatic cell by a process analogous to genetic mutation. J. Canc. Res. 13, 2, 103.

<sup>3</sup> JAKOBY, WALTHER: Das geometrische Prinzip der Moebiusringe im Chromosomenmechanismus und seine Bedeutung für Vererbung und Geschwulstentstehung. Arch. Entw.mechan. 120 (Geschwulstentstehung 166—182.)



werden können, daß hingegen die Gebilde, welche als Pflanzenkrebs bezeichnet werden, mit Sicherheit der Einwirkung des *Bacillus tumefaciens* SMITH ihre Entstehung verdanken.

BAUER zieht weiter zum Beweis heran, daß MULLER durch Bestrahlung von Sperma der *Drosophila* über 100 Mutationen erzielte, die durch Generationen verfolgt wurden. Die Mehrzahl der Mutationen waren Letalfaktoren, d. h. Genänderungen, die mit dem Leben der Zelle oder der Organismen nicht vereinbar waren. Hier also handelt es sich nicht um Somazellen, sondern Geschlechtszellen. Wenn MORGAN (BAUER, S. 20) bei *Drosophila* eine Mutationsrasse erhalten hatte, deren männliche Larven alle einen Tumor entwickelten, der sie zum Untergange brachte, so ist — bei BAUER wenigstens — nicht der Beweis geliefert, daß es sich um eine zerstörende Geschwulst gehandelt hat, noch ist möglich zu behaupten, daß keine Infektion stattgefunden habe, Infektion, die besonders empfänglichen Stamm betraf.

Die Mutationshypothese ist bei höheren Tieren und dem Menschen experimentell unbeweisbar. Nach Bestrahlung von Frauen ist hier und da beobachtet, daß sie ein mißstaltetes oder verblödetes Kind zur Welt brachten. Von Geschwülsten hat man bei solchen nichts gehört.

Besonders bedenklich vom Standpunkt der Theorie wie der Pathologie ist die Annahme der Entstehung von Geschwülsten *aus einer einzigen mutierten Zelle*, die BAUER als *Urblastomzelle* bezeichnet (S. 29). Dies ist unbeweisbar und wird es bleiben. Im übrigen widerspricht solche Behauptung ungezählten Erfahrungen über die Morphogenese der Carcinome. Schon HAUSERS Monographie über das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms<sup>1</sup> zeigt in dem Kapitel über die allgemeine Histogenese des Cylinderepithelcarcinoms sehr deutlich, daß die Geschwulstbildung von „in Entartung begriffenen Drüsen“ ausgeht. Das war 1890, also in jenen Zeiten, in welchen die Morphogenese der Carcinome erst klargestellt werden mußte. Die Arbeit ist grundlegend geblieben. Der wesentliche Punkt ist hier der, daß die Geschwulst nicht von einer einzelnen Zelle ausgeht, sondern von gleichzeitiger „Entartung“ vieler Zellen. An der Brustdrüse wies WALDEYER in seinen klassischen Untersuchungen über den Krebs<sup>2</sup> darauf hin, daß jeder primäre Krebs nur die neoplastische epitheliale Degeneration eines Organes darstellt. Nach eigenen Untersuchungen bin *ich* „zu der festen Überzeugung gelangt, daß jede an Krebs erkrankte Mamma in toto verändert ist. Man trifft in solcher Brust, mag der Krebsknoten auch klein sein, nur hier und da noch eine ganz normal erscheinende Stelle. Allenthalben, auch weit entfernt von dem Hauptherde der Erkrankung, findet man Acini, in denen das Epithel gewuchert, das Lumen der Drüsenbläschen vielfach verschwunden ist, die Acini selbst vergrößert, in dem periacinösen Bindegewebe eine ganz auffallende Kernvermehrung, die Acini nicht mehr wie in der Norm durch die Tunica propria gegen das umgebende Bindegewebe scharf abgegrenzt, sondern vielfach die Tunica (Membrana basilaris würde man heute sagen, HEIDENHAIN) vom Epithel durchbrochen oder selbst ganz verschwunden, in späteren Stadien eine gegenseitige Durchwucherung und Untereinandermischung der Bindegewebs- und Epithelzellen, so daß, namentlich mit schwächeren Vergrößerungen, von dem früher klar gezeichneten Bau der Drüsenläppchen nichts mehr zu erkennen ist, während es bei Betrachtung mit stärkeren Systemen hier und da noch gelingt, die ursprüngliche Struktur zu erkennen“<sup>3</sup>. Schon WALDEYER<sup>4</sup> hat diese Frühformen der krebsigen Erkrankung genau beschrieben; er bezeichnet die geschilderte periacinöse Wucherung als „die konstante Begleiterin einer Wucherung der Epithelzellen selbst“. All diese Erfahrungen sind jetzt Allgemeingut. Ich habe sie im Laufe langer Jahre immer wieder bestätigt gefunden und dies an sehr vielen Formen von Carcinomen. *Auch am Rande des Brustkrebses der Maus findet man, falls nicht die ganze Mamma in Krebs übergegangen ist, die gleiche Morphogenese.* Nachuntersuchungen dieser Beobachtungen sind mir nicht bekannt. Es wäre zur Klärung und Verständigung in diesen Fragen recht dringlich, daß Pathologen und Krebsforscher am Mikroskop diese Tatsachen nachprüften. Der spontane Brustkrebs der Maus, namentlich kleine Geschwülste, ist hierzu sehr geeignet

<sup>1</sup> HAUSER: Jena: G. Fischer 1890.

<sup>2</sup> WALDEYER: v. VOLKMANN'S klin. Vorträge, Reihe I, Nr 33, 193.

<sup>3</sup> HEIDENHAIN: Über die Ursachen der lokalen Krebsrezidive nach Amputatio mammae. v. Langenbecks Arch. **39**, 1, 38.

<sup>4</sup> WALDEYER: Die Entwicklung der Carcinome. Virchows Arch. **41**, 478.

transplantiertes Mäusekrebs natürlich nicht. Am menschlichen Brustkrebs findet man diese Formen des Beginns der krebsigen Wucherung an der Peripherie und sehr schön oft im umgebenden Fettgewebe. Die Mamma sendet ja weit ins Fett hinein Ausläufer. Zur Klarheit kommt man allerdings nur, wenn man von jeder Mamma, die vom Operationstisch kommt, 15–20 verschiedene Stückchen entnimmt. Mäusekrebs gibt bequemeres Material, große Geschwülste aber meist nicht.

K. H. BAUER nimmt an, daß Reizwirkungen die Mutation *auslösen* könnten, JAKOBJ, daß solche die Mutation *bedingen* könnte, wie aus mündlicher Besprechung nach einem Briefwechsel zwischen uns hervorgeht. Die Arbeit von JAKOBJ beruht auf langjährigen äußerst mühsamen mikroskopischen Studien über heterotypische Mitosen, die eine besondere, auch in ihren Formen geometrisch klar darstellbare heterotypische Mitose ergeben haben. Aus der Arbeit, die nicht nur der Zellforscher sondern jeglicher Histologe mit höchstem Interesse lesen wird, ist zu entnehmen, daß solche Mitosen der Geschlechtszellen die Grundlage dazu geben können, daß eine völlig neue körperliche Einheit (individuelle Konstitution) ins Leben gerufen wird. Es handelt sich da also um die Möglichkeit unübersehbarer Änderungen der Erbfaktoren. Verfasser geht am Schluß in einem größeren Kapitel auf Grund der zahlreichen Beobachtungen über abnorme Kernteilung bei Geschwülsten an Hand der Literatur und eigener Beobachtungen dazu über, die Entstehung der Geschwülste aus mutierten Somazellen zu vermuten. Denn er hat die genannte, ganz besondere Mitosenform in Krebsgeschwülsten gefunden und viele ältere Beobachtungen deuten darauf hin, daß sie in diesen häufig sei. Meines Erachtens ist die Grundlage für solche Auffassung derzeit noch durchaus ungenügend. Denn es müßten, wenn jede der verschiedenartigen Krebsgeschwülste von einer mutierten Zelle abstammte, doch *alle* Zellen in solcher Geschwulst, soweit sie sich im Mitosestadium befinden, diese besondere Mitoseform aufweisen, verklumpte Mitosen kranker Zellen natürlich ausgeschlossen. Denn wenn die Mutterzelle diese Form aufweist, so müssen auch die Tochterzellen sie zeigen. Solcher Nachweis ist aber nicht geliefert. Es dürfte nicht Jahre, sondern Jahrzehnte dauern, ehe solcher Nachweis geliefert ist. Dann erst wäre die Frage zu stellen, welcher Reiz solche Änderungen verursache und ob nicht auch ein intracellulärer Fremdorganismus jene Verklebungen der Chromosomenringe bedingen könne, welche JAKOBJ zur Grundlage seiner Theorie macht.

*Geschwulstkeimanlage durch Absprengung in der embryonalen Entwicklungszeit* nach COHNHEIM und Nachfolgern. Daß in der Entwicklungszeit verlagerte, abgesprengte Zellkomplexe in der Folge zu Geschwülsten heranwachsen können, ist Tatsache. Teratome, Fibroadenome der Brustdrüse, vielleicht auch die einfachen Kystome des Ovariums, Myome des Uterus und andere mehr weisen hierauf hin. Auf Einzelheiten kann ich mich, da dieser Tatsachenkreis mir fern liegt, nicht einlassen. Das Wachstum dieser Zellkomplexe und die Entwicklung zu großen Geschwülsten könnte in Analogie zu den Vorgängen, die bei dem Problem des Wachstums der Krebsgeschwülste besprochen worden sind, durch die Absprengung, Abkapselung und Abschaltung aus den Korrelationen und Regulationen des Körpers bedingt sein. Auch daß dies Wachstum nicht in physiologischen Bahnen verläuft, sondern häufig gänzlich ungeordnet, auch mit Bildung absonderlicher Zellformen, widerspricht solcher Annahme nicht. Nimmt man aber abgesprengte Zellkomplexe an, die von Beginn an durch ihre Eigenheit dazu bestimmt sind, sich zur Krebsgeschwulst zu entwickeln, so wird hierdurch das Rätsel nur weiter nach rückwärts verlegt, ohne daß wir hierdurch etwas gewinnen. Die Frage, wie es kommen kann, daß ursprünglich und durch lange Zeit *sicher* gutartige Geschwülste im Laufe von Jahren sich zu bösartigen entwickeln können, ist vielleicht später einmal der experimentellen Untersuchung zugänglich. Zur Zeit ist dies eine sekundäre Frage. Auf die vollkommene Scheidung gutartiger Geschwülste von bösartig zerstörenden ist zunächst der größte Wert zu legen. Anders kommen wir in der Erforschung des Krebsproblems nicht voran.

*Wachstumsstoffe, Fermente, Katalysatoren, Autokatalysatoren, Nekrohormone*: CARREL erzeugte bei Hühnern durch Injektion von Embryonalbrei gemischt mit dünnsten Arsenlösungen wie auch Indol bei einigen Hühnern Geschwülste. Im ganzen waren es 5 von 10 Hühnern. Solche Zahl ist ungenügend zur Aufstellung so weitreichender Hypothesen. Schon im ersten Band habe ich (I, 137) die Bemerkung gemacht, wie CARREL denn die Infektion mit einem unsichtbaren Virus ausschließen wolle, habe mich auch ausführlich darüber ausgesprochen, wie unwahrscheinlich es sei, daß Fermente „infektiös“

wirken könnten<sup>1</sup>, daß unsere Ergebnisse solcher Hypothese widersprüchen. Inzwischen haben COLLIER und HARTNACK<sup>2</sup> Nachuntersuchungen an 100 Mäusen mitgeteilt, die mit Embryonalbrei und arseniger Säure oder Sudan III oder Teer behandelt worden waren, dazu 60 Tiere, die zur Kontrolle nur mit Embryonalbrei gespritzt waren. Es kam bei der Mehrzahl der Tiere zur Bildung höchstens erbsen- bis kleinbohngroßer Tumoren an der Impfstelle, die nach durchschnittlich 20,1 Tagen wieder verschwanden. Die mit Embryonalbrei ohne Zusatz behandelten Tiere verhielten sich ebenso. Weiterimpfungen verliefen in 52,2% negativ, während die auftretenden Tumoren nach durchschnittlich 10,3 Tagen wieder verschwanden. Die Tumoren bestanden aus Embryonalzellen und Granulationsgewebe ohne jede Tendenz zur malignen Entartung. FRITZ KAUFMANN<sup>3</sup> hat die Versuche von CARREL an 30 Hühnern und 2 Kontrollen erfolglos nachgemacht.

FISCHER-WASELS<sup>4</sup> hat 40 weiblichen, chronisch mit Arsen vergifteten Mäusen in die Mamma Scharlachrotgranugenol injiziert und zwar abwechselnd in die einzelnen Milchdrüsen. Bei 5 Tieren entwickelte sich Brustkrebs. CARREL erzielte mit Arsen bei 5 Tieren 4mal Geschwülste und dennoch konnten Nachuntersuchungen seine Ergebnisse nicht bestätigen. Schon hieraus ist zu ersehen, daß Versuche in so geringer Zahl wie die von FISCHER-WASELS einen Beweis dafür, daß chronische Arsenvergiftung in Verbindung mit groben Reizen Krebs erzeuge, nicht erbringen können. Wie bei CARREL mag es sich bei FISCHER-WASELS um nicht übersehbare Zufälligkeiten, Infektion mit dem gesuchten X schon vor Beginn der Versuche z. B., gehandelt haben. Fehlerrechnung bestätigt diese aus der Erfahrung hergeleitete Auffassung. Der 3fache mittlere Fehler beträgt in FISCHER-WASELS Versuchen 17,6%, in krebskranken Versuchstieren gerechnet 13,1, überschreitet also bei weitem den von dem Autor erzielten Prozentsatz an erkrankten Tieren (12,5%) sowie die Zahl der erkrankten Tiere (5).

HENSCHEN (Basel)<sup>5</sup> berichtete auf dem Chirurgenkongreß 1928, er habe durch Versuche festgestellt, daß Autolysate irgendwelcher Gewebe des Körpers eine gewebsspezifische fördernde Wirkung auf das Wachstum solcher Gewebe habe, von denen das Autolysat stamme, und zwar gute Wirkung nur dann, wenn sie in *kleiner* Dose an der Stelle eingespritzt werden, an welcher die Wirkung eintreten soll. Alle diese Autolysate müssen darum, sagte er, stimulatorische Wuchs- und Reizstoffe enthalten, welche imstande sind, durch chemisch-dynamische Auswirkungen mitotische oder amitotische Zellteilungen auszulösen. Die Ergebnisse solcher Versuche hat er uns durch Projektion vorgeführt. Daß Gewebswucherungen eintreten, erschien uns zweifellos. Wenn er am Schlusse seines Vortrages und in der Abhandlung bemerkte, daß, wenn man epitheliale oder bindegewebige Autolysate in fortgesetzter Reihe injiziere, als Schlußglied der Wirkungskette schließlich das Carcinom oder Sarkom erscheinen müsse, so ist dies lebhaft zu bestreiten, bis er solchen Nachweis in großen Versuchsreihen zu führen imstande ist. Die Versuche von HENSCHEN beweisen nur eine Anregung des Wachstums, die in physiologischer Richtung verläuft. Wie soll Wachstum in physiologischer Richtung in die pathologische Richtung umschlagen, wenn nicht ein weiterer Faktor zur Wirkung kommt, der diesen Umschlag bedingt! Dagegen, daß vermehrtes oder beschleunigtes Zellwachstum eine Bildung neuer Zellrassen oder eine „Entgleisung“ des Zellwachstums bedinge, spricht doch alle Erfahrung über Regeneration und ferner der zu wenig beachtete Punkt, daß diese Formeln doch nur beschreiben, was wir an Präparaten von Geschwülsten tatsächlich sehen — veränderte Formen und Strukturen, die weit von den physiologischen abweichen.

Über *Fermente, Katalysatoren, Autokatalysatoren*, welche im Anschluß an CARRELS Gedanken in den letzten 2 Jahren als angebliche Ursache der Geschwulstbildung allenthalben in der Literatur aufgetaucht sind, wissen NERNST<sup>6</sup> und CARL OPPENHEIMER<sup>7</sup>, wie wohl die gesamte Chemie nichts anderes zu berichten, als daß Fermente Katalysatoren sind, d. i. Stoffe anorganischer oder organischer Art oder Abkunft, welche chemische Vorgänge, die unbeeinflußt unmerklich langsam ablaufen, sehr

<sup>1</sup> Die Textstelle von CARREL ist (I, 138) im Original wiedergegeben.

<sup>2</sup> COLLIER u. HARTNACK: Zur Frage der Tumorerzeugung durch arsenbehandelten Embryonalbrei. Z. Krebsforschg **30**, 131.

<sup>3</sup> KAUFMANN, FRITZ: Über erfolglose Versuche einer Geschwulsterzeugung am Huhn. Z. Krebsforschg **30**, 136.

<sup>4</sup> FISCHER-WASELS: Über experimentelle Erzeugung von Mammatumoren. Münch. med. Wschr. **1928**, 73.

<sup>5</sup> HENSCHEN (Basel): Langenbecks Arch. **162** (Kongreßband 1, 85).

<sup>6</sup> NERNST: Theoretische Chemie, 11.—15. Aufl. 1926, S. 663, 664.

<sup>7</sup> OPPENHEIMER-KUHN: Lehrbuch der Enzyme. Leipzig 1927.

stark beschleunigen, ohne daß sie selbst in die Bindung eingehen. Es ist bekannt, daß solche Vorgänge den Abbau wie den Aufbau chemischer Verbindungen herbeiführen können, sowie daß neben dem Aufbau in geringem Maß stets Abbau und neben Abbau ebenso stets Aufbau in geringem Maß stattfindet. Autokatalysatoren sind Stoffe, welche bei Ablauf eines chemischen Prozesses in kleinsten Mengen entstehen und katalytisch auf den weiteren Fortgang des Prozesses wirken. Diese allbekannten Prozesse laufen in jeder Zelle ab. Die Zellen der verschiedensten Organe geben Fermente nach außen ab. Über Aufnahme von Fermenten (Katalysatoren) in die Zelle liegen, soweit meine Kenntnis reicht, keine Tatsachen vor. Selbstverständlich wird man entgegen, „aber *Hormone* doch“! *Hormone* greifen nach unserer Kenntnis nur am Körper im ganzen an (Stoffwechsel, Wachstum z. B.), an einer Reihe von Körpersystemen (Adrenalin z. B.), greifen ein in die Funktionen von Organen (Uterus, Milchdrüse usw.). Daß sie an einem ganz beliebigen, umschriebenen Punkt des Körpers angreifen und dort Wirkungen erzeugen könnten, Punkten, die so verstreut liegen, wie die zahllosen Punkte, an welchen Krebsgeschwülste auftauchen können, ist unbekannt. Erwiderung wird sein: aber „*hormonartige Körper*“.

Hormon ist ein nach Tatsachen der Erfahrung fest definierter Begriff. Hormonartige Körper wären hypothetische Körper, denen man zuschreibt, daß sie abweichend von den Hormonen die Eigenschaft besäßen, an beliebigen, in der Mehrzahl der Fälle aber nur an einer einzigen irgendwo im Körper gelegenen Stelle von den ortsständigen Zellen aufgenommen zu werden oder in sie einzudringen und deren gesamte physikochemische Beschaffenheit katalytisch oder sonstwie derart zu verändern, daß sie zu Krebszellen werden. Damit ständen wir wieder dem rätselhaften X gegenüber. Es ist immer wieder darauf hinzuweisen, daß die bösartige zerstörende Geschwulst vollkommen aus dem Rahmen aller anderen uns aus der pathologischen Physiologie bekannten Tatsachen herausfällt, derart, daß alles, was uns sonst aus pathologischer Physiologie bekannt ist, mit den Vorgängen und Zuständen, die wir bei Krebsgeschwülsten finden, weder verglichen noch in irgendwelchen Zusammenhang gebracht werden kann. Mit Philosophie, d. i. rein gedanklichen Bildungen und Begriffen, die aus der normalen Physiologie stammen, kommen wir den Tatsachen und den Fragen, die uns das Krebsproblem aufgibt, nicht näher.

In diesem Zusammenhang ist noch die *Nekrohormonhypothese* von CASPARI<sup>1</sup> besonders zu nennen. CASPARI weist darauf hin, daß Zerfallsprodukte von Körperzellen, also Eiweißabbauprodukte, in geringen Mengen Zellvermehrung, also Zellwucherung in der Umgebung erzeugen. Zellwucherung aber sei noch kein Krebs. Das wirksame Moment, das zu der Nekrohormonwirkung hinzukommen müsse, um Krebsgenese zu bewirken, sei die durch schlechte Gefäßversorgung bedingte *mangelhafte Sauerstoffzufuhr*<sup>2</sup>. Hiermit lehnt er sich an die Hypothese von WARBURG. Diese ist aber unhaltbar. Denn erstens kann man nicht von einer Folge, dem gegen die Norm anderen Verhalten der Krebszelle bei Sauerstoffmangel, auf die Ursache schließen. Die Ursache vielmehr ist X und die Folge die veränderte Konstitution der Krebszelle. Der Ursachen könnten sogar viele sein. Wer will das Gegenteil beweisen. Zudem ist nicht die Glykolyse, sondern die Proteolyse normaler Gewebe das wesentliche Zeichen abnormer Konstitution der Krebszelle. Zum zweiten, und dies ist das Wesentliche, kann man an knappe Blut- und damit Sauerstoffzufuhr höchstens bei Narben und schwierigen Produkten entzündlicher Vorgänge denken. Es ist aber allgemein bekannte Tatsache, daß Krebs an beliebigen Punkten des Körpers auftritt, die vorher ganz normal und normal mit Blut versorgt waren, an vielen Punkten sogar mit Gefäßen reichlich versorgt sind (Schilddrüse, Speicheldrüsen, Lunge, Magendarmkanal, Leber, Milz usw.). Daß in solchen Fällen jedesmal zuerst ein nur mikroskopisch nachweisbarer Prozeß bestanden habe, der zu mangelhafter Blutversorgung führte, ist mehr wie unwahrscheinlich, kann auch nicht nachgewiesen werden. Es ist bei dieser Frage nicht zu übersehen, daß Nekrosen, die im Stroma von Krebsgeschwülsten gefunden werden, nicht primär sind, sondern Folge der Wirkung der Geschwulst auf das Gewebe.

Ich bedauere, daß ich in diesem letzten Abschnitt nicht habe von Tatsachen sprechen können. Neue Tatsachen lagen nicht vor. Um so notwendiger war es, auf allgemeine theoretische Fragen einzugehen.

<sup>1</sup> CASPARI: Das Problem der Entstehung des Krebses. Arch. klin. Chir. 146, 711.

<sup>2</sup> S. 731f. Kursiv von CASPARI.

## IX. Die Ergebnisse.

1. Die Entstehung von Sarkomen und Carcinomen an der Impfstelle und im unmittelbaren Ausbreitungsbezirk der Impfflüssigkeit bei 16,6% aller mit Carcinom und Sarkom geimpften Tiere beweist, daß die Impfung Ursache der Erkrankung ist, mithin, daß das krebserzeugende Agens in den Geschwulstzellen enthalten ist und durch Zerfall dieser befreit wird.

Die Durchschnittsergebnisse der Impfungen ergeben nicht so klare Übersicht über Impfung und deren Folgen, wie die Betrachtung der Erfolgszahlen im einzelnen Versuch im Verhältnis zu den geimpften Tieren. Diese Zahlen wechseln von Null bis zu verhältnismäßig sehr großen Bruchteilen.

Statistisch ist die Übertragbarkeit der Erkrankung einwandfrei nach den schärfsten Ansprüchen gesichert durch Größe und einwandfreie Anordnung des Materials, wie dadurch, daß die Erfolge (Differenz der Ergebnisse von Versuchen und Kontrollen) um mehr als das Zweieinhalbfache die Differenz des 4fachen mittleren Fehlers von Versuchen und Kontrollen übertreffen, wobei der 4fache mittlere Fehler an sich schon fast absolute Sicherheit gewährt.

2. Die gewaltsame Einpressung großer Mengen von Impfstoff in die Gewebe des Tieres bewirkte Verschleppung des Agens auf dem Blut- und Lymphwege. Die Befunde weisen beide Verschleppungsarten deutlich nach.

3. Geschwülste entwickeln sich im allgemeinen nur an 1–2 Körperstellen, woraus hervorgeht, daß der größte Teil des Impfstoffes im Körper vernichtet wird. An gutartigen Geschwülsten bei geimpften Tieren haben wir nur 4 Adenome der Prostata gesehen.

4. Bei der Festsetzung des Agens handelt es sich um embolische Festsetzung im eigentlichen Sinne des Wortes. Auch beim Lymphstrom kann man von embolischer Festsetzung im Sinne des Liegenbleibens an beliebiger Stelle sprechen.

5. Die Festsetzung in eng umschriebenem Bereich spricht für einen geformten Körper.

6. Bei Festsetzung im Bindegewebe entsteht ein Sarkom, bei solcher im Epithel ein Carcinom. Mischgeschwülste sind durchaus nicht selten.

7. Der Umstand, daß die Krebsgeschwülste nach Impfung überwiegend nur an einer, und zwar einer beliebigen, im voraus nicht vermutbaren Stelle des Körpers auftreten, ist mit der Annahme eines chemischen, löslichen Agens — „Wuchsstoff“, Ferment, Katalysator, X-Stoff — nicht zu vereinen. Gelöste Stoffe, auch Hormone, welche in die Blutbahn gelangen, greifen am Körper im ganzen an, oder an bestimmten funktionellen Systemen, wie an Organen. Daß solche an *beliebiger, kleiner, umschriebener* Stelle angreifen können, ist durch Erfahrung nie nachgewiesen.

8. Die Immunitätserscheinungen, nachgewiesen durch SLYE wie durch unsere Versuche, welche beide besagen, daß etwa 90% aller weißen Mäuse unter normalen Verhältnissen vollkommenen natürlichen oder angeborenen Widerstand gegen Krebserkrankung zeigen, sprechen für ein lebendes Virus.

Die ungeschädigte Haut scheint bei der Maus immun gegen den Erreger zu sein. Wir konnten bei intracutaner Impfung keinen Krebs an der Impfstelle erzielen.

9. Beim Menschen stehen wahrscheinlich Widerstand gegen und Empfänglichkeit für den Erreger im Vordergrund. Hierauf weisen hin der Größenordnung nach die Übereinstimmung der Sterblichkeit an Krebs beim Menschen und an Impfkrebs bei der Maus, ferner die bedeutsamen Erfahrungen von WARTHIN.

Die Versuchsergebnisse vieler Forscher zeigen: *Allgemeinschädigungen des Körpers*, z. B. chronische Arsenvergiftung oder Teerung, *setzen den allgemeinen Widerstand* des Körpers gegen den

Erreger herab, örtliche Schädigungen durch Anilin, chronische Entzündungen mancherlei Art usf. den örtlichen Widerstand, ergeben somit den Boden, auf welchem der Erreger sich ansiedeln und zur Wirkung gelangen kann.

Die sogenannte „Fernwirkung der Teerung“ in Hinsicht auf Entstehung von Geschwülsten sowie die Versuche von CARL KREBS zeigen deutlich, daß der natürliche Widerstand gegen den Erreger durch Allgemeenschädigungen grober Art gebrochen werden kann.

Beim Menschen siedelt sich der Erreger sehr häufig in geschädigten Geweben an (Reiztheorie; vgl. I, 133f.).

10. Die Annahme eines lebenden Virus, intracellulären Parasiten, der nicht nur in, sondern auch von der Zelle lebt, würde einfachst die Stoffwechselstörungen und Stoffwechselveränderungen in der Krebszelle, als da sind Säurebildung, Bildung proteolytischer Fermente usf., erklären können.

11. Geht man von der Annahme eines intracellulären Parasiten aus, dessen Anwesenheit obige Stoffwechselveränderungen erklären soll, so ist damit eine Theorie von einheitlichem Gesichtspunkt aus gegeben, welche imstande ist, ohne Hilfhypothesen alle Erfahrungen unserer Untersuchung, wie die der Klinik und Pathologie zu deuten. Es ergibt sich auffällige Übereinstimmung mit mancherlei Erfahrungen der Klinik der bekannten Infektionskrankheiten.

12. A. FISCHER, CENTANI und HAAGEN haben das proteolytische Vermögen der Krebszellen in vitro an Zellkulturen nachgewiesen. Wir haben es photographisch sichtbar dargestellt. Offenbar handelt es sich um proteolytische Fermente, welche die Krebszelle nach außen abgibt, um Sekrete, wie ich es früher ausgedrückt habe. Die zerstörende Wirkung des Krebs, bedingt durch jene Fermente, löst das Krebsgewebe aus den Korrelationen und Regulationen, die überall im Körper bestehen, löst es aus den Beziehungen auf das Ganze, entfesselt hierdurch den immanenten Wachstumstrieb der Zellen. Analoges sehen wir bei der Zell- und Gewebezüchtung in vitro, das gleiche, und zwar hier in doppeltem Sinn, bei den Erfahrungen über Geschwulsttransplantation auf Tiere gleicher Art, ähnlich auch bei Gewebersatz durch Transplantation am erwachsenen Menschen, z. B. bei Knochendefekten.

13. Die oft beschriebene und theoretisch betonte „Entdifferenzierung der Krebszelle“ epithelialer wie mesenchymaler Abstammung ist zum Teil wohl unmittelbare Folge der Lösung aus den Korrelationen mit dem übrigen Körper. Auch diese ist in Zellkulturen in vitro vielfach festgestellt und besprochen worden. Zu verweisen ist hier auf das Wachstum kleinzelliger Rundzellensarkome der Maus in Fadenform („Perlschnüre“). Diese Wachstumsform ist ein genaues Analogon zu den Versuchen des Botanikers MIEHE. Zum zweiten ist wahrscheinlich, daß auch die Schädigung der Zelle durch den Parasiten ungewöhnliche, in Form und Verhalten abweichende Zellen entstehen läßt. Ich verweise auf die sog. „fehlende Ausreifung“ und die Kurzlebigkeit vieler Krebszellen. Vermutlich wirken beide Faktoren, der Fortfall der Regulationen und die Schädigung, stets zusammen, jeglicher nach seiner Weise und in verschiedenem Maße.

14. Die teils gleichlange, teils sehr verschieden lange Lebenszeit der Tiere nach der Impfung zeigt, daß der Widerstand der Tiere gegen die Infektion individuell verschieden ist.

15. Die sehr häufig bis auf den Tag oder fast auf den Tag gleichlange Lebenszeit nach der Impfung bei Tieren vom gleichen Impftage wie bei Tieren, deren Impfung Monate und Jahre auseinander lag, zeigt, daß die Krebsimpfung bei der Maus eine typisch ablaufende Erkrankung erzeugt, welche in gesetzmäßiger Zeit zum Tode führt.

16. Die Annahme ruhender Infektion bei Tieren mit hohem Widerstand würde nicht nur die verschieden lange Dauer bis zur Entwicklung der Geschwulst und zum tödlichen Ablauf erklären, sondern auch das Rätsel der Spätrezidive bei Carcinomen lösen können.

18. Geschlossener Krebs ist unter keinen Umständen ansteckend, denn der Erreger liegt in den Zellen fest. Daß Zerfallsprodukte Ansteckung vermitteln können, ist wohl fraglos. Der Einwurf, daß Pathologen und Chirurgen doch recht selten an Krebs erkranken, Ansteckung nicht nachgewiesen sei, ist dadurch einfach zu entkräften, daß hierüber keine verlässige Statistik vorhanden ist, noch zu beschaffen. Daß Pathologen und Chirurgen an Krebs gestorben sind, ist bekannt; unter den

letzten war FIBIGER. Die Fragestellung ist demnach dahin zu wenden, woher kam der Erreger, wie und auf welchem Wege wurde er verschleppt.

19. Daß sich beim Krebs des Menschen die Eingangspforte des Erregers oft nicht nachweisen läßt, ist auch Eigenheit einer großen Zahl von anderen Infektionskrankheiten. Ebenso ist es Eigenheit vieler Infektionskrankheiten, daß der Erreger nicht an der Eingangspforte, sondern an anderen Stellen zur Wirkung gelangt.

20. Man wolle nicht übersehen, daß Theorie eine auf Grund von experimentellen Erfahrungen verallgemeinerte Hypothese ist, die zu Versuchen der Bestätigung oder Widerlegung veranlassen soll.

21. Nachuntersuchungen werden darum mit sehr großen Schwierigkeiten zu kämpfen haben, weil Empfänglichkeit und Widerstand bei dem vom Händler gelieferten Mäusematerial bei uns in Deutschland, ebenso in Dänemark, sehr verschieden zu sein scheinen und der Widerstand überwiegt. Auf solche allgemeinen biologischen Verhältnisse weist mit großer Sicherheit hin, daß wir in einigen Versuchen mit 50 Mäusen keinen Erfolg gehabt haben, aber auch oft sehr gute Ergebnisse mit wenigen Tieren.

22. Das Grundproblem bei anderen Forschern und bei uns ist letzten Endes dasselbe, ist die Frage, wodurch denn Krebs entstehe. Bei den Mäusen von SLYE z. B. liegt der Erreger in der Umwelt genau wie beim Menschen, ohne daß wir seine Gegenwart erkennen oder ihn fassen könnten. Von uns ist der Versuch gemacht, an einer Stelle der Umwelt den Sitz des Erregers zu bestimmen, den Sitz in der Krebszelle selbst.

## Sachverzeichnis zu Band I und II.

- Abbau von Gewebseiweiß I, 115.  
 — des normalen Gewebes II, 123 f.  
 Abkürzungen und Bezeichnungen I, 13.  
 Abwandlung, biologische, der Zellen I, 1, 5; II, 30.  
 Adenocarcinom I, 35.  
 Adenoma destruens I, 76.  
 Adenocarcinoma mammae I, 75, 76.  
 Adenom der Lunge II, 82.  
 Adenom der Prostata II, 188.  
 Agens, geschwulsterzeugendes I, 107 f., 147; II, 163—204.  
 — — Ausbreitung im Körper I, 107, 119, 141; II, 164 f.  
 — — Haltbarkeit I, 110; II, 186, 191.  
 — — Lebensbedingungen I, 118; II, 167, 185.  
 Alter der Versuchstiere II, 177.  
 Alveoläre Geschwulst I, 67.  
 Angeborene Geschwülste I, 129.  
 Anilinkrebs I, 133.  
 Archusia II, 134.  
 Ausbreitung des Agens s. u. Agens.  
 — der Carcinome I, 5.  
 — der Sarkome I, 6.  
 Autokatalysatoren II, 199.  
 Autole I, 10.  
 Autolysate von Tumorgewebe I, 10.  
 Bacillus tumefaciens I, 11, 118; II, 189.  
 Bakteriophage I, 138.  
 Bauverschiedenheiten derselben Geschwulst II, 10.  
 Bezeichnungen und Abkürzungen I, 13.  
 Bindegewebsreizung I, 114.  
 Biologische Abwandlung der Geschwulstzellen I, 1, 5; II, 30, 122 f.  
 Blasenmole I, 130.  
 Blutlakunen I, 35.  
 Bluträume, kavernöse I, 25, 35.  
 Bösartigkeitsproblem I, 26; II, 122.  
 Branchiogene Carcinome I, 1.  
 Carcinom der Brustdrüse s. u. Carcinoma mammae.  
 — des Coecum II, 38.  
 — des Dickdarms II, 92.  
 — im Fettgewebe I, 39, Abb. 28.  
 — der Lunge I, 31, 79—82; II, 32.  
 — papilläres II, 82.  
 — des Pankreas I, 91; II, 14, 102.  
 — und Sarkom, Beziehungen I, 6.  
 — — Entstehungsbedingungen I, 141.  
 Carcinom der Schilddrüse II, 126—28.  
 — der Speicheldrüse II, 10, 12.  
 Carcinoma coli II, 34, 42 f., 44, 92.  
 — hepatitis I, 82—85; II, 94—99.  
 — ilei II, 39.  
 — mammae I, 72, 75, 76; II, 84.  
 — — hämorrhagisches der Maus I, 20.  
 — — Rezidive I, 5.  
 Carcinome, branchiogene I, 1.  
 — Einteilung I, 1.  
 — der Haut bei Mäusen I, 15.  
 — der Leber, Häufigkeit II, 100.  
 — der Maus I, 72—95; s. a. die einzelnen Organe.  
 — des Ovars I, 1.  
 — der Speicheldrüsen I, 91.  
 — des Thyreoidea I, 1; II, 126—29.  
 — des Unterkiefers I, 87; II, 71.  
 Carcinometastasen I, 5.  
 Carcinometastase in mediastinaler Lymphdrüse I, 83.  
 — in der Niere I, 84.  
 Carcinomrezidive I, 5.  
 Carcinosarkome II, 14, 50.  
 Carcinosarkom der Niere II, 116.  
 Carcinosarcoma hepatitis der Maus II, 14.  
 — mammae I, 72; II, 18.  
 Carrels „Princop“ I, 108, 137 f.; II, 199.  
 Chemische Wirkungen bösartiger Geschwülste I, 26.  
 Chondroma sarcomatodes I, 71.  
 Chondrosarkom des Oberschenkels II, 76.  
 Chorioepithelioma malignum I, 130.  
 Cylinderepithel, Umwandlung in Plattenepithel II, 26.  
 Cysticercussarkom II, 191.  
 Cysten des Eierstocks II, 188.  
 — des Unterkiefers II, 71.  
 Cystoadenoma mammae, maligne Entartung I, 6.  
 Cystosarcoma phylloides I, 6.  
 D 500 II, 14.  
 D 392 II, 96.  
 Dermoide des Ovars I, 1.  
 Disposition I, 109; s. a. Immunität, Vererbung, Spontantumoren.  
 — Vererbung der I, 127.  
 Druckatrophie als Geschwulstwirkung I, 26.  
 Eierstockcysten II, 188.  
 Eiweißgerinnsel in Saftspalten I, 68; II, 49—53 u. a.  
 Ekzem, seborrhoisches, und Krebs I, 133.  
 Embolische Festsetzung des geschwulsterzeugenden Agens I, 147; II, 116 f., 165.  
 Embryome, maligne I, 1.  
 Embryonale Keimverlagerungen II, 188.  
 Empfänglichkeit I, 175 f.; s. a. Immunität.  
 Endothelkrebs des Peritoneums I, 150; II, 14.  
 Ens malignitatis I, 108; II, 189.  
 Entartung, maligne I, 6.  
 Entdifferenzierung I, 116; II, 203 (13).  
 Entspezifizierung von Geschwulstzellen I, 7.  
 Entstehungsbedingungen der Geschwülste I, 141; II, 134.  
 Entstehungsort von Impfgeschwülsten I, 15; II, 164.  
 Entwicklungsreize I, 115.  
 Entzündungen, chronische und Geschwulstbildung I, 133.  
 Epidemiologie I, 143; II, 194.  
 Epithelmetaplasie II, 26.  
 Epithelumwandlung, Zustandsformen II, 28.  
 Epithelzellen, biologische Abwandlung I, 1, 5; II, 30.  
 Ergebnisse, theoretische I, 104; II, 163, 202.  
 — — Zusammenfassung II, 202.  
 Erreger s. u. Agens, Infektionstheorie.  
 Erweichung der Zerfallsherde I, 115.  
 Erweichungshöhlen I, 35, 67.  
 Exkrete der Geschwulstzellen I, 115.  
 Familienerkrankungen bei Mäusen II, 156 f.  
 — beim Menschen II, 192.  
 Fehlerrechnung II, 2, 148.  
 Fermente, proteolytische II, 123.  
 Fermenthypothese I, 108, 139; II, 199.  
 Fernwirkung der Teerung II, 158.  
 Festsetzung, embolische I, 147; II, 165, 174.  
 Fetale Infektion I, 129; II, 171.  
 Fettkörper, normaler intermuskulärer I, 32.  
 Fibroadenoma mammae, maligne Entartung I, 6.



- Fibrom, netzförmiges I, 64.  
 Fibroma sarcomatodes I, 68.  
 Fibrosarkom mesenterialer Lymphdrüse II, 68.  
 Fibrosarcoma cysticum ovarii et pelvis I, 63.  
 Filtratversuche II, 190.  
 Fixierungstechnik I, 36.  
 Flimmerepithelcystom des Ovars der Maus I, 25; II, 188.  
 Formale Genese der Impfgeschwülste I, 16.  
 Frischbrei von Tumoren als Impfstoff I, 11.  
 Frühformen II, 4.
- Gallenblasenkrebs I, 133.  
 — Frühformen II, 4f.  
 Gallenbildung I, 115.  
 Gefrier-Autolysate I, 11; II, 191.  
 Genese, formale, der Impfgeschwülste I, 16; s. a. Morphogenese.  
 Geographische Verbreitung bösartiger Geschwülste I, 144; II, 194.  
 Geschwülste, angeborene I, 127; II, 173.  
 Geschwülste, gutartige II, 188.  
 — bei Kindern I, 130; II, 173.  
 — voneinander unabhängige I, 120.  
 — unausgereifte I, 116; II, 120.  
 — unbestimmter Struktur und Abstammung I, 18, 64—71; II, 120.  
 Geschwulstkachexie I, 26; II, 184.  
 Geschwulstkeimanlage durch Abspaltung II, 199.  
 Geschwulsttypen I, 40—95; II, 46—121.  
 Geschwulstwirkungen auf die Umgebung I, 26.  
 Geschwulstzellen, entspezifizierte I, 7.  
 — Absterbequote I, 117.  
 — Kurzlebigkeit I, 115, 117.  
 — Vermehrungsquote I, 117.  
 Gewebeverflüssigung I, 35; II, 124f.  
 Giftwirkungen bösartiger Geschwülste I, 26.  
 Größe der Impfgeschwülste und der Spontantumoren I, 40.  
 Gewebsabbau II, 123.
- Hämangioendotheliom I, 20.  
 Heteroplasie I, 115.  
 Homologe Infektion II, 132.  
 Hormone II, 201.  
 Hornperlen II, 32.  
 Hühnergeschwülste als Impfstoff II, 146.  
 Hypernephrom I, 1; II, 188.
- Immunität I, 125; II, 156.  
 — Wortgebrauch I, 127, Fußnote.  
 Immunitätserscheinungen I, 108, 119.  
 — negative I, 109, 125; II, 158.  
 — und Virulenz II, 161.  
 Immunitätserscheinungen I, 108.
- Impfgeschwülste der Maus, Allgemeines I, 15.  
 — formale Genese I, 16; II, 3—121.  
 Impfgeschwülste Größe I, 40.  
 — Namengebung I, 17.  
 — Typen I, 16.  
 — Verteilung im Körper I, 141; II, 165.  
 Impfmethode I, 10—12; II, 164.  
 Impfstoff, Wortgebrauch II, 2.  
 Impfung, intracutane II, 166.  
 Infektion, fetale I, 129; II, 171.  
 — homologe I, 117; II, 132.  
 — ruhende II, 184.  
 Infektionserreger I, 111; s. a. Agens.  
 Infektionshypothese I, 113.  
 Infektionstheorie II, 163.  
 Infektionsüberträger II, 191.  
 Infiltrierendes Wachstum und Bösartigkeit I, 26; II, 138.  
 Invisibles Virus II, 188.
- Käfigepidemien I, 104.  
 Kaninchen, Versuche II, 146.  
 Kapsel der Mäusecarcinome I, 39.  
 Katalysatoren II, 199.  
 Kavernombildung I, 25.  
 Kavernöse Bluträume I, 25, 35.  
 Keimverlagerungen, embryonale II, 188.  
 Kern-Plasmarelation I, 40; II, 136.  
 Kiefercysten II, 188.  
 Klima I, 143; II, 194.  
 Knochengeschwülste II, 71.  
 Knospenbildung I, 18.  
 Kolloidchemische Veränderungen in der Nachbarschaft bösartiger Geschwülste I, 36; II, 36, Abb. 57.  
 Koloncarcinom II, 22.  
 Kontrollen I, 106, 149; II, 153, 182.  
 Krebse, Wortgebrauch I, 16, Fußnote.  
 Krebs der Harnorgane von Anilinarbeitern I, 133.  
 Krebsentwicklung, Frühformen II, 4.  
 Krebsgift I, 26.  
 Krebshäuser I, 144; II, 194.  
 Kropf als Impfstoff II, 187.  
 Kurzlebigkeit der Geschwulstzellen I, 115, 117.
- Lebensalter der Versuchstiere II, 177.  
 Lebensdauer der Versuchstiere II, 178.  
 Leukämie II, 62, 70.  
 Leukosarkomatose II, 70.  
 Lungenkrebs, Schneeberger I, 145.  
 Lymphadenose, aleukämische II, 70.  
 Lymphgefäße mit Krebszellen I, 28 f.  
 Lymphome II, 70.  
 — des Thymus II, 71.  
 Lymphosarkom I, 149; II, 8, 54, 70.  
 Lymphosarkom, Frühform II, 8.  
 Lyse der Tumorzellen I, 9.
- Magenkrebs I, 150; II, 6, 36, 86.  
 — Frühform II, 6.  
 — und Ulcus ventriculi I, 133.  
 Maligne Entartung gutartiger Geschwülste I, 6.  
 Mamma der Maus I, 17.  
 Material, Versuchstiere II, 174.  
 Mensch als Infektionsüberträger II, 192.  
 Metaplasie II, 20.  
 Metastasenbildung I, 119; II, 134.  
 — und Bösartigkeit I, 26.  
 Metastasen bei Impfgeschwülsten der Maus I, 15. II in Abschn. III vielfach.  
 MIESCHERSche Schläuche I, 14.  
 Milchsäurebildung in bösartigen Geschwülsten I, 27; 115; II, 123.  
 Mischgeschwülste I, 64; II, 18.  
 Mißbildungen II, 188.  
 Morphogenese der Geschwülste I, 16; II, 3, 198.  
 Mücken als Zwischenwirt bzw. Überträger I, 147.  
 Muskulatur, Zerstörung I, 92—95.  
 Mutationshypothese II, 197.
- Nährstoff der Geschwulststellen II, 134, 135.  
 Narbenbildung I, 64.  
 Nebennierengeschwulst II, 116; s. a. Hypernephrom.  
 Nekrohormone II, 199.  
 Nekrose und Gefäßversorgung I, 115.  
 — der Impfgeschwülste der Maus I, 40.  
 — der Spontantumoren der Maus I, 40.  
 Netzförmiges Fibrom I, 64.  
 Neubildungs- und Umbildungsvorgänge II, 44.
- Osteoidbildung in Carcinometastasen II, 24.  
 — im Fibrosarkom II, 10.  
 Osteosarkom des Unterkiefers II, 72.
- Pankreascarcinom I, 91; II, 14, 102.  
 Pankreassarkom I, 95; II, 104.  
 Parthenogenese I, 116.  
 Peritheliom I, 20; II, 48.  
 — spindelzelliges I, 60.  
 Plattenepithelbildung II, 26.  
 Plattenepithelcarcinom des Halses in Cystenform I, 88.  
 — osteoblastisches I, 87.  
 Plattenepithelkrebs des Kolon pelvinum II, 34.  
 — des Thymus II, 80.  
 — des Unterkiefers II, 72.  
 — verhornender, der Lunge I, 80; II, 30.  
 — des Vormagens der Ratte I, 2, 132.  
 Potenz II, 136.  
 Präcarcinom II, 3.  
 Präcarcinose II, 3.  
 Prostataadenom II, 188.

- Proteolytische Prozesse II, 123.  
 Protokollnummern I, 13.  
 Pseudoleukämie II, 62, 70.  
 Pyloruscarcinom II, 3, 36, 86.
- Regenerationsgeschwülste II, 196.  
 Reizbegriff I, 139.  
 Reize, formative I, 139.  
 — unspezifische I, 132.  
 Reizhypothese I, 107, 132.  
 Reiztheorie II, 195.  
 Reizung des Bindegewebes I, 114.  
 Resistenz, örtliche I, 125, 141.  
 Rezidive II, 184.  
 Röntgenbestrahlung, schädigt Widerstand II, 158.  
 Roussarkom I, 126, 138; II, 190.  
 Roussches Prinzip I, 126, 138; II, 189.  
 Rundzellensarkom der Muskulatur I, 55.  
 — des Uterus I, 56.  
 — kleinzellige, der Schulter I, 42.  
 Sarcoma peritonei II, 14.  
 Sarcomatosis endothorecica I, 42; II, 54.  
 — multilocularis I, 95.  
 Sarkom der Achseldrüse, Frühform der Maus II, 8.  
 — der Bronchialdrüsen II, 58.  
 — und Carcinom, Beziehungen I, 6.  
 — der Endotheliomreihe I, 31.  
 — des Epikards I, 47.  
 — der Leber I, 41.  
 — der Lunge I, 55.  
 — der Lymphdrüsen II, 16; s. a. Lymphosarkom.  
 — der Milz, polymorphzelliges I, 52.  
 — der Muskulatur I, 55.  
 — der Oberschenkelmuskulatur I, 31.  
 — des Ösophagus I, 50.  
 — des Pankreas I, 95; II, 104—111.  
 — des Perikards I, 47, 52; II, 54.  
 — der Pleura I, 47.  
 — posttraumatisches II, 196.  
 — in der Wand der Vena cava I, 48.  
 — der Schulter I, 41.  
 — im Unterhautzellgewebe II, 46.  
 — des Uterus I, 56; II, 112.  
 Sarkomatose, angeborene II, 173.  
 — der Leber II, 100.  
 — verbreitete, der Lymphdrüsen II, 62.  
 Sarkome, allgemeine I, 2, 6.  
 — Ausbreitung I, 6.  
 — der Maus, Beschreibung I, 41—71; II, 46—121.  
 — subcutane II, 46.  
 Sarkomknospen I, 47; II, 65.  
 Sarkometastase in mediastinaler Lymphdrüse I, 56.  
 Sarkosporidienerkrankung der Maus I, 14.  
 — Einfluß auf Versuchsergebnisse I, 104.  
 Schneeberger Lungenkrebs I, 145.
- Spätrezidive II, 148.  
 Speicheldrüsenkarzinom I, 91.  
 Spindelzelliges Peritheliom I, 60.  
 Spindelzellensarkom des Uterus I, 59.  
 Spiroptera neoplastica I, 2, 132.  
 Spontanheilungen I, 119, II, 184—186.  
 Spontantumoren der Maus I, 149; II, 151 f.  
 — Frage der Entstehung II, 166.  
 — Frage der Vererbung II, 149.  
 — Häufigkeit I, 104; II, 153.  
 — Übertragung I, 118, II, 145.  
 Statistik der Versuche I, 96—103; II, 139—150.  
 Status leucaemicus II, 70.  
 Sterilitätsprüfungen der Autolysate I, 11.  
 Stoffwechselforgänge in bösartigen Geschwülsten I, 26, 27.  
 Stroma II, 137.  
 — und Parenchym bei der Geschwulstbildung I, 20—25.  
 Strukturverlust I, 116.  
 Subendotheliale Entstehung von Sarkomen I, 47 f.  
 Symbionten, intracelluläre Symbiose I, 114.  
 Syntonie II, 136.
- Teerkrebs I, 133.  
 Teersarkome I, 138.  
 Teerung, Fernwirkung II, 158.  
 Teratom des Eierstocks II, 188.  
 Theorie der bösartigen Geschwülste, Vorbemerkungen I, 15.  
 Tiefenwachstum II, 3.  
 Tiermaterial II, 174.  
 Transplantation von Geschwülsten I, 7 bis 9; II, 101.  
 — und Impfung, Wortgebrauch II, 2.  
 — und Virulenz I, 128.  
 Transplantationsimmunität II, 161.  
 Tumoren s. u. Geschwülste.  
 Typen der Geschwülste I, 40—95; II, 46—121.
- Übertragbarkeit I, 107; II, 163; s. a. Infektionshypothese I, 113.  
 Übertragung von Geschwülsten, Historisches und Allgemeines I, 7—9.  
 Ulcus cruris und Krebs I, 133.  
 — lupöses und Krebs I, 133.  
 — ventriculi und Krebs I, 133.  
 Umwandlung von Geschwülsten I, 6.  
 — metaplastische II, 20.  
 Unreife Geschwülste II, 120.  
 — Zellen II, 120.  
 Unterkieferkarzinom I, 87; II, 71.  
 Unterkiefercysten II, 71.  
 Urblastomzelle II, 198.
- Uteruscarcinom II, 4, 26.  
 Uterussarkom I, 56; II, 112.
- Variabilität der Zellformen II, 14.  
 Verbreitung, geographische, bösartiger Geschwülste I, 143; II, 194.  
 — des Impfstoffes auf dem Lymph- oder Blutweg I, 106; II, 164.  
 Vererbung der Disposition zur Entwicklung von Geschwülsten I, 127; II, 156.  
 Vererbung und Immunität I, 127; II, 156.  
 Verflüssigung von Geweben I, 35; II, 123 f.  
 Vergesellschaftung verschiedenartiger Geschwülste I, 120.  
 Verhornung II, 30.  
 Verschleppung des Agens II, 164.  
 Versuchsergebnisse I, 96.  
 Versuchstatistik I, 96—103; II, 139 bis 150.  
 Versuchstiere I, 104; II, 174.  
 — Alter beim Tode II, 177.  
 — Herkunft I, 104; II, 174.  
 Virulenz I, 125.  
 — und Transplantation I, 128.  
 Virus, invisibles II, 188.
- Wanderzellen I, 114.  
 Wanderzelleninfiltration I, 28.  
 Wachstum, zerstörendes I, 5; II, 1, 123.  
 Wachstumsdruck von Geschwülsten I, 26.  
 Wachstumsmodus inficierender, der Geschwulstzellen I, 117; II, 132.  
 Wachstumsproblem I, 115; II, 134.  
 Wachstumsreiz I, 115.  
 Wärme-Autolysate I, 10.  
 Wärmeresistenz des Erregers II, 186.  
 Widerstand des Körpers II, 184.  
 Wuchsstoffe II, 134, 199.  
 Wurminfektion und Krebs II, 191; s. a. Spiroptera.
- Zellen, unreife II, 120.  
 Zellfäden in Rundzellensarkomen II, 46, 56, 137.  
 Zellformen, Variabilität II, 14.  
 Zellteilung, auslösende Ursachen I, 116; II, 134.  
 Zellvermehrung, auslösende Reize I, 115.  
 Zerfallsherde, Erweichung I, 115.  
 Zerstörende Wirkung bösartiger Geschwülste I, 26, 27, 113; II, 123.  
 Züchterbeobachtungen über Geschwulstvorkommen I, 104.  
 Zustandsformen der Epithelumwandlung II, 28.  
 Zwischenwirte I, 147; II, 191.