

# ÜBER DAS PROBLEM DER BÖSARTIGEN GESCHWÜLSTE

EINE EXPERIMENTELLE UND THEORETISCHE  
UNTERSUCHUNG

MIT 141 ABBILDUNGEN

VON

PROFESSOR DR. LOTHAR HEIDENHAIN  
IN WORMS



SPRINGER-VERLAG  
BERLIN HEIDELBERG GMBH  
1928

# ÜBER DAS PROBLEM DER BÖSARTIGEN GESCHWÜLSTE

EINE EXPERIMENTELLE UND THEORETISCHE  
UNTERSUCHUNG

MIT 141 ABBILDUNGEN

VON

PROFESSOR DR. LOTHAR HEIDENHAIN  
IN WORMS



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH  
1928

ISBN 978-3-662-40535-2      ISBN 978-3-662-41012-7 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-41012-7

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG  
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1928 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG  
Ursprünglich erschienen bei Julius Springer in Berlin 1928.

DEM ANDENKEN  
MEINES VATERS UND LEHRERS  
RUDOLF HEIDENHAIN

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
<b>Vorwort</b> . . . . .	1
<p style="margin-left: 2em;">Mit Verimpfung von Carcinomen des Menschen lassen sich Carcinome und Sarkome bei der weißen Maus erzeugen S. 1. — Gegenprobe mit Sarkomen ergab dasselbe S. 1. — Geschlossene und infizierte Tumoren S. 2. — Metastasen S. 2. — Stichproben mit Tiergeschwülsten S. 3. — Reine Versuche S. 3.</p>	
<b>I. Die Arbeitshypothese und deren Entwicklung</b> . . . . .	5
<p style="margin-left: 2em;">Arbeiten des Verfassers über den Krebs S. 5. — Das zentrale Problem der Krebserkrankung S. 5. — Beziehungen der Sarkome zu den Carcinomen S. 6. — Ein klinischer Fall S. 6. — KEYSSERS Übertragungen menschlicher Carcinome auf die Maus S. 7. — Wachsen menschlicher Zellen auf Tieren ist undenkbar S. 8. — Sie müssen durch Autolyse zugrunde gehen S. 9. — Das Krebs erzeugende Agens ist in den Geschwulstzellen enthalten S. 9. — Die Arbeitshypothese S. 9. — Erste Ergebnisse S. 9.</p>	
<b>II. Autolysate und andere Versuche. Impfmethode</b> . . . . .	10
<p style="margin-left: 2em;">Geschlossene und ulcerierte Geschwülste S. 10. — Wärmeautolyse S. 10. — Streptokokkenhaltige Autolysate S. 11. — Gefrierautolysate S. 11. — Versuche mit Frischbrei S. 11. — Impfmethode S. 12.</p>	
<b>III. Anlage und Ausdehnung der Versuche. Bezeichnung der Versuchsreihen. Sarkosporidieninfektion. Abkürzungen im Text</b> . . . . .	13
<p style="margin-left: 2em;">Die Versuchsreihen S. 13. — Protokollzahlen S. 13. — Sarkosporidien S. 14. — Abkürzungen im Text S. 13.</p>	
<b>IV. Vorbemerkungen zur Theorie der bösartigen Geschwülste</b> . . . . .	15
A. Allgemeines über die Impfgeschwülste . . . . .	15
<p style="margin-left: 2em;">Auftreten der Impfgeschwulst an beliebiger Stelle des Körpers, entfernt von der Impfstelle, meist in Einzahl S. 15. — Metastasen selten S. 15.</p>	
B. Das Problem der Form und die formale Genese . . . . .	16
<p style="margin-left: 2em;">Verschleppung des Agens von der Impfstelle aus S. 16. — „Quasi-embolische“ Festsetzung S. 16. — Das Agens durchdringt die Gefäßwand S. 17. — Benennung der Impfgeschwülste oft schwierig S. 17. — Mischgeschwülste S. 18. — Beginn der Wucherung mit Knospenbildung S. 18. — Beispiele S. 20—25. — Kavernöse Bluträume S. 25.</p>	
C. Das Problem der Bösartigkeit . . . . .	26
<p style="margin-left: 2em;">Giftige Stoffwechselprodukte der Geschwulstzellen S. 26. — Wirkungen dieser S. 27. — Beispiele S. 28—39.</p>	
<b>V. Typen der Geschwülste</b> . . . . .	40
A. Sarkome . . . . .	41
<p style="margin-left: 2em;">Ähnlichkeit der Impfgeschwülste mit den Geschwülsten des Menschen S. 40. — Maßstab der Abbildungen S. 41. — Sarkome S. 41. — Sarkom der Schulter S. 41. — Sarkomatosis endothoracica S. 42—52. — Sarkom der Milz S. 52. — Sarkome der Lunge S. 55. — Sarkom in der Muskulatur S. 55. — Sarkome des Uterus S. 56—59. — Spindelzellensarkom S. 60. — Spindelzelliges Peritheliom S. 60. — Fibrosarkoma cysticum ovarii et pelvis S. 63/64.</p>	
B. Geschwülste unbestimmter Struktur und Sonderformen . . . . .	64
<p style="margin-left: 2em;">Fibroma sarkomatodes S. 68. — Chondroma sarkomatodes 71.</p>	
C. Carcinome . . . . .	72
<p style="margin-left: 2em;">Carcinom der Brustdrüse S. 72—79. — Carcinom der Lunge S. 79—82. — Carcinom der Leber S. 83. — Carcinom des Unterkiefers S. 87. — Plattenepithelcarcinom in Cystenform S. 88. — Carcinom der Speicheldrüsen S. 91. — Carcinom und Sarkom des Pankreas S. 91—95.</p>	
<b>VI. Statistik</b> . . . . .	96
<p style="margin-left: 2em;">Allgemeine Übersicht S. 96. — Tabelle I S. 97. — Tabelle II S. 101. — Tabelle III: Fortimpfungen S. 102. — Tabelle IV: Tiergeschwülste S. 102. — Tabelle V: Beziehungen zwischen Sitz der Geschwulst und Impfstelle S. 103. — Lebensdauer nach der Impfung S. 103.</p>	

	Seite
<b>VII. Theoretische Ergebnisse</b> . . . . .	<b>104</b>
<p>Spontantumfrage S. 104. — Kontrollversuche S. 106. — Gegensatz der Impfgeschwülste zu den Spontan- tumoren S. 106. — Wege der Verschleppung des Agens S. 106. — Wirkung der Verdünnung des Autolysates und längerer Bebrütung S. 107. — Mehrfache, histologisch verschiedene Blastome bei demselben Tier S. 107. — Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse S. 107. — CARRELS Hypothese S. 108. — Immunitäts- erscheinungen S. 108. — Örtliche Disposition zur Erkrankung S. 109. — Ein nach Trauma entstandenes Beckensarkom erwies sich infektiös S. 109. — Die Wirksamkeit des Agens bleibt bei Fortimpfungen erhalten S. 110. — Ergebnisse von Versuchen mit Tiergeschwülsten S. 110. — Die D-Reihe S. 110. — Zusammen- fassung der Tatsachenbestände S. 111. — Der Krebs des Menschen ist eine ätiologisch einheitliche Infektions- krankheit S. 111.</p>	
<b>VIII. Die Infektionshypothese</b> . . . . .	<b>113</b>
<p>Zerstörende Wirkung S. 113. — Wirkungen eines intracellulär lebenden Parasiten S. 114. — Der Wider- spruch gegen die Infektionstheorie ist nicht begründet S. 116—118. — Geschlossene und zerfallende Geschwülste als Infektionsträger S. 117—118. — Immunitätserscheinungen gegen den Erreger, aber nicht gegen die Blastome S. 119. — Vergleich der Geschwulstkrankheit mit den bakteriellen Infektionskrankheiten S. 119. — Metastasenbildung S. 119. — Mehrfache Impfgeschwülste und mehrfache Geschwülste bei demselben Menschen S. 120. — Infektion eines Arztes mit Carcinommaterial durch Stich S. 121. — Ausgebreitete Sarkomatose einer Maus nach Impfung mit Ascites carcinomatosus S. 121—124.</p>	
<b>IX. Immunität und Virulenz</b> . . . . .	<b>125</b>
<p>Allgemeine Immunität und örtlich bedingte Resistenz gegen den Erreger S. 125. — Verschiedenheit der Virulenz des Erregers S. 125. — Immunität gegen das Krebs erzeugende Agens beim Hühnersarkom S. 126.</p>	
<b>X. Vererbung von Disposition zur Entwicklung von Geschwülsten. Angeborene Geschwülste</b> . . . . .	<b>127</b>
<p>Die hypothetische allgemeine Blastomanlage S. 127. — Arbeiten amerikanischer Forscher über Vererbung S. 127. — Die Arbeiten von SLYE über Vererbung sprechen eher für fötalen Übergang einer Infektion als für endogene Anlage zur Entwicklung bösartiger Geschwülste S. 128. — Freiwerden des Erregers im Körper S. 129. — Fötale Infektion? S. 129. — Chorionepitheliom S. 130. — Verimpfbares Riesenzellensarkom eines viermonat- lichen Säuglings S. 130.</p>	
<b>XI. Die Theorie der Entstehung von Krebsen durch Einwirkung unspezifischer Reize und der Schneeberger Lungen- krebs</b> . . . . .	<b>132</b>
<p>Würmer als Erzeuger von Geschwülsten S. 132. — Krebse auf chronisch-entzündlichem Boden S. 133. — Blasenkrebs der Anilinarbeiter S. 133. — Polyposis und Krebs S. 136. — Der experimentelle Teerkrebs S. 136. — CARRELS Theorie S. 137. — Einwendungen gegen diese S. 138. — Neuere Arbeiten über Fermente im Gegensatz zu lebenden Erregern S. 139. — Bakteriologische Bearbeitung des Geschwulstproblems einstweilen aussichtslos S. 141. — Carcinome und Sarkome S. 141. — Immunität der Haut und des Magendarmkanales gegen Impfung von Autolysaten S. 141—142. — Infektion der Haut und des Magendarmkanales von der Oberfläche her bei Schädigung dieser durch chronische Entzündung S. 142. — Sarkom und Impfinfektion S. 142. — Örtlich ver- schiedene Häufigkeit der Erkrankungen an Carcinom und Sarkom und die Frage nach dem Vorkommen des Erregers in der Umwelt S. 143. — Der endemische Lungenkrebs zu Schneeberg S. 145. — Die experimentelle Methode gibt die Möglichkeit, den Erreger im Schneeberger Bergwerk festzustellen S. 147. — Zunächst kommt es nicht auf die Form, sondern auf die Qualität des Agens an und darauf, ob es sich in der Außenwelt auffinden läßt S. 147—148. — Vorsicht im Operationssaal, Vorsicht mit den Abgängen zerfallender Krebse S. 148.</p>	
<b>XII. Nachtrag</b> . . . . .	<b>149</b>
<p>Brustkrebs bei Kontrolltieren, Spontantumfrage und Fermenthypothese S. 149. — Neue Geschwülste: dritter Kieferkrebs, Krebse der Gallenblase, des Magens, des Kolons S. 149/150. — Endothelkrebs des Peri- toneums S. 150. — Infektiosität der Rindergeschwülste und Fleischschau S. 153.</p>	

## Vorwort.

Die nachfolgende Arbeit soll zeigen, daß sich Carcinome und Sarkome des Menschen durch Autolysate auf die weiße Maus überimpfen lassen. Aus der großen Zahl der gelungenen Überimpfungen ergibt sich, daß das geschwulsterzeugende Agens für Carcinom und Sarkom das gleiche ist. Denn es lassen sich mit Derivaten von menschlichen Carcinomen bei der Maus Carcinome und Sarkome erzeugen, mit Derivaten von Sarkomen des Menschen ebenfalls. Des ferneren ist zu ersehen, daß das klinische wie das pathologisch-anatomische Bild der Erkrankung bei Mensch und Maus in allen wesentlichen Zügen durchaus gleich ist.

Die experimentelle Arbeit hat Anfang März 1924 begonnen. Die ersten positiven Ergebnisse lagen bereits vor, als die Arbeiten von FERDINAND BLUMENTHAL und Mitarbeitern über den Bacillus tumefaciens, sowie die von GYE und BARNARD, von CARREL und anderen erschienen, welche die Ätiologie des Carcinomes oder Sarkomes behandeln. Durch diese Arbeiten der letzten Jahre habe ich mich nicht beeinflussen lassen, denn sie gingen von anderen Gesichtspunkten aus als meine Versuche.

Für eine Arbeit, wie die nachfolgende, ist aus inneren wie äußeren Gründen Beschränkung unbedingt erforderlich. Ohne solche verliert sich der Autor in die Weiten der Möglichkeiten, und der Leser gerät leicht von der Betrachtung der vorgeführten Beobachtungstatsachen in theoretisch-kritische Erwägungen. Die Ergebnisse der klinischen und experimentellen Erfahrungen sind aber das Wesentliche. Vor allem war Beschränkung mit Hinsicht auf die Literatur erforderlich. Den Fachmännern ist sie ja durchaus bekannt. So ist aus der unendlichen Zahl von Arbeiten über die zerstörenden Geschwülste des Menschen und der Tiere nur das angeführt, was in der Richtung der Gedanken dieser Arbeit lag oder diesen widersprach.

Es war ferner Beschränkung der experimentellen Untersuchung auf eine begrenzte Gruppe bösartiger Geschwülste geboten mit Hinsicht auf den Kostenaufwand und auf die Erhaltung der Übersicht über das geimpfte Tiermaterial. Betrug doch gegen Ende 1926 die Zahl der Versuchstiere rund 2400.

Bei der außerordentlichen Ausdehnung des Gebietes war zunächst auf einem größeren Teilgebiete möglichste Klarheit zu schaffen, alles weitere späteren Untersuchungen zu überlassen. Es bilden nun meines Erachtens die von den Deck- und Drüsenepithelien ausgehenden Geschwülste eine Gruppe für sich. Es sind dies die Epithelien jener Organe und Gewebssysteme, welche dauernd den Einwirkungen der Außenwelt unterliegen. Es gehören hierher die Geschwülste der Haut, der Atmungsorgane und der Mamma, welche ja genetisch von der Haut abstammt, sodann des Magendarmkanales nebst den zu ihm gehörigen Verdauungsdrüsen, ferner Scheide, Uterus, Tuben, wohl auch die Harnwege einschließlich der Niere. Carcinome, welche auf dem Boden eines Dermoides des Ovariums gewachsen sind, branchiogene Carcinome und die malignen Embryone waren ätiologisch anders zu beurteilen. Vielleicht gehören zu dieser zweiten Gruppe auch noch die Carcinome der Thyreoiden, die Hypernephrome und die Carcinome des Ovars. Abgesehen von Gründen, die der allgemeinen Pathologie entstammen und so durchsichtig sind, daß sie hier darzulegen wohl nicht nötig ist, weisen bei Thyreoidea und Embryomen des Ovars auch klinische Gründe auf die Verschiedenheit von den Carcinomen der ersten Gruppe hin und zwar die Erfahrung auffallend günstiger Wirkung der Röntgenbestrahlung auf diese Neubildungen. WALTHARD<sup>1</sup> hat zuerst gezeigt, daß Embryome, welche das ganze Abdomen mit Metastasen erfüllt hatten, auf Bestrahlung vollständig und dauernd

<sup>1</sup> WALTHARD: Über die Strahlenempfindlichkeit von Krebsen aus Embryonalanlagen. Strahlentherapie. Bd. 12, S. 88.  
HEIDENHAIN, Geschwülste.

verschwinden können. Eine unserer eigenen Erfahrungen gehört offenbar auch hierher. Daß Krebse der Schilddrüse sich bei Bestrahlungsbehandlung wesentlich günstiger verhalten als die der oben genannten ersten Gruppe, ist allgemein bekannt. Ganz zweifelhaft in ihrer Stellung sind die Naevuscarcinome und -sarkome. Ich betone, daß dieser Versuch einer Einteilung der Carcinome ein rein klinischer und allgemein pathologischer Gesichtspunkt meinerseits ist, welcher die Anlage dieser Untersuchungen begründen soll. Ich weiß sehr wohl, daß dieser Standpunkt von dem maßgebender Pathologen vollständig verschieden, sowie daß auf diesem Gebiete noch ziemlich alles zweifelhaft ist. *Es handelt sich bei mir nicht um Theorie, sondern um eine Arbeitshypothese.* Denn um arbeiten zu können, war ich gezwungen, Unterscheidungen und Ausscheidungen zu machen. So bin ich denn bei den ersten Stichversuchen von dem geschlossenen, aseptischen Carcinoma mammae ausgegangen und habe mich im weiteren Verlaufe der Arbeit im wesentlichen auf das Gebiet der Deck- und Drüsenepithelien beschränkt. Nach einer anderen Seite erwies es sich notwendig, die Untersuchung auszudehnen. Meine Arbeitshypothese war, wie im folgenden zu begründen ist, daß Carcinome und Sarkome demselben Agens ihre Entstehung verdanken. Da nun schon die ersten Versuche zeigten, daß sich mit Derivaten von Carcinomen Carcinome und Sarkome erzeugen ließen, so war die *Gegenprobe mit Sarkomen* geboten. Hier habe ich mich aus den genannten Gründen auf Stichproben beschränkt. Sie fielen positiv aus, wie ich im Eingang bemerkt habe. Es genügen diese Stichproben, um die grundsätzliche Frage zu entscheiden. Ausgedehntere Untersuchungen mögen Anderen vorbehalten bleiben. Die Gruppe der Sarkome ist nach meinen klinischen und histologischen Erfahrungen viel weniger einheitlich als die der Carcinome. Die kleinzelligen Rundzellensarkome habe ich seit langen Jahren für Infektionsgeschwülste gehalten. Höchst charakteristisch für die bestehenden Unsicherheiten in der Diagnose, ob Entzündung oder Blastom, ist das Lymphogranulom, welches namentlich mit Hinsicht auf Metastasenbildung, Metastasen sogar in den Knochen<sup>1</sup>, für mich eine außerordentliche Ähnlichkeit mit den echten Blastomen hat. Demnach habe ich zu Stichproben charakteristische Sarkomformen genommen, ein Osteochondrosarkom, ein reines Osteoidsarkom, ein sehr zellreiches Sarkom der Weichteile des Oberschenkels, ein Melanosarkom, schließlich ein myelogenes Riesenzellensarkom aus einer zentralen Knochenhöhle im oberen Drittel des Humerus eines Säuglings von vier Monaten.

In Hinsicht auf *Eindeutigkeit der Ergebnisse* war der größte Wert darauf zu legen, zunächst wenigstens, nur mit geschlossenen, mit nichtinfizierten Geschwülsten zu arbeiten. Denn die Infektion führt eine weitere Unbekannte ein, deren Wirkung, wie die Verhältnisse liegen, nicht zu beurteilen war. *Dieser Gesichtspunkt wird immer gültig bleiben müssen.* In der Folge ergab sich allerdings, daß ulcerierte Tumoren zu den gleichen Ergebnissen führen wie nichtinfizierte. Es läßt sich ferner zeigen, wie die großen Tierverluste, welche bei bestimmter Versuchsanordnung durch ulcerierte und infizierte Geschwülste entstehen, verringert wenn auch nicht vermieden werden können.

Die glänzenden Untersuchungen von JOHANNES FIEBIGER über *Spiroptera neoplastica* und ihre Rolle bei der Erzeugung des Plattenepithelkrebses im Vormagen der Ratte haben dargetan, daß die Spiroptera sich nur im Primärtumor des Magens findet, nicht aber in den Metastasen dieses Tumors. Daraus ist geschlossen worden, daß die Spiroptera „nur als Reiz wirke“, welcher schließlich zur Entstehung eines Krebses führe. Sei einmal ein Krebs entstanden, so führten die abgewandelten Epithelzellen, als welche die Krebszellen mit Sicherheit zu betrachten sind, ohne Mitwirkung eines fremden Agens auch bei Verschleppungen in ferne Gewebe autonom ihr Eigenleben fort, wüchsen unbegrenzt und zerstörend, wie dies das Characteristicum des Krebses sei. Demnach war zu untersuchen, ob die *Metastasen von Krebsen* das krebserzeugende Agens ebenso enthalten wie die Primärtumoren. Es sind also von Beginn meiner Untersuchungen an auch Derivate von Krebsmetastasen, vornehmlich krebsige Achseldrüsen, überimpft worden. Sie zeigten dieselbe Wirkung wie die Primärtumoren. Demnach führt die Spiroptera das Krebs erzeugende Agens nur mit sich, überträgt es, ist nicht selbst das Agens.

Selbstverständlich sind in einigen Fällen mit den gleichen Methoden *Fortimpfungen* der an Mäusen erzeugten Geschwülste vorgenommen worden. Allzu viele Fortimpfungen konnten nicht gemacht

<sup>1</sup> STERNBERG: Klin. Wochenschr. 1925, I, S. 529.

werden, weil das Interesse an genauester histologischer Untersuchung des Primärtumors der Maus in erster Linie stand. Die Fortimpfungen haben die gleichen Ergebnisse geliefert wie alle anderen Versuche. Mithin sind sie trotz ihrer geringen Zahl von grundsätzlicher Bedeutung. Denn jede der genannten 3 Versuchsreihen stützt die andere.

Es war wichtig, festzustellen, ob sich *die malignen Blastome der Tiere ebenso* verhielten wie die des Menschen. Somit sind, ebenfalls als Stichproben, mit den gleichen Methoden auch einige spontane und einige fortgezüchtete *Tumoren von weißen Mäusen* bearbeitet worden, *ebenso ein Carcinom und zwei Sarkome* des Rindes, welche ich der Güte des städtischen Schlachthausdirektors Herrn Dr. PRELLER danke. Die Ergebnisse dieser Versuche haben die Grundlinien der Arbeit erweitert und verstärkt.

Vor allem habe ich *reine Versuche* mit klar durchsichtigen Versuchsfaktoren angestrebt, deshalb z. B. *nicht nachgeimpft*, wenn es nach langen Monaten schien, daß die Impfung keinen Erfolg gehabt habe, sondern den spontanen Tod des Tieres abgewartet, unter Umständen es getötet, wenn es im Sterben war. Der Sektionsbefund war oft überraschend: äußerlich keine Anzeichen für eine Geschwulst, in den inneren Organen die großartigsten Veränderungen. Kranke Mäuse sterben durchschnittlich über Nacht. Findet man sie am Morgen tot, so können schon Fäulniserscheinungen das histologische Bild stören. Deshalb empfiehlt es sich, sterbende Mäuse zu töten.

Ebenfalls aus Gründen der Klarheit der Versuchsanordnung habe ich den einmal betretenen Weg unbeeinflusst durch Gedankengänge und experimentelle Erfahrungen anderer Forscher weiter verfolgt. Denn läßt man solche fremden Ergebnisse und Verfahren hinsichtlich der Versuchsanordnung auf sich einwirken, *so können* auf unserem, bisher noch sehr undurchsichtigen Gebiete *keine klaren Ergebnisse zustande kommen, weil die Vermengung mehrerer Verfahren zu Vieldeutigkeit der Ergebnisse führen muß.*

Ursprünglich habe ich erwogen, ob ich nicht die Ergebnisse der Experimentaluntersuchung rein als Tatsachenbericht geben und dem Leser die Folgerungen überlassen solle. Bei weiterer Überlegung erwies sich dies doch nicht als angängig. Denn es hat ein jeder Forscher nicht nur das Recht, sondern auch die Pflicht, zu den Ergebnissen seiner Arbeit im Zusammenhang mit den bisherigen Erfahrungen Stellung zu nehmen. So ist eine Arbeit erwachsen, welche das Problem der bösartigen Geschwülste im Rahmen bisheriger Erfahrung nach den verschiedensten Richtungen zu beleuchten versucht und eine umfassende Theorie darstellt. Die Geschichte der Wissenschaften lehrt, daß nie eine Theorie in der ersten Form richtig war. Wissenschaft hat ein Ziel; als Aufgabe gefaßt liegt das Ziel in unendlicher Ferne und die Wege müssen gesucht werden; zeitweise Irrwege sind nicht zu vermeiden, große wie kleine. Die zusammenhängende theoretische Darstellung der Ergebnisse einer Experimentalarbeit hat im wesentlichen den Wert, daß sie deduktiv die Folgerungen aufzeigt, welche in weiterer experimenteller Arbeit zu prüfen, zu bestätigen oder zu widerlegen sind. Von diesem Gesichtspunkte aus bitte ich die theoretischen Teile der Arbeit anzusehen.

Da nach dem jetzigen Stande der Forschung die Überimpfung menschlicher Tumoren auf Tiere nahezu unglaublich erscheinen, jedenfalls größter Skepsis begegnen muß, so habe ich Herrn Professor Dr. HANSER-Ludwigshafen, als wir den ersten Tumor hatten, gebeten, fortlaufend die Kritik des Fachmannes an unseren Tumoren zu üben. Ich bin ihm außerordentlich verpflichtet für die große Mühe-waltung, die er übernahm, und seine förderliche Mitarbeit in dieser Hinsicht. Im großen und ganzen sind wir über den Befund immer einer Meinung gewesen. Hier und da hat er Ausschaltung von zweifelhaften Befunden bewirkt, ein sehr wesentlicher Punkt.

Auch Herr Geheimrat Prof. Dr. M. B. SCHMIDT-Würzburg hat die mikroskopischen Ergebnisse dieser Arbeit fortdauernd mit verfolgt und ist im Besitz einer lückenlosen Reihe dieser. Ich bin ihm dankbar verpflichtet für viele Stunden und Tage, die er der Durchsicht und Besprechung der Befunde widmete, für mancherlei Hinweise und Kritik.

Die Überzeugung der Eindeutigkeit eines Berichtes über bösartige Geschwülste kann der Leser nur gewinnen, wenn ihm Abbildungen eindeutiger Präparate vorgeführt werden. Zur Eindeutigkeit gehören Bilder des Situs bei der Sektion, ferner die Struktur und der Nachweis der zerstörenden Wirkung der Neubildung auf die normalen Gewebe der Umgebung. Auf die beiden letzten Punkte habe

ich das größte Gewicht gelegt, alle Mikrophotographien selbst angefertigt. Für die vorzügliche technische Wiedergabe der Bilder bin ich der Verlagsbuchhandlung sehr verpflichtet.

Eine Arbeit von dem Umfange der vorliegenden läßt sich ohne Hilfe von Mitarbeitern nicht durchführen. Ich gedenke dankbar meiner treuen Mitarbeiter, des Herrn Oberarzt Dr. FRIED, der Laboratoriumsassistentinnen Fräulein ANNI MÜLLER, Frau DREYFUSS und des Fräulein JOHANNA SCHWARZER.

Ein wesentlicher Teil der mikroskopischen Präparate, namentlich wichtiger und schwieriger Objekte, ist mit Erlaubnis des Vorstandes des anatomischen Institutes Tübingen, Herrn Professor Dr. MARTIN HEIDENHAIN, von dessen kunstreichem Präparator Herrn GRAF angefertigt. Ohne diese Unterstützung und ohne die Tübinger Färbemethoden wäre die Arbeit nicht zu schaffen gewesen.

Die Mittel und die Möglichkeit, die Arbeit durchzuführen, danke ich der Notgemeinschaft Deutscher Wissenschaft und der Stadt Worms, welche immer auf dem Standpunkt gestanden hat, daß Klinik und wissenschaftliche Arbeit miteinander verbunden sein müssen.

Worms, im November 1927.

**LOTHAR HEIDENHAIN.**

## I. Die Arbeitshypothese und deren Entwicklung.

Die Wurzeln der nachfolgenden Arbeit reichen nahezu 40 Jahre zurück in meine Assistentenzeit bei ERNST KÜSTER. Damals wies ich, wie den Ältesten unter uns noch aus eigener Erfahrung bekannt ist, nach, daß die nahezu regelmäßigen Rezidive nach Operation des Brustkrebses<sup>1</sup> daher rühren, daß weit in der Umgebung der makroskopischen Geschwulst sich mikroskopisch kleine Tochtergeschwülste befinden, Metastasen, meist auf dem Wege der Lymphbahnen entstanden, zum Teil auch auf dem Wege der Blutbahnen, wie später ein Schüler von mir gezeigt hat<sup>2</sup>, daß diese Metastasen bei der Operation zurückgelassen werden und den Ausgangspunkt der Rezidive bilden. Den Schluß der Arbeit bildete der Nachweis, daß man nur dann hoffen könne, operativ des Krebses Herr zu werden, wenn man die Carcinome jeglichen Sitzes auf ihre Ausbreitungswege anatomisch untersuche und auf Grund solcher Kenntnis den Versuch mache, das gesamte primär befallene Lymphgefäßgebiet operativ zu entfernen. Wie große Erfolge diese von vielen Forschern durchgeführten Untersuchungen gegenüber dem damaligen Stande operativer Technik geliefert haben, ist bekannt. Untersuchungen über die Krebsgeschwülste habe ich persönlich zehn Jahre fortgesetzt. Größere klinische Aufgaben, welche mir in Worms erwachsen, machten dann die eigene mikroskopische Arbeit unmöglich. Verfolgt habe ich die bösartigen Geschwülste klinisch und mikroskopisch durch all diese langen Jahre. An *dieser* Stelle auf allgemeine Gedankenreihen über die bösartigen Geschwülste, insonderheit das Carcinom, einzugehen, muß ich mir versagen. Auf einen Punkt jedoch muß ich schon jetzt nachdrücklich hinweisen. Gegenüber der früher und jetzt eben wieder allorts auftauchenden Vorstellung, daß es sich bei der Krebserkrankung um eine Allgemeinerkrankung des Körpers handle, habe ich, wie bei weitem die meisten Chirurgen, stets betont, daß das Carcinom ursprünglich eine rein örtliche Erkrankung sei, und diese Auffassung aufs schärfste verfochten<sup>3</sup>, auch mich nachzuweisen bemüht, daß Rückfälle der Erkrankung nach Operation dann nahezu unvermeidlich seien, d. i. unvermeidlich von ganz besonderen Glücksfällen abgesehen, wenn die Neubildung aus dem primär befallenen Lymphgefäßgebiet in ein zweites, benachbartes eingedrungen sei, weil eben, ganz abgesehen von Metastasen auf dem Blutwege, die Verhältnisse so liegen, daß es technisch fast nie oder nie möglich ist, das zweite nunmehr befallene Gebiet ebenfalls anatomisch rein zu entfernen<sup>4</sup>. Man kann auf Klarheit in diesem Punkte nicht genug Nachdruck legen. Nur aus Unklarheit über diese Sachlage können jene Auffassungen über eine Allgemeinerkrankung des Körpers als Ursache der Krebsrezidive oder gar der Krebserkrankung selbst entstehen.

Zum zweiten wünsche ich zu betonen, daß *für mich das zentrale Problem der Krebserkrankung immer jene biologische Abwandlung der Epithelzellen gewesen ist, welche zu der zerstörenden Wirkung der Neubildung auf die benachbarten Gewebe führt*. Daß die Entstehung bösartiger Neubildungen ein reines Wachstumsproblem sei, ist mir stets unwahrscheinlich gewesen. Ich komme auf diese Punkte später zurück. Wesentlich ist für die nachfolgende Darstellung nur, daß nach allen meinen klinischen und mikroskopischen Erfahrungen der Charakter einer nicht entzündlichen Neubildung bestimmter Struktur und zerstörender Wirkung die Diagnose sichert. Zur zerstörenden Wirkung gehört nicht

<sup>1</sup> HEIDENHAIN, LOTHAR: Über die Ursachen der lokalen Krebsrezidive nach Amputatio mammae. Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chirurg. 1889 und Arch. f. Chirurg. Bd. 49.

<sup>2</sup> JOERSS, K.: Über die heutige Prognose der Exstirpatio mammae carcinomatosae. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 44, S. 101.

<sup>3</sup> Siehe z. B. Dtsch. med. Wochenschr. 1890. Nr. 51, ferner Abschn. VIII, S. 114.

<sup>4</sup> Siehe u. a. Strahlentherapie. Bd. 5, S. 38.

nur der örtliche Nachweis dieser, sondern auch der tödliche Ablauf der Erkrankung. Demgemäß haben wir fast immer den Spontanod der geimpften Tiere abgewartet.

Hatten die Carcinome für mich im Laufe der Jahre vollkommen bestimmte Form und bestimmten Charakter gewonnen, so konnte ich dies von den Sarkomen nicht sagen. Im allgemeinen eint sie mit den Carcinomen die zerstörende Wirkung bis zum tödlichen Ablauf des Lebens. Daß sie, von gewissen besonderen Formen abgesehen, noch bösartiger sind als die Carcinome, scheint allgemeine Auffassung der Kliniker zu sein. Daß sie sich vorwiegend auf dem Blutwege verbreiten, hat schon RICHARD VON VOLKMANN in der Klinik gelehrt, ist wohl schon damals allgemeine Auffassung gewesen. Daß Erkrankung der benachbarten Lymphdrüsen im Gegensatz zu der früheren Auffassung recht häufig ist, wissen wir jetzt. Histologisch ist bei einer gegebenen Neubildung die sichere Entscheidung, ob Sarkom, ob entzündlicher Natur, oft auch dann recht schwierig, wenn das klinische Bild der Erkrankung zur Beurteilung mit herangezogen wird. Ich brauche nur an Lymphosarkom und Lymphogranulomatose zu erinnern.

Im Laufe der Zeit fielen mir gewisse, nicht faßbare Beziehungen der Sarkome zu den Carcinomen auf. Zunächst sah ich schon in meiner Assistentenzeit, daß gewisse Formen ursprünglich gutartiger Geschwülste, die seit vielen Jahren bestanden hatten, maligne entarten können, das Fibroadenoma mammae z. B. carcinomatös, das Cystoadenoma mammae aber sowohl carcinomatös wie sarkomatös, zu einem Sarkom werden könne, welches bösartig wuchernd in die Muskulatur der Brustwand eindringt. Es ist nämlich diese früher als Cystosarcoma phylloides bezeichnete Geschwulst kein Sarkom, sondern ein primär gutartiges Adenom. Später kamen zuerst vereinzelte, dann immer häufigere Mitteilungen über Carcinosarkome, sichere Mischgeschwülste<sup>1</sup>. Von besonderer Bedeutung waren merkwürdige Beobachtungen von EHRLICH und APOLANT<sup>2</sup>. Die Maus ist ein ausgesprochenes Carcinomtier, so zu sagen. Sarkome findet man bei ihr selten. 95% aller Mäusegeschwülste sind Adenocarcinome der Mamma, während bei der Ratte Sarkome und Carcinomsarkome vorwiegen. EHRLICH und APOLANT haben nun zuerst beschrieben, und es ist dies von LOEB, LIEBMANN, BASHFORD und VON LEWIN<sup>3</sup> bestätigt worden, daß bei immer wiederholter Überpflanzung von Carcinomen der Maus auf andere Mäuse sich der Tumor, welcher zunächst immer wieder als Carcinom anging, allmählich in ein Carcinoma sarcomatodes und schließlich in ein reines Sarkom umwandelte. Der Misch tumor zeigte sich in dem Falle von LOEB schon bei der ersten Überpflanzung. EHRLICH und APOLANT sahen ihn einmal in der 68. Generation nach 2½-jähriger Züchtung eines Reincarcinomes auftreten, andererseits den Vorgang der Umwandlung „sich zweimal schon im Primärtumor abspielen“. Die fortgezüchteten Sarkomstämme im EHRLICHschen Institut waren alle aus solchen Umwandlungen hervorgegangen. VON HANSEMANN<sup>4</sup> erwähnt in einer Arbeit über verschiedenartige Geschwülste bei derselben Person „als Kuriositäten“ die Vergesellschaftung von Carcinoma mammae mit Sarkom der Scheide, Krebs der einen Brust mit Sarkom der anderen, Melanosarkom am After und Adenocarcinoma uteri. Kürzlich teilte W. RIEDER<sup>5</sup> eine Beobachtung mit, aus der sich ergibt, daß 20 Jahre nach Amputatio femoris wegen Sarkom ein Carcinoma ovarii auftrat.

Ganz außerordentlichen Eindruck hat mir vor einigen Jahren *ein klinischer Fall* gemacht. Ich operierte im April 1919 eine junge Diakonissin unseres Pflegepersonals an einem *walnußgroßen, harten, fascialen Sarkom* an der Oberfläche des Oberschenkels, nahm, wie immer in solchen Fällen, den ganzen Muskel, von dessen bedeckender Fascie der Tumor ausging, fort, und zwar im Zusammenhange mit den intermuskulären fibrösen Septen zwischen dem erkrankten und den benachbarten Muskeln. Die mikroskopische Untersuchung ergab ein gemischtzelliges Sarkom. Die Kranke wurde nach glatter Heilung entlassen. Nach 2 Jahren bekam ich die Nachricht, sie liege mit einem Carcinom im Abdomen im Diakonissenmutterhaus krank. Die Probelaparotomie (Februar 1921) ergab, wie

<sup>1</sup> Näheres z. B. bei BORST: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig. 1924. S. 245.

<sup>2</sup> EHRLICH und APOLANT: Verh. d. dtsh. Ges. f. Pathol. 1908. APOLANT Sammelreferat.

<sup>3</sup> LEWIN, CARL: Die Entstehung histologisch neuartiger Geschwülste nach der Impfung von Tumoren bei Tieren. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 11, S. 340 (Sarkom bei 2 Mäusen und 1 Ratte nach Carcinom).

<sup>4</sup> VON HANSEMANN: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 1, S. 183.

<sup>5</sup> RIEDER, W.: Arch. f. Chirurg. Bd. 135, S. 719. 1925.

mir Herr Professor ZANDER mitteilte, ein *inoperables Gallenblasencarcinom* mit reichlichen Metastasen in der Leber. Die Sarkomdiagnose des Oberschenkel tumors war unzweifelhaft. Der geheimnisvolle Zusammenhang von Carcinom und Sarkom erschien hier bestätigt, ätiologischer Zusammenhang beider Geschwulstformen wurde für mich fast unabweisbar.

Zu einer brauchbaren Arbeitshypothese führten dann die letzten Arbeiten von KEYSER<sup>1</sup>. Es sind diese wichtigen Untersuchungen auffallenderweise in der Literatur zwar beiläufig angeführt, aber tatsächlich nicht gewertet worden. KEYSER hatte sich durch 8 Jahre mit Versuchen beschäftigt, menschliche bösartige Neubildungen auf Mäuse zu übertragen, nie aber Erfolg gehabt. Erfolg in 4 Fällen stellte sich ein, als er von einer Arbeitshypothese ausging, deren Richtigkeit er übrigens selbst „in keiner Weise behaupten will“. In seiner ersten Mitteilung über gelungene Übertragung einer menschlichen bösartigen Geschwulst auf die Maus betrachtet er zunächst die angeblich bisher gelungenen Übertragungen menschlicher Geschwülste auf Tiere kritisch und glaubt, daß nur die zwei Beobachtungen von DAGONET und LEWIN als sicher gelten könnten. Alle anderen Fälle seien histologisch unsicher. Des weiteren stellt er als Kriterien einer erfolgreichen Übertragung von Mensch auf Tier 3 Forderungen auf, welche erfüllt sein müßten. Diese sind:

„1. daß die übertragene Geschwulst an Ort der Einimpfung sich entwickelt,

2. daß die übertragene Geschwulst strukturell mit dem verimpften Ausgangstumor im allgemeinen übereinstimmt,

3. daß die neugebildete Geschwulst ein fortdauerndes Wachstum zeigt und sich auf gleichartige Tiere dauernd in Passagen weiter verimpfen läßt.“

Über seine Arbeitshypothese sagt er:

„Ich strebte an, die Ausgangsgeschwulst in einem gewissen, durch verschiedenartige Behandlung erzielten Zustande zu übertragen, einmal speziell menschliche bösartige Geschwülste auszuwählen, welche ganz besonders schnelles Wachstum zeigten, welche sich weiterhin refraktär gegen Radium bzw. Röntgenstrahlen verhielten und durch die Strahlenbehandlung in einen Zustand *höchster Reizwirkung* gesetzt waren, zweitens eine Sensibilisierung bzw. eine Entspezifizierung des Tumorgewebes zu erzielen, *um bei der Übertragung möglichst die Gesetze der Transplantation, wie sie bei der Homoplastik und Heteroplastik bekannt sind, auszuschalten*<sup>2</sup>. Diese Sensibilisierung und Entspezifizierung, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit den Sensibilisierungsversuchen KELLINGS haben, die er zur Entstehung von gutartigen Geschwülsten bei Hühnern auf dem letzten Chirurgenkongreß mitgeteilt hat, wurde durch intravenöse Injektionen von körperfremden bzw. heterologen Tumorauslysaten angestrebt. Ich möchte jedoch ausdrücklich hervorheben, daß diese Gesichtspunkte mir lediglich als Arbeitshypothese gedient haben, ohne damit die Richtigkeit dieser Vorstellungen behaupten zu wollen“.

Es ist unverkennbar, daß bei diesen Gedankengängen KEYSERS die *Vorstellung* geherrscht hat, „entspezifizierte“ Geschwulstzellen des Menschen könnten vielleicht beim Tiere Boden fassen und fortwachsen. Unter anderem sind seine zwei ersten Forderungen für diese Auffassung recht charakteristisch. In der Folge treten diese Vorstellungen stark zurück. Denn die Ergebnisse seiner Versuche entwickelten sich in ganz anderem Sinne. Es gelangen ihm 4 Überimpfungen.

I. Hodensarkom gemischtzellig, Hautmetastasen. 50 Mäuse in die Leber geimpft. Bei einer entwickelt sich nach Ablauf von 10 Monaten ein kirschkernegroßes, vorwiegend spindelzelliges, infiltrierend gewachsenes Sarkom in der Leber. Fortimpfungen in 4 Passagen gelangen, ergaben immer wieder Sarkome, einmal angeblich im Zwerchfell einen Tumor von carcinösem Bau mit pflastersteinartigen Zellen.

II. Plattenepithelcarcinom des Penis mit Drüsenmetastasen von der Form eines Carcinosarkomes. Drüsenmetastasen auf 50 Mäuse verimpft; *erste Passage*: über pflaumenkernegroßer Tumor eines

<sup>1</sup> KEYSER: Übertragung menschlicher maligner Geschwülste auf Mäuse. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 144 und Untersuchungen über experimentell nach Einimpfung von menschlichen Carcinomen und Sarkomen entstandene Mäusegeschwülste. Ebenda. Bd. 117. 1920 u. 1921.

<sup>2</sup> Kursiv von HEIDENHAIN.

Oberschenkels an Stelle der Impfung; histologischer Befund zweifelhaft, ob nicht Granulationsgewebe. *Zweite Passage*: kirsch kerngroßes *Rundzellensarkom* im Mediastinum, welches durch das Brustbein hindurchgewachsen ist.

III. Branchiogenes Plattenepithelcarcinom. Verimpft auf 30 Mäuse. Bei einem intravenös geimpften Tiere, das nach 13 Monaten starb, fanden sich bei der Sektion eine kirsch kerngroße und zwei erbsengroße Geschwülste in der Lunge, die sich histologisch als *Adenocarcinom* erwiesen.

IV. Faustgroßes Cylinderzellencarcinom an der Schulter, Metastase, primärer Sitz nicht gefunden. Überimpfung auf 10 Mäuse. Bei einer nach 7 Monaten gestorbenen fand sich ein kirsch kerngroßer Lebertumor und Metastasen in Lunge und Leber. Histologisch Entscheidung, ob Carcinom oder Sarkom, nicht zu treffen.

Die Abbildungen, welche KEYSER gibt, sind, wie leider oft in solchen Berichten, unzureichend zur Entscheidung des Lesers, was vorgelegen hat. Einmal ist kein Wert darauf gelegt, an der Abbildung zu zeigen, daß die Neubildung in der Tat zerstörenden Charakter hat, zum zweiten sind die Abbildungen technisch schlecht. Trotz der mangelhaften mikroskopischen Abbildungen, welche zu einem Teil sicher mit dazu gewirkt haben, daß die Arbeit nicht recht gewertet wurde, war klar, daß hier unzweifelhafte Übertragungen von Mensch auf Tier und damit ein besonderer Fortschritt vorliege, klar einmal nach der sehr vorsichtigen und kritischen Art der Arbeit, zweitens darum, weil Herr KEYSER den Herren ASCHOFF und LUBARSCH seine mikroskopischen Präparate vorgelegt und diese sich dafür entschieden hatten, daß es sich in der Tat um bösartige Geschwülste handele. Herr ASCHOFF hat nach KEYSER betont, daß es sich um Geschwülste handele, welche aus Mausgewebe hervorgegangen seien, daß eine sichere Bestimmung der Geschwulstart wegen der schweren Definierbarkeit einzelner Geschwulstpräparate nicht in allen Fällen mit Bestimmtheit zu entscheiden sei, daß auch die Voraussetzung gemacht werden müsse, daß es sich nicht um spontane Mäusetumoren gehandelt habe. Herr LUBARSCH betonte, daß an der bösartigen Natur der Geschwülste nicht zu zweifeln sei, daß es sich auch nach seinen großen Erfahrungen über das Vorkommen spontaner Mäusegeschwülste nicht um solche handeln könne mit Ausnahme des Lungenadenoms. KEYSER fügt bei, daß *gutartige Lungenadenome* bei Mäusen häufig seien. Diese Geschwülste seien aber meist klein, abgekapselt und würden gewöhnlich nur mikroskopisch gefunden.

KEYSER bemerkt epikritisch zu seiner Arbeit: „Was die sehr interessante Frage anbetrifft, wie die Einimpfung eines bösartigen menschlichen Tumors die Entwicklung eines bösartigen Mäusetumors veranlassen kann, so stehe ich mit Herrn Geheimrat ASCHOFF auf dem Standpunkt, daß eine Erklärung so lange keinen Wert besitzt, bis nicht die Überimpfung konstant an einem großen Materiale durchgeführt und damit der Faktor der Zufälligkeit des Zusammentreffens dieser neu entstandenen Geschwülste mit Spontanumoren ausgeschlossen ist“ (S. 334) und weiterhin:

„Erst dann wird sich mit Sicherheit entscheiden lassen, ob das verimpfte menschliche Geschwulstgewebe als *chemischer* Reiz wirkt, durch den die Zellen des Impftieres zur Wucherung und Krebsbildung angeregt werden, oder ob der *Reiz* durch einen *spezifischen* Erreger, invisibel oder visibel, filtrierbar oder nicht filtrierbar, ausgelöst wird, oder ob es sich bei der Verimpfung von Geschwülsten um eine *Transplantation der Geschwulstzellen* handelt, welche eine Umwandlung ihrer Größe und ihres Baues in dem fremden Organismus im Sinne KELLINGS erfahren“.

*Es liegt aber in den KEYSERschen Übertragungen eine fundamentale Tatsache verborgen.* Nach allen klinischen und experimentellen Erfahrungen ist es schlechterdings undenkbar, daß menschliche Zellen, welche auf ein Tier überimpft werden, am Leben bleiben. Wissen wir doch aus reichlichster klinischer Erfahrung, daß sich beim Menschen Haut nicht einmal von der Mutter auf die Kinder oder unter Geschwistern überpflanzen läßt. Sie geht immer zugrunde, offenbar darum, weil körperfremde Zellen in dem Organismus, auf welchen sie übertragen werden, keine Lebensbedingungen finden. Das gleiche gilt für Hautüberpflanzungen bei Mäusen, wie GEORG SCHÖNE<sup>1</sup> in einer ausführlichen Arbeit gezeigt hat. Nichtüberpflanzbarkeit ist auch hier die Regel. Nur selten und unter ganz besonderen Bedingungen gelingt solche Überpflanzung. Auch die Überpflanzung anderer Gewebe mit

<sup>1</sup> SCHÖNE, GEORG: Die heteroplastischen und homöoplastischen Transplantationen. Berlin: Julius Springer 1912.

Fortdauer von deren Funktion ist beim Menschen trotz aller gegenteiligen Behauptungen nie gelungen. Daß die Überpflanzung von Spontantumoren irgendeiner Tierart innerhalb derselben Gattung im Durchschnitt in etwa 2% der Versuche gelingt, oft aber bei mehr denn 100 Übertragungen nicht, ist, soweit es die positiven Übertragungsmöglichkeiten betrifft (EHRlich, JENSEN, BASHFORD, BORRELL u. a.), ein Sonderkapitel für sich. „Bei Verpflanzung von Tier zu Tier hat die *artfremde* Überpflanzung keinen Erfolg. Bei Transplantationen zwischen sehr verwandten Arten geht das Pfropfreis unter Umständen an, bildet sich aber frühzeitig wieder zurück“<sup>1</sup>. Die Regel von der Nichtüberpflanzbarkeit körperfremder Zellen, ausgenommen die Spontantumoren innerhalb derselben Art, gilt also bei Wirbeltieren ausnahmslos. Ein Fortleben von menschlichen Zellen, seien es auch Geschwulstzellen, in der Maus ist undenkbar, möge man sich die Form dieses Fortlebens ausmalen, wie man wolle. Entspezifizierung ist ein Wort, welches Nichtwissen verdeckt und zur Stütze einer durchaus unbegründeten Hypothese dienen soll. Entspezifizierung ist niemals nachgewiesen. *Wenn menschliche Geschwulstzellen auf ein Tier überimpft werden, so ist nach allen unseren Erfahrungen anzunehmen, daß sie innerhalb kürzester Frist durch Autolyse und durch lytische Kräfte des Körpers des Wirtstieres zugrunde gehen, zerfallen.* Aus diesem Gedankengange entwickelte sich bei mir die Vorstellung, daß durch den lytischen Zerfall der überpflanzten Zellen ein in diesen enthaltenes, Krebs erzeugendes Agens freigemacht werde, welches in den Fällen KEYSSERS die Mäusegeschwülste, *selbstverständlich aus den körpereigenen Geweben der Maus*, erzeugt habe. Bemerkenswert war für mich ferner, daß unter den 4 Impfergebnissen KEYSSERS sich zwei Sarkome und ein Adenocarcinom befanden; der dritte Fall war histologisch nicht sicher bestimmbar. Diese Beobachtungen trafen mit meiner alten Vermutung zusammen, daß zwischen Carcinom und Sarkom gewisse enge Beziehungen, um nicht zu sagen „*Verwandtschaftsverhältnisse*“ bestünden. *Es entwickelte sich somit folgende Arbeitshypothese:*

*Es sind Mittel zu finden, menschliche Tumoren durch Lyse der Zellen so zu zerstören, daß das in ihnen vermutete Krebs erzeugende Agens nicht zerstört wird. Mit den lytischen Erzeugnissen sind Impfungen zu machen. Erwartet wird, daß je nach der Stelle des Tierkörpers, an welcher das krebs erzeugende Agens einwirkt, Epithel- oder Bindegewebe, Carcinome oder Sarkome entstehen, womit sich deren ätiologische Einheit ergäbe.*

Als diese Gedankenreihen sich nach Erscheinen der Arbeit von KEYSSEER entwickelten, war bei uns an experimentelle Untersuchungen nicht zu denken; die ungünstigsten Verhältnisse im besetzten Gebiet, die wir überhaupt gehabt haben, dazu der Beginn der Inflation und Überhäufung mit klinischer Arbeit. Anfang März 1924 konnte mit der Arbeit begonnen werden. Einiges Nachdenken hatte inzwischen einen einfachen *Weg zur Autolysierung menschlicher Geschwülste* ergeben. Die erste Geschwulst an einer geimpften Maus erschien nach 11 Monaten an der Schulter des in den Schenkel der gleichen Seite geimpften Tiers. Als der Tumor deutlich wurde, besuchte ich Herrn Professor Dr. HANSER und fragte, ob er bei einer experimentellen Arbeit über die Ursachen der Krebserkrankung die Kritik des Fachmannes an den von uns erzeugten Tumoren übernehmen wolle. Ich hätte einen Weg, bei der Maus bösartige Geschwülste zu erzeugen, und erwarte, daß durch dasselbe Agens Sarkome und Carcinome erzeugt würden. Herr HANSER sagte zu. Es ist selbstverständlich, daß ich ihn nur in der allerersten Zeit im unklaren über das Verfahren gelassen habe. Schon die ersten Versuchsergebnisse zeigten, daß wir auf dem rechten Wege waren. Der Schultertumor der ersten Maus erwies sich als ein Sarkom. Die zweite Maus hatte ein Carcinoma mammae, die dritte ein Sarkoma lienis, die vierte ein Sarkom des ganzen rechten oberen Lungenlappens und retroperitoneal einen anscheinend gleich alten, großen, ebenfalls sarkomatösen Tumor, *die fünfte ein Carcinoma mammae und ein Spindellensarkom des Uterus*, die sechste schließlich ein großes papilläres Carcinom des rechten oberen Lungenlappens. Ehe wir aber die experimentellen Ergebnisse bringen, müssen wir über die Autolysate und die Impfmethode sprechen.

<sup>1</sup> BORST: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. 1924. S. 87. Vgl. auch v. GAZA: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Berlin: Julius Springer 1927. Bd. 14, S. 1171: „Aber das von Tieren anderer Art überpflanzte Gewebe heilt niemals ein“. Dies ist bedingt durch den *biochemischen Faktor*. Es muß dies Gesetz auch für Blastome gültig sein, die ja doch den Geweben des Blastomträgers entstammen. HEIDENHAIN.

## II. Autolysate und andere Versuche. Impfmethode.

Wie im Vorwort erwähnt, habe ich aus Gründen klarer Versuchsanordnung vorwiegend das geschlossene, aseptische Carcinoma mammae verimpft<sup>1</sup>. Bei Benützung ulcerierter, infizierter Tumoren führt man eine weitere Unbekannte in den Versuch ein. Die Versuchsergebnisse hängen dann von der Art der Neubildung und von der Art der Infektion ab. Es ist aber aus erkenntnistheoretischen Gründen unbedingt erforderlich, die einzelnen Faktoren eines Versuches so herauszuheben und im Versuch zu isolieren, daß eindeutige Schlußfolgerungen möglich sind. Wenn man sieht, wie unendlich schwer solche Isolierung selbst bei physikalischen Versuchen ist, bei denen man die Versuchsbedingungen doch nach Belieben herstellen kann, wie lange Jahre es selbst auf diesem Gebiet dauert, bis eine klare Isolierung aller Versuchsbedingungen erzielt ist, so wird klar, daß man auf biologischem Gebiet in dieser Hinsicht nicht vorsichtig genug sein kann. Daß reine Versuchsbedingungen, d. i. solche, deren Faktoren alle bekannt sind, auf biologischem Gebiet in der größten Zahl der Fälle nicht herzustellen sind, ist unzweifelhaft. Denn trotz aller Kenntnisse und Einsichten, welche uns die letzten Jahrzehnte gegeben haben, ist uns der Körper doch noch „geheimnisvoll am lichten Tag“. Um so mehr ist Einfachheit zu erstreben.

*Wärme-Autolysate (W-Autole).* Zur Herstellung von Autolysaten wurden die aseptisch gewonnenen Tumoren in einer ausgekochten Maschine zermahlen, wenn es sich um sehr harte handelte, auch wohl noch nach dem Zermahlen in der Reibschale mit Pistill zerrieben. Der Tumorbrei wurde abgewogen und je ein Gramm in einem sterilen Reagenzglas mit 9 ccm 0,85% Kochsalzlösung oder einer etwas vereinfachten Ringerlösung, wie wir sie seit Jahren im klinischen Betrieb brauchen, versetzt, dann mit Toluol überschichtet und für 10 Tage bei 37° im Brütöfen gehalten. Die ersten Versuche ergaben, daß der Tumorbrei nach 3–8 Tagen Brütöfen noch Zelltrümmer, Kerne mit kleinen Protoplasma-resten oder nackte Kerne enthält. Ausstrichpräparate zeigen diese deutlich. Nach 10 Tagen Brütöfen findet man im Ausstrichpräparat nur noch formlosen Detritus, welcher sich diffus färbt, vermutlich Reste des bindegewebigen Stromas des Tumors<sup>2</sup>. Selbst Bindegewebskerne sind nicht mehr zu erkennen. Hier und da finden sich im dicken Ausstrich dunklere Punkte, welche Kernresten vielleicht entsprechen könnten. Meines Erachtens ist es unnötig, sich über die Natur solcher Erscheinungen Gedanken zu machen. Aufgabe der Autolyseversuche ist, das in den Tumorzellen vermutete Krebs erzeugende Agens freizumachen. Auf möglichst vollständigen Zerfall der Tumorzellen kommt es an, auf nichts anderes. Denn es ist wohl sicher, daß Teile menschlichen Gewebes, welche vom Körper abgetrennt, ohne Ernährung, zermahlen unter Luftabschluß 10 Tage im Brütöfen gehalten werden, durch mangelnde Ernährung und Sauerstoffmangel zugrunde gegangen sein müssen, und dies um so mehr, als verschiedentlich nachgewiesen worden ist, daß der autolytische Zerfall von Krebsgewebe nach Trennung vom Körper wesentlich schneller und stärker vor sich geht, denn der normaler Gewebe. Wer behaupten wollte, daß in solchen Krebsautolysaten sich noch „regenerationsfähige Tumoranteile“ finden könnten, müßte einen unanfechtbaren Beweis bringen, daß solches möglich ist. Solcher Beweis ist ausgeschlossen nach allen Erfahrungen der Physiologie.

Die Autolysate sind vor der Verimpfung regelmäßig so *auf Sterilität geprüft* worden, daß mit einer Pipette durch die Toluolschicht hindurch Material zur Prüfung entnommen wurde. Prüfung geschah durch Aussaat in Bouillon, Ausstrich auf Agar und in Schichtagar. Die Autolysate geschlossener

<sup>1</sup> Von den 5 zu Stichproben verimpften Sarkomen des Menschen waren 4 geschlossen, 1 ulceriert (Melanosarkom). Alle verimpften Tiergeschwülste waren geschlossen.

<sup>2</sup> Vgl. CARL OPPENHEIMER: Stoffwechselfermente. Samml. VIEWEG. S. 39/40.

Brustkrebse waren regelmäßig steril, nicht so die Autolysate ulcerierter Geschwülste. Interessant ist, daß nichtsterile Autolysate *hier und da* von züchtbaren Mikroorganismen frei wurden, wenigstens waren in Bouillon, auf Agarausstrich und in Schichtagar keine nachzuweisen, wenn sie 24 bis 48 Stunden auf Eis gestellt wurden. Dieser Versuch stammt von unserer Laboratoriumsassistentin Fr. ANNI MÜLLER. Inwieweit Kälte im Verein mit Luftabschluß Bakterien zum Absterben bringt, sollte von Fachmännern nachgeprüft werden. Uns hat sich dieser Versuch förderlich erwiesen. Es sterben nämlich bei Verimpfung nichtsteriler Autolysate so viel Tiere in den ersten 24—48 Stunden nach der Impfung, daß oft fast eine ganze Versuchsreihe unbrauchbar wird. Das Ergebnis der Verimpfung von unsterilen Autolysaten, welche 48 Stunden durchgefroren waren, war wesentlich günstiger. Vollständige Sterilisierung durch Frierenlassen tritt allerdings *nicht* ein. Aber einigermaßen brauchbar sind schon Autolysate mit stark verringertem Bakteriengehalt. *Streptokokkenhaltige Autolysate sollte man nie verwenden.* Sie sind zu gefährlich. Verimpft man solche versuchsweise, so sterben eine große Zahl der Tiere innerhalb 24—48 Stunden; andere kümmern einige Tage und erholen sich dann. Wir haben dies als Gewinn betrachtet. Er ist es mitnichten. Denn es gehen im Laufe von Monaten nahezu alle diese Tiere an chronischer Streptokokkenkrankung zugrunde. Bei der Sektion findet man massenhaft narbig ausgeheilte und frischere Entzündungsherde vornehmlich in der Leber und in den Nieren, im Herzblut Streptokokken.

Fragt man, wie sich die Verimpfung infizierter Autolysate mit dem eingangs besprochenen Grundsatz einfacher, isolierter Versuchsbedingungen verhält, so ist zu antworten, daß insofern Zwang vorliegt, als ja nur eine geringe Zahl von Geschwülsten aseptisch gewonnen werden kann, etwa geschlossene Brustkrebse, Nieren- und Ovarialcarcinome und einige andere, sowie geschlossene Sarkome. Alle Carcinome der Deckepithelien sind infiziert. Und doch ging es nicht an, diese Arbeit allein auf aseptische Brustkrebse und Sarkome zu beschränken. *Wie notwendig es war, von aseptischen Tumoren auszugehen, ersieht man daraus, daß, wie später nachgewiesen wird, aseptische und infizierte Tumoren die gleichen Ergebnisse liefern, woraus denn der Schluß zu ziehen ist, daß bakterielle Infektion an der Erzeugung der Impfgeschwülste nicht beteiligt ist*<sup>1</sup>.

*Gefrier-Autolysate* (G-Autol). Um womöglich einen größeren Hundertsatz von positiven Ergebnissen zu erzielen, suchte ich die Geschwulstzellen schneller aufzuschließen als durch Autolysierung unter Luftabschluß. Zu diesem Zweck wurde Tumorbrei in sterilem, mit eingeriebenem Glasstöpsel versehenem Glas 24 Stunden gefroren, danach für 24 Stunden in den Brütöfen gebracht, wieder je 24 Stunden gefroren und im Brütöfen aufgetaut. *Die Ergebnisse waren schlecht.* Alle Gefrierautolysate waren infiziert; meist stanken sie. Zur Verimpfung wurden auch sie im Verhältnis von 1:9 Gewichtsteilen verdünnt. Verimpft wurden nur solche Autole, welche „nicht allzu schwer infiziert“ erschienen. Von den geimpften Tieren gingen oft 90% innerhalb Minuten oder binnen 24 Stunden zugrunde. *Einzelne Tiere blieben am Leben und sind später an Geschwülsten erkrankt.* Als Methode haben wir die G-Autole völlig aufgegeben. Die Tierverluste sind zu groß, und der Versuch als solcher ist nicht rein.

*Vorzüglich fielen zu unserer Überraschung Versuche mit Frischbrei aus.* Um Kontrollversuche zu haben, ließ ich im ersten Jahre von jedem Tumor Frischbrei neben dem W-Autol verimpfen<sup>2</sup>. Als sich zeigte, daß auch so sich Tumoren erzeugen ließen, haben wir regelmäßig Frischbrei neben W-Autol verimpft, wenn Materialmenge und Tierbestand dazu ausreichten. Die Ergebnisse werden später besprochen. Hier ist nur *darauf hinzuweisen, daß die Verimpfung von Frischbrei eine vortreffliche Ergänzung zu den Versuchen mit W-Autol bildet.* Selbst W-Autole von geschlossenen Tumoren können bei der Zubereitung einmal infiziert werden. Ist der Tumor primär nicht steril, so werden namentlich die gefährlichen Anaerobier bei der Autolysierung im Brütöfen angereichert. Folge sind unberechenbare

<sup>1</sup> In seiner ersten Arbeit über den *Bacillus tumefaciens* berichtet F. BLUMENTHAL (Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, H. 5, S. 394): „Zur Auffindung der fraglichen Parasiten untersuchten wir geschlossene und offene, weiche und harte, ulcerierte und jauchige Tumoren auf die verdächtigen Stäbchen. Bisher fanden wir sie in 12 Fällen, und zwar *niemals in harten geschlossenen*, sondern nur in mehr oder weniger weichen oder unter Anwendung von Kunstgriffen (Brennspiegel, Kantharidenpflaster) in ulcerierten Tumoren, und zwar in folgenden Fällen . . . .“

<sup>2</sup> Frischbrei: frischer Tumorbrei.

Tierverluste. Es haben aber die Erfahrungen der Bakteriologen seit langem ergeben, daß im Tierversuch recht erhebliche Bakterienmengen in den Tierkörper eingespritzt und reaktionslos getragen werden können. Die „Abwehrmaßregeln“ des Körpers vernichten sie. Unsere Erfahrung geht dahin, daß, wenn es sich um ulcerierte Geschwülste handelt, Impfung mit *Frischbrei in der Verdünnung 1:9* (also 10% nach Gewicht) ausgezeichnet getragen wird, jedenfalls unendlich viel besser als die Verimpfung von W-Autol oder gar von G-Autol. Aus grundsätzlichen Erwägungen hinsichtlich Theorie wird die Bereitung von W-Autol bei aseptischen Tumoren die Regel sein müssen; Verimpfung von Frischbrei zur Kontrolle ist erwünscht. Für alle Tumoren der Körperoberfläche, des Magen-Darmkanales u. s. f. wäre Frischbreiverimpfung das Gegebene.

Warum mit Frischbreiverimpfungen bisher kaum Ergebnisse erzielt worden sind, kann ich nicht ermessen. Vielleicht liegt es an der Menge des verimpften Tumormaterials, an der Stärke der Verdünnung oder an dem Orte der Impfung. *Die Ergebnisse der Impfung mit W-Autolen und mit Frischbrei sind vom klinischen wie vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus völlig gleich.* Es scheint mir dies ein sicherer Beweis dafür zu sein, daß die körperfremde Tumorzelle im geimpften Tiere der Autolyse und der Lyse durch die Kräfte des Tierkörpers verfällt.

Geimpft haben wir tief in die Muskulatur eines Oberschenkels, in die Leber, ins freie Peritoneum, in einigen Fällen subcutan oder intracutan, um womöglich Hautkrebs zu erzeugen, schließlich in 11 Fällen mit W-Autol durchfeuchtetes Brötchen tagelang verfüttert. Verwendet wurden für intramuskuläre und intra- wie subcutane Impfung 0,5, für Leber und Peritoneum 0,2 ccm.

Wie die Literatur ergibt, ist bei Impfversuchen der Tumor meist mit Seesand oder *Kieselgur* verrieben worden, um die Tumorzellen zu zertrümmern und zugleich mit dem Zellbrei einen „Reiz“ einwirken zu lassen. Man hat gemeint, hiérdurch zu besseren Ergebnissen zu kommen. Wir haben das nicht getan, weil ich es für dringlich hielt, soweit wie irgend möglich alle „Reize“, welche nicht dem Tumor selbst entstammen, fernzuhalten.

### III. Anlage und Ausdehnung der Versuche. Bezeichnung der Versuchsreihen, Sarkosporidieninfektion. Abkürzungen im Text.

Verimpft wurden primäre Carcinome des Menschen und deren Metastasen, meist krebsige Lymphdrüsen, sowie als Stichproben primäre Sarkome des Menschen, spontane und fortgezüchtete Mäusetumoren, sowie drei bösartige Geschwülste des Rindes, ein Carcinom und zwei Sarkome.

*Die Reihen A und B* gehen aus von Carcinomen des Menschen, und zwar A von einem Primärtumor, B von einer Metastase.

*Reihe C* umfaßt die Fortimpfungen von Tumoren, welche in den Reihen A und B entstanden.

*Reihe D* betrifft eine Anzahl von Versuchen, in welchen der Impfstoff stark verdünnt wurde.

*Reihe Sa* geht aus von Sarkomen des Menschen, und zwar nur von Primärtumoren.

*Reihe PE* bezeichnet die Versuche mit Mäusetumoren, und zwar bezeichnet PE Spontantumoren und PEZ fortgezüchtete Geschwülste.

*Reihe RA* ist die der Versuche mit bösartigen Geschwülsten des Rindes.

*In Reihe Ko* finden sich Kontrollversuche, Versuche, ob sich mit Autolysaten von normalen Geweben des Menschen und der Maus Tumoren erzeugen lassen und ob Spontantumoren bei unseren Versuchstieren in nennenswerter Zahl auftreten. Anlage und Ergebnisse dieser Reihe werden noch besprochen.

*Es ist demnach zu lesen:*

A 1 M 12: Reihe A (Ausgang ein Carcinom); 1 ist Sektionsnummer, M 12 die Maus Nr. 12.

B 264 M 227: Reihe B (Ausgang Krebsmetastase), Sektionsnummer 264, Maus Nr. 227.

C 37 M 61 von A 1: Fortimpfung von Tumor A 1.

D 145 M 285: Verdünnungsversuch, Sektion 145, Maus 285, und so fort.

*Die Protokollzahlen hinter A B C D Sa PE PEZ stehen unter allen Abbildungen gleichlautend mit den Versuchsprotokollen im Text.* Die Abbildungen stehen im allgemeinen gegenüber dem Text.

Alle Tiere sind mit größter Vorsicht seziiert worden. Negative Befunde haben keine Nummer erhalten. Fand sich auch nur der geringste verdächtige Befund, so wurde mikroskopisch untersucht. Die sehr zahlreichen Todesfälle an Pneumonie, Enteritis, Streptokokkenerkrankungen haben außerordentliche mikroskopische Arbeit gemacht. Für sie wurden wir belohnt durch Feststellung von malignen Blastomen bei einer Reihe von makroskopischen Befunden, nach denen man keinen Tumor vermutet hätte.

Wie S. 12 bemerkt, haben wir bei den ersten Versuchen mit Autolen von 3—8 Tagen gearbeitet. Da sich aber schnell ergab, daß in diesen noch Zellreste, namentlich ausgewanderte Kerne, vorhanden waren, so haben wir fortan nur mit 10tägigen Autolysaten gearbeitet. Die Versuche mit 10tägiger und längerer Autolysierung, namentlich auch die D-Reihe, haben grundsätzliche Bedeutung. Indessen sind weder die Versuche mit kürzerer Autolysierung, noch einige mit unvollkommenen G-Autolen ohne Bedeutung. Denn es haben ja, wie schon bemerkt und zu zeigen sein wird, die Versuche mit Frischbrei dieselben Ergebnisse geliefert wie die mit normalen, d. i. zehntägigen Autolysaten. Es ergeben also unsere Versuche eine fortlaufende Reihe, welche von Frischbrei über kurze zu langer Autolysierung aufsteigt<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> *Abkürzungen im Text:*

*Autol:* Autolysat.

*10T-Autol:* zehntägiges Brütofenautolysat.

*G-Autol:* Gefrierautolysat.

*Brei:* 10<sup>0</sup>/<sub>10</sub>ige Aufschwemmung des frischen Geschwulstbreies.

*In Leber, intraperit., in l. Muskel, in r. Muskel* lies: geimpft in die Leber, intraperitoneal, in die linke oder rechte Oberschenkelmuskulatur.

Zum Schlusse eine Bemerkung über die als MIESCHERsche Schläuche bekannte *Sarkosporidien-erkrankung* der Muskulatur. Diese ist, wie es uns scheint, wie ich auch von erfahrenen Forschern gehört habe, in fast allen oder allen Mäusezuchten weit verbreitet. Wir haben durch sie außerordentliche Verluste gehabt. In vorgeschrittenen Fällen der Erkrankung findet man die gesamte quergestreifte Muskulatur des Körpers zerstört. Sie sieht fast schneeweiß aus, ist auffällig stark gestreift; rot gefärbte Fasern sind kaum mehr oder nicht mehr zu sehen. Wir bezogen unsere Mäuse von verschiedenen Züchtern. Immer wieder trat nach Verlauf von Monaten bis zu einem, ja ein und einem halben Jahre nach der Impfung der Tod vieler Tiere an dieser Infektion ein. Nach ROBERT BEHLA (Über die Beziehungen zwischen Wasser und Krebs, Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 5. 1907) werden die Sarkosporidien nicht von einem Tier auf das andere übertragen. Es handele sich um einen Futterpilz, der nur gelegentlich in den Tierkörper gelange. Ich habe natürlich überlegt, ob diese Organismen nicht in Beziehung zu der Krebserkrankung stehen könnten, glaube es aber ausschließen zu können. Denn die Erkrankung betrifft nur die quergestreifte Muskulatur. Wir haben viele Mäuse mit Tumoren seziert, welche diese Erkrankung nicht aufwiesen, andere, bei welchen sie in mäßigem Grade oder stark vorhanden war, und schließlich eine sehr große Zahl, welche an ihr starben, ohne daß sie Geschwülste aufwiesen. Wir können deshalb nur dazu raten, eigene gesunde Zucht anzulegen, wenn es der Raum gestattet, und womöglich den Weg der Infektion zu ermitteln. Bei uns bestand keine Möglichkeit, Mäuse in den erforderlichen Mengen zu züchten — Raummangel.

## IV. Vorbemerkungen zur Theorie der bösartigen Geschwülste.

### A. Allgemeines über die Impfgeschwülste der Maus.

Um ein Bild davon zu geben, daß es sich bei unseren durch Impfung entstandenen Tumoren wirklich um bösartige Geschwülste handelt, war es erforderlich, eine große Zahl von Abbildungen zu geben. Wesentlich war vor allem, den zerstörenden Charakter der Geschwulst aufzuweisen. Daneben habe ich die Histogenese klargestellt, wenn sie sich aufweisen ließ. Die Neoplasmen der Mäuse haben wie bekannt ihre Besonderheiten, weichen im Bilde von denen des Menschen ab. Es beruht dies, um diese Tatsache auf eine Formel zu bringen, auf der geweblichen Verschiedenheit des Mäuse- und Menschenkörpers. Wenn also wiederholt in der Literatur gesagt worden ist: „Mäusegeschwülste sind keine Menschengeschwülste“, so ist dies insoweit richtig, als beide nicht unbeträchtliche Unterschiede im Bau aufweisen können. In den *wesentlichen* Zügen aber zeigen die bösartigen Blastome des Menschen und der Maus dieselben Charakteristica; oft ist der Bau der bösartigen Geschwülste der Maus denen des Menschen sogar außerordentlich ähnlich<sup>1</sup>.

Soweit ich die Literatur übersehen kann, ist bei all den zahllosen Versuchen, bösartige Geschwülste zu erzeugen, wenn Erfolg eintrat, die Neubildung fast ausnahmslos am Orte der Einwirkung des Agens entstanden. Es gilt dies für die Verfütterung der Spiroptera FIBIGERS, für alle Impfversuche, unter diesen vor allem für jene mit dem Roussarkom, auch für alle Versuche mit „gezüchtetem Agens“ (GYE z. B.), wie für die Teerpinselungen. Zwei Ausnahmen hiervon habe ich nur bei KEYSER<sup>2</sup> gefunden. Im Gegensatz hierzu ist es *charakteristisch und von grundlegender Bedeutung, daß bei unseren Impfungen*, gleichgültig wie das Impfmateriale behandelt war und an welchem Orte es eingepflanzt wurde, ob intracutan, subcutan, in die Oberschenkelmuskulatur, in die Leber oder in die freie Bauchhöhle, *die Blastome sich nur selten an der Impfstelle, sondern an einem beliebigen, im voraus nicht bestimm- baren, auch nicht vermutbaren Orte des Körpers entwickelten*, meist weit entfernt von der Impfstelle, manchmal in deren näherer Umgebung, doch deutlich von dieser geschieden und ferner genau wie beim Menschen *fast immer in Einzahl* auftraten. Ausnahmen von dieser Regel werden später ausführlich besprochen.

Von Bedeutung ist, daß wir weder durch intracutane, noch durch subcutane Impfung Carcinome der Haut erzeugen konnten. Auch Scarification der Haut und Einreibung des Impfstoffes war erfolglos. Geschwülste der Speiseröhre oder des Magendarmkanales haben wir ebenfalls nicht gesehen. Intravenöse Impfung in eine Randvene am Ohr von Kaninchen verlief reaktionslos. Auf die Bedeutung dieser Versuche kommen wir später zurück.

Daß wir die Erkrankung bis zum Tode des Tieres ablaufen ließen, ist schon gesagt. Eine Ausnahme machten wir, wenn Durchbruch der Geschwulst durch die Haut drohte, weil die dem Durchbruch folgende bakterielle Infektion das Tier doch innerhalb weniger Tage tötet und die Infektion das histologische Bild verändert. Die Wirkungen der Entzündung werden denen der Geschwulst superponiert. Der tödliche Ablauf ist eines der Hauptcharakteristica der Erkrankung. Ich hoffte in den Spätstadien der Erkrankung *Metastasen* zu finden. Nur wenige Male hatten wir dies Glück. Es hatte z. B. A 18, Carcinom der Leber und Gallenblase, Metastasen in den mediastinalen Lymphdrüsen, C 206 — Leberkrebs — Metastasen in den Nieren und mediastinaler Lymphdrüse, B 29 —

<sup>1</sup> Siehe V., S. 40.

<sup>2</sup> KEYSER: Arch. f. Chirurg. Bd. 117, S. 338, Fall 2 und 3.

Sarkoma ovarii et pelvis — Netzmetastasen<sup>1</sup>. Trotz eifriger Bemühung fanden wir nie Metastasen in den Lungen und nur einmal in der Leber. Nach den Erfahrungen der vielen Forscher, welche sich mit Transplantation von Spontantumoren der Maus beschäftigt haben, sind auch bei solchen Versuchen Metastasen in den inneren Organen selten; Metastasen in den Lungen sind gefunden, sind aber meist mikroskopisch klein und nur zu finden, wenn man Serienschnitte macht. Zu solchen hatten wir keine Zeit. Bei der Fülle des Materiales waren die groben makroskopischen Geschwülste zunächst wichtiger.

Alle Geschwülste, die wir sahen, zu beschreiben oder gar abzubilden, ist aus leicht ersichtlichen Gründen nicht möglich. Es kann sich nur um die Darstellung bisher unbekannter Typen handeln und bei bekannten Typen um charakteristische Einzelheiten, namentlich solche, die sich auf Bau und zerstörende Wirkung beziehen.

### B. Das Problem der Form und die formale Genese.

Wenn wir im Sinne der Darstellung von *Typen der Impfgeschwülste* der weißen Mäuse sprechen, so handelt es sich um deren sichtbare Qualitäten, um Form oder Gestalt, Struktur im großen und im einzelnen, wie um das Problem der Entstehung der Form, also um morphologische Fragen. Die Tatsache, daß nach Impfung mit einem Stoffe, welcher bösartigen Geschwülsten des Menschen entstammt, an weit vom Impfort entfernter Stelle ein einziges Blastom erscheint und bis zum Tode des Tieres das einzige bleibt, ist überraschend und zunächst nicht erklärbar. Wir müssen es als Tatsache hinnehmen und uns deren freuen. Multiple Tumoren würden das Bild der Erkrankung nach der morphologischen Seite hin schon darum verwirren, weil sofort die Frage auftauchen würde, ob es sich nicht um einen Primärtumor und Metastasen handle, eine Frage, die ja oft nicht leicht zu entscheiden ist. Weiterhin ist von Bedeutung, daß auch bei den Impfgeschwülsten Metastasen selten sind. So ist denn, was bisher ein selten erfüllter Wunsch war, für den Pathologen die Möglichkeit gegeben, bösartige Geschwülste im Frühstadium zu untersuchen. Damit entwickeln sich die Fragen der Gestaltbildung klarer, nicht minder die Elemente der Morphogenese dieser Geschwülste, wenn man fest im Auge behält, daß die *Entstehung einer einzigen bösartigen Geschwulst* an beliebiger Stelle des Körpers, *das Auftreten in Einzahl* entfernt von der Impfstelle nach Einimpfung eines Krebs erzeugenden Agens, doch nur so verstanden werden kann, daß dies Agens nach der Impfung im Körper verschleppt wird und nur an einer einzigen Stelle zur Festsetzung oder Ansiedelung gelangt. Beachtet man ferner, daß es sich in unseren Versuchen um gesunde Mäuse gehandelt hat<sup>2</sup>, so ist es kaum denkbar, daß an all den verschiedenen Stellen, an welchen Geschwülste entstanden, embryonale, fehdifferenzierte oder sonstwie ausgezeichnete oder disponierte Zellgruppen gelegen haben. Chronische Entzündung am Sitze oder in der Umgebung der Geschwulst fehlte in allen Fällen<sup>3</sup>.

Für die Verschleppung des Krebs<sup>4</sup> erzeugenden Agens vom Orte der Einimpfung kommen der Blut- und der Lymphweg in Betracht. Wenn nach Impfung in die Oberschenkelmuskulatur ein Carcinom des Brustteiles der Mamma, noch dazu auf der der Impfstelle entgegengesetzten Körperseite, eine Sarkomatosis endothoracica, ein Sarkoma uteri, ein Carcinoma pulmonis oder ein Kiefercarcinom entsteht, um nur einige Beispiele zu nennen, so kann nur Verschleppung des Agens auf dem Blutwege in Betracht kommen. Es muß sich um eine „quasi-embolische“ Festsetzung und „Quasi-Ansiedelung“ des Agens an dem Orte handeln, an welchem sich die Geschwulst entwickelt. Das Agens muß an irgendeiner Stelle haften bleiben, damit sich die Geschwulst entwickeln kann. Wenn nun, wie die

<sup>1</sup> In der Statistik sind alle Beobachtungen zweier voneinander unabhängiger Blastome und alle Metastasen verzeichnet.

<sup>2</sup> Die öfter gleichzeitig gefundene Sarkosporidienerkrankung der Muskulatur steht, wie auch Abbildungen zeigen, in keiner Beziehung zur Geschwulstbildung.

<sup>3</sup> In zwei vereinzelt Fällen haben wir bei umfangreichen Nekrosen im Innern der Geschwulst eine *frische* bakterielle Infektion gefunden.

<sup>4</sup> Im Sinne der Alten und auf Grund der nachfolgenden Ergebnisse dieser Untersuchung bezeichne ich alle zerstörenden Blastome als Krebse.

Abbildungen zeigen, Geschwülste der verschiedensten Art und Form entstehen, Carcinome, Sarkome und „unausgereifte Geschwülste unbestimmbarer Abstammung“, so ist der einzig mögliche Schluß der, daß das Agens durch die Gefäßwand hindurchdringt und sich in deren Umgebung ausbreitet. Die nächstliegende Folgerung ist die, daß bei Durchdringen der Gefäßwand und Ausbreitung des Agens in einem bestimmten kleinen Bezirke des Gefäß- und Bindegewebes, also Vordringen in Lymphgefäßen und Saftspalten, alle Gewebselemente in Wucherung geraten *können*, mit denen das Agens in Berührung kommt, also Endothelien von Blut- und Lymphbahnen, die Zellen der Gefäßwandung, Bindegewebszellen, Muskelzellen, auch Epithelien, sofern das Agens an diese herangelangt.

Abstammung, Gestaltbildung und Bezeichnung der Blastome sind in vieler Hinsicht nicht voneinander zu trennen. Bei den Impfgeschwülsten der Maus ist die Frage der Benennung mit besonderen Schwierigkeiten verknüpft und dies um so mehr, als maßgebende Pathologen sich in ihren Anschauungen widersprechen. In den Abbildungen dieses und des folgenden Abschnittes, welcher von den Typen der Impfgeschwülste handelt, ist in vielen Fällen die Abstammung und damit die Bezeichnung des Blastomes völlig klar. In anderen ist nur klar, daß es sich um größere und kleinere Haufen und Stränge undifferenzierter, dicht aneinander gelagerter Zellen handelt, welche gestatten, der Struktur nach die Neubildung sowohl als Carcinom, wie als Sarkom anzusprechen. Als alter Kliniker habe ich, von Sonderformen abgesehen, immer zwei große Gruppen oder *Gattungen* von zerstörenden Geschwülsten unterschieden, als Sarkome alle die Bildungen bezeichnet, welche nachweislich primär im Binde- und Gefäßgewebe, im Knochen, in der Muskulatur *vom* Binde- und Gefäßgewebe, sowie in den Lymphdrüsen entstanden sind, als Carcinome die, welche nachweislich von Deck- und Drüsenepithelien abstammen. Bei Durchsicht der letzten Literatur sehe ich, daß auch BORST<sup>1</sup> zur *Gruppe der Binde-substanzgeschwülste* die Geschwülste des gewöhnlichen fibrillären Bindegewebes, des Schleim-, Fett-, Knorpel- und Knochengewebes, die Blastome des Gefäßgewebes, die der blutbildenden Gewebe, wie des Muskel- und Nervengewebes rechnet *und als Sarkom deren unreife Formen bezeichnet*, glaube mich also berechtigt, an meiner alten Ansicht festzuhalten.

Bei den Impfgeschwülsten der Maus erweist sich eine klare und sichere Namengebung besonders schwierig. Eine Reihe von Geschwülsten, die wir sahen und abbilden, gleicht zwar in jeder Beziehung den bekannten Geschwülsten des Menschen, so z. B. das Plattenepithelcarcinom eines Kiefers, Lungen-carcinome, Mammacarcinom, Sarkomatoses endotheracica, Uterussarkome usf. Es sind jedoch ein Teil der im Unterhautzellgewebe liegenden Blastome weder mit Hinsicht auf Abstammung noch mit Hinsicht auf Struktur sicher zu bestimmen. Es rührt dies einmal daher, daß die Mamma der Maus ganz außerordentliche Ausbreitung hat. Sie ist sehr flach, liegt im Unterhautzellgewebe, bedeckt die ganze Vorderseite des Brustkorbes nebst dessen Seitenflächen und reicht beiderseits so weit auf den Rücken, daß sie fast die Medianlinie erreicht. Ein ausgesprochener Achsellappen ist anscheinend ebenfalls vorhanden. Die Nabelgegend bleibt frei. Dagegen findet sich Mamma wieder in den Seitenflächen der Unterbauchgegend; von hier aus ziehen Fortsätze einmal über die Seitenflächen des Beckens auf die Rückseite, wieder bis fast zur Medianlinie, weitere nach abwärts und rückwärts und umgeben Vulva und Anus fast vollständig; nur auf der Rückseite des Anus bleibt ein ganz schmaler Streifen frei. In diesem weiten Bereich können Geschwülste ausgehen von der Mamma, dem Unterhautbinde- und Fettgewebe, wie von einer suprainguinalen Lymphdrüse, welche sich regelmäßig findet. Spontan-tumoren sind an allen Stellen dieses Bereiches beobachtet worden. Von den Autoren, welche über diese gearbeitet haben, sind sie fast alle als *Carcinome* der Mamma bezeichnet worden. Auch wir haben in diesem Umkreis des Unterhautzellgewebes viel Tumoren gesehen. Aber die Abstammung dieser Geschwülste kann man in einer Anzahl von Fällen nicht angeben. Es sind viel zweifellose Carcinome der Mamma unter ihnen, andere wieder, welche wohl sicher der Sarkomreihe im oben definierten Sinne angehören, also von Unterhautzell- und Fettgewebe, Lymphdrüse oder Mamma ausgehen, deren Ausgangspunkt aber so wenig zu bestimmen ist, daß man nur von einem Sarkom sprechen kann, welches im Unterhautzellgewebe entstanden ist. Die Mamma als Ausgangspunkt ist wohl

<sup>1</sup> BORST, MAX: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel 1924. S. 48.

in allen Fällen von perianaler Tumorbildung anzunehmen. Vielfach findet man nun in dem ganzen genannten Bereich Tumoren, welche unverkennbar einen gemeinsamen Habitus, im einzelnen aber außerordentliche Verschiedenheiten des Baues zeigen, vor allem verschiedenen Bau in verschiedenen Teilen der Neubildung, an einer Stelle acinösen Bau, an einer anderen den Bau einer von Bindegewebe oder den Gefäßen abstammenden Geschwulst, z. B. den Bau eines Peritheliomes oder Endotheliomes. Oft schieben sich festere und lose gefügte Strukturen völlig verschiedener Art so durcheinander, daß es ein Rätselraten wäre, wenn man solcher Geschwulst eine bestimmte Bezeichnung zuerteilen sollte. Ich konnte und kann mich des Verdachtes nicht erwehren, daß es sich in diesen Fällen, nach den mikroskopischen Bildern zu urteilen, oft um ein Durcheinanderwachsen von Abkömmlingen des Epithels, des Bindegewebes und der Gefäße handele, also eine eigentliche Mischgeschwulst. Diese Schwierigkeiten werden noch dadurch vermehrt, daß sowohl von den Blutgefäßen, wie von den Lymphbahnen Bildungen ausgehen können, welche auf dem Querschnitt, ja dem Längsschnitt durchaus den Eindruck eines Drüsenacinus oder eines Drüsenausführungsganges machen. Betrachtet man die Ätiologie dieser Impfgeschwülste — Verschleppung des Agens auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen, Durchwanderung oder Durchdringen der Wandung dieser, Ausbreitung des Agens in einem gewissen Bezirk um den Durchbruchspunkt durch diese Gefäße —, so erscheint es natürlich, daß je nach der Lage des Durchbruches und der anatomischen Struktur des erkrankenden Gewebes Bindegewebssubstanzen, wie Epithel mit dem Krebs erzeugenden Agens, in Berührung kommen können. Ganz außerordentlich lehrreich für die Schwierigkeiten zweckmäßiger Benennung von gewissen malignen Blastomen sind die Darlegungen von BORST<sup>1</sup> über Kombination von Endotheliomen sowohl der Saftspalten, wie der Lymph- und Blutgefäße miteinander, wie mit Sarkom, und die Schwierigkeit, sie von Carcinomen zu unterscheiden. BERNHARD FISCHER-WASELS<sup>2</sup> macht den Vorschlag, alle diese Geschwulstformen, welche gewöhnlich als unausgereifte bezeichnet werden, als uncharakteristischer Struktur und unbekannter Abstammung mit dem Namen Meristom oder Cytoblastom zu bezeichnen. Ich werde sie als *Geschwülste unbestimmter Struktur und Abstammung* bezeichnen. In der Statistik stelle ich sie zu den Sarkomen, weil es bei der Maus, deren Spontantumoren nach allen Angaben zu 95% Carcinome sind, zu statistischen Zwecken nur auf den Gegensatz zwischen Carcinomen und anderen Geschwulstformen ankommt.

Für die formale Genese liefern unsere Bilder mancherlei Anschauung. Vor allem ist darauf hinzuweisen, daß die Wucherung hier und da mit *Knospenbildung* beginnt. Um die zusammenhängende Darstellung der Befunde nicht zu stören, verweise ich hier nur auf die Knospenbildungen unter dem Endothel des Epicards und der Pleura bei endothorakischer Sarkomatose (**Abb. 40, 41, 42, 47**), ferner unter dem Endothel der Pleura visceralis in den Frühstadien der Entwicklung des Lungencarcinomes (**Abb. 102, 103**). Verfolgt man den Gedanken der Entwicklung mancher Tumoren durch Knospenbildung und Sprossung weiter, so findet man solche sehr deutlich an dem papillären Lungencarcinom B 7 (**Abb. 107**), allwo die Verzweigungen der Papillen durch Knospenbildung und Sprossung entstehen, sowie an manchen anderen der dargestellten Tumoren. Wegen ausführlicher Begründung muß ich mich auf die genannten Stellen beziehen. Sieht man von den *papillären Geschwülsten* beim Menschen ab, welche ursprünglich anscheinend gutartig sind, später sich in bösartige Geschwülste umwandeln, z. B. Zottenpolypen der Harnblase, so sind klare Analogien bei den menschlichen malignen Blastomen zunächst nicht zu finden außer dem umschriebenen Tiefenwachstum der Basalzellschicht der Haut bei der Krebsbildung und dem umschriebenen zerstörenden Tiefenwachstum von Drüsen des Magendarmkanales, welche beide als Sprossung aufgefaßt werden können. *Es entwickelt sich aber weder bei Maus noch bei Mensch das Wachstum nur in einer Form.* Manche Formen kleinzellig-infiltrierenden Magenkrebses oder Brustkrebses finden unter den Impfgeschwülsten der Maus nur selten eine Analogie.

<sup>1</sup> BORST, MAX: Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. S. 351 ff.

<sup>2</sup> FISCHER-WASELS, B.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. S. 1463—1503. Bd. 14. Berlin: Julius Springer 1927.

Bei der Menge der Abbildungen erwies es sich als unmöglich, diese in den Text zu stellen, ohne ihn vollkommen zu zerreißen. Stellte man sie an das Ende, so zwang man den Leser, die Abbildungen zu suchen — störend und unbequem. So ergab sich als das bequemste für den Leser, die Abbildungen nach Art eines Bilderbuches neben den Text zu stellen. Hierdurch werden leere Teile der Seiten bedingt, eine Äußerlichkeit, über welche der Leser gern hinwegsehen wird. *Der Text läuft also umstehend fort. Neben ihm stehen die Bilder.*

Verfolgen wir das Wachstum der Geschwülste — in Gedanken freilich nur — weiter, *so ist zu betonen, daß es sich hier nur um unsere Impfgeschwülste der Maus handelt. Welche Folgerungen für die menschliche Pathologie sich aus diesen Betrachtungen ziehen lassen, sei vollkommen dahingestellt.*

**Abb. 1** stellt einen mächtigen Tumor des rechten Oberschenkels der Maus **Sa 173** dar. Das Tier war mit einem durch wechselndes Gefrierenlassen und Wiederauftauen hergestellten Autolysat eines Osteochondrosarkoma femoris in den rechten Oberschenkel geimpft. Lebensdauer nach der Impfung  $11\frac{1}{4}$  Monate; getötet, um Durchbruch der Geschwulst nach außen zu verhüten.

**Abb. 2** zeigt einen Querschnitt der Geschwulst in sechsmaliger Vergrößerung.

**Abb. 3** gibt den Querschnitt einer Geschwulst der Maus **A 175**, welche mit zehntägigem Wärmeautolysat eines ulcerierten Hautkrebses in den linken Oberschenkel geimpft wurde. Lebenszeit nach der Impfung  $11\frac{1}{2}$  Monate. Vergrößerung ebenfalls  $\frac{6}{1}$ .

Bei **Sa 173** ist die Geschwulst ausnahmsweise an der Impfstelle entstanden, bei **A 175** in deren Umgebung, nahm die ganze Außenseite des linken Oberschenkels ein, griff ein Stückchen auf dessen Vorderseite über, bedeckte ferner die ganze Rückseite des Beckens und die linke Lendengegend.

Bei **Sa 173** ist der größte Teil der Oberschenkelmuskulatur zerstört; bei **A 175** liegt die Geschwulst der Muskulatur auf, Abstammung unklar, vielleicht Mamma, vielleicht Unterhautzellgewebe, jedenfalls im Bereiche des Unterhautzellgewebes entstanden.

Beide Geschwülste zeigen denselben Charakter, weite, kavernöse Bluträume, durchzogen von schmalsten, schmalen und breiteren Septen. Dieselben Bilder finden sich auch bei erbsengroßen Tumoren dieser Art.

Für mich ist der Eindruck unabweisbar, daß es sich, zum mindesten in Fällen dieser Art (und zu ihnen gehören auch die sog. hämorrhagischen Carcinome der Mamma, welche wir ebenfalls vielfach aufzuweisen haben), um eine *einheitliche Gewächsbildung* in dem Sinne handelt, daß sich das sogenannte Stroma mit dem „Parenchym“ gleichzeitig bildet. Die Einheitlichkeit ist durch die Gleichzeitigkeit der Einwirkung des Agens und den hierdurch bestimmten gleichzeitigen Beginn des Wachstums aller unter Einwirkung des Agens stehenden Gewebsteile bestimmt. Es besteht also Einheitlichkeit, einheitliches Wachstum, trotzdem das Blastom an verschiedenen Stellen sehr verschiedenen Bau aufweisen kann.

Beide Blastome sind Peritheliome nach der üblichen Bezeichnung. An vielen Stellen aber könnte man von einem Hämangioendotheliom sprechen; denn die Geschwulstzellen wachsen ohne Begrenzung frei in die Bluträume oder Gefäße ein<sup>1</sup>.

**Abb. 4** gibt zunächst eine charakteristische Stelle von dem Tumor **Sa 173**. Links und rechts sieht man je einen großen und einen kleinen Blutraum. Diese sind durch einen Zug lichten Bindegewebes getrennt<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Vgl. die klassische Schilderung des Überganges aller dieser Formen von Blastomen, der Endotheliome der Lymph- und Blutgefäße sowie der Peritheliome ineinander, dazu die häufig alveoläre Anordnung der Zellmassen und die Schwierigkeit der Unterscheidung letzterer Tumoren von Carcinomen bei BORST mit den inhaltlich fast gleichen Darlegungen von B. FISCHER-WASELS über das Kapitel der Endotheliome, Peritheliome und Sarkome. (BORST: Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. S. 351 ff. — B. FISCHER-WASELS: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. 1927. Bd. 14, S. 1463.)

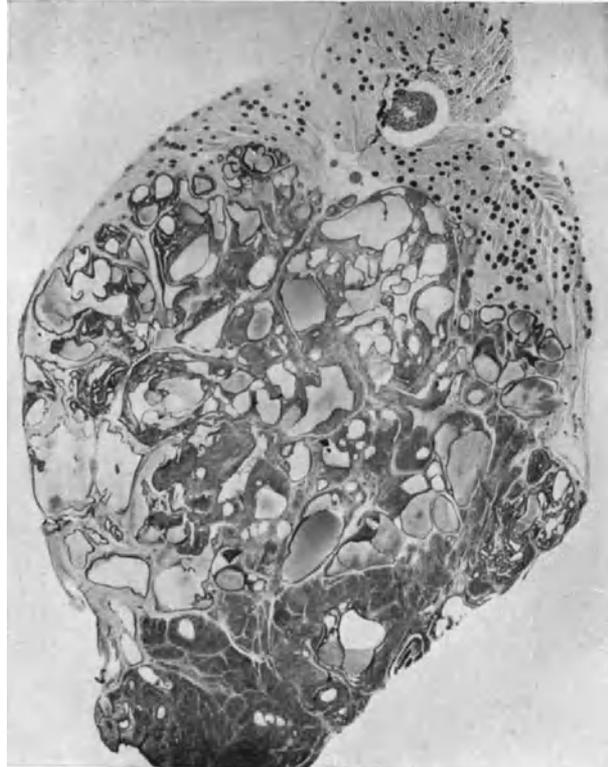
<sup>2</sup> Rechts unter allen mikroskopischen Bildern steht in  $\mu$  die Angabe des Maßstabes, also wieviel tausendstel Millimeter in natura ein Millimeter der Abbildung enthält.

Abb. 1.



Sa 173

Abb. 2.



Sa 173

6/1

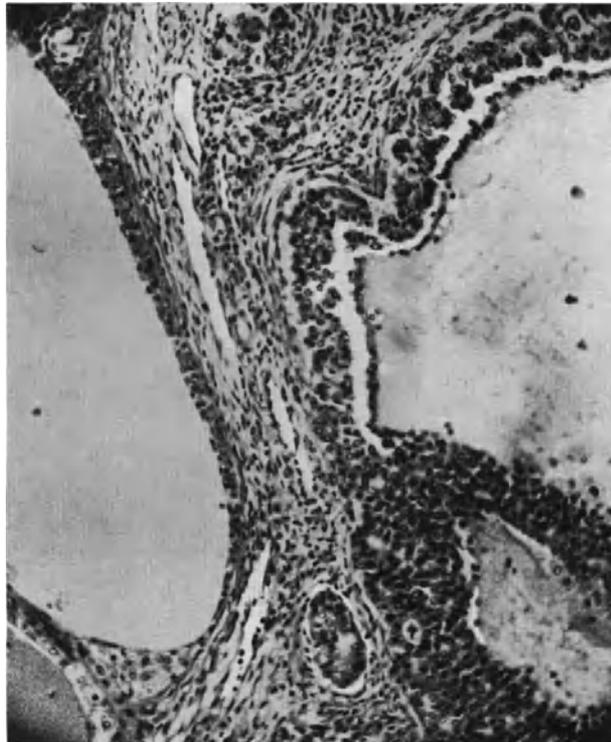
Abb. 3.



A 175

6/1

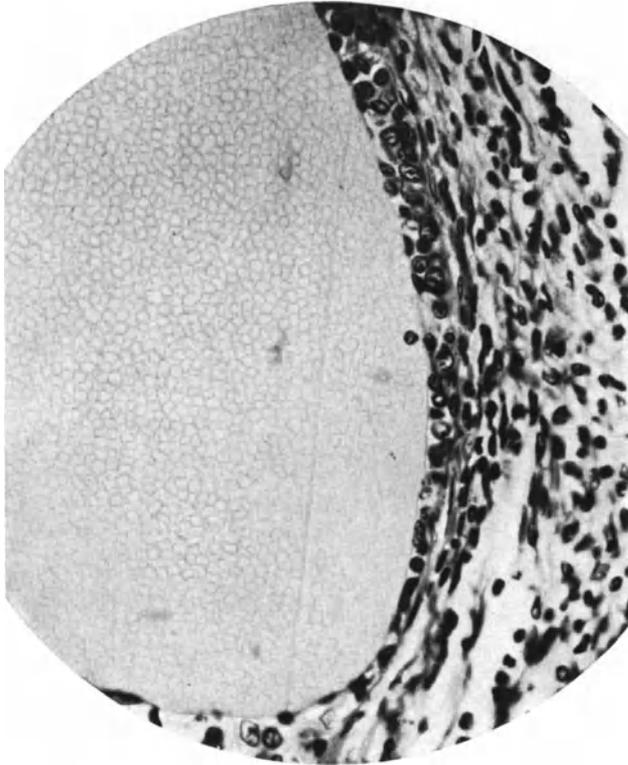
Abb. 4.



Sa 173

7  $\mu$

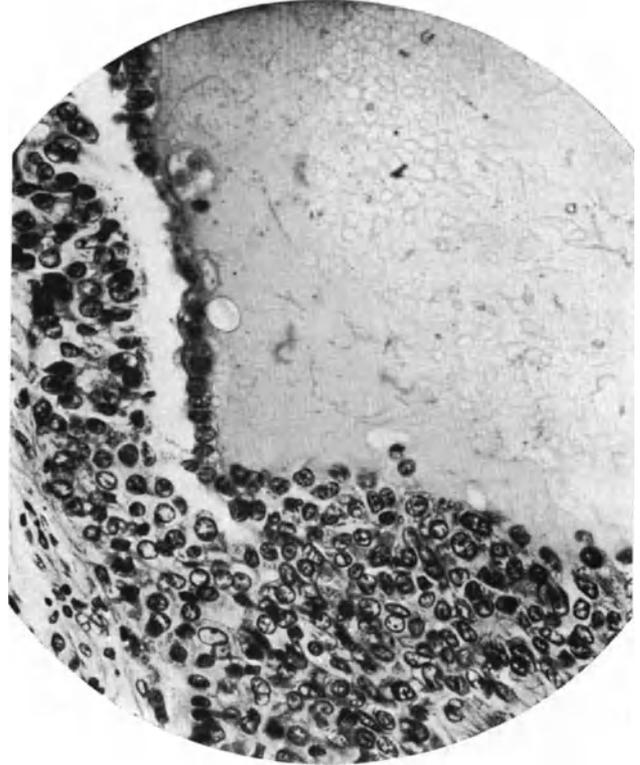
Abb. 5.



Sa 173

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

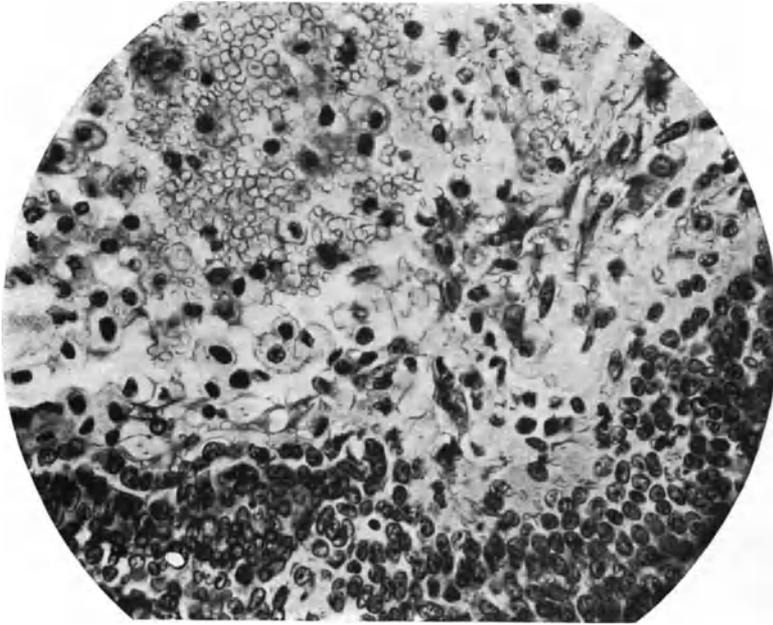
Abb. 6.



Sa 173

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

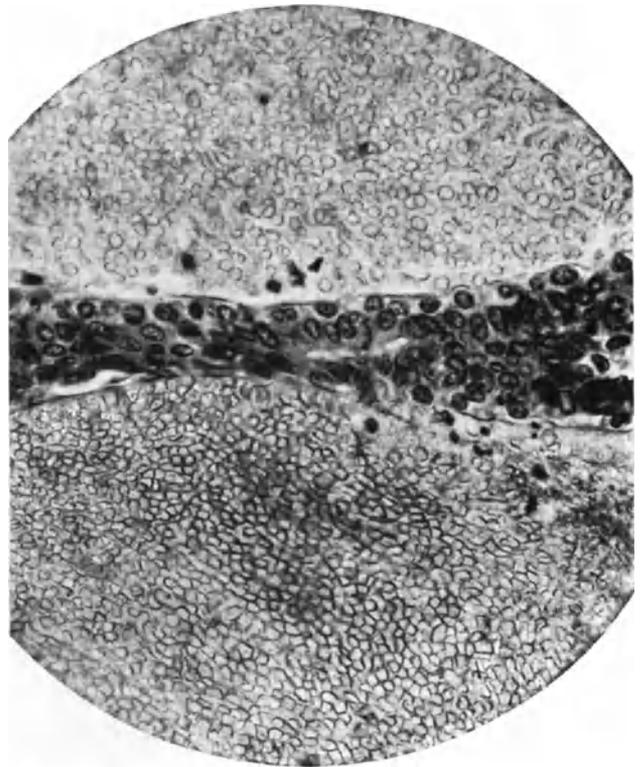
Abb. 7.



Sa 173

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

Abb. 8.



Sa 173

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

An dem *linken großen Blutraum* sieht man unten eine einfache Schicht von Endothelzellen; nach oben hin verbreitert sich die „adventitielle“ Zellschicht — „Tumorzellen“.

**Abb. 5** gibt diese Stelle in stärkerer Vergrößerung.

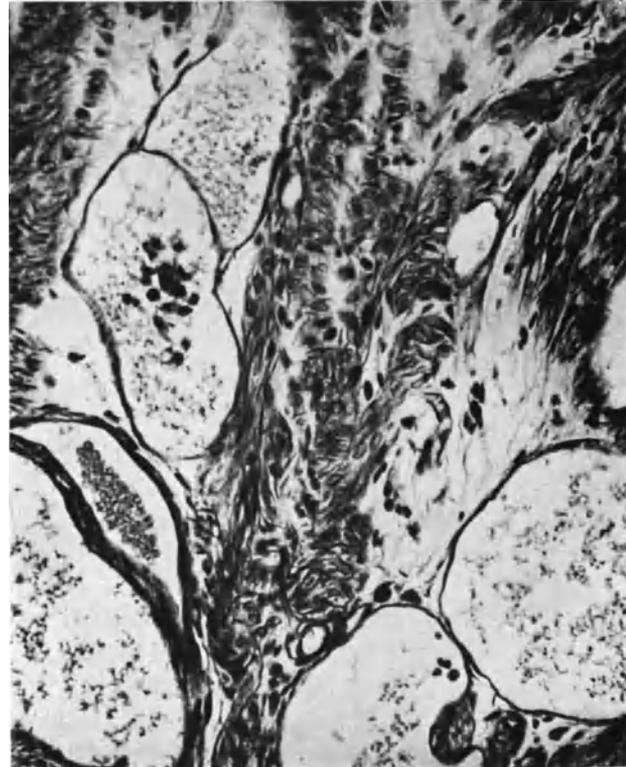
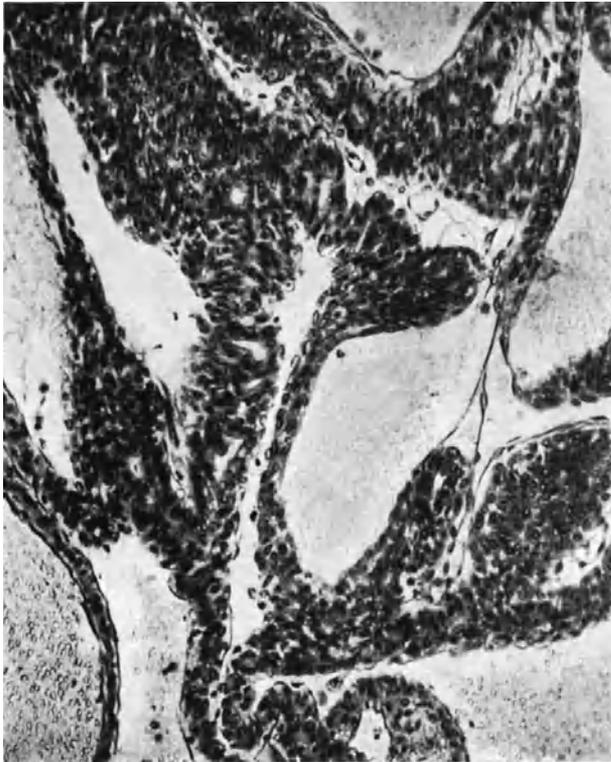
*Der rechte große Blutraum* in **Abb. 4** zeigt die Geschwulstzellen, „das Parenchym“, durch einen schmalen,  $10 \mu$  breiten Saftspalt von dem Endothel getrennt, weiter abwärts den Übergang in eine breite Schicht von „Tumorzellen“, welche einen kleinen Blutraum ohne eigene Wandung einschließen.

**Abb. 6** derselben Stelle zeigt bei stärkerer Vergrößerung, daß hier die „Endothelzellen“ kubisch geformt und kaum von den „Tumorzellen“ zu unterscheiden sind. Dabei fällt auf, daß in dem Blutraum fast nur formloser Detritus zu sehen ist: mehr nach der Mitte des Bildes zu sind Reste von roten Blutkörperchen eben noch zu erkennen, während *in der unmittelbaren Umgebung der zelligen Begrenzung* von Blutkörperchen nichts mehr vorhanden ist. Daß es sich nicht um eine Wirkung der Härtung und Färbung, noch um schlechte Wiedergabe handelt, zeigt **Abb. 7** bei gleicher Vergrößerung ( $2\frac{1}{2} \mu$ ), eine Stelle, welche unmittelbar an die im Bilde **Abb. 6** rechts unten angrenzt. Hier sieht man einmal wohl erhaltene und leidlich erhaltene rote Blutkörperchen und außerdem, daß keine feste Grenze zwischen Blutraum und Tumorzellen besteht. Was von Tumorzellen in den Blutraum abgeschwommen ist, scheint im Absterben und in Auflösung begriffen zu sein. Interessant ist das Auftreten einer Masse langgestreckter Kerne unter diesen abschwimmenden Zellen.

Von besonderer Bedeutung erscheint mir **Abb. 8** ( $2\frac{1}{2} \mu$ ), da in ihm eine Sarkomzellenbrücke einen großen Blutraum durchzieht. Ganz offenbar bildet eine verdichtete Grenzschicht der einzelnen Zellen die Grenze gegen den Blutraum.

Abb. 9.

Abb. 10.



Sa 173

5  $\mu$  A 45

4  $\mu$

Abb. 11.



A 45

4  $\mu$

Eine weitere Stelle von **Sa 173** zeigt **Abb. 9** ( $5\ \mu$ ): auch hier die einen Bluträume erfüllt mit wohl-erhaltenen roten Blutkörperchen, die anderen mit Fibrin oder Detritus. Die einheitlich-gleichzeitige Bildung von „Stroma“ und „Parenchym“ vom ersten Beginn der Geschwulstbildung an erscheint mir hier dargetan.

Ein Bild zum Verständnis der Entwicklung *solcher kavernösen Bluträume*, wie sie sich in obigen „Peritheliomen“ und in den „hämorrhagischen Carcinomen“ der Mamma der Maus finden, gibt ein Zufallsbefund an einem Uterus. Das Tier war mit Brei von einem Carcinoma recti in die Leber geimpft, ging 26 Monate später<sup>1</sup> an einem gewaltigen, *gutartigen* Flimmerepithelcystom des linken Ovars zugrunde. Auch rechts fand sich ein kleines Flimmerepithelcystom gleichen Baues. Das rechte Uterushorn war auf das Doppelte verdickt. Sein Querschnitt zeigt die Muskulatur auf Quer- und Längsschnitten. Die Muskulatur ist an vielen Stellen in Auflösung begriffen, macht den Eindruck, als wenn ein verdauendes Agens auf sie eingewirkt hätte. In den durch diesen Prozeß entstandenen Lücken liegen noch einzelne verklumpte Muskelkerne (**Abb. 10**,  $4\ \mu$ ). Die Muskulatur ist durchzogen von weiten, fest umrandeten Bluträumen, welche fast nur Detritus enthalten.

**Abb. 11** ( $4\ \mu$ ) zeigt links wiederum aufs schönste das Zugrundegehen der Muskulatur, rechts aber verschiedene Zustände der Bildung jener fest umrandeten Bluträume: der große Blutraum rechts oben ist zum Teil noch begrenzt von schwindender Muskulatur, zum anderen Teil von fester Umrandung; Zwischenzustände sind gleichfalls deutlich.

Meines Erachtens handelt es sich hier um einen Vorgang, welchen man als Kavernombildung bezeichnen kann. Gingen nun hier gleichzeitig die glatten Muskelzellen oder das Bindegewebe in Geschwulstzellen über, so bekämen wir ein kavernöses Blastom wie obige. Hierzu wäre die Beschreibung des Tumors **A 242** S. 31ff. zu vergleichen. Auch in ihm finden sich Bluträume neuer Bildung.

---

<sup>1</sup> Wegen Entwicklungszeit von Blastomen s. S. 103.

### C. Das Problem der Bösartigkeit.

Der formale Nachweis der Bösartigkeit eines Blastomes wird, soweit meine Literaturkenntnis reicht, zumeist beschränkt auf den Nachweis des infiltrierenden Wachstums und der Metastasenbildung. Wollte man sich bei den Mäusegeschwülsten allein hierauf beschränken, so käme man nicht sehr weit. Im Zusammenhange mit der Theorie der zerstörenden Wirkung der Carcinome und Sarkome möchte ich hier noch auf andere Wirkungen aufmerksam machen.

Der Standpunkt der Forscher in der Frage der zerstörenden Wirkung der bösartigen Geschwülste hat sich, soweit ich sehe, in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich geändert. Meist wird die Tatsache des Hineinwachsens des Blastomes in die Nachbargewebe als Tatsache hingenommen und einfach beschrieben, ebenso die Tatsachen der Metastasenbildung und der zerstörenden Wirkung auch dieser sekundären Geschwülste.

RIBBERT<sup>1</sup> sagt: „Dieses infiltrierende Wachstum wirkt nun zunächst zerstörend auf die von ihm ergriffenen Gewebe. Die in ihnen sich ausbreitenden und an Masse zunehmenden Zellen *komprimieren* die zwischen ihnen liegenden normalen Bestandteile und bringen sie dadurch, aber auch durch sogleich zu erwähnende *chemische Einwirkungen* zum Schwund. Da aber das Wachstum sich immer mehr ausdehnt, wird immer mehr Gewebe vernichtet. Das *erste* Kriterium der Bösartigkeit ist also die *rücksichtslose, unaufhaltsame, keinen Körperteil* verschonende Ausbreitung“ (S. 26). Über die chemischen Wirkungen (S. 27): „Weiterhin sind die *Stoffwechselfvorgänge* zumal in den malignen Tumoren andere als in den entsprechenden normalen Geweben. Es ist selbstverständlich, daß in den unter anderen Bedingungen (außerhalb der Organisation und ohne Funktion) lebenden Zellen die Verarbeitung der Nährstoffe und die sonstigen Umsetzungen irgendwie anders als sonst verlaufen, daß unvollkommene Verbrennungen und dergleichen stattfinden und daß auf diese Weise Produkte geliefert werden, die, wenn sie in den übrigen Körper resorbiert werden, schädlich wirken. So erklärt sich, daß Extrakte aus Tumoren giftige Eigenschaften zeigen können. *Aber prinzipiell neue, etwa nur diesen oder jenen Tumor charakterisierende Stoffe sind nicht gefunden worden*“.

In der Folge spricht der Autor nur über die Möglichkeit, daß die Geschwulstkachexie durch solche chemische Stoffe bedingt werde, von der Möglichkeit örtlicher chemischer Einwirkung des Tumors aber nicht. Im Gegenteil erklärt er (S. 58): „Mit dieser Auffassung ist dann zugleich auch ausgesprochen, daß zwischen den Zellen der gutartigen und der bösartigen Tumoren *keinerlei prinzipielle Verschiedenheit existiert*. Nur die Differenz ist im Sinne der früheren Ausführungen vorhanden, daß die Zellen bösartiger Tumoren sich haben den neuen Lebensbedingungen *mehr anpassen* müssen als die der gutartigen Geschwülste . . . , während die Zellen der malignen Neubildungen gelernt haben, sich unter den neuen Verhältnissen sehr lebhaft zu vermehren und einzeln vorzudringen“<sup>2</sup>.

Demnach ist für RIBBERT Kompression, d. i. Wachstumsdruck, die Ursache der zerstörenden Wirkung.

Auf dem gleichen Standpunkt steht B. FISCHER-WASELS<sup>3</sup>: „Die Sekretion eines besonderen Krebsgiftes ist von vielen Autoren deshalb angenommen worden, weil man nur so das zerstörende Wachstum der Tumorzelle im Organismus glaubte erklären zu können. In Wirklichkeit lassen sich alle histologischen Bilder ohne weiteres erklären durch die einfachere — und daher stets vorzuziehende — Annahme eines stärkeren Wachstumsdruckes der Geschwulstnester. Niemals sieht man in ihrer Umgebung toxische Nekrose, nie etwas anderes als die Bilder, die wir auch bei einfacher Druckatrophie zu sehen gewohnt sind. Niemand wird annehmen, daß die embryonale Muskelzelle in der Gewebekultur Gifte produziert, weil sie andere Gewebe verzehrt<sup>4</sup>, der Wachstumsdruck erklärt auch alle histologischen Bilder beim malignen Tumor“.

<sup>1</sup> RIBBERT: Geschwulstlehre. 2. Aufl. Bonn: Friedrich Cohen 1914.

<sup>2</sup> Aller Kursivdruck im vorstehenden stammen von RIBBERT.

<sup>3</sup> FISCHER-WASELS, B.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 14, S. 1382.

<sup>4</sup> FISCHER-WASELS, B. bezieht sich hier auf ROUS: Journ. of exp. med. Vol. 13, Nr. 2. 1911. Diese Arbeit ist mir nicht bekannt. Trotzdem kann ich der Schlußfolgerung von FISCHER nicht zustimmen. Kultur in vitro, also unter abnormen Bedingungen, könnte doch den Stoffwechsel sehr verändern.

Abweichend ist die Auffassung von BORST<sup>1</sup>: „Das an die Geschwulst grenzende normale Gewebe wird von den Eindringlingen infiltriert, mit ihnen gleichsam überschwemmt, die normalen Strukturen werden mehr oder weniger völlig aufgelöst und ein großer Teil des nachbarlichen Gewebes . . . . . geht im Verlauf des Angriffes der Geschwulst zugrunde. Der Zerfall des gesunden Gewebes geschieht teils durch Druckwirkung, indem die auf vielen Wegen vorrückenden Geschwulstmassen die normalen Gewebe zwischen sich fassen und durch Kompression zum Schwund bringen, teils durch weitgehende Auflösung des organischen Zusammenhanges infolge des direkten Angriffes der Geschwulstzellen auf die normalen Zellen. . . . .“

Diese Auffassung nähert sich der meinen außerordentlich.

Der Auffassung von der zerstörenden Wirkung durch Wachstumsdruck kann ich nach dem, was ich im Laufe von Jahrzehnten immer wieder an bösartigen Geschwülsten gesehen habe, nicht zustimmen. Gesprochen habe ich hierüber in der Öffentlichkeit nur einmal<sup>2</sup>. Zu ausführlicher Darstellung fehlte die erforderliche Zeit durchaus. Meines Erachtens ist die zerstörende Wirkung der Geschwulstzellen durch giftige Stoffwechselprodukte derselben bedingt, welche nach außen abgeschieden werden. Die Art dieser Exkrete, wie ich sie nennen möchte, ist wahrscheinlich sehr verschieden. Säurebildung habe ich vor mehr denn 30 Jahren schon vermutet und in Vorlesungen die Studenten hierauf hingewiesen. Denn die Zerstörung der Knochen durch Sarkome und Carcinome scheint solche zu beweisen. So habe ich in meiner Greifswalder Zeit um Mitte der neunziger Jahre viel Mühe darauf verwendet, mit dünner Lackmustinktur diese Säurebildung nachzuweisen. Lackmus war mir von chemisch sehr erfahrener Seite als Reagens für solche Versuche vorgeschlagen. Die Versuche blieben erfolglos. Die Chemie war damals noch nicht weit genug entwickelt. Jetzt hat OTTO WARBURG Milchsäurebildung nachgewiesen. Außer Milchsäure werden sicherlich noch eine ganze Anzahl abnormer Produkte abgeschieden. An Wirkungen dieser kann ich in den nachfolgend beschriebenen mikroskopischen Präparaten nachweisen: *Reizwirkung* durch die allbekannte Kernvermehrung da, wo Krebszüge in das normale Gewebe eindringen, *kolloidchemische Veränderungen* in den Geweben, *Auflösung* dieser, wahrscheinlich durch *Fermentwirkung* bedingt, und *Nekrose*.

Die vorstehend angedeutete Vorstellung ist bei mir vor 40 Jahren bei Gelegenheit der Arbeit über die Ursachen der lokalen Krebsrezidive nach Amputatio mammae aufgetaucht und hat sich im Laufe der Zeit bei viel mikroskopischer Arbeit weiter entwickelt und Form gewonnen. Es fanden sich damals im retromammären Fettgewebe und im gesamten Umfange der Mamma, oft weit von dieser entfernt, in Begleitung von je einer kleinen Arterie und einer Vene Lymphgefäße, welche oft von Carcinomzellen dicht erfüllt waren, oft aber auch nur wenige enthielten — damals ein völlig neuer Befund. Ich gebe hier einige Reproduktionen aus der damaligen Arbeit, weil sie sagen, daß die zu besprechende Auffassung sich an der Hand von Beobachtungen entwickelt hat.

<sup>1</sup> BORST, MAX: Die Lehre von den Geschwülsten. S. 53a. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1902.

<sup>2</sup> Ausführliche Darstellung nach der theoretischen Seite hin siehe S. 113—115. Hier handelt es sich nur um Darstellung der sichtbaren Wirkungen.

**Abb. 12** zeigt eine kleine Arterie mit begleitender Vene, in ihrem Winkel ein Lymphgefäß, welches vollständig von Epithelzellen erfüllt ist<sup>1</sup>.

**Abb. 13** läßt bei stärkerer Vergrößerung den Querschnitt eines solchen Lymphgefäßes sehen. In ihm sitzt auf der Innenwand ein kleines Epithelzellen- (Krebszellen-) Häufchen, wahrscheinlich der Querschnitt eines schmalen Stranges, der innerhalb des Gefäßes fortgewachsen ist. Das Endothel des Gefäßes ist gut erhalten; in der Umgebung des Krebszellenhäufchens sieht man Wanderzelleninfiltration, welche bis an das Fettgewebe, in welchem das Gefäß liegt, heranreicht.

In **Abb. 14** ist dargestellt, wie ein solcher Krebszellenhaufen durch die Wandung eines Lymphgefäßes durchbricht. Das Endothel ist bis an die Durchbruchstelle sichtbar, an der Durchbruchstelle verschwunden; gleichzeitig ist die Zeichnung des fibrillären Bindegewebes an dieser Stelle undeutlich, deutlich wiederum die Wanderzelleninfiltration in der Umgebung der Krebszellen.

**Abb. 15** ist ohne Beschreibung verständlich; wichtig ist wieder die Wanderzelleninfiltration des Bindegewebes an den beiden Stellen, an welchen die Krebszellen die Lymphgefäßwandung durchdringen.

Aus derartigen Bildern, welche ich viel gesehen habe, glaubte ich *ablesen* zu müssen, daß die *Krebszellen einen Stoff abgeben*, welcher *einmal auflösend auf das Gewebe* wirkt, dadurch den Durchbruch ermöglicht, *zweitens reizend*, daher denn die *Wanderzelleninfiltration*. Die Wanderzelleninfiltration ist so charakteristisch, daß ich, nachdem ich sie kennen gelernt hatte, bei jener Arbeit immer mit schwacher Vergrößerung nach solchen kleinen Flecken von Wanderzelleninfiltration gesucht habe. Mit stärkerer Vergrößerung fanden sich dann die Krebszellen in diesen Haufen. Die Mammae, welche zu dieser Untersuchung dienten, waren alle geschlossen, nicht ulceriert, nicht entzündet. Das gleiche gilt von den Impfgeschwülsten der Mäuse, welche ich nunmehr vorführe. Auf die *Wanderzelleninfiltration* bitte ich, *so oft sie schon besprochen* worden ist, dennoch zu achten, weil der *Gesichtspunkt hier ein anderer* ist.

Wichtiger als Wanderzelleninfiltration sind Verflüssigung der Gewebe, kolloidchemische Veränderungen und Nekrose an der Grenze von Blastomen.

<sup>1</sup> Die Bilder 12–15 sind nach den Originalen meiner Arbeit von 1889 gefertigt. Die Originale stammen von der Hand des Herrn EYRICH, damals der beste Zeichner mikroskopischer Präparate in Berlin, sind unter meiner ständigen und genauen Aufsicht angefertigt. Die Verweisestrüche gehören zu dem damaligen Text. Sie ließen sich nicht entfernen, wollte man nicht Schädigung der Bilder in Kauf nehmen.

Abb. 12.

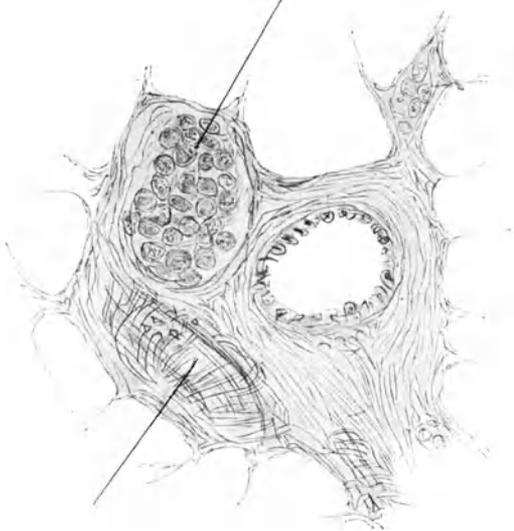


Abb. 13.

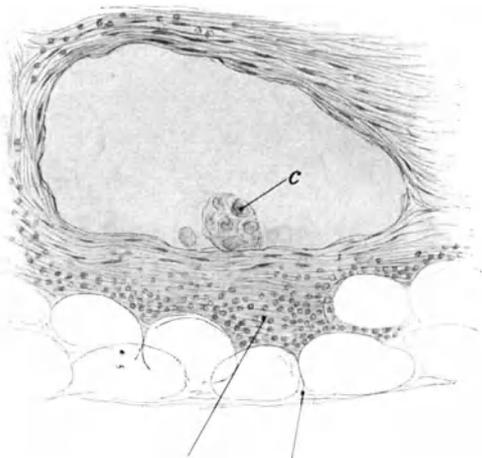


Abb. 15.



Abb. 14.

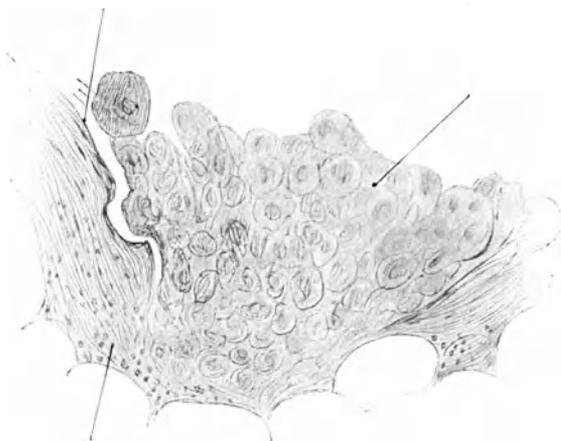
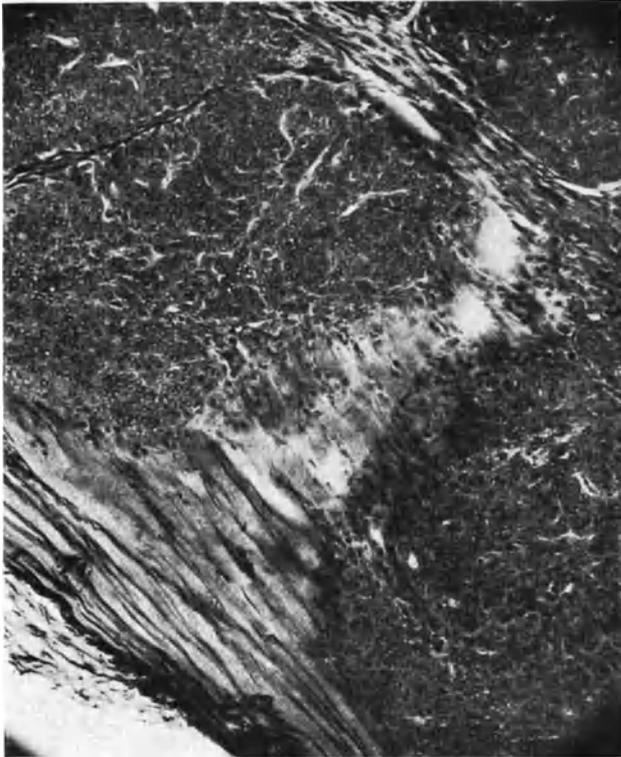


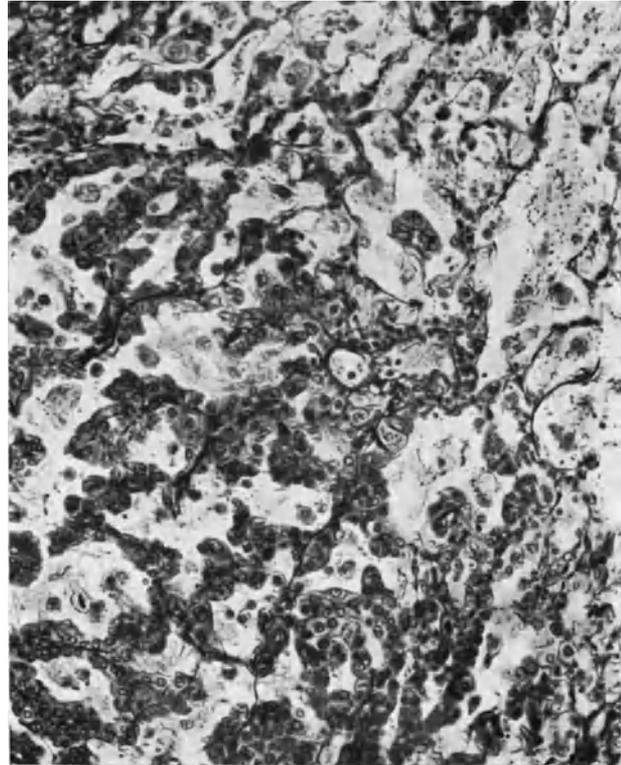
Abb. 16.



C 231

7  $\mu$

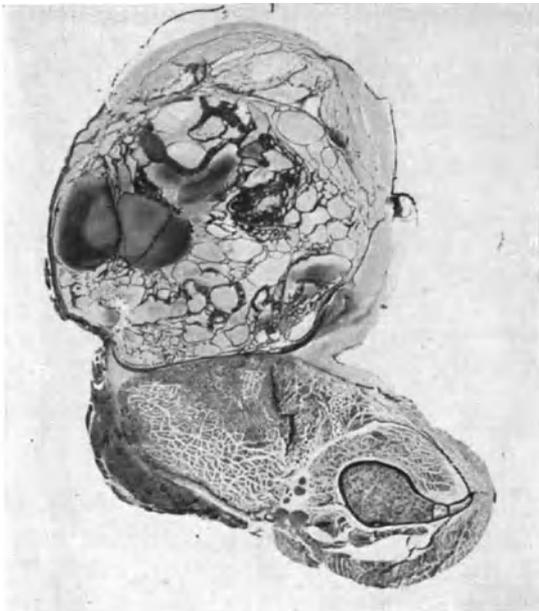
Abb. 17.



A 242

5  $\mu$

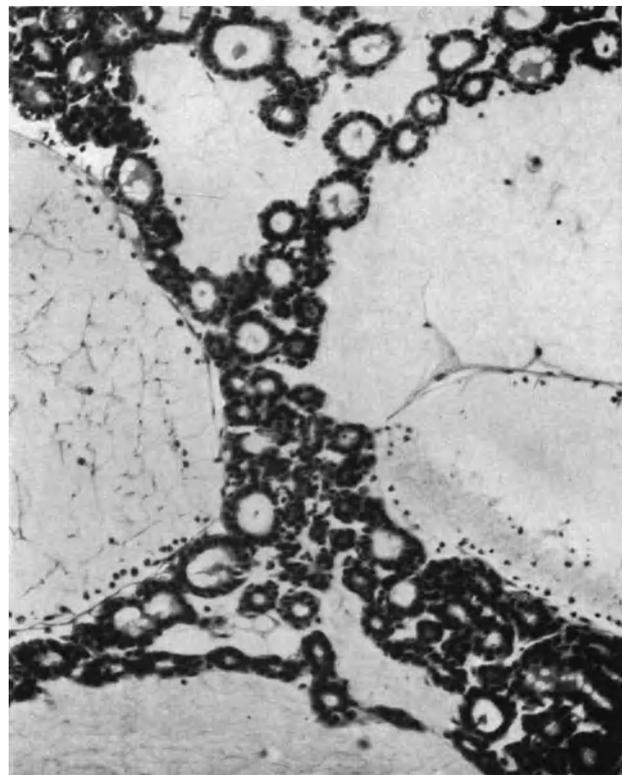
Abb. 18.



A 242

5/1

Abb. 19.



A 24

5  $\mu$

Bei **Abb. 16**, der Übersichtsaufnahme des Sarkomes **C 231** in der Oberschenkelmuskulatur<sup>1</sup>, könnte man an Druckwirkung der Geschwulst denken, welche von zwei Seiten her die schwindende Muskulatur umfaßt. Nähere Betrachtung zeigt, daß in den Muskulaturresten in der Mitte des Bildes noch Reste von Längsfaserung erhalten sind; daneben fallen die Lücken auf, welche im Leben wohl sicherlich von Flüssigkeit erfüllt waren. Der besser erhaltene Teil der Muskulatur links unten ist licht gegenüber der viel dunkleren Färbung, welche normale Muskulatur in unseren Bildern, welche alle auf gleiche Weise gefärbt sind, aufweist; die Fibrillen sind tropfig-schollig entartet; Muskelkerne sind wenig mehr zu sehen.

Kann man nach diesem Bilde nur ahnen, wie die Verhältnisse liegen mögen, wenn man nicht auf Druckwirkung, sondern anders eingestellt ist — das Bild wurde nur gegeben, um an die Druckwirkung anzuknüpfen —, so geben die folgenden Bilder bessere Anschauung von den auflösenden oder verdauenden Kräften des Geschwulstgewebes.

Zunächst die Vorgeschichte der Maus 1099, von welcher die Präparate **A 242** stammen. Das Tier wurde mit 0,2 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Breiaufschwemmung eines Carcinoma mammae intraperitoneal geimpft, starb nach 11½ Monaten, wies ein kleines Lungencarcinom auf, **Abb. 17**<sup>2</sup>, und am rechten Oberarm (Vorderbein) einen erbsengroßen Knoten auf, eine ausgesprochene Knospe.

Ein Querschnitt durch das Bein an der breitesten Stelle des Knotens, **Abb. 18**, zeigte ein Blastom im subcutanen Gewebe, welches bis an die Haut reicht und der Muskulatur aufliegt, nicht in sie eindringt.

**Abb. 19** zeigt, daß es sich um ein Sarkom handelt, welches wohl sicher der Endotheliomreihe angehört; die Geschwulst ist von weiten, kavernösen Räumen durchzogen. Daß es sich um eine Metastase des Lungenkrebses handelt, ist meines Erachtens mit Sicherheit auszuschließen wegen der durchaus verschiedenen Struktur beider Tumoren, sodann deswegen, weil beide offenbar gleich alt sind, da sie ziemlich gleiche Größe zeigen. Auch wäre eine Metastase von der Lunge aus im subcutanen Gewebe der Maus, welche so selten Metastasen bildet, etwas derart Auffallendes, daß jede andere Erklärung zunächst versucht werden müßte.

Das periphere Stück des quergeteilten Oberarmes wurde nun noch längsgeschnitten, und hier fand sich 1—2 mm von dem ersten Blastom entfernt in der Muskulatur ein kleinzelliges, infiltrierendes Sarkom von nur mikroskopischer Ausdehnung. Das Blastom geht aus von einem jener eigenartigen Fettkörper, welche sich bei der Maus an den verschiedensten Stellen des Körpers finden, so auch am Oberarm zwischen den Muskelbäuchen. Meiner Auffassung nach handelt es sich um eine eben beginnende sarkomatöse Neubildung. Ich darf nicht verschweigen, daß die Herren Prof. HANSER und M. B. SCHMIDT diese Deutung für zweifelhaft halten, von ihrem Standpunkt mit Recht. Er zwingt, kritisch zu sein. Kritisch bin auch ich. Aber so frühe Stadien von Geschwulstbildung sind bisher nicht gesehen worden. Sie werden, wie ich vermute, den Pathologen noch manches ungewohnte Bild zeigen. Aus diesem Gesichtspunkte heraus halte ich es für notwendig, den Befund mit meiner Deutung darzustellen, um Nachuntersucher auf ähnliche Befunde aufmerksam zu machen.

<sup>1</sup> Entwicklungsgeschichte des Tumors: Osteochondrosarcoma femoris eines jungen Mädchens als Gefrierautolysat verimpft in die Oberschenkelmuskulatur; Ergebnis Carcinoma mammae **Sa. 162**. Fortimpfung dieses Tumors wieder in die Oberschenkelmuskulatur; Ergebnis das sehr große Sarkom **C 231** an der Impfstelle.

<sup>2</sup> Das kleine Carcinom ist subpleural in Form einer Knospe entstanden. Seine Struktur ist nicht die gewöhnliche. Gewöhnlich sind die Lungenkrebsen in unserem Material papillärer gebaut, erinnern an gewisse Formen von Eierstockkrebsen. Der **Abb. 17** nach könnte man zweifelhaft sein, ob es sich hier nicht um ein Entzündungsprodukt handelt. Indessen die angrenzenden Lungenabschnitte wie die gesamte übrige Lunge sind völlig normal, zeigen nichts von Entzündung.

Die Neubildung nimmt bei 57 facher Vergrößerung wenig mehr als das Gesichtsfeld des Mikroskopes ein. In **Abb. 20** ist die Lage und Struktur ersichtlich. Die Struktur ist nicht die eines normalen Fettkörpers (**Abb. 21**)<sup>1</sup>, sondern eines Sarkomes.

An das Sarkom grenzt links, wie **Abb. 22** zeigt, ein Blutraum, ist von ihm getrennt durch eine bindegewebige Leiste. In der unteren Hälfte des Bildes ist die scharfe Zeichnung dieser Leiste verschwunden; an ihrer Stelle liegt Detritus. Auch in dem Blutraum finden sich nur noch einige erhaltene Leukocyten, erhaltene rote Blutkörperchen nicht mehr. Rechts unten im Bilde findet sich eine Lücke, welche im Leben wohl mit Flüssigkeit ausgefüllt war, in welcher der feine Detritus schwamm, der dort zu sehen ist.

An einer anderen Stelle grenzt dieser Blutraum an schräg geschnittene Muskulatur — **Abb. 23**. In dem Blutraum liegt Detritus, wie im vorigen Bilde, und in diesem der Rest einer in Auflösung begriffenen, nicht näher bestimmbar fast schwarzen Faser. Die dunkle Grenzleiste der Muskulatur ist kolloidchemisch verändertes Gewebe, anscheinend eine längsgeschnittene Muskelfaser. Diese Grenzleiste ist im Zerfall begriffen, wie oben links und rechts unten im Bilde zu sehen ist. In der unteren Hälfte des Bildes grenzt die Muskulatur an einen großen mit feinstem Detritus erfüllten Erweichungsraum.

---

<sup>1</sup> Normaler intermuskulärer Fettkörper vom Vorderbein einer gesunden Maus, dessen Lage dem Sitze des Blastoms **Abb. 20** entspricht.

Abb. 20.

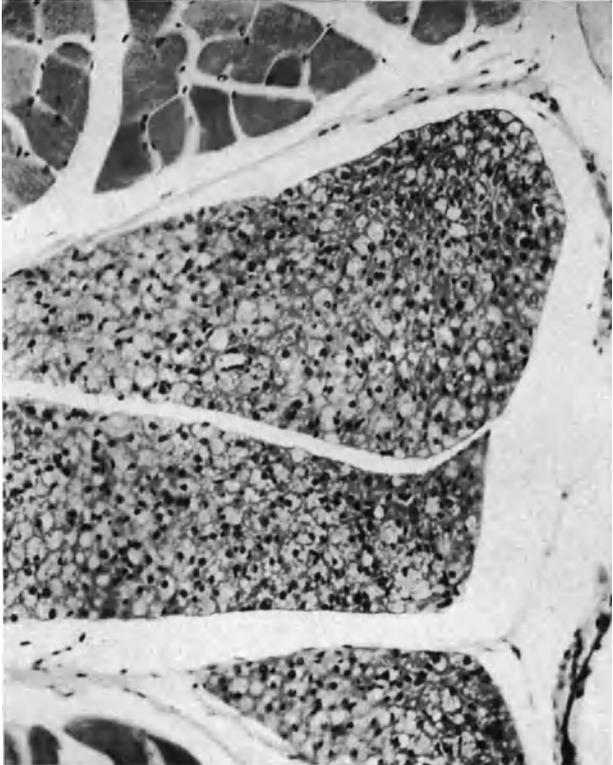


A 242

Abb. 22.

5 μ

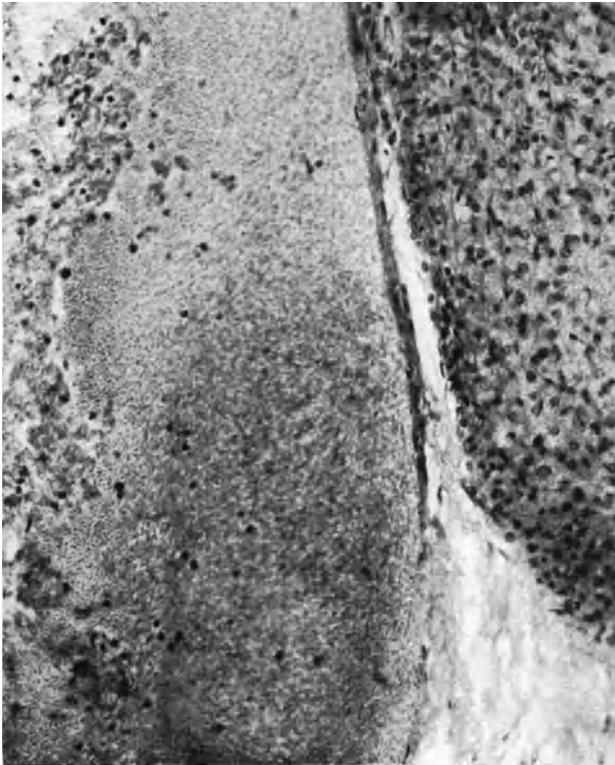
Abb. 21.



Fettkörper

Abb. 23.

5 μ



A 242

HEIDENHAIN, Geschwülste.

5 μ



A 242

3

5 μ

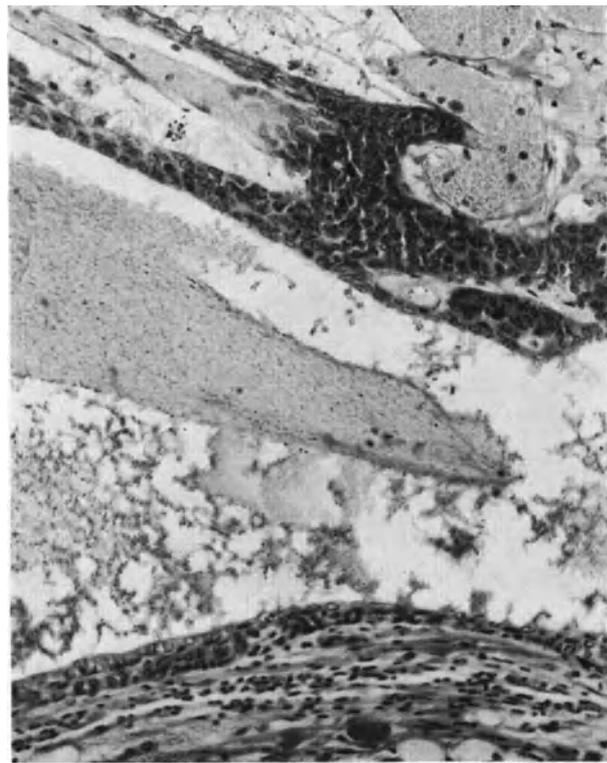
Abb. 24.



A 242

5  $\mu$

Abb. 24a.



D 263

5  $\mu$

Wie solche Verflüssigung der Gewebe vor sich geht, zeigt am schönsten **Abb. 24**. An der Grenze des Blastoms befindet sich die Muskulatur in Auflösung. Der Abbildungsmaßstab aller dieser Bilder ist  $5 \mu$ , demnach die Verflüssigungszone  $15-17,5 \mu$  breit. Die Querstreifung der Muskulatur ist hier und da noch zu erkennen.

Es ist an dieser Stelle nochmals auf *die Genese der weiten Bluträume* zurückzukommen, welche in diesem Abschnitt S. 24, **Abb. 10** und **11**, beschrieben ist. Diese lakunären Räume sind von den spontanen Mäusecarcinomen her bekannt. Ein Teil der von uns untersuchten Impfgeschwülste der Maus weist sie ebenfalls auf. Bei dem einen Teil dieser Räume handelt es sich um weite Gefäße mit festen, endothelbekleideten Wandungen. Oft aber handelt es sich um *Blutungen*, welche *in Erweichungshöhlen* stattgefunden haben. Denn einmal fehlt diesen Blutlakunen die feste Wandung, und zweitens findet man, soweit ich sehe, nie Infiltrationen des begrenzenden Gewebes mit Blut, sondern die Zellen und Fasern des begrenzenden Gewebes geben eine unregelmäßige Grenze für den Blutraum ab. Die Blutung stammt demnach vermutlich aus einem venösen Gefäß, dessen Wandung durch Exkrete der Geschwulstzellen zerstört wurde, und die Blutung fand in eine benachbarte Erweichungshöhle statt. Wo Gewebe zerfällt, müssen auch dessen Gefäße zerfallen. Daß derartige Blutungen in Blutlakunen mit festen Wandungen umgewandelt werden *können*, ist an den **Abb. 10** und **11** nachgewiesen. Meines Erachtens gehören diese Blutungen bei der Maus als integrierender Bestandteil zu dem Vorgang der Geschwulstbildung mit ihren zerstörenden Wirkungen.

Bei der Bedeutung, welche der Nachweis der gewebserstörenden Wirkung für die allgemeine Theorie, wie für die Genese der Struktur der Mäusegeschwülste hat, lasse ich noch eine Abbildung folgen, die vieles, was zuvor besprochen wurde, vereint zeigt. Zunächst die Geschichte der Geschwulst:

**D 263, M 668, 21. 1. 26—23. 5. 27 = 16 Monate Lebenszeit nach der Impfung.**

Von einem zehntägigen Autolysat des Brustkrebses Neu. wurden 5 Tropfen in 10 ccm eines zehntägigen Autolysates von Kalbsleber „geimpft“, diese Mischung weitere 10 Tage im Brütöfen stehen gelassen. Von ihr wurden 0,5 am 21. 1. 26 in die rechtsseitige Oberschenkelmuskulatur der Maus gespritzt.

*Einzig abnormer Sektionsbefund:* Großer, eiförmiger Tumor des Beckenendes, welcher von der Adductorengegend des rechten Beines über die Mittellinie hinüber bis zur Mitte zwischen Anus und linkem Bein reicht, die Vulva ganz umfaßt, nach rückwärts mit der Rückenfläche, nach vorn mit der Schwanzvorderfläche abschneidet. Oberer Pol der Geschwulst oberhalb des Beckens rechts an der Bauchwand.

*Mikroskopisch* wies sich die Geschwulst als ein Adenocarcinom aus, sicher von der der Impfstelle benachbarten Mamma ausgegangen. Was dieses Blastom auszeichnet, ist das, daß es nebeneinander, gut voneinander abgegrenzt und so klar wie selten, Capillaren, blutgefüllte Erweichungsräume und wiederum Lakunen zeigt, welche entweder mit Gewebsdetritus lose erfüllt sind oder mit dichten Fibrinmassen oder mit Spuren geronnener eiweißhaltiger Flüssigkeit, welche als solche eben zu erkennen sind.

**Abb. 24a** gibt eine Stelle aus dieser Geschwulst. Am unteren Rande des Bildes sieht man einen breiten Bindegewebszug, in der oberen Hälfte des Bildes einen breiten Zug von Geschwulstzellen. Links oben in diesem Zuge befindet sich eine Stelle, an welcher Bindegewebszüge der Auflösung unterworfen sind. In der rechten oberen Ecke befinden sich zwei durch dünnste Bindegewebsfasern begrenzte, von Blut erfüllte Räume. Die Begrenzung beider ist stellenweise verwischt. Der untere der beiden mit Blut gefüllten Räume grenzt an einen Erweichungsbezirk, welcher von dünnen Fibrinfäden erfüllt ist, im Leben wohl wesentlich Flüssigkeit enthalten hat. Am auffallendsten ist der breite, lichte Bezirk zugrundegehenden Gewebes, welcher die Mitte des Bildes einnimmt. Der Abbildungsmaßstab ist  $5 \mu$  auf den Millimeter des Bildes. Demnach ist der Durchmesser dieses Bezirkes an seiner breitesten Stelle  $375 \mu$ , an seiner schmalsten Stelle  $170 \mu$ . Inmitten dieses Raumes befindet sich ein etwa keilförmigen Querschnitt aufweisendes Stück Bindegewebe, welches der Auflösung entgegengeht: Reste faseriger Begrenzung, aber verwischte, sind auf der rechten Seite noch zu erkennen, im übrigen nur formlose Masse. Diese Masse ist Teil eines größeren Erweichungsraumes, in welchem zu Lebzeiten Fibrin und feinsten Detritus geschwommen haben, wie im Bilde deutlich zu sehen ist.

Ich vermute, daß man solche Bilder nur durch Fixierung *lebensfrischer Gewebe* in der von uns allein verwendeten Susalösung MARTIN HEIDENHAINS erlangen kann. Beste Fixation dieser halbflüssigen Gebilde ist Vorbedingung für die Erkenntnis dessen, worum es sich handelt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der Maus die zerstörende Wirkung der Exkrete der Geschwulstzellen zu weiten Erweichungshöhlen der Gewebe führt, welche durch eiweißhaltige Flüssigkeit, im Bilde durch Fibringerinnsel und dünnsten Detritus kenntlich, ausgefüllt sind. Außerdem findet bei der Maus Zerstörung von Gefäßen in einem Maß statt, wie es beim Menschen im allgemeinen nicht vorkommt. Aus den Gefäßen mit „verdauter Wandung“ blutet es. Die Blutung ergießt sich in die beschriebenen Erweichungshöhlen, füllt diese oft vollkommen aus. Sie ist im Bilde an den Schatten roter Blutkörperchen deutlich zu erkennen. Da die genannten Erweichungshöhlen zu einem großen Teile miteinander in Verbindung stehen, so ist es ganz gewöhnlich, daß man in fibrinerfüllten Räumen des Bildes auch einige Schatten roter Blutkörperchen findet. Die Wandungen der durch Verflüssigung des Gewebes entstehenden Räume sind unbestimmt; die Räume sind anatomisch nicht vorgebildet, sondern begrenzt durch zerfallendes Gewebe, meist Bindegewebsfasern, welche sich in verschiedenen Stadien der Auflösung befinden. Solche schwindenden Gewebsfasern findet man häufig auch im Inneren der Erweichungsräume. Wie groß solche Räume werden können und wie sie sich verhalten, zeigt eindrucksvoll auch **Abb. 77**, die ich zu anderen Zwecken in Abschnitt V stellen mußte.

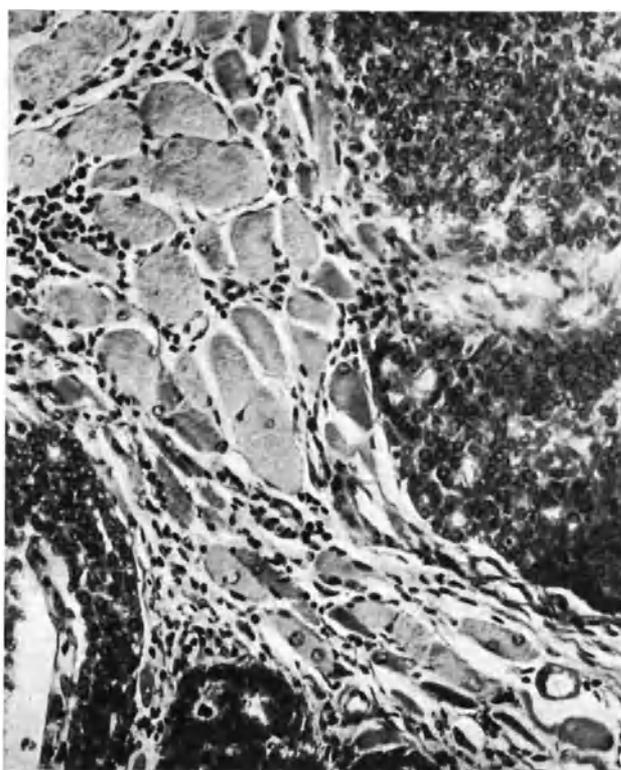
Hiernach kämen wir zu kolloidchemischen und anderen Veränderungen, welche sich an unseren Präparaten als Einwirkung der Exkrete der Geschwulstzellen auf das normale Gewebe nachweisen lassen.

**Abb. 25** zeigt wiederum den Tumor **Sa 173**. Die Geschwulst infiltriert die Muskulatur. Zunächst fällt die Kernvermehrung auf — eine Reizwirkung. Ferner ist bemerkenswert, daß rechts unten, wo die Geschwulstmassen am dichtesten sind, die Muskelbündel zum Teil stark verdünnt und dunkel gefärbt sind. Die dunkle Färbung im Bilde entspricht sehr dunkelroter Färbung im Präparate, während normale Muskulatur sich hellrot färbt und demnach im Bilde grau erscheint. Offenbar handelt es sich um *kolloidchemische Veränderungen*, welche auf die Einwirkung der Exkrete der Geschwulstzellen zu beziehen sind. Man findet solche Veränderungen ganz gewöhnlich. Auch vollkommene Entfärbung der Muskulatur da, wo das Blastom unmittelbar an Muskelfasern angrenzt, ist häufig zu sehen. Die Entfärbungszone ist immer schmal, reicht nur soweit, wie die „Giftstoffe“ sich ausbreiten können.

Ganz hervorragend sind diese kolloidchemischen Veränderungen an dem Lungencarcinom **RA 246** ausgebildet, dessen Beschreibung und Abbildung S. 81/82, **Abb. 108—110**, ich nachzuschlagen bitte. Große Teile der Lunge sind in hyaline, gleichmäßig und ziemlich tiefrot gefärbte Massen verwandelt. Es erinnern diese durchaus an die hyalinen Massen in den als *Cylindrome* bezeichneten Geschwülsten. Herrn Prof. Dr. M. B. SCHMIDT danke ich den Hinweis darauf, daß an einer Stelle des Körpers bei einem physiologischen Prozesse solche hyalinen Umwandlungen auftreten. Überall da, wo die Chorionzotten in die Wandung des Uterus eindringen, zeigt sich in der Grenzschicht zwischen Chorionepithel und Uterusmuskulatur eine schmale hyaline Zone. Es werden also hier unter physiologischen Verhältnissen von Epithelzellen Stoffe abgesondert, welche zunächst hyaline Umwandlung des normalen Gewebes, dann seine Auflösung bewirken.

**Abb. 26** zeigt das Vordringen des S. 21—24 besprochenen Sarkomes **Sa 173** gegen die Haut. Kernvermehrung ist deutlich. Im unteren Teil des Bildes ist die Epithelschicht in normaler Dicke und Form erhalten; in der oberen Hälfte ist Bindegewebe und Epidermis nekrotisch, die Hornschicht nur noch ein dünnster Schleier, ein sicherer Ausdruck der Giftwirkung. Als Ausdruck einer Druckwirkung kann man solches Bild nicht ansehen. Die Capillaren der Haut sind natürlich in der Nekrose enthalten.

Abb. 25.



Sa 173

4  $\mu$

Abb. 26.

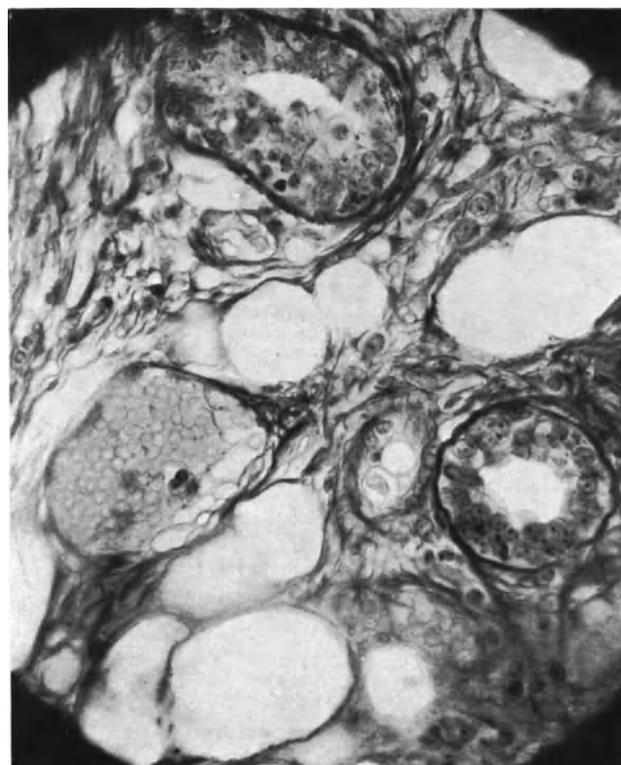
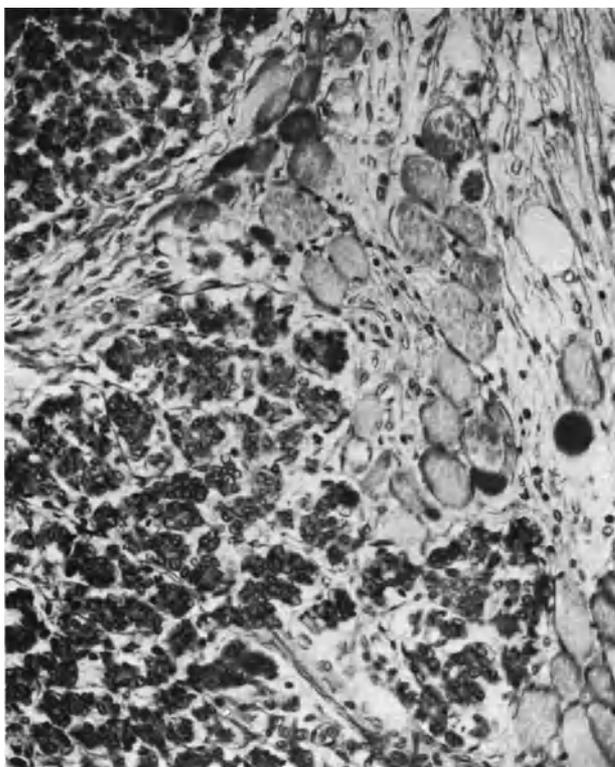


Sa 173

5  $\mu$

Abb. 27.

Abb. 28.



A 5

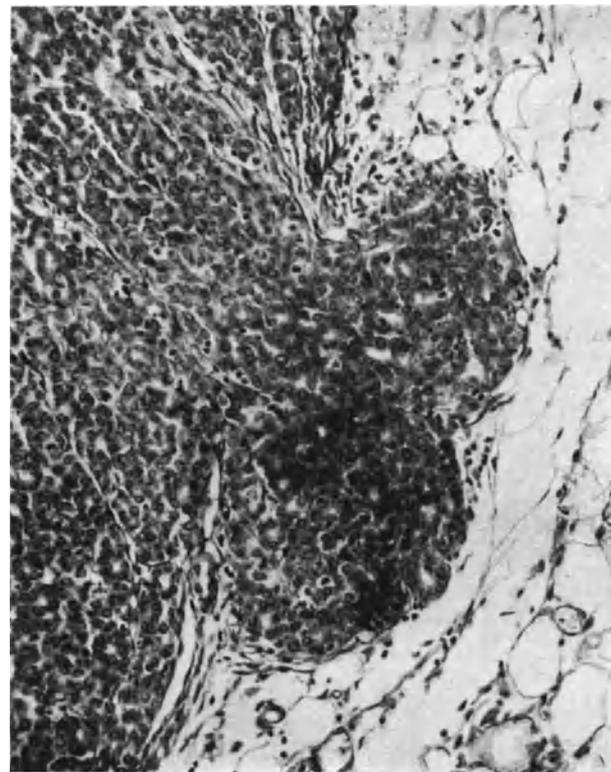
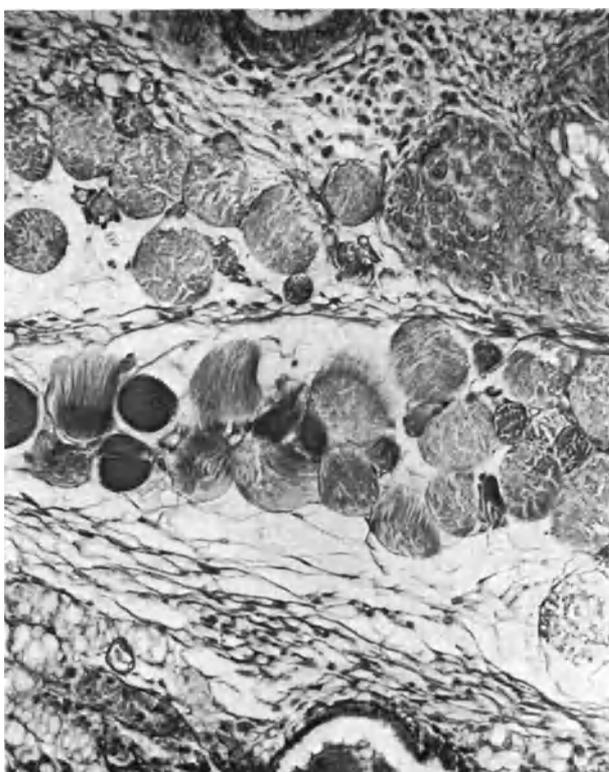
Abb. 29.

5 μ

A 5

Abb. 30.

2 1/2 μ



Sa 172

5 μ

Sa 200

5 μ

Die im Abschnitt V folgenden Bilder werden mancherlei zerstörende Wirkung aufzeigen. Eines aber ist hier noch vom allgemeinen Standpunkt aus zu besprechen.

Es ist oft gesagt worden, daß die Mäusecarcinome, welche ja vorwiegend solche der Mamma sind, abgekapselt seien oder daß sie eine Kapsel besäßen. Für unsere Impfgeschwülste der Mamma trifft dies nicht zu. Nach dem ersten Eindruck am Sektionspräparat kann man an eine scharfe Begrenzung durch bindegewebige Kapsel glauben. Es zeigt sich aber mikroskopisch sehr häufig infiltrierendes Wachstum (Abb. 27, 28, 29)<sup>1</sup>. In anderen Fällen entsteht auch mikroskopisch der Eindruck der scharfen Begrenzung dadurch, daß der Tumor nicht infiltrierend, sondern an seiner ganzen Peripherie gleichmäßig fortschreitet. Um ein Bild zu brauchen: 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. Hier und da weisen knospenartige Vorsprünge an der Hauptmasse des Tumors auf diese Art der Ausbreitung deutlich hin (Abb. 30). Wenn RIBBERT betont hat, daß jede Geschwulst *aus sich heraus mit eigenen Mitteln* wachse, so darf dies bei den bösartigen Geschwülsten unter keinen Umständen dahin verstanden werden, daß es sich um ein Wachstum handle, welches einen Druck ausübt, der auf die Umgebung wirkt. Gewiß, ein großes Cystoma ovarii, ein Lipom, ein Myoma uteri übt Druck auf die Umgebung aus. Durch solchen Druck wird aber *nie eine zerstörende Wirkung* wie die durch ein malignes Blastom ausgeübt. Zerstörende Wirkung analog einem fortschreitenden Feuer ist nur den bösartigen Geschwülsten eigen.

---

<sup>1</sup> Abb. 28 zeigt den Krebs im Fettgewebe, Abb. 27 und 29 Infiltration der quer geschnittenen Muskulatur.

## V. Typen der Geschwülste.

Die Spontantumoren der Maus, ebenso die durch Transplantation fortgezüchteten Geschwülste weisen bekanntlich fast regelmäßig umfangreiche Nekrosen des Geschwulstgewebes auf, so daß das mikroskopische Bild eine große Nekrose umgeben von einer schmalen Schale erhaltenen Geschwulstgewebes zeigt. Anders die Impfgeschwülste<sup>1</sup>. Umfangreiche Nekrosen dieser Art haben wir nur selten gesehen. Sonst fanden wir nur Bilder, wie man sie bei Geschwülsten des Menschen sieht, kleine, meist mikroskopische Herde abgestorbener Geschwulstzellen und dies vornehmlich in Carcinomen.

Trotz mancher Unterschiede, welche unsere Geschwülste von denen des Menschen darum aufweisen, weil sie eben aus Mausgewebe hervorgegangen sind, sind sie doch formal den Geschwülsten des Menschen wesentlich ähnlicher als die Spontantumoren. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, daß die Zellgrößen der Maus, damit auch die Größen der Geschwulstzellen, erheblich geringer sind als die des Menschen. Die Maus hat mit die kleinsten Zellgrößen unter allen Säugetieren. Hierdurch entstehen Schwierigkeiten in der Beurteilung der mikroskopischen Bilder. Die Zellen von Rundzellensarkomen, z. B. der Sarcomatosis endothoracica, sind schwer von Leukocyten, die kleinzelligen Carcinome schwer von Abkömmlingen des Bindegewebes zu unterscheiden. Starke Vergrößerungen helfen zur Unterscheidung, stören aber das Strukturbild. Einen Maßstab für die Zellgrößen gibt hier nur das allgemeine *Gesetz der Kern-Plasmarelation*, welches besagt, daß Kern und Protoplasma aller Zellen eines Tierkörpers in einem konstanten Verhältnis stehen<sup>2</sup>. Demnach kann man das Größenverhältnis von Zellen nach dem Verhältnis der Durchmesser ihrer Zellkerne bestimmen. Die Schwierigkeiten der Beurteilung, welche bei kleinzelligen Rundzellensarkomen und manchen Carcinomen mit geringem Protoplasma Gehalt der Zellen entstehen, Schwierigkeiten der Abgrenzung gegen Entzündung werden, im allgemeinen durch Beachtung der Struktur, an vielen Stellen aber doch nur durch genauen Vergleich der Kerngrößen mit den Kerngrößen der Wanderzellen und jungen Bindegewebszellen überwunden, namentlich da, wo die Geschwulst starke Bindegewebsreaktion ausgelöst hat.

Im allgemeinen stehen die Impfgeschwülste an Größe den Spontantumoren, namentlich den Brustkrebsen, nach. Trotzdem sind sie im Verhältnis zu den malignen Blastomen, welche wir beim Menschen sehen, groß. Wenn ein kleiner Tumor einer Maus von 25 g 0,25 g wiegt, so wäre dies beim Menschen von 80 Kilo ein Geschwulstgewicht von 0,8 Kilo. Indessen haben wir auch viel sehr große Impfgeschwülste gesehen.

Die Geschwülste der Reihe C (Fortimpfung), PE und PEZ (Ausgang von Mäusetumoren) und RA (Ausgang von Rindergeschwülsten) zeigen klinisch und formal keine Unterschiede von den zerstörenden Geschwülsten der Reihen A, B, D und Sa, welche von Geschwülsten des Menschen ausgehen, werden also hier mit abgehandelt.

---

<sup>1</sup> In meinen Versuchen, ebenso in den Versuchen von CARREL und GYE handelt es sich um eine Impfung im eigentlichen Sinne des Wortes. Denn es werden Zerfallsprodukte überimpft. In der Literatur wird die Überpflanzung von Stückchen oder dickem Brei von Mäusegeschwülsten auf andere Mäuse bald als Transplantation, bald als Impfung, sogar auf beide Weise in demselben Aufsatz bezeichnet. Wenn diese Vermengung der Bezeichnung wesentlich verschiedener Verfahren nicht aufhört, werden die unglaublichsten Mißverständnisse entstehen.

<sup>2</sup> HEIDENHAIN, M.: Über die Grundlagen einer synthetischen Theorie des tierischen Körpers. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 3 und 11, sowie W. JACOBI: Über das rhythmische Wachstum der Zellen durch Verdopplung ihres Volumens. Roux's Arch. Bd. 106.

**Maßstab der Abbildungen:** Von einer Vergrößerung 150:1 oder 250:1 kann man sich keine anschauliche Vorstellung machen. Die Schwierigkeit solcher wird vermehrt dadurch, daß die Zellgrößen so klein sind. Ich habe es deshalb vorgezogen, unter die Bilder den Abbildungsmaßstab zu setzen. Es umfaßt ja bei einer Vergrößerung von z. B. 250:1 ein Millimeter des Bildes  $4 \mu$  in natura. Alle Bilder sind fortlaufend beziffert. Unter dem Bild steht die Bezeichnung der Geschwulst, z. B. C 23, und die Angabe, wieviel tausendstel Millimeter in einem Millimeter des Bildes enthalten sind. Die Unterschrift lautet also kurz C 23,  $4 \mu$ .

### A. Sarkome.

#### Knötchen in der Leber:

**A 0**, Lebensdauer nach der Impfung, d. i. Entwicklungs- und Ablaufszeit der Erkrankung 4. 3. 24 bis 14. 5. 24 =  $2\frac{1}{2}$  Monat<sup>1</sup>.

**0,2 Brei von Ca mammae Haberm. intraperitoneal verimpft**<sup>2</sup>. Links oben in der Leber ein stecknadelkopfgroßes Knötchen, zu klein zu mikroskopischer Untersuchung (**Abb. 31**)<sup>3</sup>.

Aus dem Knötchen, welches sich vollkommen sauber aus dem Lebergewebe isolieren ließ, Brei bereitet, sehr stark mit 0,85 Kochsalzlösung verdünnt, mit Toluol überschichtet, 10 Tage bei  $37^{\circ}$  im Brutschrank gelassen, dann verimpft: Ergebnis C 23, Carcinoma pulmonis (**Abb. 103—105**).

Abb. 32.

Abb. 31.



A 0



A 1

#### Sarkom der Schulter.

**A 1**, 28. 4. 24—4. 4. 25 = 10 Monat.

**0,2 ccm Brei von Ca recti Hasenzahl in linken Muskel**<sup>4</sup> injiziert.

Vergrößerte *Lymphdrüse* oberhalb der *linken* Inguinalfalte, großer *Tumor der linken Schulter* (**Abb. 32**).

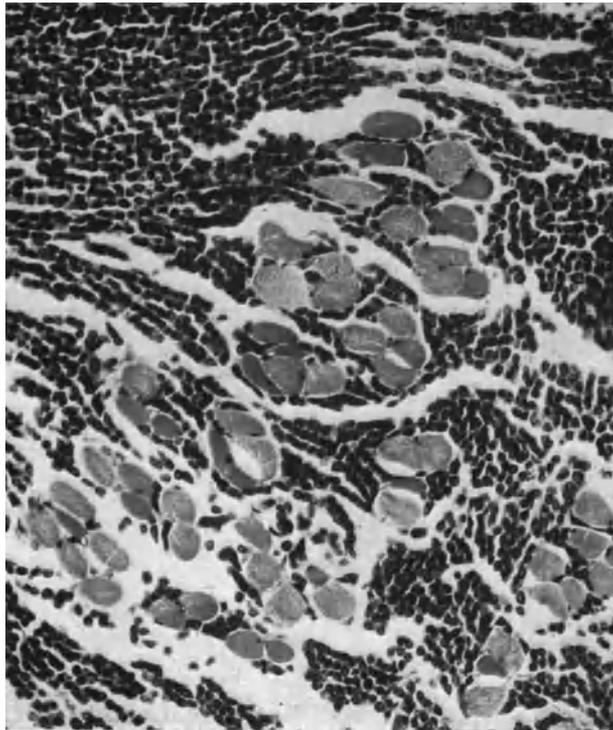
<sup>1</sup> In der Folge werden nur noch die Daten der Lebensdauer angegeben.

<sup>2</sup> Über Brei s. S. 11/12.

<sup>3</sup> Diese erste und sehr charakteristische Erfahrung steht hier wohl an falscher Stelle. Wir haben bisher wohl drei primäre Lebercarcinome, aber kein Sarkom gesehen. A 0: Notbezeichnung, gegeben erst nach Impferfolg C 23.

*Mikroskop:* Sarkom der Lymphdrüse (Diagnose Prof. HANSEN), kleinzelliges Rundzellensarkom der Schulter mit perlschnurartiger Aneinanderreihung der Zellen. Zellen haben fast Lymphocytengröße; die eigenartige Anordnung läßt Entzündung ausschließen. Das Sarkom infiltriert die Muskulatur (Abb. 33) und ist größtenteils nekrotisch.

Abb. 33.



A 1

4  $\mu$ 

Das krebserzeugende Agens ist hier wohl sicher von der Impfstelle, der Oberschenkelmuskulatur, in die benachbarte suprainguinale Lymphdrüse und von dieser zur Schulter gewandert. Erkrankung von Geweben, deren Lymphbahnen mit der Impfstelle in Beziehung stehen, werden uns noch öfter begegnen.

#### Sarkomatosis endotheracica.

Sarkomatosis endotheracica, eine außerordentlich charakteristische Erkrankung, bisher bei der Maus nicht bekannt, gibt ein gutes Bild von der Verschleppung des Agens mit Kreislauf und Lymphstrom, wie von der Entwicklung dieser Sarkome. Wir haben bisher 8 Fälle dieser Art gesehen. Der Ausbreitung und dem Bau nach stimmen sie alle überein. Ich gebe kurz Geschichte und Abbildungen der Präparate der ersten vier.

1. Sa 39, 10. 3. 26—20. 5. 26 = 2 $\frac{1}{2}$  Monat.

**G-Autol von Osteochondrosarkoma femoris (Klinik PERTHES), geimpft in r. Muskel<sup>1</sup>.**

Das Osteochondrosarkom der unteren Hälfte des Oberschenkels eines jungen Mädchens war durch lange Zeit bestrahlt. Exartikulationspräparat unberührt und aseptisch nach Worms gesendet. Mikroskopisch ein buntes Bild: dichtes narbiges Bindegewebe mit eingestreuten Inseln von Knorpel- und Knochengewebe, unterbrochen von breiten, aber wenig zahlreichen Zügen eines dichten Spindelzellensarkomes. Verarbeitung schwer wegen der Härte der Geschwulst.

<sup>1</sup> Muskel s. S. 13, Anm.

*Sektionsbefund:* An der Impfstelle normale Verhältnisse. Bauchinhalt normal, auch ohne Drüenschwellungen. Bei vorsichtiger Eröffnung des Thorax an der Brustbeingrenze zeigt sich die ganze Pleurahöhle mit einem schneeweißen Tumor ausgefüllt. Thorax im ganzen gehärtet<sup>1</sup>.

2. A 42, 21. 11. 25—3. 6. 26 =  $6\frac{3}{4}$  Monat.

10 T-Autol von Ca mammae Bü (ausgesprochene Mastitis carcinomatosa v. VOLKMANN'S), injiziert in Leber.

Bauchinhalt normal. Im Brustkorb ein schneeweißer Tumor. Sonst nil abnorme. Thorax im ganzen gehärtet.

3. A 19, 4. 3. 24—8. 2. 26 = 23 Monat.

Brei von Ca mammae Hab. intraperitoneal injiziert.

Im Abdomen kein pathologischer Befund. Bei vorsichtiger Eröffnung der Brusthöhle zeigt sich ein großer Teil dieser erfüllt von weißlichen, halb durchscheinenden Knötchen von Hirsekorn- bis Hanfkorngroße. Der mediane Teil des Perikards ist in eine dicke, weißliche Falte verwandelt. Anscheinend ist der ganze linke Brustfellraum von Tumoren ausgefüllt. Thorax wieder geschlossen, im ganzen gehärtet.

4. A 20, 9. 3. 25—9. 2. 26 = 11 Monat.

3 T-Autol von Ca mammae Ei. injiziert in Leber.

*Milz und Leber* sehr groß, nehmen zusammen mehr als die Hälfte des Bauchraumes ein. Sonst in abdomine nil abnorme. Brusthöhle erfüllt mit durchscheinenden Tumoren, welche das Herz umlagern. Thorax im ganzen gehärtet.

Fassen wir die vorstehenden Notizen zusammen, so ergibt sich: Ausgangsgeschwulst war einmal ein vorbestrahltes Osteochondrosarkom, dreimal ein Carcinoma mammae.

Geimpft wurde mit G-Autol, W-Autol, Brei, W-Autol. Impfort: Muskulatur, Leber, Peritoneum, Leber. Lebensdauer  $2\frac{1}{2}$ ,  $6\frac{3}{4}$ , 23, 11 Monate. Ablauf der Erkrankung in  $2\frac{1}{2}$  Monaten ist selten. Dabei handelte es sich in diesem Falle um ein derbes Osteochondrosarkom und Impfung in die Oberschenkelmuskulatur. Fügen wir noch hinzu, daß in den 4 weiteren Fällen von Sarkomatosis endothoracica, welche wir sahen, 3 mal im Muskel und 1 mal in die Leber geimpft war, so wird schon hier klar, daß zum mindesten in der Hälfte der Fälle — Muskelimpfung — das Krebs erzeugende Agens mit dem Kreislauf verschleppt worden sein muß. Diese Art der Verbreitung ist nach unserer Erfahrung bei weitem die häufigste. Wir finden sie in den nachfolgenden Berichten immer wieder. Bei der intraperitonealen Impfung (A 19) ergibt sich Wanderung des Agens auf dem Lymphwege durch das Zwerchfell hindurch als das wahrscheinlichste.

<sup>1</sup> *Auf Überraschungen im Thorax muß man immer gefaßt sein.* Wir eröffnen den Thorax nur um einige Millimeter neben dem Processus ensiformis. Wenn die Lunge nicht sichtlich gut zusammenfällt, wird der Thorax in toto gehärtet. Nur so kann man den wichtigen Situs erhalten.

Bei **Sa 39** ist, wie die **Abb. 34—38** zeigen, die Ausbreitung der Erkrankung trotz der kurzen Lebensdauer ganz ungeheuerlich. Auf den ersten beiden Thoraxquerschnitten füllt die Geschwulst den Thorax vollständig aus. Von Herz und Lungen ist nichts zu sehen.

Auf **Abb. 34**, dem höchstgelegenen Querschnitt, erkennt man vor der Wirbelsäule die Trachea, rechts von ihr den gefältelten Oesophagus (Lupe nehmen!), zu beiden Seiten vor der Trachea je eine große Arterie, weiter seitlich je eine große Vene. Rippenquer-, Schräg- und Längsschnitte sind leicht erkenntlich, nach diesen auch das Sternum in der Mittellinie anzusprechen.

**Abb. 35**, Querschnitt noch oberhalb des Herzens, zeigt an der Rückwand der Brusthöhle einen schmalen Spalt zwischen Geschwulst und Brustwandung. Er ist Schrumpfungsergebnis, mißt auf dem Bilde nur 6 mm bei Vergrößerung 6:1. Wieder sind einige Gefäßquerschnitte zu erkennen. Deren Deutung ist schwierig, da sie sich nicht in normaler Lage befinden.

Auf **Abb. 36** ist etwa die Mitte des Herzens getroffen. Der Schnitt ist leider verkehrt auf den Objektträger gelegt, *linkes Herz rechts*. Die Trachea hat sich schon geteilt. Die Neubildung umgibt in gewaltiger Masse das Herz von vorn und links her; rechts liegen zwischen Lunge und Herz kleinere Geschwulstmassen. Die Neubildung dringt, wie genau erkenntlich, in breitem Zuge mit den Hilusgefäßen in die rechte Lunge ein; die linke Lunge ist gegen die Wand gedrängt. Das geronnene Blut in Herzkammer und Vorhof ist durch dunklere Schattierung des Bildes leicht erkenntlich. Die Vorhofswandung ist durch die Neubildung vollkommen zerstört, wie sich mit bloßem Auge sehen läßt. Die Stelle ist gekennzeichnet durch einen feinen horizontal ziehenden Spalt.

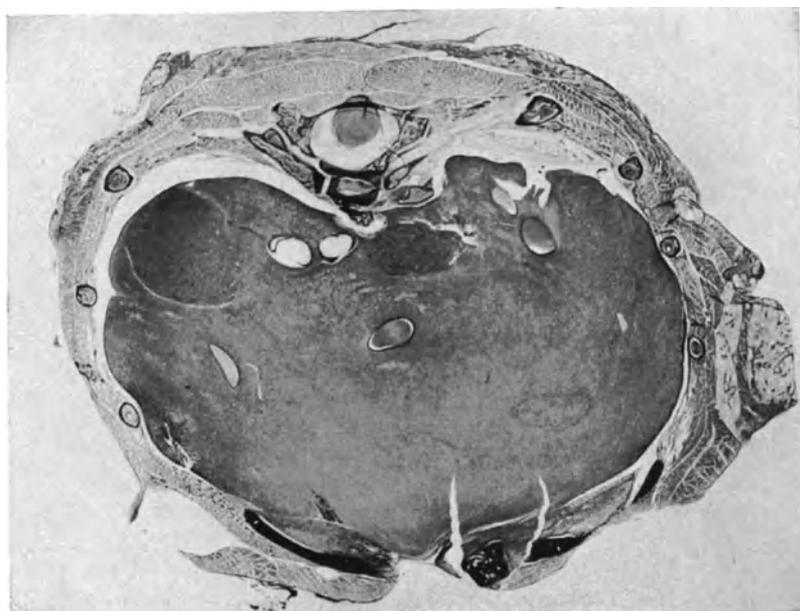
Abb. 34.



Sa 39

6/1

Abb. 35.



39

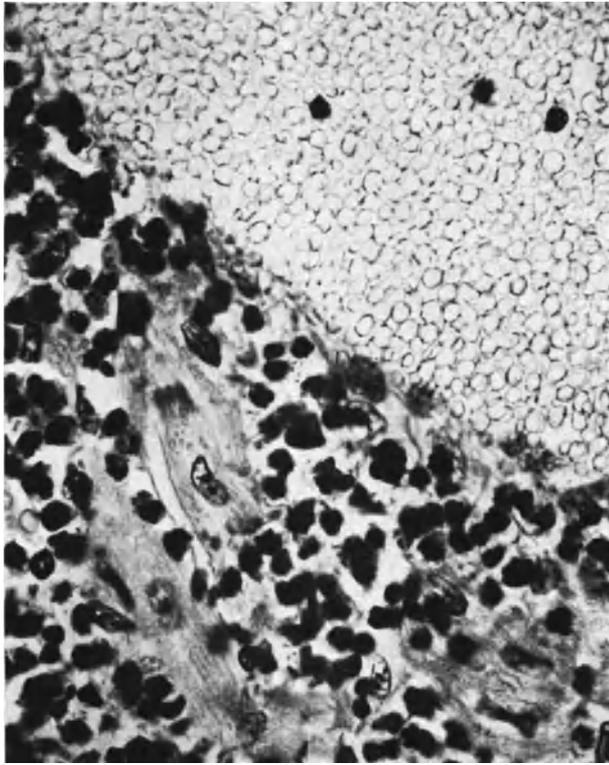
Abb. 36.



6/1 Sa 39

6/1

Abb. 37.



Sa 39

Abb. 39.

2 1/2 μ

Abb. 38.



Sa 39

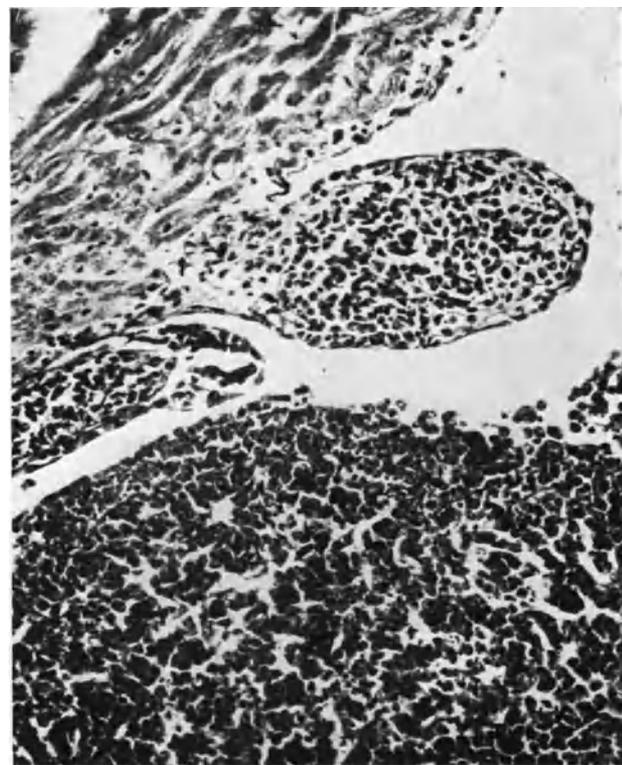
6/1

Abb. 40.



A 42

6/1



A 42

4 μ

Hier treten, wie **Abb. 37** zeigt, die Sarkomzellen unmittelbar in Berührung mit dem Blut des Vorhofes. Die Vergrößerung ist sehr stark ( $2,3 \mu$ ); so sind die Reste der Muskelfasern sehr breit dargestellt, aber auch das Bild klar.

**Abb. 38** zeigt einen Querschnitt durch den unteren Rand der Geschwulst. Die Neubildung liegt quer vor dem Herzen. Die kleinen Tumoranteile im Mediastinum und in den Lungen sind durch ihre dunklere Färbung gut erkenntlich.

Den *Beginn solcher Erkrankung* erläutern Bilder von **A 42**. Die Erkrankung geht, wie auch die beiden folgenden Fälle zeigen, in jedem Falle von Pleura, Perikardium und Epikard gleichzeitig aus. Wenigstens findet man stets alle drei serösen Blätter an der Erkrankung beteiligt. **Abb. 39** zeigt sehr deutlich die Perikarditis und Pleuritis, welche ja gewöhnliche Begleiterscheinung bei Blastomen der serösen Häute ist. Das Perikard ist durch Sarkomhaufen stellenweise stark, an anderen Stellen leicht verdickt. Auf der rechten Seite des Thorax liegt dem Herzen eine große Geschwulstmasse auf, welche von Perikard und Epikard ausgeht. Das hintere Mediastinum ist von dem Sarkom fast ganz ausgefüllt. Die Gefäße in ihm, ebenso die Speiseröhre sind umwachsen; die Neubildung dringt beiderseits in die Lungen ein. Vor der Wirbelsäule liegt eine breite Tumormasse; sie erstreckt sich weit nach beiden Seiten und infiltriert hier die Muskulatur der Brustwand. Der gesamte Umfang der Pleura ist mit dünnen Tumorlagen bedeckt.

*Ausgangspunkt der Erkrankung* sind zweifelsohne die feinen Lymphbahnen, welche unter dem Endothel der Pleura wie des Epikards und zwischen beiden Blättern des Perikards liegen. *Es beginnt* nämlich, wie allenthalben zu sehen ist, *die Sarkombildung in Knospenform sub endothelio*. Die Knospen sind oval oder länglich, oft auch, namentlich auf der Pleura, erscheinen sie als flach hügelige Erhebungen. Immer ist im Beginn die Knospe von dem durch die wuchernden Tumorzellen von der Unterlage abgehobenen Endothelbelag bedeckt, wie in **Abb. 40** an der *Wand des Herzens von A 42*.

Auch größere und ältere Knospen weisen oft noch in fast vollem Umfange den unveränderten Epithelüberzug auf, wie **Abb. 41**, Pleura, und **Abb. 42**, Sarkom in der Wand der Vena cava von **A 19**, nachweisen. Indessen Geschwulstzellen, Carcinom- wie Sarkomzellen, wirken zerstörend auf normale Gewebe und sind immanent kurzlebig, sterben ab nach gewisser Lebensdauer. Es geht dann, wie auf **Abb. 41** an dem einen Ende der Knospe, der Endothelbelag verloren und die Sarkomzellen schilfern ab. Makroskopisch sichtbare Geschwulsthaufen haben in der Regel keinen Endothelbelag mehr, sondern eine unregelmäßige Oberfläche, von welcher allenthalben Sarkomzellen abschwimmen. **Abb. 43**, Auflagerung auf dem Herzen, läßt sehen, daß sich unter diesen frei im Pleuraraume schwimmenden Sarkomzellen auch noch solche mit Mitosen befinden können.

Der *Querschnitt* von **A 19**, **Abb. 44**, zeigt in sehr zierlichen Formen wieder den Ausgang der Erkrankung vom Perikard. Das hintere Mediastinum ist vom Tumor völlig ausgefüllt.

Bei einer Lebensdauer von 23 Monaten nach der Impfung ist die Erkrankung bei **A 19** viel weniger weit fortgeschritten wie bei **Sa 39**, das wir schon besprochen, und bei **A 20**.

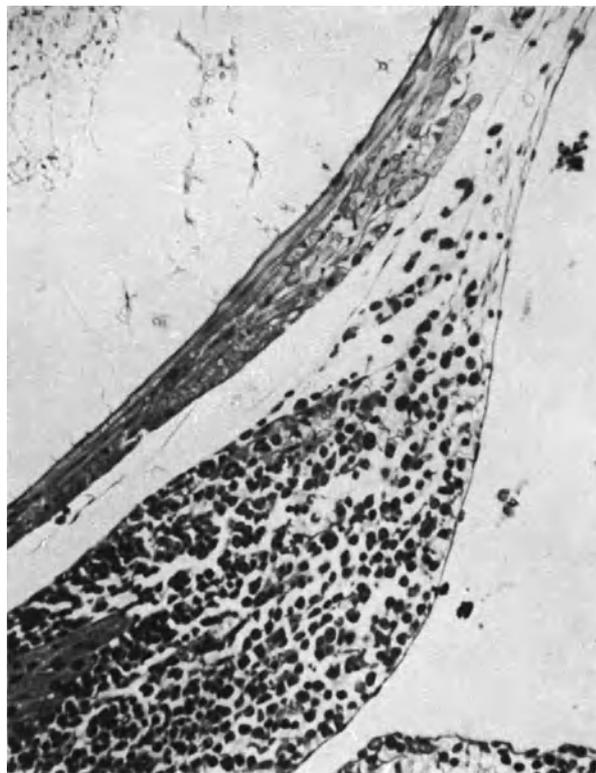
Abb. 41.



A 19

4  $\mu$

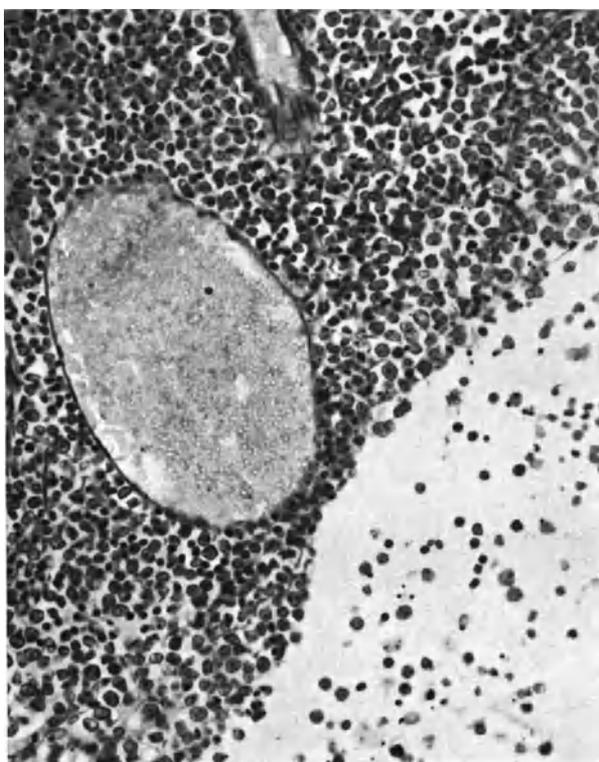
Abb. 42.



A 19

4  $\mu$

Abb. 43.

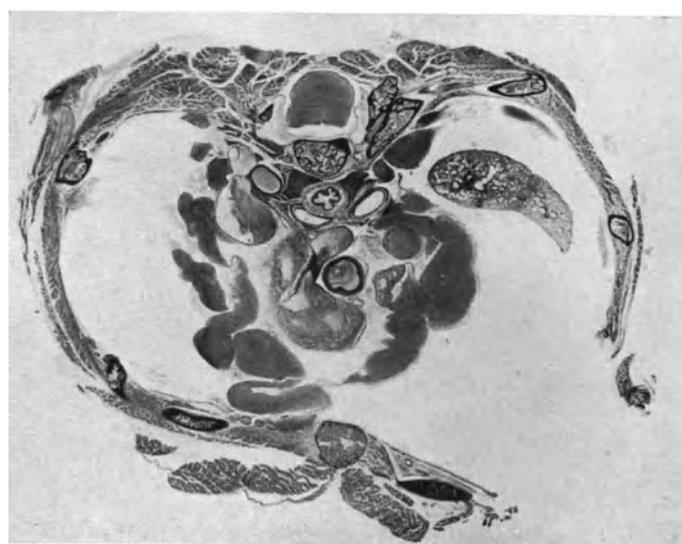


A 19

4  $\mu$

HEIDENHAIN, Geschwülste.

Abb. 44.



A 19

6/1

Abb. 46.



A 20

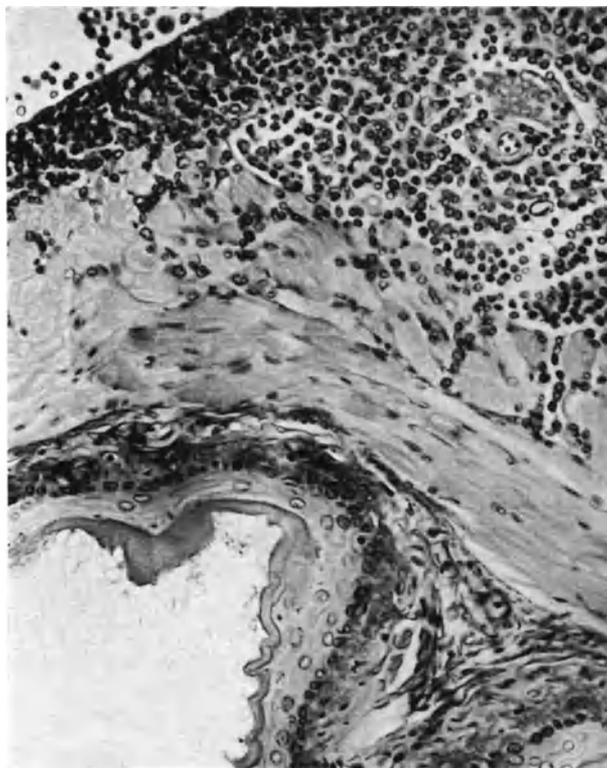
Abb. 45.



A 20

6/1

Abb. 47.



A 20

4  $\mu$

A 20, Abb. 45 zeigt wieder eine sehr schwere Erkrankung: Pleura im ganzen Umfange, Durchwachsung der Muskulatur der Brustwand, rechts auf der Außenseite des Thorax ein Teil eines subcutan gelegenen Knotens, große Geschwulstmassen, welche vom Epikard ausgehen, das hintere Mediastinum völlig ausgefüllt, beiderseits entlang dem Hilus Sarkom in den Lungen. In so vorgeschrittenen Fällen findet man das Sarkom in alle Gewebe und alle Organe eingedrungen. Abb. 46 von A 20 zeigt es in *der Muskulatur* und Abb. 47 von A 20 *in der Wand des Oesophagus*. Sehr charakteristisch ist hier wieder die scharfe Begrenzung der sub endothelio entstehenden Geschwulstmasse links oben im Bilde. Die vereinzelt Zellen in der linken oberen Ecke liegen frei im Pleuraraum. Sodann ist bemerkenswert die tropfig-schollige Degeneration der Muskulatur, welche links zu sehen ist. Von Druckwirkung kann doch hier keine Rede sein.

Zum Schlusse wolle man noch **Abb. 48 des Perikards von A 42** betrachten. Sie beweist, daß die Erkrankung zwischen den beiden Blättern des Perikards beginnt. Wenn man genau hinsieht, ist dies im übrigen an vielen der vorhergehenden Bilder ebenfalls zu erkennen. Solcher Ausgangspunkt der Sarkomatose, welcher durchaus der subendothelialen Entwicklung an Pleura und Epikard entspricht, ist kaum zu verstehen, wenn man nicht annimmt, daß die Neubildung in den feinen Lymphbahnen zwischen den beiden Blättern des Perikards ihren Ausgang genommen habe.

#### Sarkom der Milz.

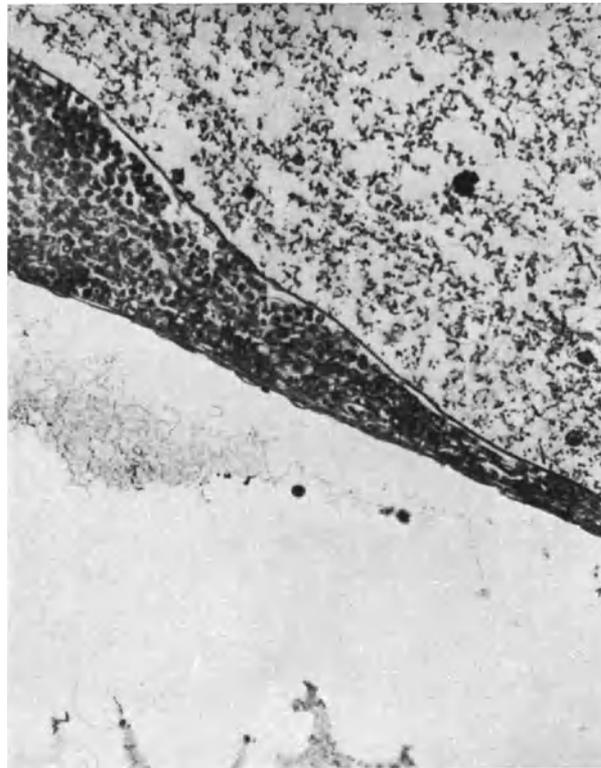
**A 3, M 3, 4. 3. 24—15. 11. 25 = 19 Monat.**

**0,5 Brei von Ca mammae Hab., in die Leber geimpft.**

*Einzigter Befund:* Fester Tumor der oberen Hälfte der Milz, welchen **Abb. 49** wiedergibt. Die obere Hälfte der Milz ist im Bilde weiß, verbreitert und verdickt. Die weißen Tumoren in der Leber sind Cysticercen, eine bei Mäusen häufige Erkrankung.

**Abb. 50** zeigt ein polymorphzelliges Sarkom mit zahlreichen Kernvakuolen. Wesentlich an diesem Bilde ist, daß von der Struktur der Milz nichts mehr vorhanden ist.

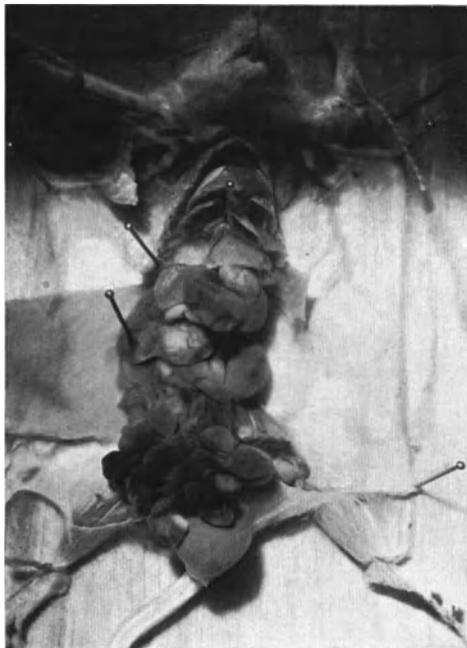
Abb. 48.



A 42

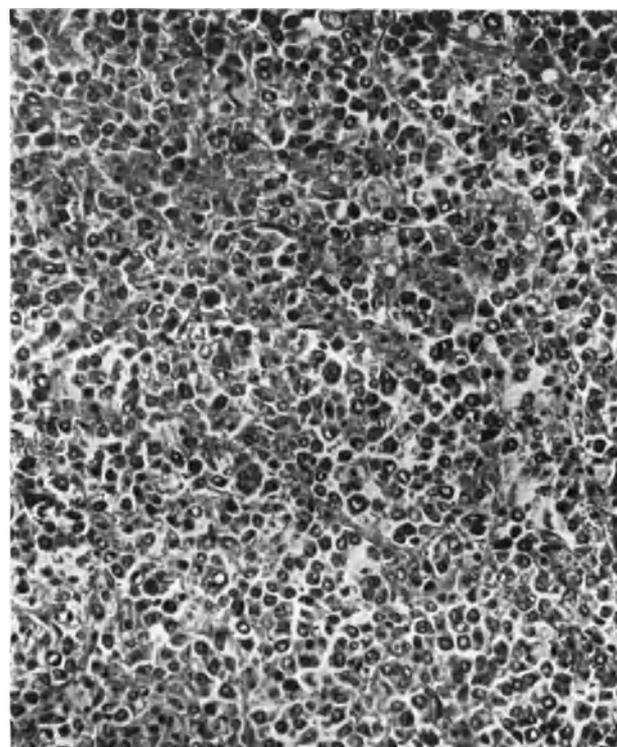
4  $\mu$

Abb. 49.



A 3

Abb. 50.



A 3

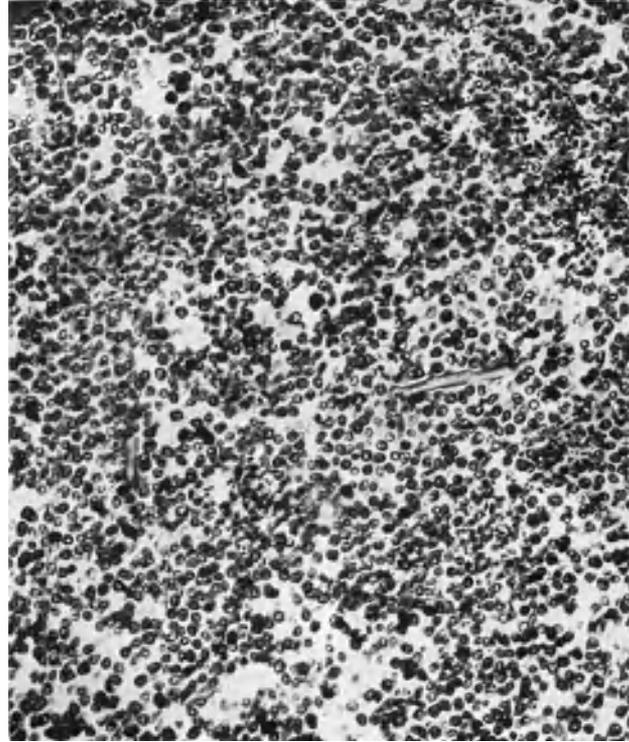
4  $\mu$

Abb. 51.



A 4

Abb. 52.



A 4

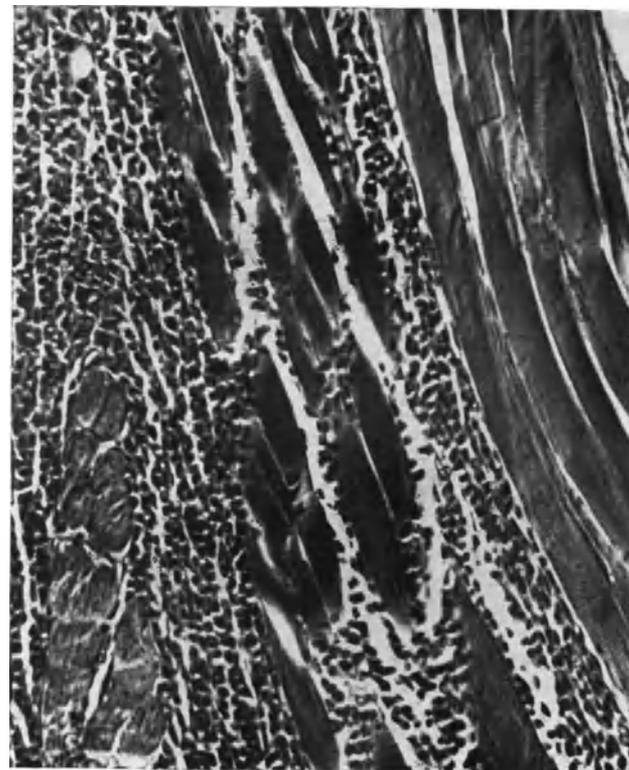
4 μ

Abb. 53.



Sa 240

Abb. 54.



Sa 240

4 μ

### Sarkome der Lunge.

**A 4**, 17. 3. 25—18. 11. 25 = 8 Monat.

**8 T-Autol von Ca mammae Ei.**, injiziert in die Leber.

*Sektion:* Rechter Lungenoberlappen in einen weißgrauen Tumor von der Größe einer kleinen Bohne verwandelt. Er ist in **Abb. 51** oberhalb der Leber etwas rechts von der Mittellinie zu sehen. In der rechten Seite des Abdomens ein großer Tumor, über welchen das Kolon fortzieht. Beide Nieren zeigen weiße Flecken. Von Lungengewebe ist nichts erhalten, **Abb. 52**. An seiner Stelle findet sich ein kleinzelliges Rundzellensarkom, dessen Zellen sehr schmalen Protoplasmasaum aufweisen; zahlreiche Kernvakuolen. Große Teile des Tumors sind in Nekroseherde verwandelt und *sekundär* mit Bakterien *infiziert*. Der Tumor im Abdomen erweist sich als *Sarkom* gleicher Form. In den *Nieren Metastasen* und bakterielle Infektion.

Bei einer zweiten, von mir als Sarkom angesprochenen Geschwulst der Lunge handelt es sich nach Herrn Prof. HANSER wahrscheinlich um ein Carcinom. Das Blastom zeigt völlig andere Struktur, wie **A 4**, gruppenförmige Anhäufung von Rundzellen und ausgedehnteste hyaline Degeneration des gesamten bindegewebigen Gerüsts der Lunge in gleicher Form, wie sie sich bei dem Lungenkrebs **RA 246** findet. Auf dessen Beschreibung S. 80 verweise ich.

In die Reihe der Rundzellensarkome gehört ferner ein nach mancher Richtung interessantes

### Rundzellensarkom in der Muskulatur.

**Sa 240, M 2334**, 4. 1. 27—9. 4. 27 =  $3\frac{1}{4}$  Monat.

**Brei von Melanosarkom des Gesäßes Oe.**, in r. Muskel geimpft, linker Muskel gequetscht.

Die Quetschung der linken Oberschenkelmuskulatur hatte den Zweck, zu sehen, ob das Agens sich etwa an der Quetschungsstelle festsetze. Diese Versuchsreihe läuft noch. Lebensdauer nach der Impfung ist in diesem Falle sehr kurz.

**Abb. 53** zeigt eine riesige Geschwulst, welche den ganzen rechten Oberschenkel und die anschließende Beckenhälfte bis über die Mittellinie einnimmt.

**Abb. 54** läßt sehen, daß es sich um ein Rundzellensarkom in der Muskulatur handelt.

**Abb. 55** zeigt eine *Metastase* dieser Geschwulst in einer mediastinalen Lymphdrüse. Sarkometastasen in einer Lymphdrüse festzustellen, ist oft sehr schwierig. Hier liegt die Beurteilung einfach. Die Lymphdrüse liegt zwischen der Teilung der Trachea. Die Metastase hat die Kapsel der Lymphdrüse durchbrochen und die Sarkomzellen dringen in das umgebende Gewebe ein. Die perlschnurartige Anordnung, welche die Tumorzellen hier vielfach zeigen, ist sehr charakteristisch für viele Rundzellensarkome der Maus. Vgl. **Abb. 33** von Schultersarkom A 1, S. 42. Es empfiehlt sich, in **Abb. 55** die Breite der Spalträume zwischen Blastom und Bronchus mit dem Zirkel abzumessen. Dann ergibt sich deren Schmalheit in natura.

#### Sarkome des Uterus.

**C 37, M 61, 4. 4. 25—8. 5. 26 = 13 Monat.**

**Brei von Schultersarkom A 1, in die Leber injiziert.**

Einzig abnormer Befund: 2 cm langer, 1 cm breiter Tumor des rechten Uterushornes, welcher durch ein Peritonealband an die rechte Niere geheftet ist. Blase und linkes Uterushorn normal.

**Abb. 56** zeigt die Lage des Tumors. Der Körper der Maus ist nur zur knappen Hälfte vorhanden, da die Käfiggenossen den Kadaver zur Hälfte aufgefressen hatten, zum Glück den Tumor übrig gelassen. Man kann sich nicht häufig genug am Tage nach den geimpften Tieren umsehen. Sie sterben meist überraschend ohne Vorboten. Wie wir oft gesehen haben, kann eine halbe Stunde nach dem Tode der Kadaver schon zum großen Teile aufgefressen sein.

**Abb. 57** gibt einen Teil des Längsschnittes. Die hintere Muttermundslippe ist frei, die vordere unfrei. Der Cervicalkanal ist deutlich.

**Abb. 58** zeigt, daß es sich um ein *Rundzellensarkom* handelt. Die Reste der Muskelzellen mit ihren Kernen sind sehr deutlich.

Abb. 55.



Sa 240

4  $\mu$

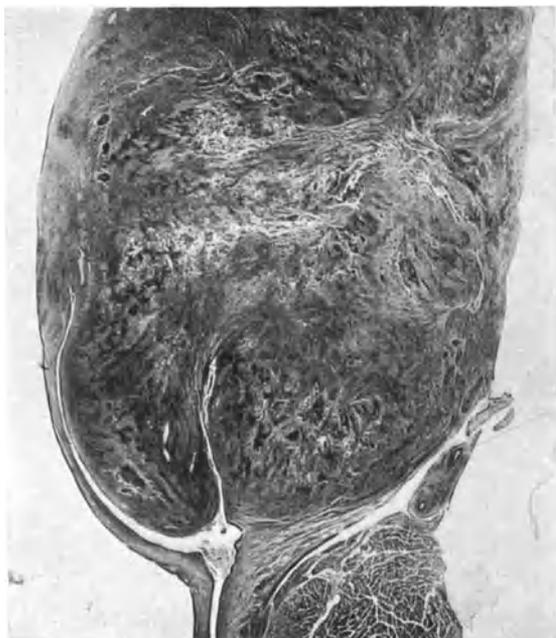
Abb. 56.



C 37

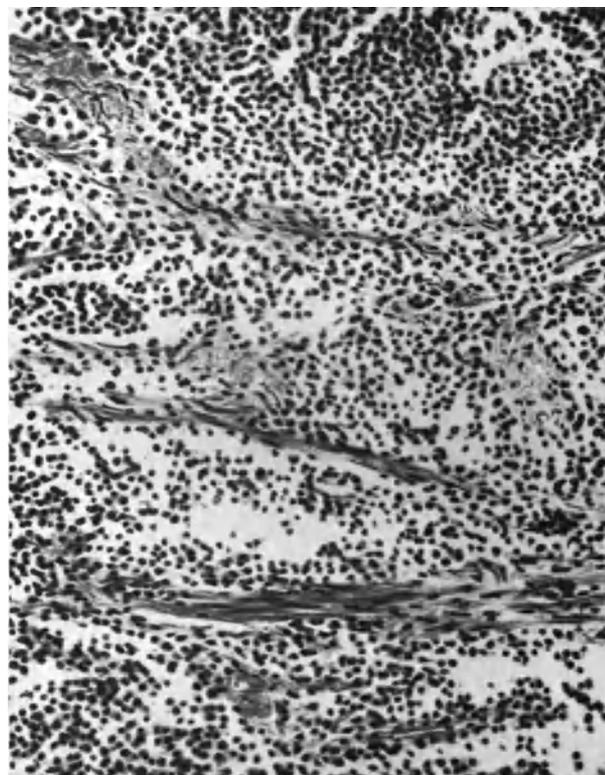
Abb. 58.

Abb. 57.



C 37

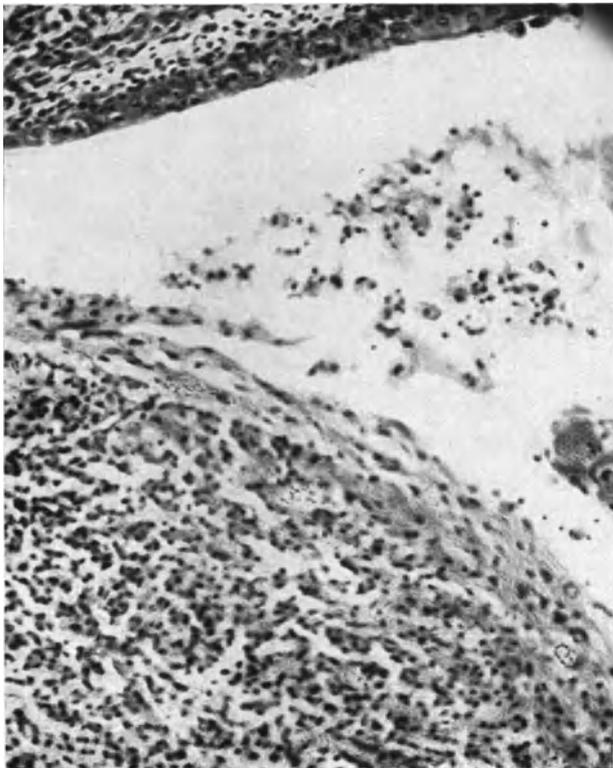
4/1



C 37

4  $\mu$

Abb. 59.



C 37

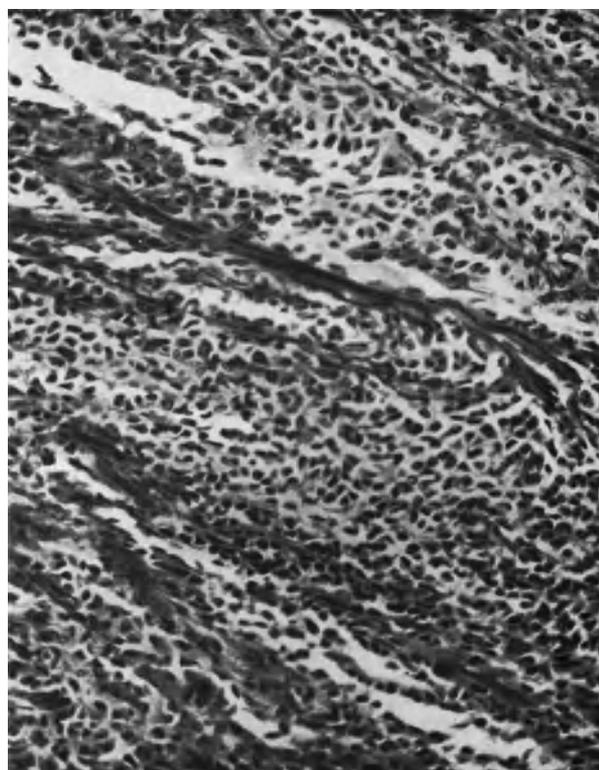
4  $\mu$

Abb. 60.



A 5

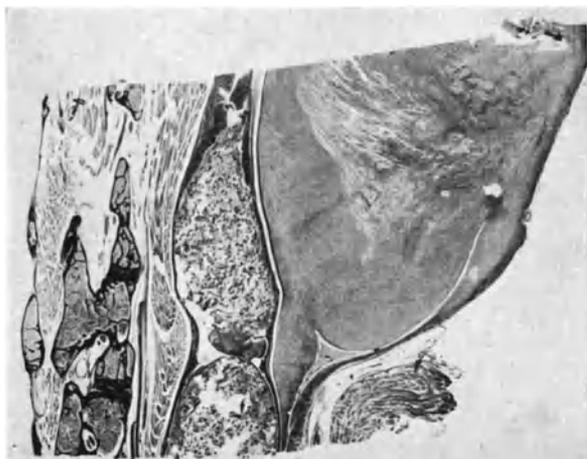
Abb. 62.



A 5

4  $\mu$

Abb. 61.



A 5

4/1

**Abb. 59** zeigt den Eingang in den *Cervicalkanal*. An der Vorderwand ist das Epithel des Cervicalkanales in gerader Linie erhalten; an der Hinterwand sind die oberflächlichen Tumorzellen nekrotisch und schilfern ab. Es besteht also Ulceration, wie bei der Frau, obwohl das Tier nie geworfen hatte und keine bakterielle Infektion bestand, ein Beweis, daß die Ulceration Folge der immanenten Kurzlebigkeit der Tumorzellen ist.

**A 5, M 50, 9. 3. 25—24. 11. 25 = 8 $\frac{1}{2}$  Monat.**

**3 T-Autol von Ca mammae Ei., injiziert in lk. Muskel.**

Kirschgroßer Tumor der rechten Thoraxhälfte, Tumor des Uterus von der Größe eines Haselnußkernes. Sonst nil abnorme. Daß die rechte Lunge in **Abb. 60**, welche den *Situs sectionis* gibt, weiß schimmert, ist photographischer Zufall, ist von der Beleuchtung abhängig.

**Abb. 61** ist ein *Längsschnitt des Uterus*.

**Abb. 62** zeigt, daß es sich um ein *Spindelzellensarkom* handelt. Der Tumor am Thorax ist ein *Carcinoma mammae*.

An das spindelzellige Sarcoma uteri schließt sich der Struktur nach an:

**A 223, M 237**, 1. 12. 25—8. 3. 27 =  $15\frac{1}{2}$  Monat.

**10 T-Autol von Ca mammae Bü.** mit Zusatz von 1% Traubenzucker, **intraeutan am Rücken geimpft.**

3 Wochen vor dem Tode des Tieres ein hartes, trockenes Ulcus an der Oberfläche eines Tumors in Nähe der Rückseite der Schwanzwurzel bemerkt, fern von der Impfstelle.

**Abb. 63** gibt den Situs, **Abb. 64** zeigt das Sarkom. In diesem Falle ist das Agens sicher auf dem Lymphwege verschleppt worden.

Im folgenden Falle handelt es sich um ein *spindelzelliges Peritheliom*, das zu den Geschwülsten unbestimmter Struktur und den Mischgeschwülsten überleitet.

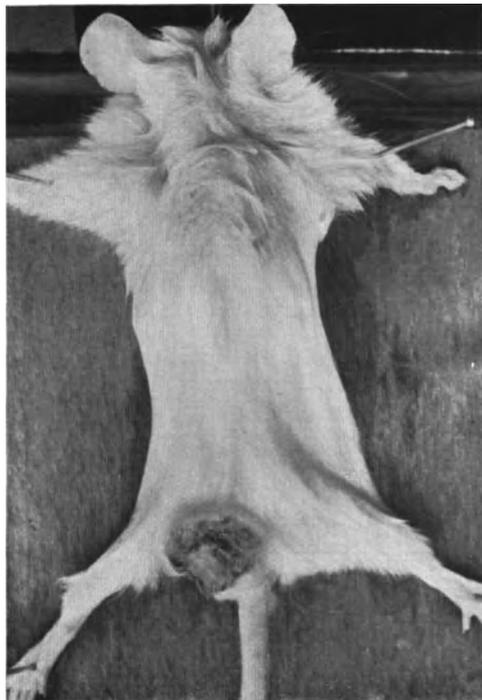
**A 178, M 910**, 22. 3. 26—19. 11. 26 = 8 Monat.

**0,5 G-Autol von Ca pulmonis Böhm**, mangelhaft gefroren, als frisch zu bewerten, **intraeutan.**

Medial am Unterbauch liegt vor dem Schwanz in enger Berührung mit ihm ein runder Tumor der Weichteile von der Größe einer kleinen Kirsche. Haut über ihm haarlos, glänzend, gespannt. Der Eingang in die Vagina liegt am Rande der Geschwulst nach der Kopfseite zu.

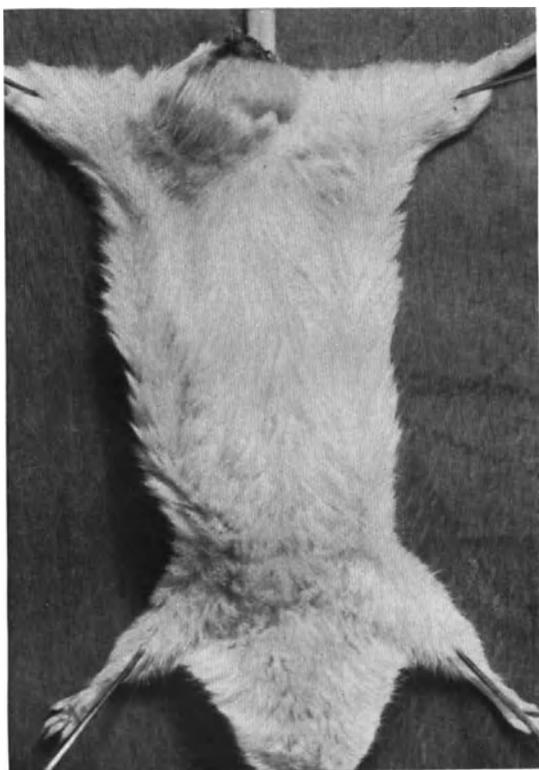
**Abb. 65** gibt den Situs, **Abb. 66** das mikroskopische Bild, ein spindelzelliges Peritheliom alveolären Baues. Verschleppung des Agens hat hier wohl kaum auf dem Lymphwege stattgefunden.

Abb. 63.



A 223

Abb. 65.



A 178

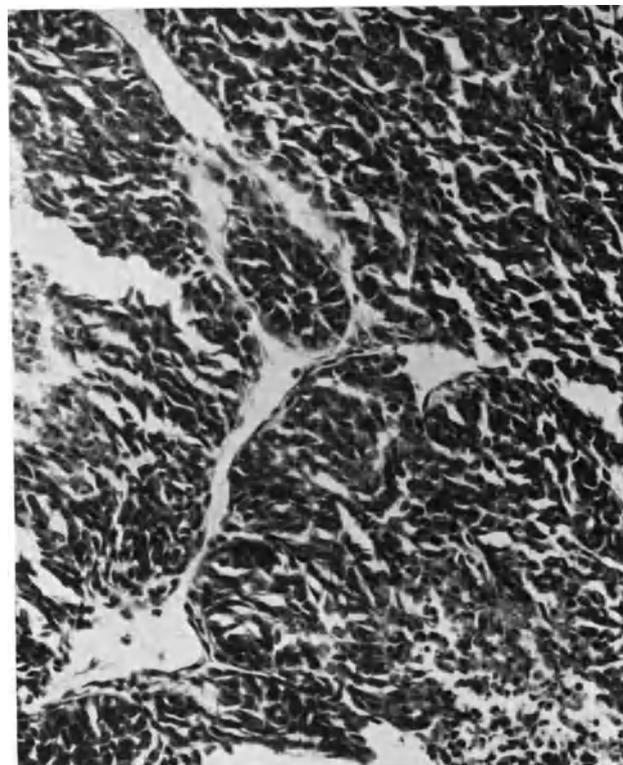
Abb. 64.



A 223

Abb. 66.

5  $\mu$



A 178

4  $\mu$

Abb. 67.



B 29

Abb. 68.



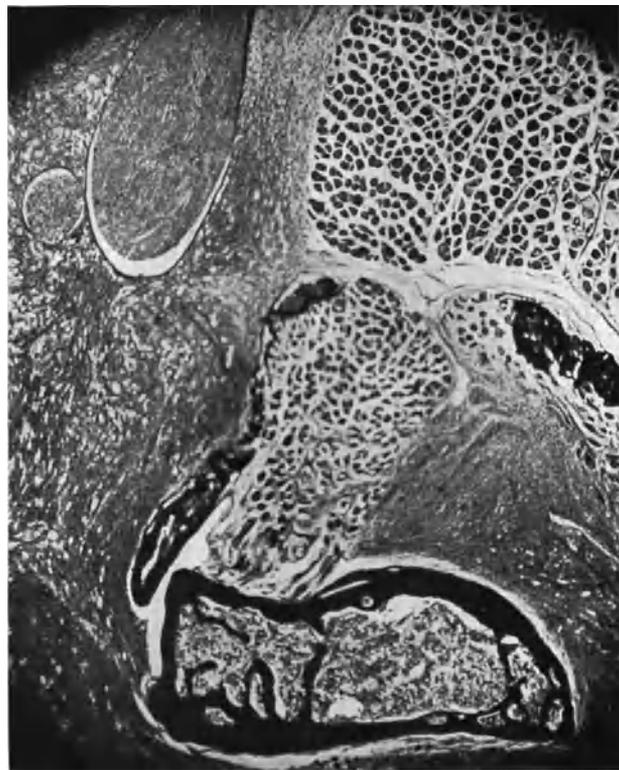
B 29

Abb. 70.

Abb. 69.



B 29



B 29

10  $\mu$

**Fibrosarcoma cysticum ovarii et pelvis.**

Auch hier handelt es sich um eine meines Wissens bisher unbekannte Erkrankung.

**B 29, M 45, 25. 10. 24—7. 4. 26 = 17 $\frac{1}{2}$  Monat.**

**10 T-Autol von Adenocarcinoma axillae Gl., in die Leber geimpft.**

Primärtumor dieses wahrscheinlich Naevus der Schultergegend. Tumor der Maus zuerst bemerkt 22. 6. 25. Spontantod.

Die Größe der Geschwulst zeigt **Abb. 67**. Sie erinnert lebhaft an die Bilder der Frauen mit großen Ovarialtumoren, welche man in den alten Lehrbüchern abgebildet findet, Tumoren, die wir Alten alle noch gesehen haben, während sie die Jugend wohl kaum mehr kennt.

„Nach Eröffnung der Bauchhöhle liegt ein cystischer, prall gefüllter, blauschwarz schimmerner Tumor von der Größe einer halben Mandarine vor. Am besten ist sein Aussehen mit dem eines stielgedrehten Ovarialtumors zu vergleichen. Der *Uterus geht augenscheinlich mit seinem linken Horn in den Tumor über*, wozu zu bemerken ist, daß bei der Maus das Ovar an der Spitze des Uterushornes (Tube) in unmittelbarer Berührung mit der Niere liegt. Der Tumor besitzt einen zentralen massiven Stamm, welcher von der Vorderseite bis auf die Rückseite reicht, und weist auf beiden Seiten dieses eine Cyste auf (**Abb. 68**). Punktion der Cyste ergibt schokoladenbraune, ziemlich dicke Flüssigkeit mit anscheinend viel zelligen Bestandteilen. Mit der Flüssigkeit werden Mäuse geimpft.

Nach Beiseitelagerung des Tumors zeigen sich an zahlreichen Stellen, fast über den ganzen Bauchraum verteilt, auf Kolon, Netz und Leber z. B., stecknadelspitzen- bis halblinsengroße Knötchen. Das Netz ist von solchen allseitig umrandet, **Abb. 69**. Milz nicht verändert. Inhalt der Brusthöhle normal.“

Zur Untersuchung wurde der Tumor im Zusammenhange mit dem Becken gehärtet.

**Abb. 70** läßt ersehen, daß ein netzartiges derbes Gewebe das ganze Becken erfüllt. Es reicht bis auf das Periost eines Beckenteiles (Mitte des Bildes, unten), dringt in die Muskulatur ein, umscheidet eng die Nerven (links oben im Bilde Nervenquer- und Längsschnitt). Große Strecken des Beckenbindegewebes sind in ein derbes netzartiges Gewebe verwandelt, wie solches **Abb. 70** auf der linken Seite zeigt. Auch der zentrale Stamm des Tumors besteht rein aus solchem Gewebe.

Sucht man die Stellen auf, an welchen die Neubildung in die Muskulatur eindringt, **Abb. 71**, so sieht man ein zellreiches Fibrosarkom und relativ große Lücken zwischen den Querschnitten der Muskelfasern, bedingt durch Schwund vieler Muskelfasern, offenbar auch Auflösung solcher. Ihre bindegewebige Hülle mit den Kernen bleibt erhalten, ist wohl die Grundlage des derben, netzartigen Gewebes auf der linken Seite des Bildes. Die Sarkomzellen selbst sind offenbar kurzlebig. Nach ihrem Zerfall tritt Narbenbildung ein, wodurch denn eine zweite Entstehungsart des netzförmigen Bindegewebes bedingt zu sein scheint, welches das ganze Becken wie den Tumorstamm erfüllt.

**Abb. 72** läßt sehen, daß „das netzförmige Fibrom“, so wollen wir die Neubildung *hier* taufen, bis in die Submucosa coli vorgedrungen ist. Die punktförmigen Netzmetastasen bestehen ebenfalls aus netzförmigem Bindegewebe.

Geschichte und Art dieses Neoplasmas sind ganz ungewöhnlich. Man wird aber nicht daran zweifeln können, daß es sich um ein malignes Blastom handelt. Die zerstörende Wirkung an den Grenzen der Neubildung gegen die Muskulatur, Metastasenbildung und tödlicher Ablauf der Erkrankung zeugen dafür. Narbenbildung nach Zerfall der älteren Blastomzellen ist uns ja von vielerlei Tumoren wohlbekannt. Eigenartig ist nur die Form des Narbengewebes.

### B. Geschwülste unbestimmter Struktur.

Die Abbildungen können hier schon wegen der Beschränkung der Zahl nur Andeutungen zu dem geben, was ich über diese Geschwülste S. 17/18 sagte. Diskutieren kann man über so schwierige Fragen nur an der Hand von Präparaten. Immerhin hoffe ich sie einigermaßen beleuchten zu können.

**Sa 215, M 886, 12. 3. 26—19. 2. 27 = 11 Monat.**

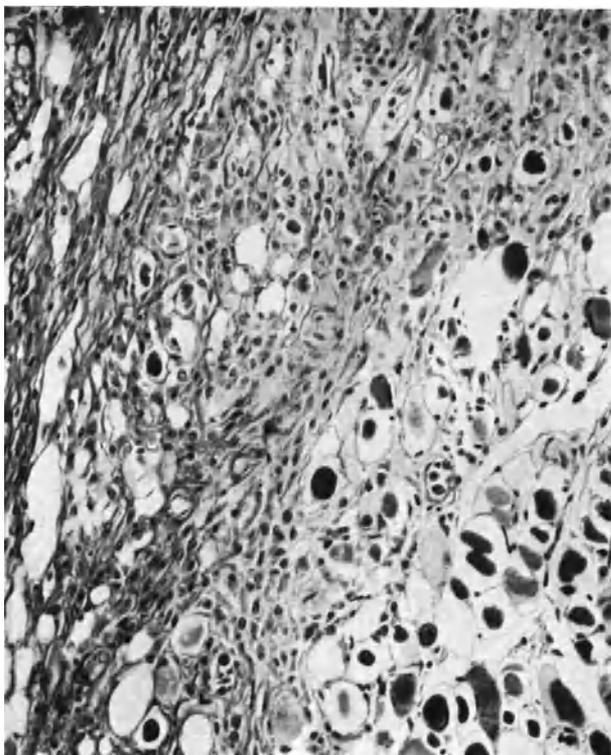
**10 T-Autol vom Osteochondrosarkom in r. Muskel.**

Stark kirschkernegroßer Knoten in der rechten Achselhöhle, der dem Thorax fest aufliegt, bei Abstreifen der Haut an dieser hängen bleibt (wie oft Brustkrebs der Maus).

**Abb. 73** zeigt ein ganz ausgesprochenes Peritheliom. An anderen Stellen dieser Geschwulst durchflechten sich vollkommen verschiedene Strukturen gegenseitig. **Abb. 74** zeigt eine solche. Auf den ersten Blick ist zu sehen, daß Struktur und Zellformen von denen der **Abb. 73** völlig verschieden sind. Es handelt sich einmal um ein kleinzelliges, dichtes Gefüge von Zellen mit spindelförmigen Kernen dunkler Färbung und ganz geringem, kaum erkennbarem Protoplasma, sodann im Präparat, wie im Bilde um Züge lichter Zellen mit großem ovalem Kern und reichlichem Protoplasma, welche die ersteren durchdringen. Die Durchflechtung ist besonders schön erkenntlich rechts etwas oberhalb der Mitte des Bildes.

Der Lage nach ist die Geschwulst von dem Achsellappen der Mamma ausgegangen. Ich bin geneigt, anzunehmen, daß das „Peritheliomgefüge“ in **Abb. 73** ausgegangen ist von Gefäßwandzellen, das dichte kleinzellige Gefüge in **Abb. 74** von fibrillärem Bindegewebe, die epithelioiden Zellen aber vom Epithel der Mamma. Meiner Meinung nach handelt es sich hier um eine echte Mischgeschwulst.

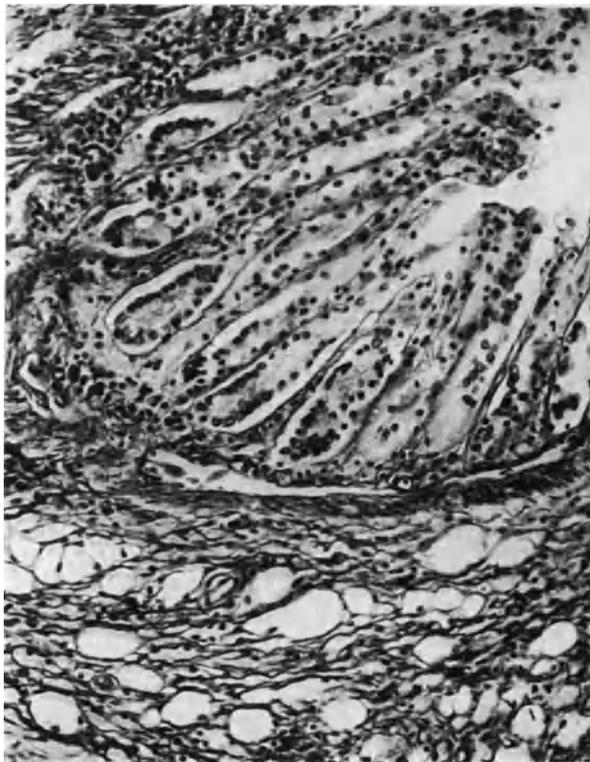
Abb. 71.



B 29

4  $\mu$

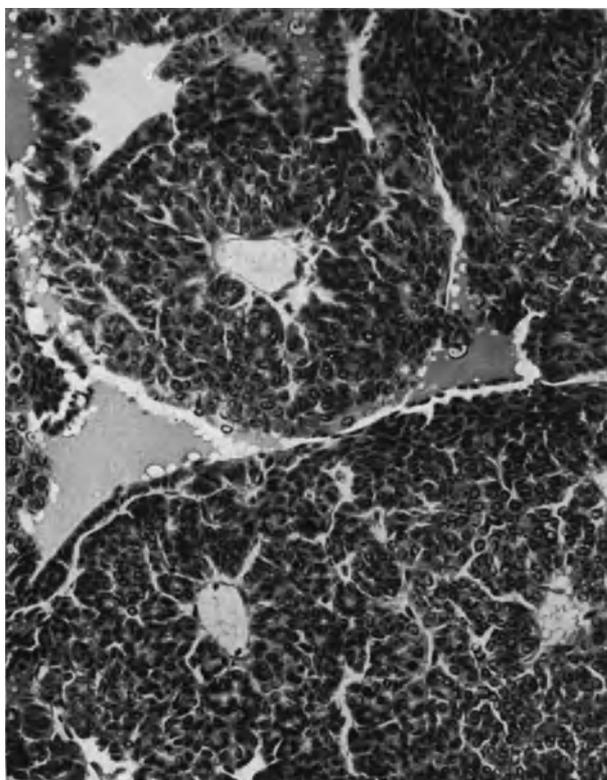
Abb. 72.



B 29

4  $\mu$

Abb. 73.

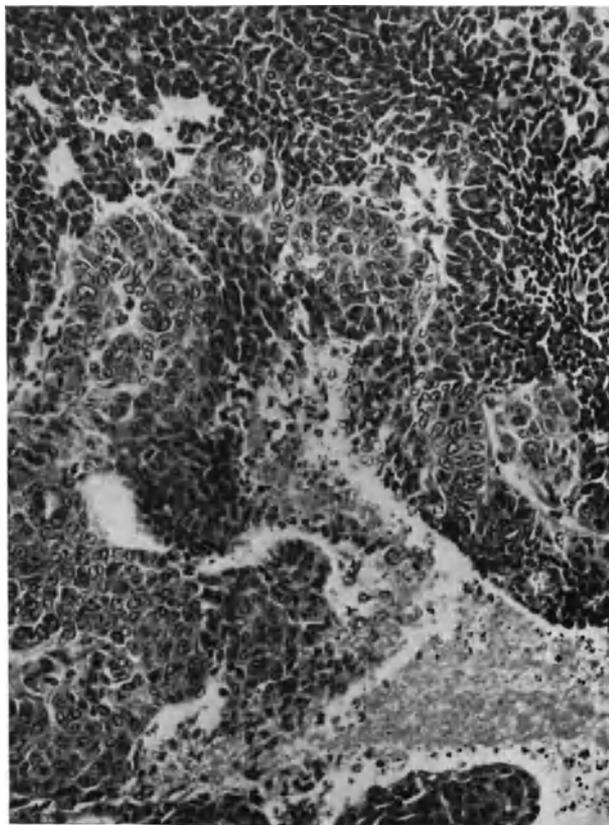


Sa 215

4  $\mu$

HEIDENHAIN, Geschwülste.

Abb. 74.



Sa 215

4  $\mu$

5

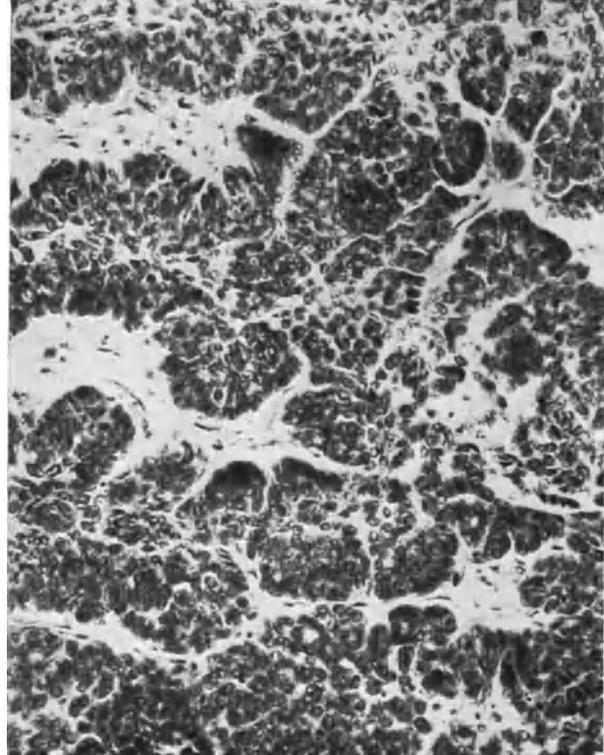
Abb. 75.



Sa 194

5  $\mu$

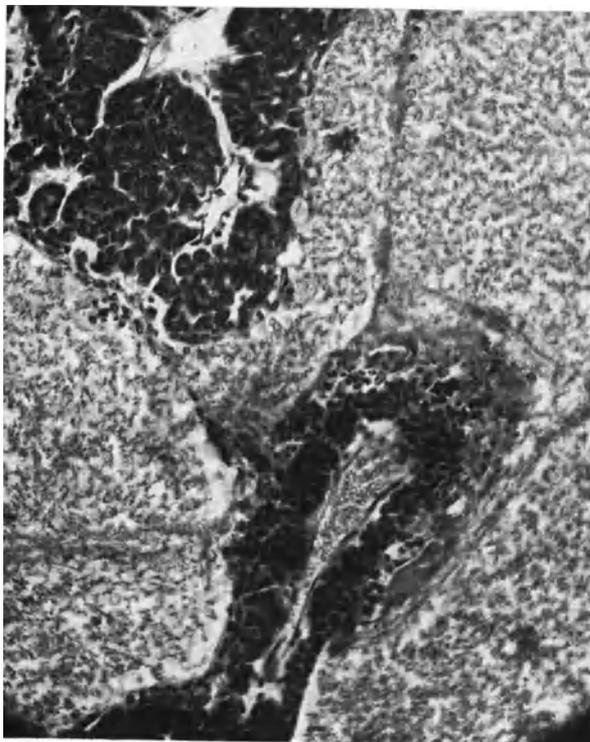
Abb. 76.



Sa 194

5  $\mu$

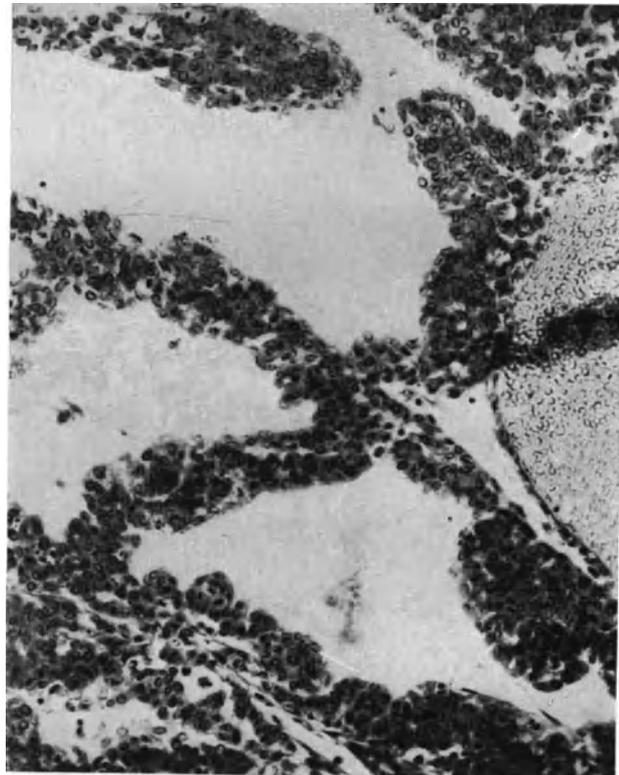
Abb. 77.



Sa 194

5  $\mu$

Abb. 78.



A 175

5  $\mu$

Durchaus andere Bilder zeigt

**Sa 194, M 884, 12. 3. 26—26. 12. 26 = 9½ Monat.**

**10 T-Autol vom Osteochondrosarkom in r. Muskel geimpft, am gleichen Tage wie Sa. 215.**

In der linken Leistenbeuge (also Verschleppung des Agens durch den Kreislauf) ein kompakter, höckeriger, nach allen Seiten scharf abgegrenzter Tumor von Kirschgröße, der mit dem Fell und dem Peritoneum sehr fest verwachsen ist.

Nach **Abb. 75** ist der alveolär gebaute Tumor der Haut nahe. In der unteren Hälfte des Bildes, allwo die Geschwulst der Haut am nächsten ist, ist die Struktur der Haut verschwunden. Die Haut ist zusammengeschrumpft auf eine dünne, dunkel gefärbte Lamelle, unter ihr deutliche Kernvermehrung — deutliche Zeichen der Giftwirkung des Blastomes meines Erachtens. Druckwirkung ist für mich nicht vorstellbar. Der größte Alveolus, welcher der Haut am nächsten ist, mißt nur 90  $\mu$  im Durchmesser. Kolloidchemische Veränderungen der Fibrillen an der Stelle des Knickes der Hautlinie sind deutlich. An dieser Stelle wäre das Blastom vielleicht als Carcinom anzusprechen. Es fällt aber auf, daß an einer anderen Stelle — **Abb. 76** — (*gleiche Vergrößerung für alle drei Bilder*) die Zellen in dem wiederum *alveolären Gefüge* größer und vor allem protoplasmareicher sind. Das gleiche Gefüge zeigt sich noch in der oberen Hälfte der **Abb. 77**, während in der unteren Hälfte des Bildes Peritheliomgefüge vorliegt, dessen Zellen in weite von Fibrin erfüllte Räume abschwimmen. Sehr schön sind in dem oberen und linken fibrinerfüllten Raume die Reste zugrunde gehender Bindegewebsfasern herausgekommen. Letzteres wieder ein Beispiel dafür, daß diese Lakunen durch Verflüssigung von Gewebe entstehen.

Der Tumor lag in der Leistenbeuge, stammt von der Mamma oder dem Unterhautzellgewebe ab, von welchem aber ist nicht zu entscheiden.

Die Abstammung der nächsten Geschwulst läßt sich eher vermuten.

**A 175, M 384, 29. 12. 25—13. 11. 26 = 11½ Monat.**

**10 T-Autol von Ca cutidis ulceratum Hei., in l. Muskel geimpft.**

Die Geschwulst sitzt in der Gegend der Impfstelle im Bereich des linken Oberschenkels und Beckens, nimmt die ganze Außenseite des linken Oberschenkels ein, greift ein Stückchen auf die Vorderseite über, bedeckt weiterhin die ganze Rückseite des Beckens und die linke Lendengegend. — Fortgeimpft.

In **Abb. 78** durchziehen girlandenartige Zellzüge weite leere Räume und einen blutgefüllten Raum. Die leeren Räume sind im Leben wohl wesentlich mit Flüssigkeit erfüllt gewesen. Ihr Inhalt hat sich, abgesehen von einzelnen Zellresten, leider photographisch nicht darstellen lassen. „Weite Räume“: der Zirkel zeigt, daß der unterste leere Raum im größten vertikalen Durchmesser 155  $\mu$  mißt. Der Durchmesser der Zellstränge ist durchschnittlich 55  $\mu$ . Endotheliale Begrenzung der Zellstränge ist an einigen Stellen ziemlich deutlich. Der bluterfüllte Raum mißt an der breitesten Stelle 270  $\mu$ . Seine Wandung ist in der unteren Hälfte klar erkenntlich; in der oberen Hälfte ist er wandungslos und die Geschwulstzellen berühren das Blut. Ich lege Wert darauf, zu betonen, daß der bluterfüllte Raum beste Härtung und weitere Herstellung des Präparates bezeugt. Denn hiermit ist gesagt, daß es sich bei den leeren Räumen um flüssigkeitserfüllte Höhlen gehandelt haben muß — Erweichungshöhlen.

Vollständig verschieden hiervon ist nun das Bild, das **Abb. 79** von einer anderen Stelle dieses Tumors zeigt. Auf den ersten Blick handelt es sich um ein nicht zu deutendes Gewirr von Haufen und Häufchen kleinster Zellen. Es fallen jedoch im Bilde zahlreiche oval gestaltete, dunkelgrau gefärbte Stellen auf, denen im mikroskopischen Präparate hyaline, gleichmäßig rot gefärbte Stellen entsprechen. Hier und da, namentlich unten am Rande des Bildes an der rechten Seite der Capillare sieht man, daß diese Querschnitte hyaliner Zylinder von einem Zellkranze umgeben sind. Achtet man hierauf jetzt genauer, so sieht man, daß dies an sehr vielen Stellen der Fall ist. Der Durchmesser der hyalinen Zylinder variiert von 20 zu 30  $\mu$ . So möchte ich diese als Eiweißgerinnsel in Saftspalten ansprechen und bin auch in Hinsicht auf die vorige Abbildung der Meinung, daß die Geschwulstbildung von den Blutgefäßen, den Lymphgefäßen und den Saftspalten des Gewebes ausgeht. Der Umstand, daß das Blastom an der Impfstelle in der Oberschenkel- und Beckenmuskulatur sitzt, bestärkt diese Auffassung.

#### **Fibroma sarcomatodes.**

Die Geschwulst sitzt fast an derselben Stelle, wie das in **Abb. 63** und **64** dargestellte Spindelzellensarkom in der Subcutis. Der Bau erinnert an den eines Fibromyoma uteri.

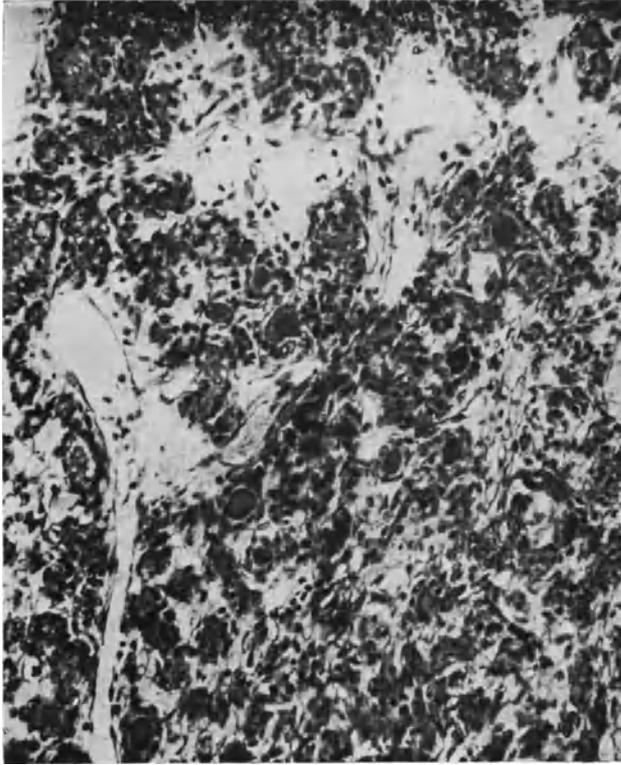
**A 269, M 350, 30. 12. 25—31. 5. 27 = 17 Monat.**

**10 T-Autol von Carcinoma mammae Bre., in die Leber geimpft.**

**Abb. 80** läßt die sich durchflechtenden Faserzüge des Fibroms mit langen, stäbchenförmigen Zellkernen sehen.

**Abb. 81** zeigt solche Stelle bei stärkerer Vergrößerung. An anderen Stellen — **Abb. 82** — sieht man ein vielgestaltiges, kleinzelliges Sarkom.

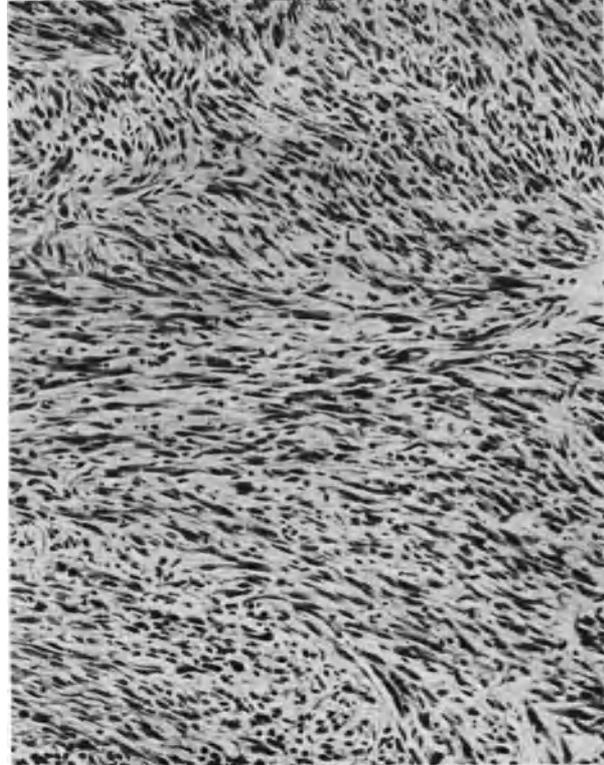
Abb. 79.



A 175

5  $\mu$

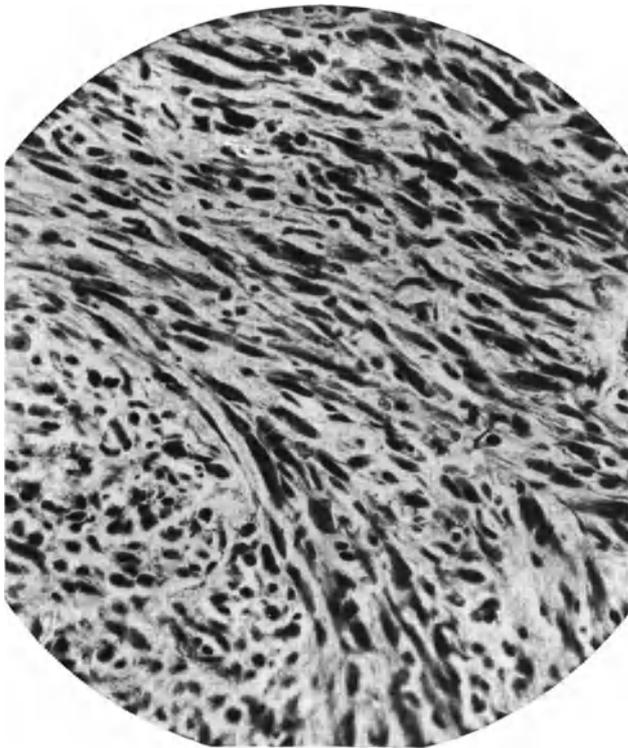
Abb. 80.



A 269

5  $\mu$

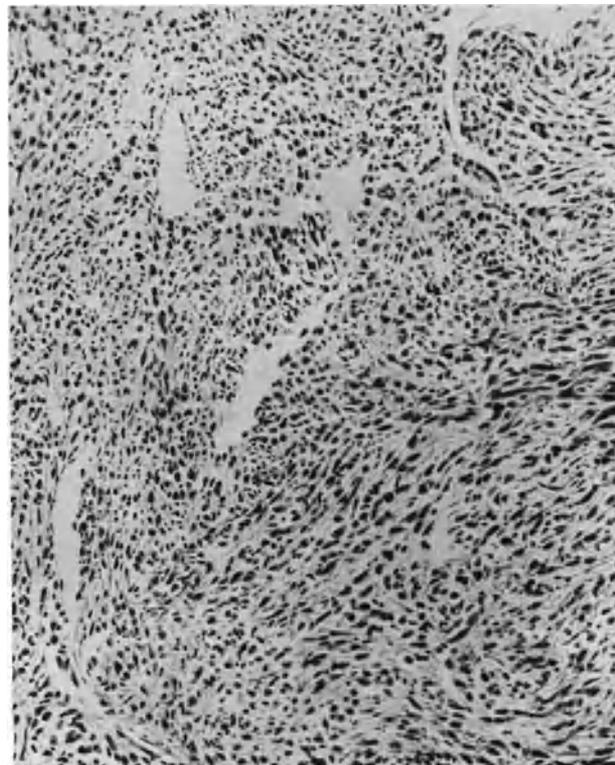
Abb. 81.



A 269

2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>

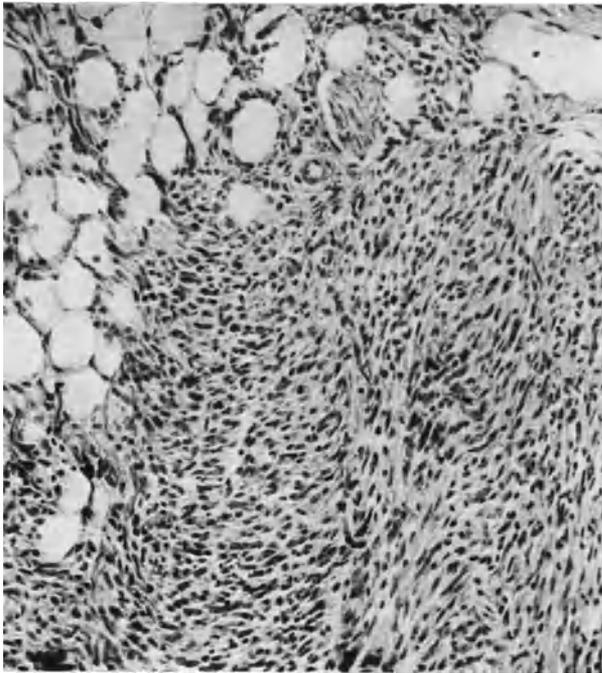
Abb. 82.



A 269

5  $\mu$

Abb. 83.



A 269

5  $\mu$

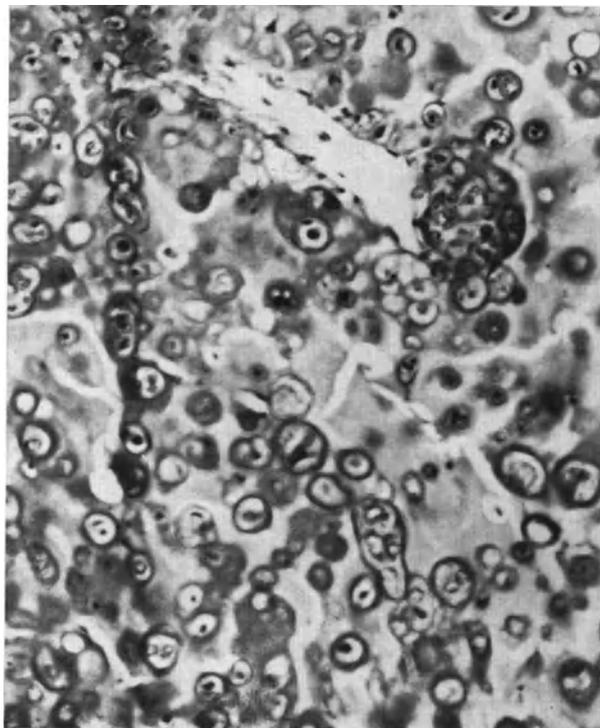
Abb. 84.



C 197

8/1

Abb. 85.



C 197

5  $\mu$

Am interessantesten ist **Abb. 83**. Links oben im Bilde sieht man Kernvermehrung im Fettgewebe, junges Bildungsgewebe meines Erachtens. An dieses schließt sich nach rechts und unten ein offenbar quergeschnittener Faserzug, an diesen rechts das ausgereifte Blastomgewebe von der Form wie die in **Abb. 80**.

#### Chondroma sarcomatodes.

**C 197, M 2167, 30. 10. 26—25. 12. 26 = 55 Tage!**

**Fortimpfung von Geschwulst Sa 169, einem Carcinoma mammae; Brei in rechten Muskel.**

Einzig abnormer Befund: Dicht unterhalb des Ursprungs des linken Ureters aus der Niere sitzt medial am Ureter eine Geschwulst von mehr als Kirschgröße, die weder mit den aufliegenden Eingeweiden, noch mit dem Retroperitoneum verwachsen ist, also vollkommen freiliegt. Der Ureter tangiert die kugelige Geschwulst. Photo situs ist leider nicht gemacht.

Die Geschwulst ist ein im Innern zerfallendes Chondrom (**Abb. 84**), weist also die charakteristische Kurzlebigkeit der Zellen bösartiger Blastome auf, hat unregelmäßige Struktur und enthält Gefäße — **Abb. 85**. An vielen Stellen sind die Knorpelzellen in kleine Gefäße eingebrochen, wie oben in **Abb. 85** zu sehen ist. Daß es sich um ein malignes Blastom handelt, ist demnach nicht zweifelhaft. Bei längerer Lebensdauer des Tieres wäre es wohl zur Bildung von Metastasen gekommen.

Ich möchte diesen Fall dahin deuten, daß eine geringe Menge des Krebs erzeugenden Agens in der Art. ureterica sitzen geblieben ist, daß das Chondrom aus dem Bindegewebe am Sitze 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 Krebs erzeugende Agens die Bildung von Knorpel und Knochen im Bindegewebe bewirken könne.

### C. Carcinome.

Zunächst wären, um eine allgemeine Vorstellung von dem Sitze der Geschwülste zu ermöglichen, einige Abbildungen des Situs der *Geschwülste im Unterhautzellgewebe* zu geben. Der größte Teil derselben ist von der Mamma ausgegangen. Deutliche Carcinome, wie unzweifelhafte Sarkome und Geschwülste unbestimmter Struktur finden sich unter ihnen.

A 166, Abb. 86 ist ein Carcinoma mammae an typischer Stelle; Impfung mit Autol von einem ulcerierten Hautkrebs in den linken Muskel. Der Sitz auf der rechten Thoraxseite beweist die Verschleppung auf dem Blutwege.

Sa 280, Abb. 87 zeigt je eine Geschwulst rechts und links am Thorax. Ausgang Osteoidsarkom der Beckenschaufel nach Trauma; 12 T-Autol in r. Muskel geimpft.

Sa 248, Abb. 88 Misch tumor, Carcinosarkom, sitzt an Stelle der perianalen Mamma. 10 T-Autol vom Osteochondrosarkom in r. Muskel geimpft. Hier ist Verbreitung des Agens auf dem Lymphwege anzunehmen.

Sa 289, Abb. 89, Carcinoma mammae nach Impfung eines G-Autoles des Osteochondrosarkom in rechten Muskel, zeigt den rückwärtigen Anteil einer sehr großen Geschwulst, die sich weit am Bauch entlang erstreckte. Sie ging aus von dem pelvinen Anteil der Mamma.

Abb. 86.



A 166

Abb. 87.



Sa 280

Abb. 88.



Sa 248

Abb. 89.



Sa 289

Abb. 90.



A 181

Abb. 91.



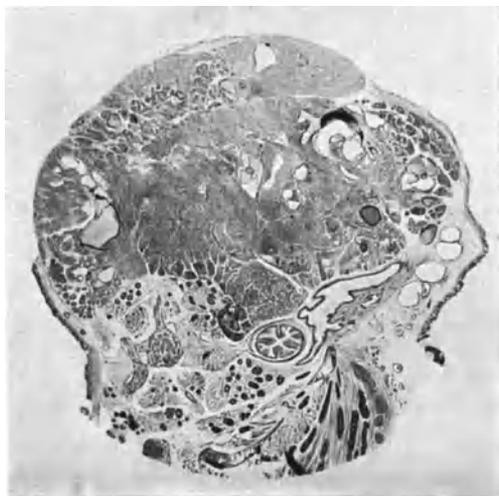
D 237

Abb. 92.



Sa 281

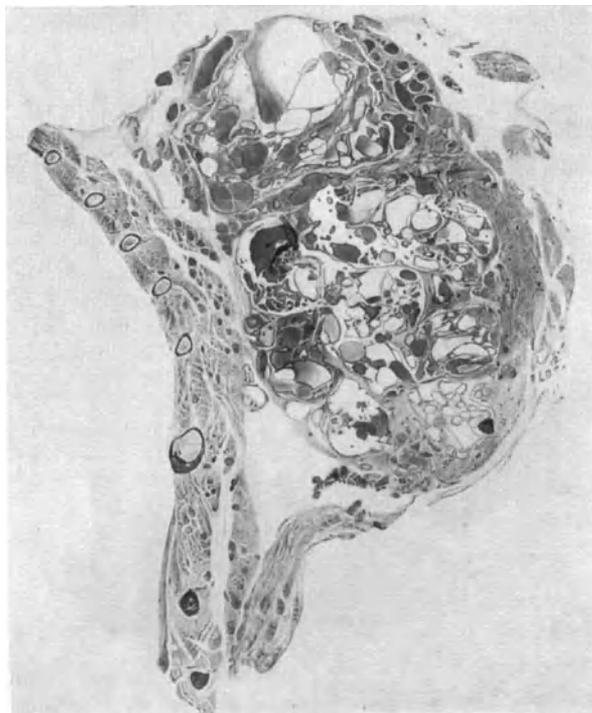
Abb. 93.



A 226

4/1

Abb. 94.



Sa 172

6/1

**A 181, Abb. 90** Adenocarcinoma mammae, suprainguinaler Sitz, entstanden nach Impfung eines 3 T-Autoles von Ca mammae in die Leber, also Verschleppung auf dem Blutwege.

Den Beschluß von Sektionsbefunden machen zwei Geschwülste am Halse. Solchen Sitz haben wir öfter gesehen.

**D 237, Abb. 91**, ein Carcinom, Abstammung fraglich, entstand nach Impfung mit 20 T-Autol in r. Muskel. Geschwulst sitzt ebenfalls *rechts*. Blutweg wahrscheinlicher als Lymphweg.

**Sa 281, Abb. 92**, ein Carcinoma mammae, das nach dem Hals hinauf gewachsen ist, und medial ihm anliegend ein Carcinoma glandulae salivaris, entstand nach Impfung eines G-Autoles des Osteochondrosarkomes in r. Muskel. Sitz wieder gekreuzt mit der Impfstelle, also Blutweg.

Der Querschnitt durch ein *Carcinoma mammae pelvinen Sitzes A 226, Abb. 93*, entstanden nach intraperitonealer Impfung des 11 T-Autoles eines Lungenkrebses, läßt die zerstörende Wirkung sehen: die Geschwulst zeigt nur wenige lakunäre Räume, reicht von der Haut bis auf Rectum und Vagina; die Wirbelsäule ist erkenntlich, von den Beckenknochen nichts mehr zu sehen. Die rechtsseitige Beckenmuskulatur, im Bilde unten, zeigt Quer- und Längsschnitte von Sarkosporidienschläuchen; sie sind an der dunkelgrauen Färbung leicht erkenntlich.

**Sa 172, Abb. 94**, Querschnitt eines Carcinoma mammae thorakalen Sitzes, entstanden nach Impfung eines G-Autoles des Osteochondrosarkomes in den gleichseitigen Muskel<sup>1</sup>, ist ein schönes Bild solcher stark von Blut- und Lymphräumen durchsetzten Tumoren.

---

<sup>1</sup> Muskel: wie immer = Oberschenkelmuskulatur.

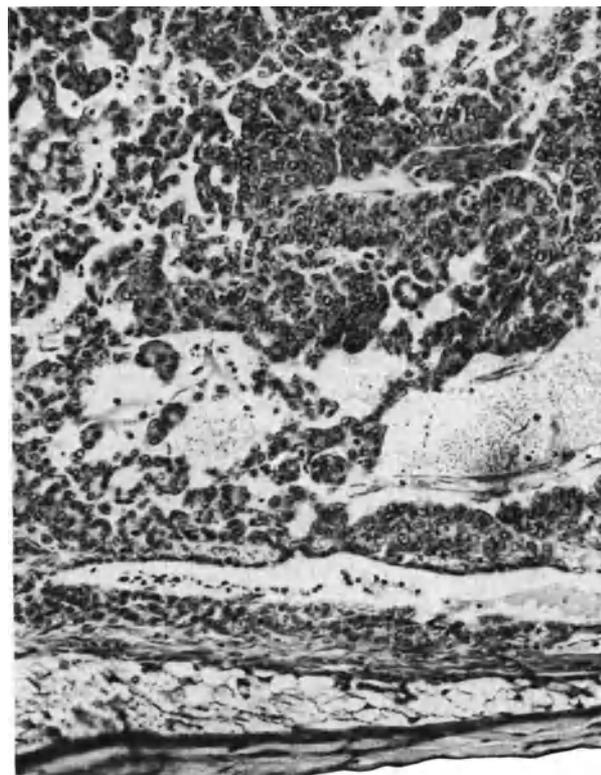
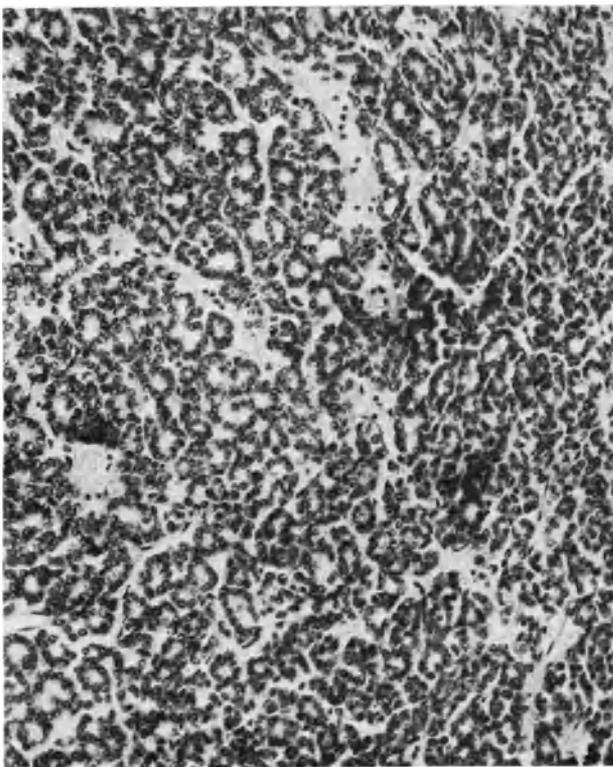
### Carcinome der Brustdrüse.

Im Verein mit den schon früher abgebildeten Geschwülsten der Mamma<sup>1</sup> dürften die folgenden die wesentlichsten Typen sein.

V 193, Adenocarcinoma mammae. Abb. 95 zeigt fast allerreinsten Adenomtyp — Adenoma destruens —, Abb. 96 von einer anderen Stelle *desselben Tumors* ein Carcinom anderer Struktur.

Abb. 95.

Abb. 96.



V 193

5  $\mu$ 

V 193

5  $\mu$ 

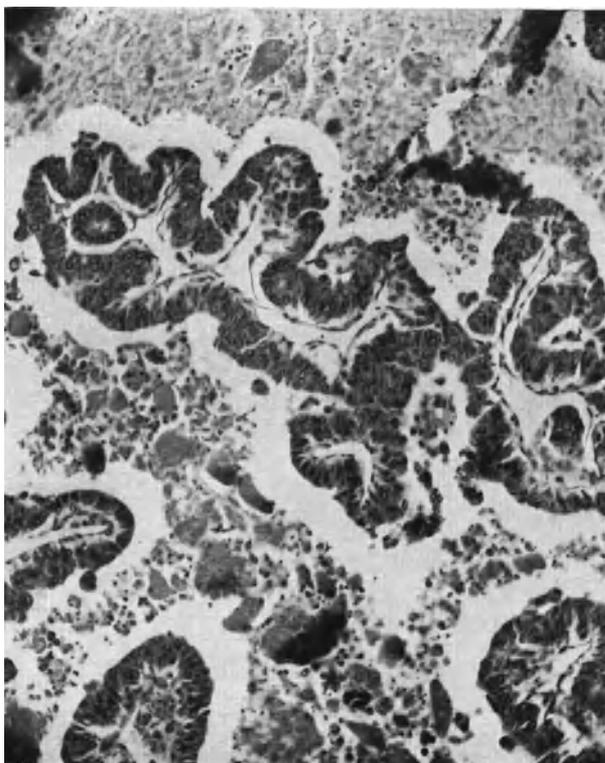
A 181 zeigt papillären Bau in Abb. 97; die Detritusmassen in den Zwischenräumen sind abgestoßene Krebszellen. An einer anderen Stelle, Abb. 98, sind die „Papillen“ quer getroffen, und es entsteht dadurch der Eindruck eines Adenocarcinomes.

Sa 188, stark erbsengroßer Tumor in der linken Leiste, zeigt in Abb. 99 die Epithelwucherung eines Ausführungsganges; der Gang mißt an seiner breitesten Stelle querüber 105  $\mu$ .

Abb. 100 einer anderen Stelle derselben Geschwulst zeigt ein schönes Carc. solidum (gleiche Vergrößerung).

<sup>1</sup> Abb. 27—30, S. 24.

Abb. 97.

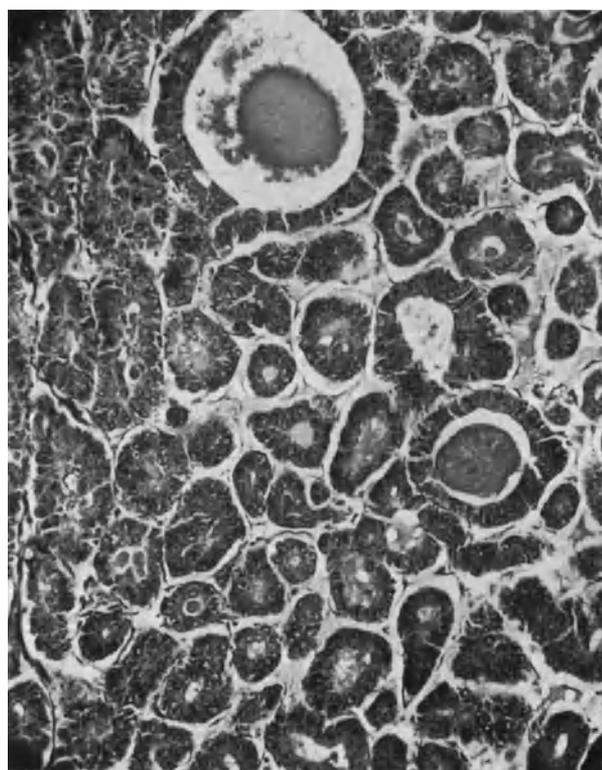


A 181

Abb. 99.

7  $\mu$

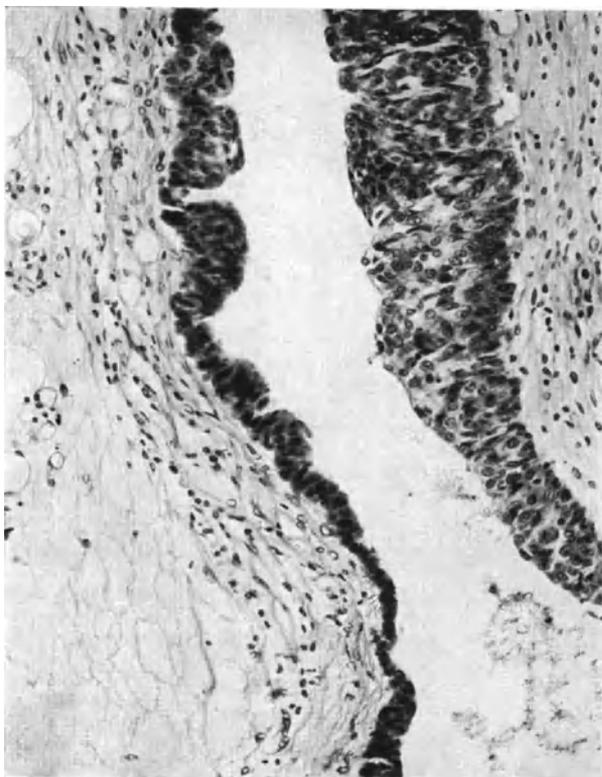
Abb. 98.



A 181

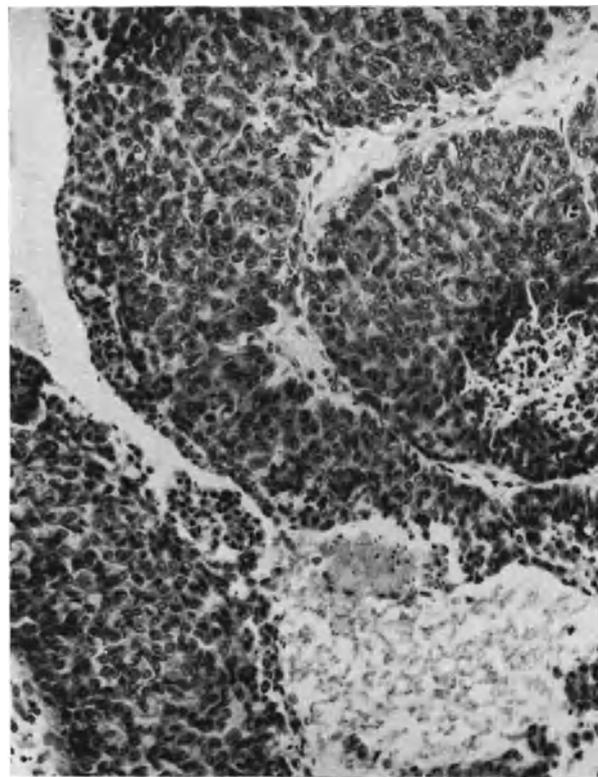
Abb. 100.

7  $\mu$



Sa 188

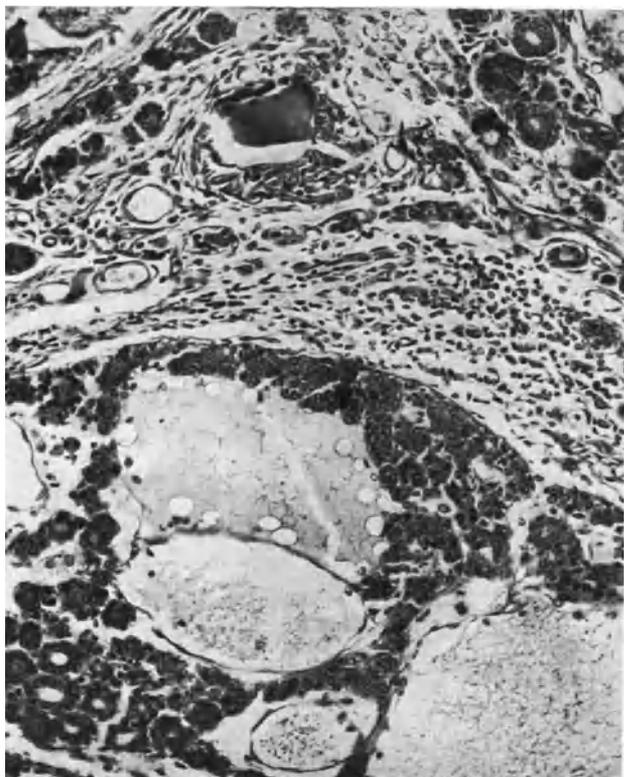
5  $\mu$



Sa 188

5  $\mu$

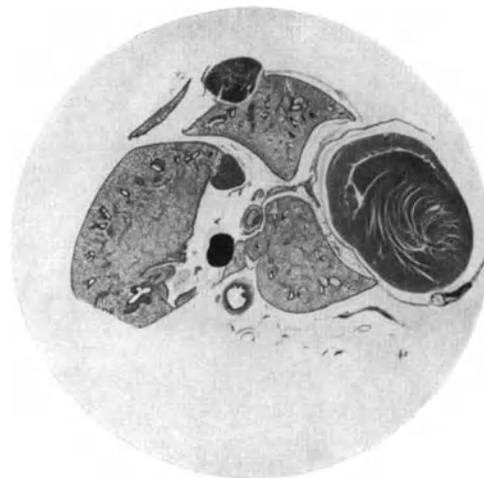
Abb. 101.



PEZ 222

5  $\mu$

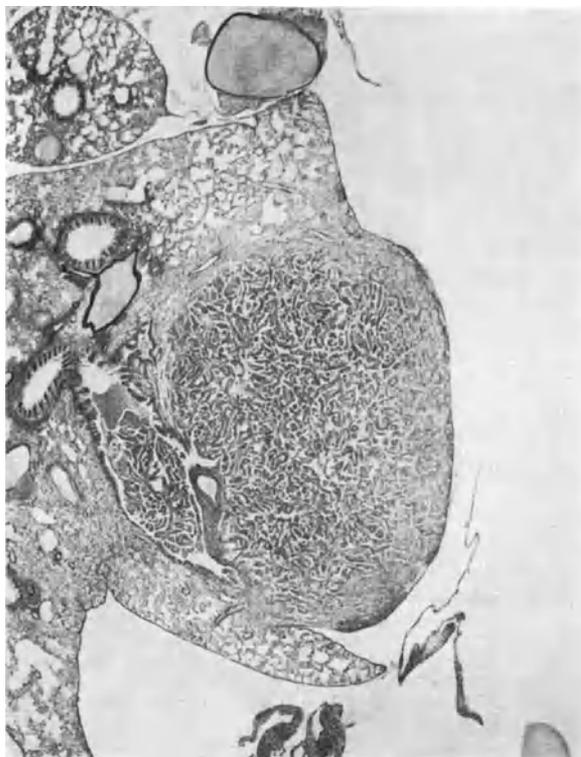
Abb. 102.



C 211

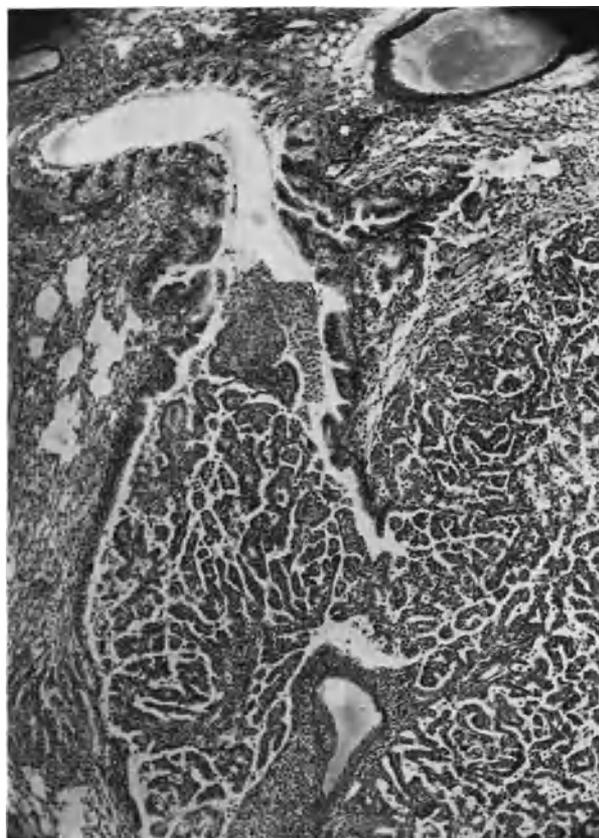
4/1

Abb. 103.



C 23

Abb. 104.



C 23

**PEZ 222** bilde ich ab, weil die Geschwulst von Breiverimpfung eines von uns fortgezüchteten Spontantumors stammt.

**Abb. 101** erinnert im Gegensatz zu den vorigen mehr an die Struktur des typischen Spontantumors. Auch er trat weit von der Impfstelle in der *linken* Oberschenkelmuskulatur nämlich in der rechten Leistengegend auf, außer ihm eine zweite Geschwulst unbestimmbarer Art und Abstammung unter dem *linken* Ohr.

#### Carcinome der Lunge.

Hier bin ich in der Lage, eine fortlaufende Reihe von Entwicklungsstadien zu zeigen.

**C 211, 10 T-Autol von Tumor B 29, Sarcoma ovarii et pelvis**, in l. Muskel geimpft, ging nach 9 Monaten an schwerster Sarkosporidienerkrankung zugrunde. Abdomen ohne Befund. Im unteren Rande der rechten Lunge ein hirsekorngroßer Knoten. Thorax im ganzen eingelegt.

**Abb. 102** zeigt, daß jeder der beiden rechten Lungenlappen eine kleine Geschwulst aufweist, welche sich subpleural als Knospe entwickelt hat<sup>1</sup>. Der schwarze Fleck inmitten der Abbildung gehört nicht zum Bilde. Mikroskopisch gesehen handelt es sich um ein kleinpapilläres Carcinom der Art, wie **Abb. 104 von C 23** sie zeigt. Der vorzeitige Tod des Tieres an der Sarkosporidienerkrankung hat die Erkrankung im ersten Beginne finden lassen. Ein weiter fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung zeigt

**C 23**, Fortimpfung von A 0 (Leberknötchen, s. S. 41), dünner Brei in l. Muskel geimpft; Lebensdauer 8½ Monate.

Die subendotheliale Entwicklung des hanfkorngroßen Knötchens ist auch hier (**Abb. 103**) deutlich. Der papilläre Bau ist schon bei der schwachen Vergrößerung erkenntlich, ebenso der Durchbruch in den benachbarten Bronchus.

**Abb. 104** zeigt den Durchbruch in den Bronchus bei stärkerer Vergrößerung. Den Bau der Neubildung ergibt die starke Vergrößerung ( $2\frac{1}{2} \mu$ ) der **Abb. 105**.

<sup>1</sup> Knospenbildung s. S. 46–49.

Ein großes, ebenfalls knotenförmig entwickeltes Carcinom des rechten oberen Lungenlappens ist in

**Abb. 106** des Sektionsbefundes von **B 7** zu sehen. Es handelt sich um eine kugelige Geschwulst, welche bis auf einen ganz kleinen Rand den ganzen Lungenlappen zerstört hat.

**B 7** ist mit *Brei von Ca gland. axill. Gl.* in r. Muskel geimpft; Lebensdauer  $13\frac{3}{4}$  Monat. Verschleppung auf dem Blutwege.

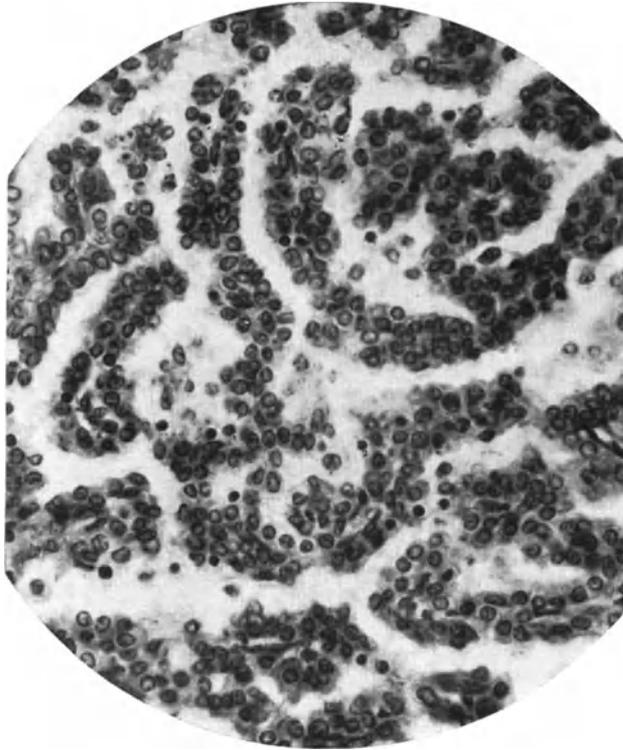
**Abb. 107** gibt die Form dieser sehr ausgesprochen papillären Geschwulst wieder. Cylinderepithelbesatz der Papillen ist deutlich. Das Blastom ist wohl von einem Bronchus ausgegangen. Die Geschwulst gleicht auffallend manchen Blastomen des menschlichen Ovars.

Nach vieler Richtung anders verhält sich ein *Lungenkrebs*, **RA 246**, welcher *nach Verimpfung eines 10 T-Autoles des Nierencarcinoms eines Rindes* in die linksseitige Oberschenkelmuskulatur entstand. Das Impftier, Maus, lebte nach der Impfung nur noch  $4\frac{1}{2}$  Monat. Bei der Sektion ergab sich als einziger Befund, daß die ganze rechte Lunge in allen ihren Lappen mit Ausnahme ganz schmaler Randteile in einen derben, weißen Tumor verwandelt war. Mediastinale Lymphdrüsenanschwellungen bestanden nicht. Linke Lunge normal.

**Abb. 108** eines Schnittes quer durch den Thorax, welcher in der Höhe der Teilung der Trachea liegt, läßt die linke Lunge vermissen. Sie ist bei der Herstellung des Präparates herausgefallen. Die rechte Lunge ist bis auf einen ganz kleinen Rest, welcher am hinteren Rande liegt, verdichtet. Der verdichtete Teil weist zwei große Substanzverluste auf.

Die Lunge wurde in vier Teile zerlegt, aus jeder Ebene wurden genügend Schnitte entnommen. Das auffälligste war zunächst, daß die Lunge fast in ihrer gesamten Ausdehnung strukturlos war. Gleichmäßig rot gefärbte hyaline Massen enthielten hier und da kleine Inseln von Zellnestern, über deren Struktur und Art zunächst nicht ins Klare zu kommen war, da die Zusammenhänge der Strukturen überall in den hyalinen Massen zugrunde gegangen waren. Erst in der dritten Schnittebene zeigten sich zusammenhängende Zellzüge, in welchen, wie **Abb. 109** zeigt, Andeutung von Schichtungskugeln zu erkennen waren. Zugleich gibt diese Gegend einen Eindruck von der gewaltigen Zerstörung aller normalen Strukturen. Alle dunkelgrau gefärbten Teile des Bildes entsprechen hyaliner Degeneration; innerhalb dieser Massen finden sich auch überall Reste zerfallender Krebszellenzüge. Erst in der vierten Ebene gelang es an einer einzigen Stelle, welche **Abb. 110** zeigt, ein Bild davon zu bekommen, worum es sich handelt. Es wird hier klar, daß es sich um ein papilläres Carcinom handelt, welches (vgl. den Oberteil des Bildes und seine untere linke Ecke) wahrscheinlich von einem Bronchus ausgegangen ist. Am rechten Rande des Bildes findet sich die Andeutung einer Schichtungskugel. In der oberen Hälfte der Abbildung liegt eine große, zusammenhängende Masse zugrunde gehenden Gewebes, teils Krebsalveolen, teils Wandung des erweiterten Bronchus, in welchem diese Masse liegt. Die hyaline Degeneration der Bronchialwand, kenntlich an der verwischten Struktur, ist rechts oben im Bilde deutlich.

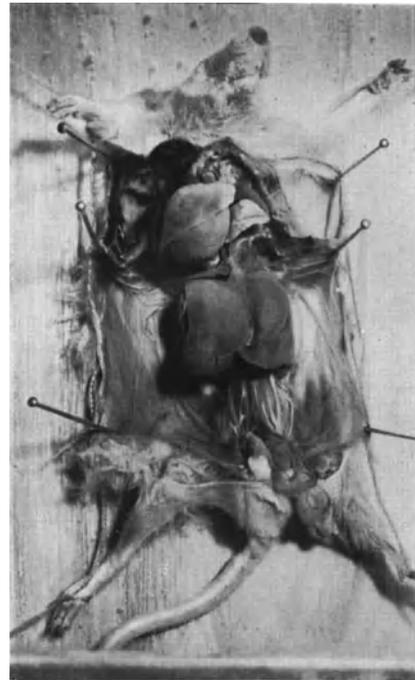
Abb. 105.



C 23

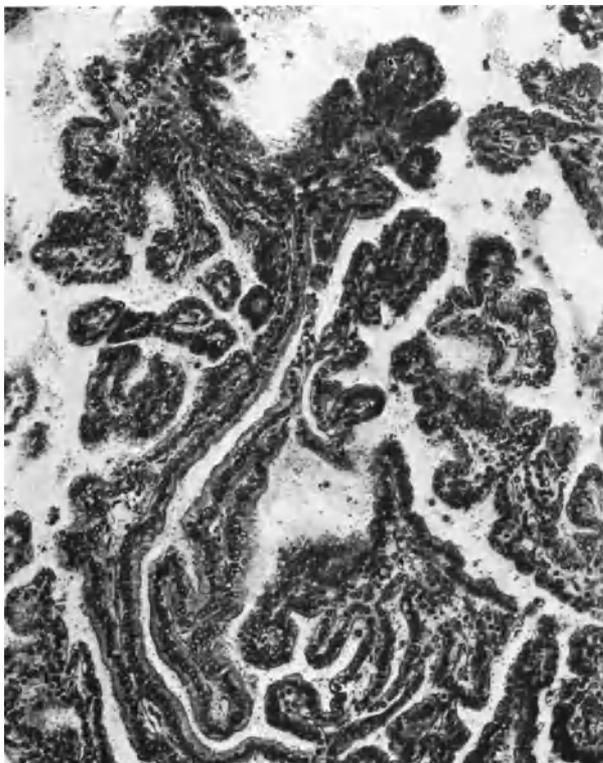
2 1/2 μ

Abb. 106.



B 7

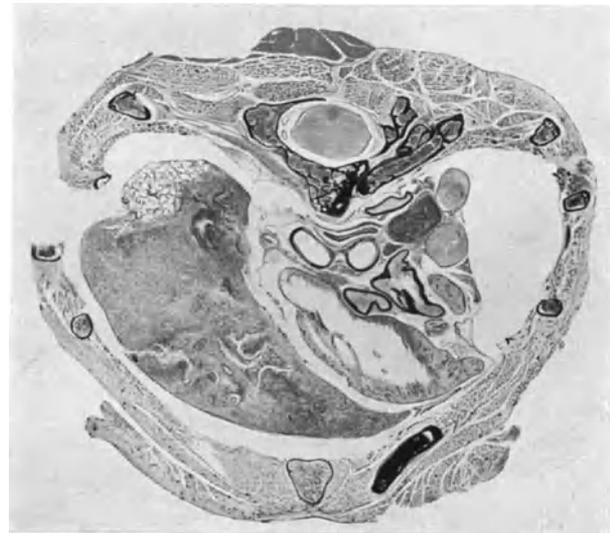
Abb. 107.



B 7

HEIDENHAIN, Geschwülste.

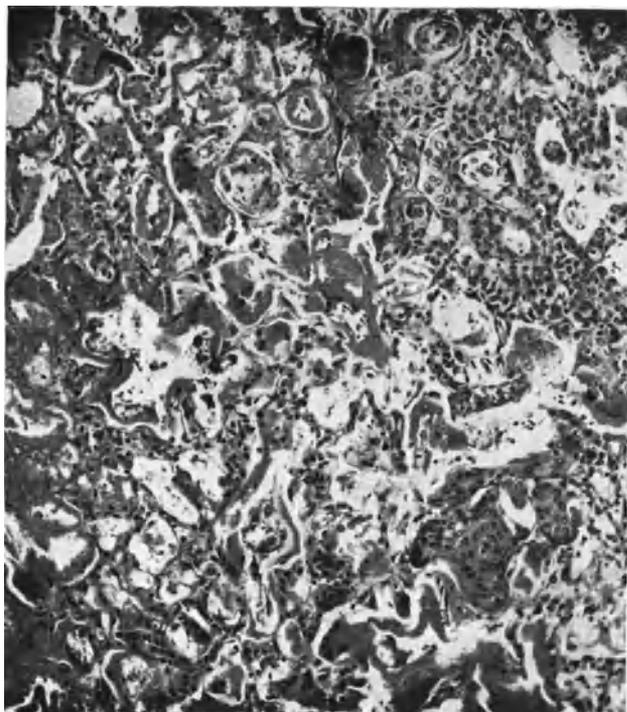
Abb. 108.



RA 246

4/1

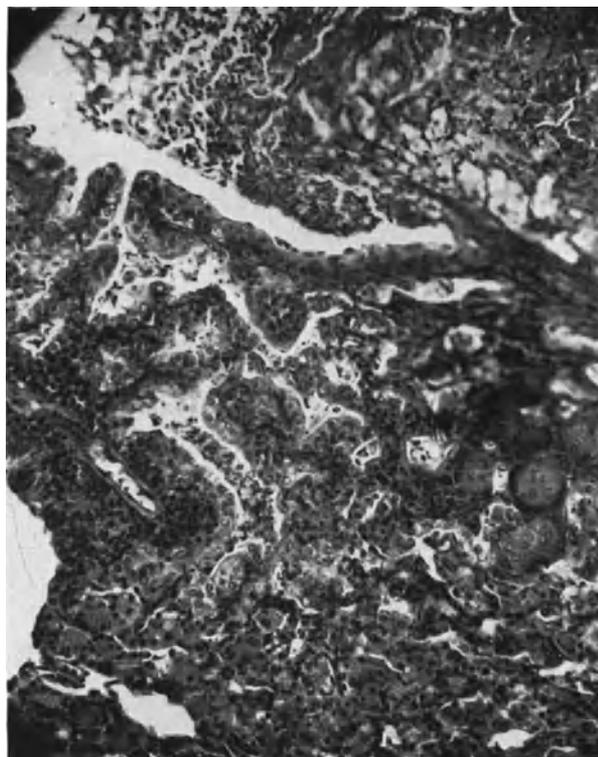
Abb. 109.



RA 246

7  $\mu$

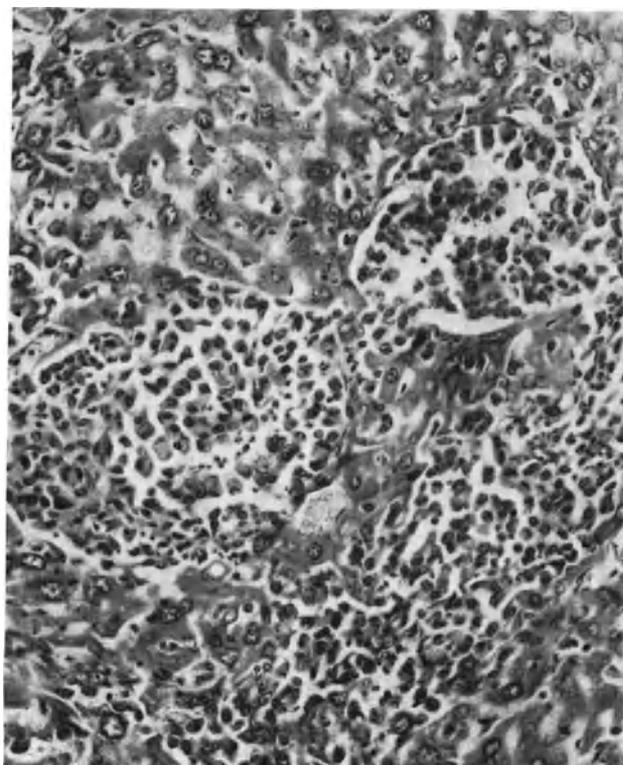
Abb. 110.



RA 246

7  $\mu$

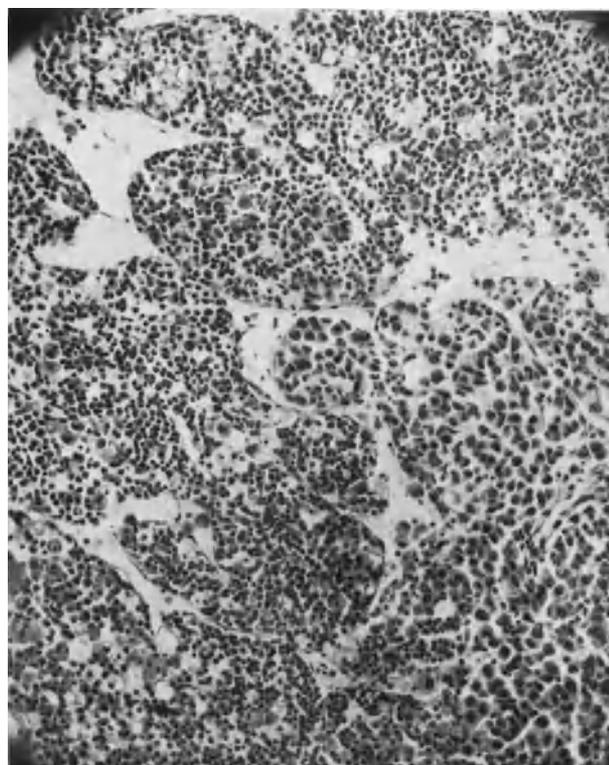
Abb. 111.



C 206

5  $\mu$

Abb. 112.



C 206

7  $\mu$

## Carcinome der Leber.

Primären Leberkrebs haben wir dreimal gesehen, Metastasen in der Leber nur einmal.

**A 18, M 4.** 4. 3. 24—2. 2. 26 = 23 Monat. **Brei von Carcinoma mammae Hab., intraperitoneal.**

Leib tonnenförmig aufgetrieben, leichtes Anasarca, reichlich blutig-seröse Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Leberoberfläche und Unterseite von massenhaften, knapp stecknadelkopfgroßen, gelblich-weißen Flecken besetzt. Im vorderen Mediastinum oberhalb des Herzens weißlicher Knoten.

*Mikroskop:* Carcinom der Leber, welches auf die Gallenblase übergegangen ist. Metastase in einer mediastinalen Lymphdrüse.

**C 206, M 62.** 14. 4. 25—27. 1. 27 = 21½ Monat. **Frischbrei von dem Blastom A 1 (Sarkom der Schulter), in die Leber geimpft (Fortimpfung).**

Leber voll weißer kleinster Knoten, deren größte Hanfkorngröße erreichen und durch die ganze Dicke der Leber gehen. Nieren voll kleiner und kleinster weißer Knötchen. Im oberen Teil des Mediastinums 3 rein weiße hanfkorngroße Lymphdrüsen.

*Mikroskop:* Carcinose der Leber, Metastasen in den Nieren und in mediastinaler Lymphdrüse.

**A 279, M 391.** 30. 12. 25—19. 6. 27 = 17½ Monat. **10 T-Autol von Carcinoma mammae Bret., geimpft in l. Oberschenkel.**

Beide Lungen einschließlich Mediastinum in einen grauweißen Tumor verwandelt, welcher mit der Pleura verwachsen ist. Leber zeigt zahlreiche kleinste rotbraune und weißliche Flecken.

*Mikroskop:* Sarcomatosis endothoracica und Carcinoma hepatis, also *zwei primäre Blastome verschiedenen Typs nach Impfung in die Oberschenkelmuskulatur.*

Von Abbildungen gebe ich zunächst **C 206** der Metastasen halber. Der mikroskopische Befund in der Leber ist in allen drei Fällen identisch.

**Abb. 111** zeigt von **C 206** das Carcinom in der Leber. Die Geschwulstzellen liegen teils im Parenchym, teils in präformierten Räumen mit Endothelbekleidung (Venen).

**Abb. 112** zeigt die Metastase in einer mediastinalen Lymphdrüse. Die Neubildung zeichnet sich sehr gut gegen die Reste der Lymphdrüse ab. Auch in dem lymphatischen Gewebe sind noch Krebszellen zu erkennen.

**Abb. 113**, Nierenmetastase. Auch hier liegen die Geschwulstzellen in einem präformierten, endothelbekleideten Raume, wohl einer Vene. Den Zellstrang, welcher etwas rechts der Mittellinie senkrecht nach abwärts verläuft, fasse ich als bindegewebiger Abstammung, Reaktion gegen eingedrungene Geschwulstzellen auf, besser gesagt Reaktion auf deren Stoffwechselprodukte. Auf der linken Seite des Bildes ist oben zerstörende Wirkung an der Vernichtung der Wandung des Gefäßes erkenntlich. Links unten sind die Kerne der Harnkanälchen zum Teil verloren gegangen, hier und da Epithelzellen in Auflösung (Giftwirkung!).

Von **A 18** gebe ich nur die *mediastinale Metastase* bei stärkerer Vergrößerung ( $4 \mu$ ) in **Abb. 114**. Auch hier unterscheiden sich die Blastomzellen deutlich von den Resten des lymphatischen Gewebes<sup>1</sup>.

Das Carcinoma hepatis **A 279** ist in **Abb. 115** dargestellt. Die Geschwulstzellen liegen in einer ziemlich breiten Vene, welche sich unterhalb (außerhalb des Bildes) teilt. Die Zerstörung der Leberzellen ist hochgradig. Allenthalben im Lebergewebe Wanderzellen (Bindegewebsreaktion) mit kleinen Kernen und geringem oder nicht sichtbarem Protoplasmahof. Die Tumorzellen und ihre Kerne sind wesentlich größer als die Wanderzellen im Gewebe. Das Bild gleicht ganz außerordentlich dem Carcinom in den 3 Abbildungen von **C 206**. Leider mußte ich den Abbildungsmaßstab bei diesen 3 Geschwülsten verschieden nehmen, um das in das Bild hineinzubekommen, was dargestellt werden sollte.

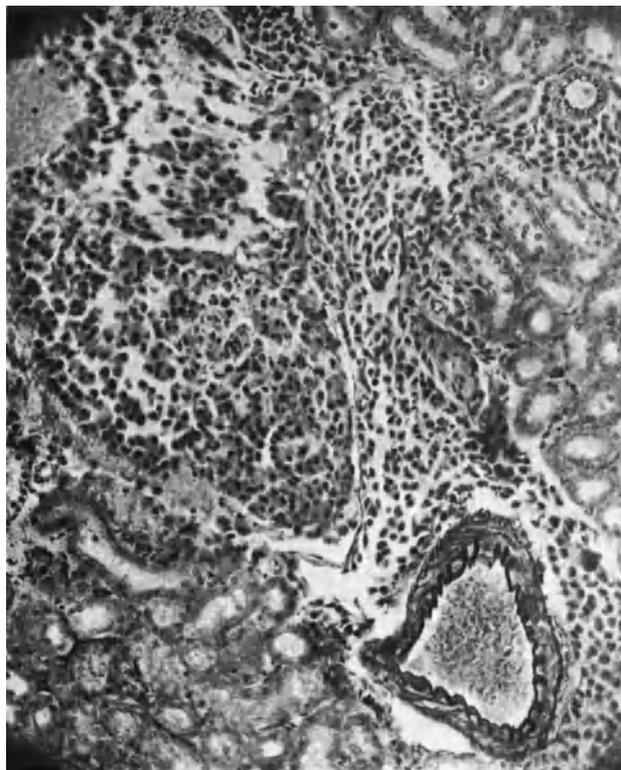
Das Auftreten eines primären Leberkrebses neben einer Sarcomatosis endothoracica (**A 279**) wie noch einige andere Fälle von gleichzeitigem Auftreten von Geschwülsten durchaus verschiedener Abstammung und Struktur an zwei verschiedenen Stellen des Körpers beweist, daß das Krebs erzeugende Agens sich gelegentlich auch einmal an zwei verschiedenen Stellen festsetzen kann, woher denn je nach dem Orte und Gewebe der Festsetzung die verschiedensten Strukturen entstehen können.

Ich kann hier diese, die siebente dieser Thoraxsarkomatosen, acht haben wir im ganzen von dieser Geschwulstform gesehen, nicht noch abbilden, da ich diese Erkrankung S. 42ff. breit dargestellt habe, bemerke aber, daß die Lymphosarkomatosen ein so überaus charakteristisches Bild geben, daß Verwechslung mit einem Carcinom unmöglich ist. Dies gilt auch für die Vermutung von Lymphosarkommetastase in der Leber. Herren, die mich besuchen, führe ich das Material gern vor.

---

<sup>1</sup> Der schwarze Strang an der rechten Seite des Bildes ist Wand der Aorta.

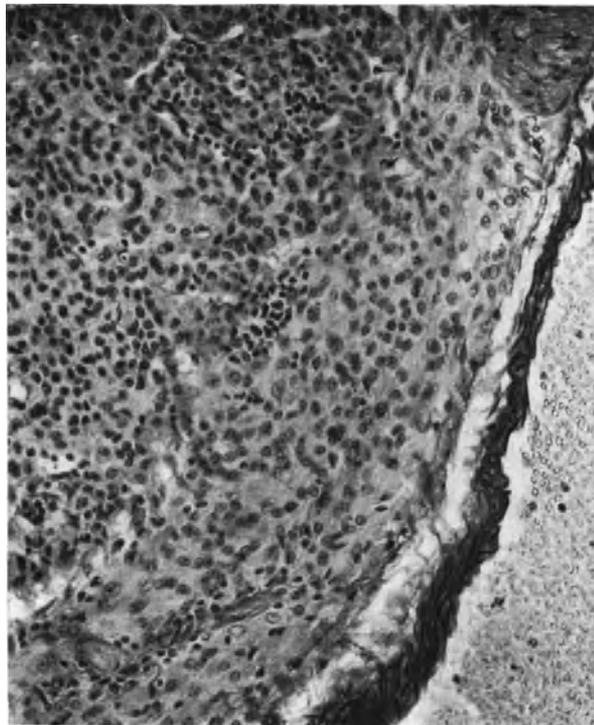
Abb. 113.



C 206

7  $\mu$

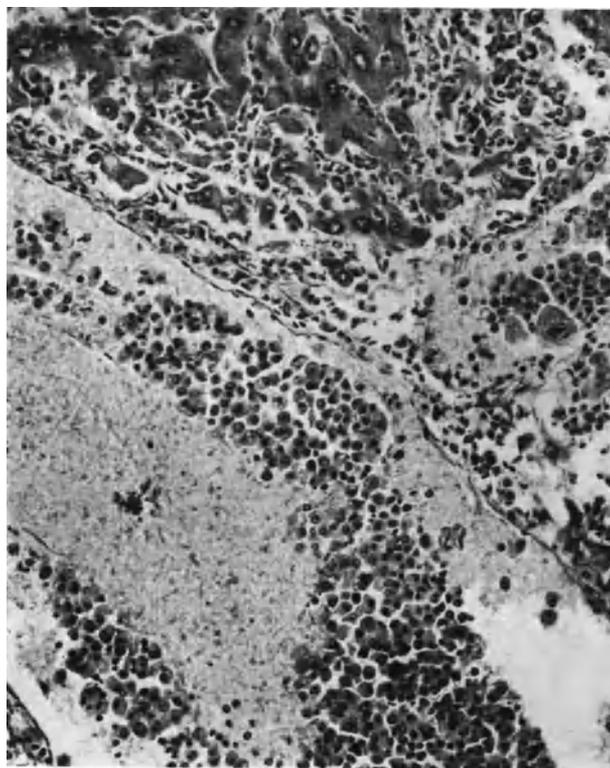
Abb. 114.



A 18

4  $\mu$

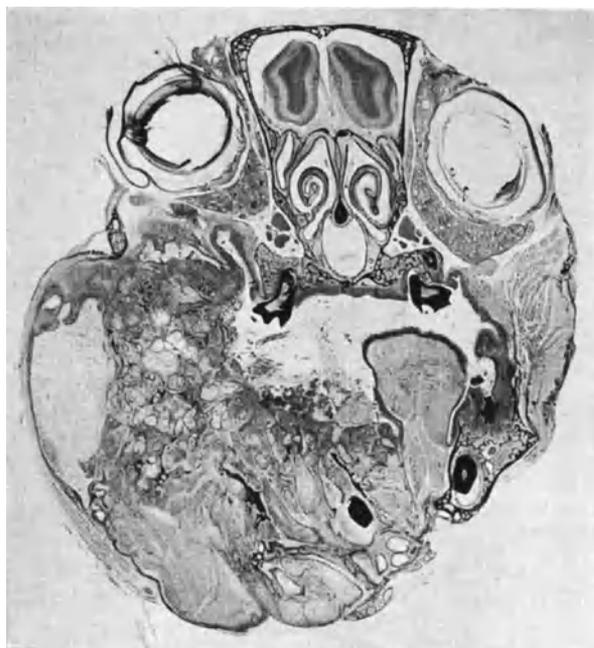
Abb. 115.



A 279

5  $\mu$

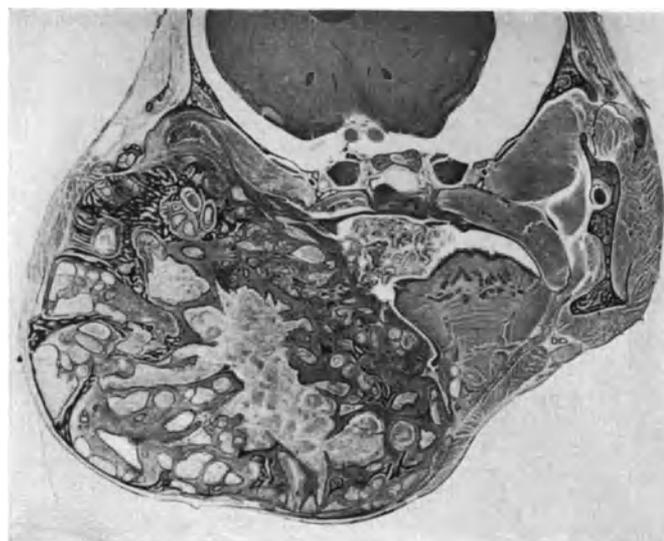
Abb. 116.



A 228 I

6/1

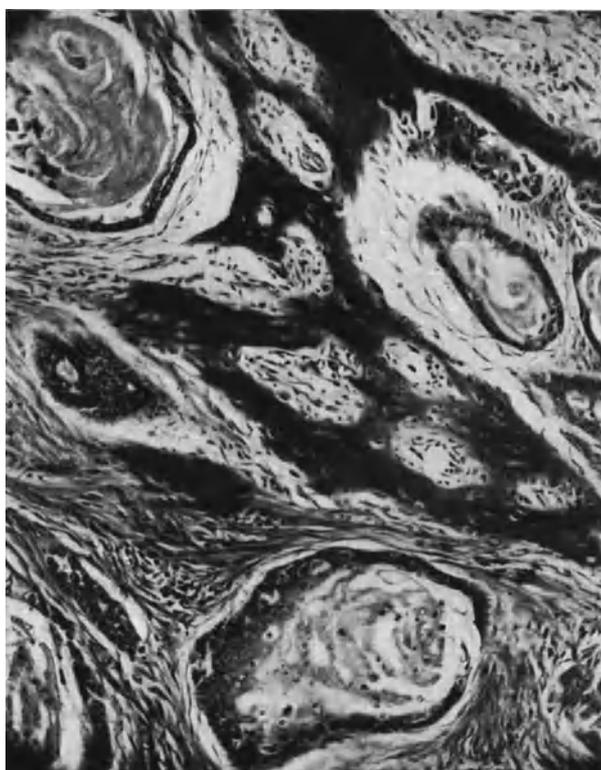
Abb. 117.



A 228 II

6/1

Abb. 118.



A 228

7  $\mu$

**Carcinome des Unterkiefers.**

**Abb. 116 und 117** zeigen zwei frontale Durchschnitte durch Tumor **A 228**, ein großes, osteoblastisches Plattenepithelcarcinom. Da bei der Maus der Unterkiefer, nicht der Oberkiefer, eine zentrale mit zylindrischem Epithel ausgekleidete Höhle hat, so vermute ich, daß die Neubildung unter Metaplasie des Epithels von diesem ausgegangen ist. Metaplasie von Cylinderepithel zu Plattenepithel ist in Geschwülsten des Menschen ja nicht selten. Ich erinnere auch an das S. 82 abgebildete Carcinom der Lunge (**RA 246**).

Die Maus, von welcher **A 228** stammt, war mit *10 T-Autol von Carcinoma mammae Bü. in beide Oberschenkel geimpft*, lebte danach noch 16 Monate, ist sterbend getötet. Der Kiefertumor war der einzige abnorme Befund bei der Sektion.

Die Lage der beiden Frontalschnitte ist günstig getroffen; der vordere, **Abb. 116**, geht durch die Augen. Dicht unter der Haut befinden sich zwei große Erweichungshöhlen; nach dem Munde zu ist die Geschwulst breit ulceriert. In der Mundhöhle befinden sich reichlich Speisereste: Mäuse fressen noch im Sterben, wie wir oft festgestellt haben. Ausgang der Geschwulst von der Mundhöhle ist nicht auszuschließen. Doch scheint mir die sehr starke Beteiligung des Knochens an dem Blastom auf den Ausgang vom Kiefer hinzuweisen. Ein zweiter, weiter rückwärts gelegener Schnitt, **Abb. 117**, zeigt, daß das Blastom bis an die Schädelbasis vorgedrungen ist.

Die mikroskopische Struktur des Blastomes zeigt **Abb. 118**: starke Knochenbälkchen (und starke Knochenbalken, wie in voriger Abbildung zu sehen), Züge derben Bindegewebes und große Schichtungskugeln, ein ausgesprochenes Plattenepithelcarcinom.

*Ein zweites Kiefercarcinom, A 284*, entstanden nach intracutaner Impfung mit dem Wärmeautolysat eines Hautcarcinomes in die Schwanzwurzel, Lebenszeit nach der Impfung 18 Monat, ist in Größe und mikroskopischem Bau fast identisch mit dem eben dargestellten.

### Plattenepithelcarcinom am Halse in Cystenform.

Diese ganz ungewöhnliche Geschwulst erinnert nach mancher Richtung sehr an die branchiogenen Carcinome des Menschen. Es handelt sich aber um ein Carcinom, welches von dem äußeren Gehörgange ausgegangen ist. Der Gehörgang ist stark aufgeweitet durch massenhaft in ihn abgestoßenes, größtenteils verhorntes oder hyalin degeneriertes Epithel mit zahlreichen Schichtungskugeln.

**D 259, M 667.** 21. 1. 26—13. 5. 27 =  $15\frac{3}{4}$  Monat.

Die Geschwulst entstammt einem der vier gelungenen Versuche über Wirkung stark verdünnten Autolysates, Versuche, denen besondere Bedeutung beizulegen ist.

5 Tropfen eines 10 T-Autoles der krebsigen Achseldrüsen von Carcinoma mammae Neu. wurden in 10tägiges Autol von Kalbsleber getropft. Diese Mischung verblieb weitere 10 Tage im Brutofen. Verimpft wurden 0,5 in rechten Muskel.

*Einzigster abnormer Befund* beim Tode des Tieres: Tumor von der Größe einer kleinen Kirsche, welcher die ganze *linke* Halsseite einnimmt, das Ohr in die Höhe hebt, auf den Nacken übergreift. Oberfläche schwarzblau; dicht vor dem Durchbruch.

Verschleppung des Agens auf dem Blutwege wäre hier klar ersichtlich auch dann, wenn die Geschwulst nicht ihren Sitz auf der der Impfstelle entgegengesetzten Körperseite hätte.

**Abb. 119** zeigt die große „Cyste“ in Vergrößerung 5:1. Rechts oben im Bilde ist ein Stückchen Gehirn zu sehen, links neben ihm das innere Ohr, in der rechten unteren Ecke die Nackenmuskulatur. Die Geschwulst reicht bis an die Haut heran.

Mikroskopisch zeigt die innere Wand auf weite Strecken einen breiten Belag geschichteten Plattenepitheles, an anderen Stellen knotige Wucherungen eines mit derbem Stroma gemischten Plattenepithelkrebses, wie **Abb. 120** dartut. Das Carcinom reicht bis dicht an die Haut.

An den lichten Stellen in **Abb. 120** liegt Detritus, welcher sich nicht mehr färben ließ, daher den Eindruck von leeren Räumen macht.

Bemerkenswert ist schließlich noch, daß sich an einer Stelle der Wandung eine ungewöhnlich große, baumartig gestaltete Talgdrüse findet, welche in der Richtung nach außen wächst. Die ganze Bildung gleicht ungemein einem vielästigen, stark belaubten Baum. Eine große Gruppe von Talgdrüsen, welche man an dieser Stelle in anderen Schnitten findet, ist offenbar ein Teil dieser seltsamen Bildung. Haare finden sich nicht, aber an einer einzelnen Stelle die Andeutung von zwei Haarfollikeln.

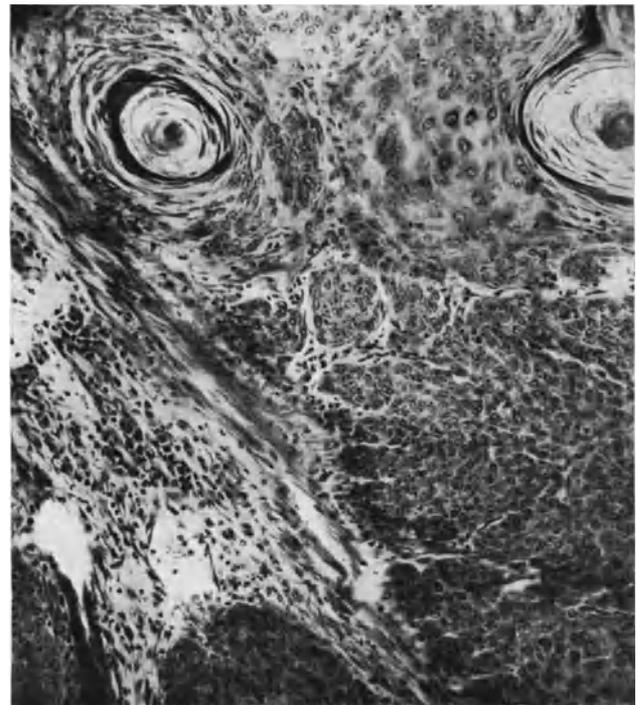
Abb. 119.



D 259

5/1

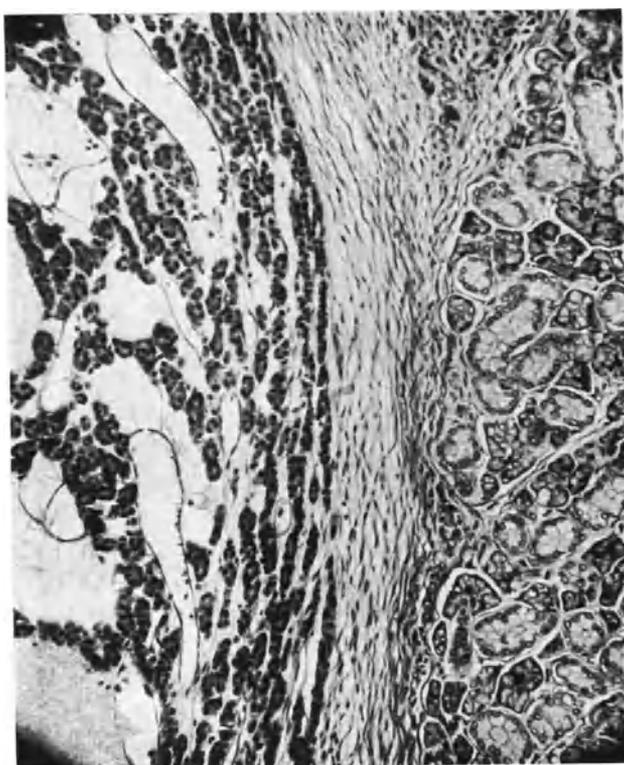
Abb. 120.



D 259

7  $\mu$

Abb. 121.



Sa 273

7  $\mu$

Abb. 122.



Sa 311

### Carcinome der Speicheldrüsen.

Speicheldrüsenkrebs sind nach unserer Erfahrung häufig. Man findet am Halse häufig Carcinome dicht unter der Haut, welche der Muskulatur aufliegen. Sie können an jeder beliebigen Stelle der Vorderseite und der Seitenflächen des Halses liegen. Zum Teil stellen sie sich in der Form des Carcinoma solidum dar, hier und da mit hyalinen Erweichungsherden. Man findet aber auch Formen loserer Gefüges, in welchen die Züge der Geschwulstzellen durch große, seeartige, im Bilde völlig lichte Räume getrennt sind, die im Leben offenbar Flüssigkeit enthalten haben. Da sie dicht unter der Haut und auf der Muskulatur liegen, so können sie nur von den einzigen drüsigen Organen, welche dort liegen, den Speicheldrüsen, ausgegangen sein. Sichere Identifizierung gelingt aber nicht leicht. In allen größeren Geschwülsten ist das Ausgangsgewebe vollständig zugrunde gegangen. Auch die Lage der Geschwulst sagt oft nichts Sicheres über die Beziehungen zu den benachbarten Speicheldrüsen aus, da sich die topographischen Verhältnisse verschoben haben. In der Statistik habe ich diese Formen als Carcinome des Halses bezeichnet. Trifft man aber auf kleine Geschwülste, so läßt sich durch die Lage am Halse genau bestimmen, daß sie von einem Speicheldrüsenläppchen ausgegangen sein müssen (Lage zwischen den Speicheldrüsen), und sucht man, so findet man hier und da am Rande der Geschwulst auch noch unzerstörtes Drüsengewebe. Einen solchen Fall stellt **Abb. 121** dar<sup>1</sup>.

Einen *ausgezeichneten Fall von Sarkom der Speicheldrüsen* zeigen die **Abb. 131—136** von **A 299** in Abschnitt VIII.

### Carcinom und Sarkom des Pankreas.

**Sa 311, M 2339.** 4. 1. 27—12. 8. 27 = 7 Monat. Geimpft mit Brei von Melanosarkom Oe. in rechten Muskel.

Milz sehr groß, dicht bei dicht mit hirsekorngroßen, runden, grauweißen Flecken durchsetzt, Leber ebenso von etwas kleineren nebst einigen größeren von unregelmäßiger Gestalt und rein weißer Farbe. Im Mesenterium liegt dem Colon asc. und transv. ein etwa 2½ cm langer Lymphdrüsentumor dicht an, der rein schwarze Farbe hat und einige aus der Tiefe durchscheinende weiße Knötchen. Unterhalb des Magens liegt in der Pankreasgegend dicht oberhalb des Colon transv. und dicht am Duodenum ein bohnen großer Tumor, sicher Pankreas. Sonst kein abnormer Befund.

Zur Untersuchung eingelegt: Thorax uneröffnet, Magen mit Pankreastumor, Milz, Mesenterialtumor, beide Nieren.

*Mikroskopischer Befund:* Carcinoma pancreatis, Metastasen in der Leber, der Milz und der Mesenterialdrüse.

**Abb. 122** gibt den Situs bei der Sektion: Unterhalb der Leber liegt die enorm große Milz. In beiden sind die Geschwulstknötchen deutlich sichtbar. Nach rechts und abwärts der Milz ragt ein Stück des Mesenterialtumors hervor.

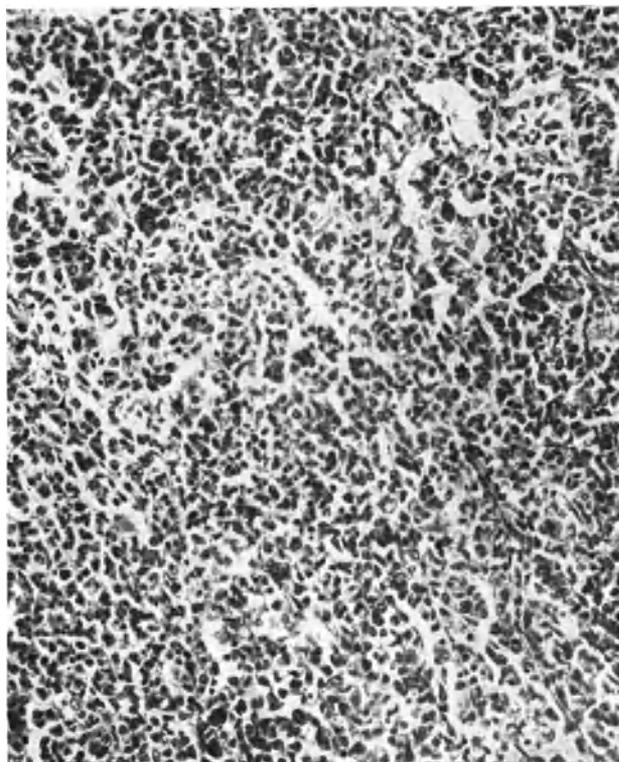
<sup>1</sup> Das Bild stammt von Sa 273: menschliche Primärgeschwulst das Osteochondrosarkom; geimpft in r. Muskel. Beim Tode der Maus fanden sich ein Carcinom der Mamma und ein Carcinom einer Speicheldrüse. Zu beachten ist, daß der Bindegewebszug zwischen Carcinom und Speicheldrüse nur 56—60 µ breit ist.

Das Pankreas war so vollständig zerstört, daß sich auch nicht die geringsten Drüsenreste fanden. So kann ich nur in **Abb. 123** ein Bild der Struktur der primären Geschwulst geben. Bei solchem Bilde kann man, weil bindegewebige Reaktion das Bild unklar macht, auch am Mikroskop zunächst zweifelhaft sein, ob es sich um ein Sarkom oder ein Carcinom handelt. Gruppenförmige Anordnung der Geschwulstzellen fällt hier nicht klar ins Auge. Recht gut wird sie jedoch durch **Abb. 124**, die Metastase in der Mesenterialdrüse, veranschaulicht. Sehr auffallend ist die Kleinheit der Geschwulstzellen (Maßstab  $5 \mu$ ).

**Abb. 125** zeigt bei starker Vergrößerung —  $2\frac{1}{2} \mu$  — den Rand einer der massenhaften kleinknotigen Metastasen in der Leber. Am Rande des Blastomes gehen die Leberzellen zugrunde. Zwischen den Geschwulstzellen sieht man noch Trümmer von ihnen, teils nackte Kerne, teils solche mit einem Protoplasmarest. In den besser erhaltenen Leberzellen sieht man große und kleine Kerne, auch Kernteilungen.

**Abb. 126**, ebenfalls von der Leber, handelt von dem Einbruch der Geschwulst in ein Gefäß.

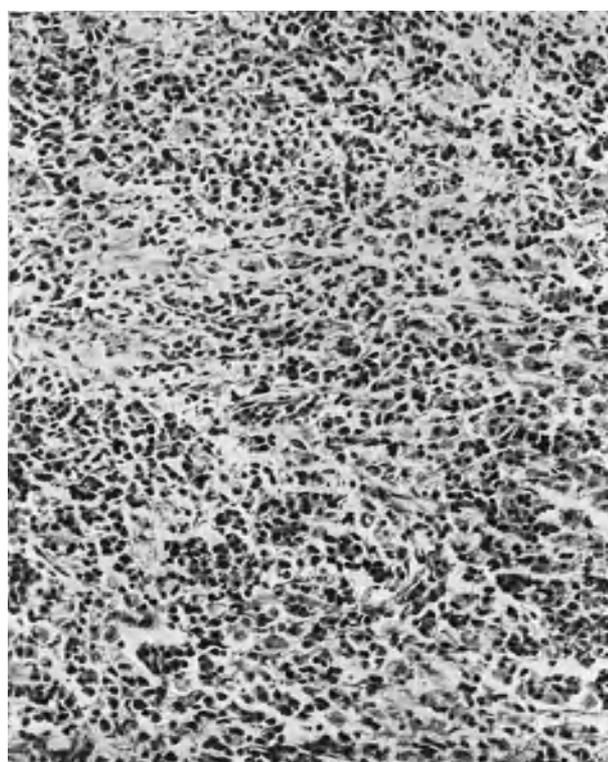
Abb. 123.



Sa 311

5  $\mu$

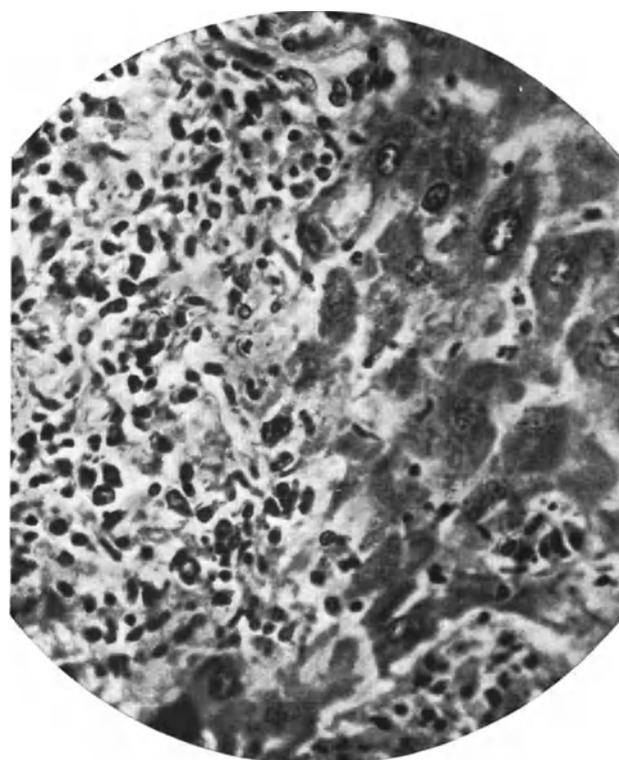
Abb. 124.



Sa 311

5  $\mu$

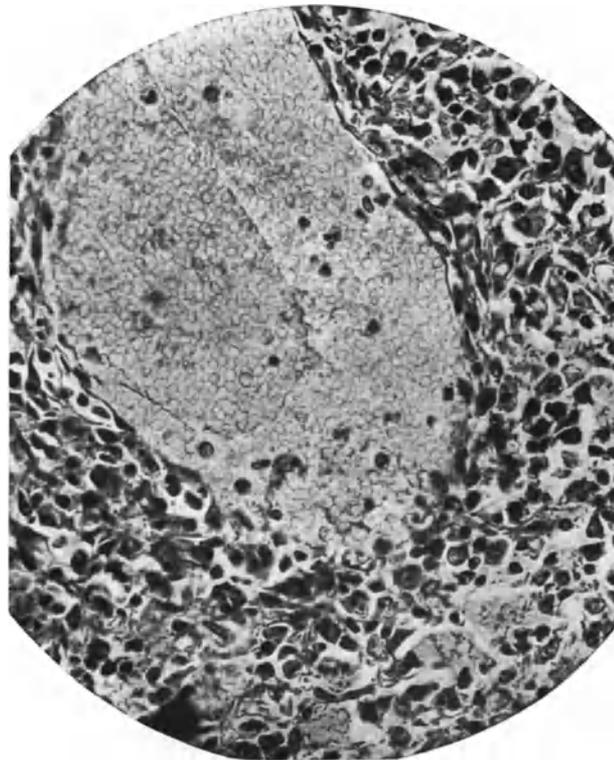
Abb. 125.



Sa 311

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

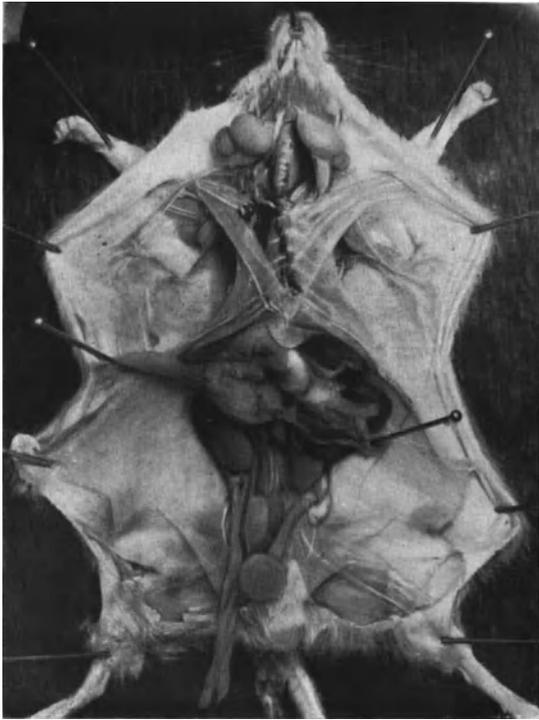
Abb. 126.



Sa 311

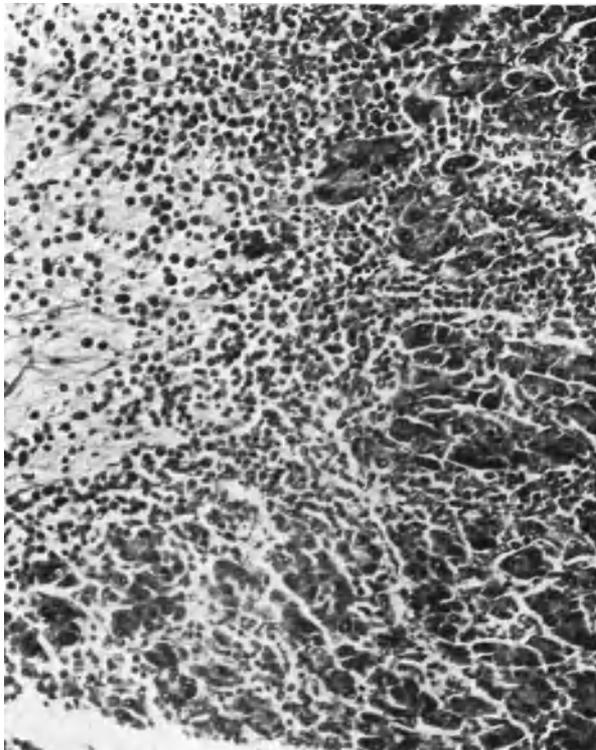
2 $\frac{1}{2}$   $\mu$

Abb. 127.



Sa 297

Abb. 129.



Sa 297

5  $\mu$

Abb. 128.



Sa 297

Abb. 130.



Sa 297

7  $\mu$

Einen *Fall von Pankreassarkom* bringe ich an dieser Stelle, um Zusammengehöriges nicht zu trennen.

**Sa 297, M 889.** 26. 3. 26—21. 7. 27 = 16 Monate. Geimpft mit 10 T-Autol des Osteochondrosarkomes in rechten Muskel.

*Sektion:* Die beiderseitigen Leistendrüsen sind vergrößert und graugelblich verfärbt. Beiderseits zwei stark geschwollene Achsellymphdrüsen. An Stelle der Speicheldrüsen liegt jederseits am Halse ein 7—9 mm langer, bohnenförmig gestalteter, graugelblich gefärbter Körper. In der Bauchhöhle unterhalb des Magens in der Pankreasgegend, angrenzend an die Leber, ein großer, graugelblicher Tumor. Im Mesenterium entlang dem Colon asc. an der typischen Stelle eine stark geschwollene, 23 mm lange, graugelblich gefärbte Lymphdrüse. Retroperitoneal oberhalb der wenig gefüllten Harnblase noch eine vergrößerte Lymphdrüse. Nach Entfernung der Intestina wurde Rumpf mit Thorax, Hals und Kopf im ganzen fixiert und gehärtet.

*Mikroskopischer Befund: Sarcomatosis multilocularis:* Sarkom des Pankreas, der mesenterialen Lymphdrüse, der Achsellymphdrüse, Sarkomknoten im Thorax, Sarkom je einer Speicheldrüse auf beiden Seiten des Halses, Sarkometastasen im Kehlkopf.

**Abb. 127** zeigt den *Situs sectionis*: Dünndarm und Kolon sind entfernt. Das Duodenum ist durch eine Stecknadel zur Seite gehalten. Der Magen ist durch den weiß schimmernden Speisebrei leicht erkenntlich. Die Fortsetzung des Magens in das Duodenum zeichnet sich klar ab. Unterhalb des Magens liegt dessen kleiner Kurvatur und dem Duodenum der große oval gestaltete Pankreastumor an.

**Abb. 128** zeigt den großen Lymphdrüsentumor im Mesenterium.

Das Pankreas war auch in diesem Falle fast vollständig durch die Geschwulst zerstört. Doch gelang es, wie **Abb. 129** zeigt, am Rande noch erhaltene Drüsenteile zu finden. Beachtet man die perlschnurartige Anordnung der Geschwulstzellen, namentlich deutlich zwischen den erhaltenen Pankreasläppchen, so ist Verwechslung mit Entzündung nicht möglich.

Von jeder sarkomatös erkrankten Stelle eine Abbildung zu geben, ist leider unmöglich mit Hinsicht darauf, daß man in solcher Arbeit die Zahl der Abbildungen nicht unbeschränkt wachsen lassen darf. Aber die schöne Metastase im Kehlkopf möchte ich dem Leser doch nicht vorenthalten. **Abb. 130** stellt die vordere Hälfte der Stimmritze dar. Der Schildknorpel markiert sich deutlich. Links im Bilde ist das Epithel der Stimmbänder noch erhalten, rechts vollkommen zerstört. Die Kehlkopfmuskulatur ist von Sarkomzellen infiltriert. Mit Hinsicht auf die Theorie ist diese multilokuläre Sarkomatose als ein Zeichen der Festsetzung der krebserzeugenden Agens an vielen Stellen zugleich von Bedeutung. Denn es ist nicht anzunehmen, daß das Sarkom *einer* der befallenen Drüsen die einzige primäre Geschwulst sei und die Erkrankungen anderer sezernierender Drüsen Metastasen.

## VI. Statistik.

Die Statistik schließt zum Zwecke der Drucklegung mit dem 2. August 1927 ab.

Die Zahl der Versuchsmäuse betrug . . . . .	2521
davon starben . . . . .	1863
es leben noch	658

Impfungen mit Geschwülsten des Menschen und Fortimpfungen	1632	von diesen	+ 1322
Reihe PE . . . . .	296	,, ,,	+ 252
geimpft mit Rindergeschwülsten . . . . .	145	,, ,,	+ 27
	Summa: 2073	von diesen	+ 1601

Geimpft als Kontrollen . . . . .	308	,, ,,	+ 186
Ungeimpfte Kontrollen . . . . .	100	,, ,,	+ 49
Belastete <sup>1</sup> . . . . .	40	,, ,,	+ 27
	2521	von diesen	+ 1863

Demnach ist über die Ergebnisse an 1863 Versuchsmäusen zu berichten, von denen 1601 mit bösartigen Geschwülsten geimpft waren. Über die noch lebenden Tiere wird berichtet werden, wenn die ganze Versuchsreihe abgelaufen ist. *Die Statistik ist also nur vorläufig, doch werden sich die Verhältniszahlen voraussichtlich nur wenig ändern.*

Mit der Tabelle I stelle ich die Ergebnisse desselben Impftages voran. Wir wollen die Geschwülste des Menschen, welche verimpft wurden, der Übersichtlichkeit halber als primäre, die Geschwülste der Maus, welche durch Impfung mit den primären erzeugt wurden, als sekundäre und die Geschwülste der Reihe C, welche durch Verimpfung von Sekundärtumoren entstanden, als tertiäre bezeichnen.

Tabelle I bezieht sich nur auf Verimpfung von Geschwülsten des Menschen. Aus ihr ist zu ersehen,

1. daß durch Verimpfung von Carcinomen wie Sarkomen Carcinome und Sarkome entstehen können,
2. daß die sekundären Geschwülste desselben Impftages, erzeugt also durch den gleichen Impfstoff, außerordentliche Variabilität hinsichtlich Sitz, wie Abstammung und Struktur aufweisen,
3. daß die Zubereitung des Impfstoffes — Brei oder Autol — keinen Einfluß auf die vorgenannten Ergebnisse hat,
4. daß die relative Zahl der Impferfolge außerordentlich variiert: Verimpfung auf wenige Mäuse kann viel Impferfolge zeitigen und Verimpfungen auf viele Mäuse geringe Erfolge.

Da die Spontantumoren der Maus zu 95% Carcinome sind, so habe ich zur Vereinfachung der Tabelle die Carcinome den Sarkomen und „anderen Geschwülsten“ gegenübergestellt. Die Sarkome überwiegen stark gegenüber „den anderen Geschwülsten“. Es sind nur bösartige Geschwülste in die Tabelle aufgenommen.

<sup>1</sup> Junge, geworfen kurz nach der Impfung der Mutter.

Tabelle I. Ergebnisse desselben Impftages.

Nr.	Blastoma hominis	Impftag	Impfstoff	Mäuse geimpft	Carcinome	Sarkome und andere	Bemerkungen
1	Ca mammae Hab. "	4. 3. 1924 "	Brei "	5	A 0 Leberknötchen A 18 Ca. hepatis et vesic. felleae <sup>1</sup>	A 3 Sarcoma lienis A 19 Sarcomatosis endother. I	<sup>1</sup> Von der Leber auf die Gallenblase übergegangen
2	Ca mammae Eit. " "	9. 3. 1924 " 17. 3. 1924	3 T-Autol " 8 T-Autol	6  6	A 5 Ca. mammae A 181 Ca. mammae	A 5 Sarcoma uteri <sup>2</sup> A 20 Sarcomatosis endother. II  A 4 Sarcoma pulmonis et retroperitoneale	<sup>2</sup> A 5: Zwei Geschwülste.
3	Ca recti Has.	28. 4. 1924	Brei	6		A 1 Sarkom der Schulter	
4	Ca gland. axill. Gl. "	14. 10. 1924 25. 10. 1924	Brei 10 T-Autol	12 11	B 7 Ca. pulmonis I	B 29 Sarcoma ovarii et pelvis	
5	Ca mammae Jan. "	11. 5. 1925 22. 5. 1925	Brei 11 T-Autol	6 6	—	—	
6	Ca mammae I Hdbg. "	18. 5. 1925	11 T-Autol "	6	A 2 Ca. mammae A 278 Ca. pulmonis II		
7	Ascites carc. Ocker	9. 6. bis 7. 7. 1925	Ascites	3		A 299 Sarkom der Speicheldrüsen <sup>3</sup>	<sup>3</sup> Mit Metastasen.
8	Narbenrezidiv von Ca. ovarii Zim.	1. 7. 1925	Brei	6	B 303 Ca. pulmonis III		
9	Ca mammae Wa.	18. 10. 1925	11 T-Autol	33	A 274 Ca. pulmonis IV		

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Blastoma hominis	Impftag	Impfstoff	Mäuse geimpft	Carcinome	Sarkome und andere	Bemerkungen
10	Ca mammae Bü.	21. 11. 1925	10 T-Autol	24	A 228 Ca. maxillae	A 42 Sarcomatosis endothor. III	
	„	21. 11. 1925	„		A 258 Ca. mammae		
	„	1. 12. 1925	20 T-Autol	24		A 223 Fibro- sarcoma dorsi	
	„	17. 12. 1925	37 T-D-Autol	20		D 145 Fibro- sarcomatosis endothor. IV	
11	Gld. axill. von Ca mammae Ehr.	23. 11. 1925	10 T-Autol	24	B 168 Ca. mammae, B 247 Ca. mammae perianale <sup>1</sup> dextr. et inguin. sin.		<sup>1</sup> Bifokal.
	„	1. 12. 1925	17 T, filtr.	8	—	—	
12	Ca cutidis Heil. (Plattenepithel)	29. 12. 1925	10 T-Autol	40	A 166 Ca. mammae	A 175 Sarcoma femoris <sup>2</sup>	<sup>2</sup> Impfstelle.
	Ca cutidis Heil. (Plattenepithel)	29. 12. 1925	10 T-Autol		A 174 Ca. mammae	A 286 Sarcomatosis endothor. V <sup>3</sup>	<sup>3</sup> Metastasen in beiden Nieren
	„	„	„		A 284 Ca. maxillae A 291 Ca. mammae axill. papillare multicentr. <sup>4</sup>		<sup>4</sup> Metastasen in der Rücken- muskulatur.
	„	„	„		A 302 Ca. mammae axill. dextr.		
	„	9. 1. 1926	21 T D-Autol	25	—	—	
13	Ca mammae Bret.	30. 12. 1925	10 T-Autol	57	A 279 Ca. hepatis	A 279 Sarcomatosis endothor. VI <sup>5</sup>	<sup>5</sup> A 279. Zwei verschiedene Blastome bei demselben Tier
	„	„	„			A 269 Fibroma sarcomatodes	
	„	7. 1. 1925	18 T D-Autol	50	—	—	
14	Ca recti Köh.	2. 1. 1926	10 T-Autol	50	—	A 250 Sarcoma pulmonis II	
		12. 1. 1926	20 T D-Autol	50	—	—	

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Blastoma hominis	Impftag	Impfstoff	Mäuse geimpft	Carcinome	Sarkome und andere	Bemerkungen
15	Ca mammae Neu.	11. 1. 1926	10 T Autol	50	—	—	<sup>1</sup> Vermutlich Speicheldrüsen. <sup>2</sup> Abstammung äußerer Gehörgang. <sup>3</sup> Nahe Impfstelle.
	„	21. 1. 1926	20 T D-Autol	50	D 237 Carcinom am Hals <sup>1</sup>		
	„	„	„	„	D 259 Plattenepithelkrebs am Hals <sup>2</sup> D 263 Ca. mammae partis pelvinae <sup>3</sup>		
16	Ca mammae Wei.	18. 2. 1926	Brei	25		A 159 Sarcoma gland. lymph.	
	„	22. 2. 1926	G-Autol	25	—	—	
17	Ca pulmonis Böh.	22. 3. 1926	Brei	60	A 236 Ca. mammae A 178 Ca. ad anum (mammae)		
	„	29. 3. 1926	11 T-Autol	40	—	—	
18	Ca mammae Fri.	21. 4. 1926	Brei	27	A 214 Ca. mammae A 242 Ca. pulmonis V.	A 242 Sarcoma brachii <sup>4</sup>	<sup>4</sup> A 242 zwei verschiedene Blastome bei demselben Tier.
	„	29. 4. 1926	G-Autol	35	—	—	
19	Cylinderzellenkrebs: Metastase im Nabel (Magen oder Kolon) Asn.	19. 7. 1926	G-Autol	20	—	—	
		25. 7. 1926	10 T-Autol	20	B 293 Ca. papillare mammae		
20	Osteochondrosarcoma femoris	6. 3. 1926	Brei	30	—	—	<sup>5</sup> Impfstelle.
	„	10. 3. 1926	G-Autol	50	Sa 162 Ca. mammae	Sa 39 Sarcomatosis endothor. VII	
	„	„	„	„	Sa 172 Ca. mammae	Sa 173 Sarcoma femoris <sup>5</sup>	
	„	„	„	„	Sa 188 Ca. mammae	Sa 204 Sarcomatosis endothor VIII	

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Plastoma hominis	Impftag	Impfstoff	Mäuse geimpft	Carcinome	Sarkome und andere	Bemerkungen
	Osteochondrosarcoma femoris	10. 3. 1926	G-Autol		Sa 200 Ca. mammae		
	„	„	„		Sa 281 Ca. mammae et gland. salivialis <sup>1</sup>		<sup>1</sup> Bifokal.
	„	„	„		Sa 289 Ca. mammae		
	„	„	„		Sa 290 Ca. mammae partis pelvinae et Ca. colli <sup>2</sup>		<sup>2</sup> Bifokal.
		16. 3. 1926	10 T-Autol	30	Sa 273 Ca. mammae et Ca. gland. salivalis <sup>3</sup>	Sa 194 Carcinosarcoma mammae	<sup>3</sup> Bifokal.
	„	„	„		Sa 169 Ca. mammae	Sa 215 Carcinosarcoma mammae	
	„	„	„		Sa 198 Ca. mammae	Sa 248 Carcinosarcoma mammae ad anum	
	„	„	„		Sa 296 Ca. mammae pelv. et Ca. thor. mammae	Sa 297 Sarcomatosis multilocularis <sup>4</sup>	<sup>4</sup> Pankreas, Brusthöhle u. Speicheldrüsen.
21	Weichteilsarkom des Oberschenkels Jä.	4. 6. 1926	Brei	25	—	—	
	„	11. 6. 1926	G-Autol	23	Sa 261 Ca. mammae partis abdomin. Sa 288 Ca. mammae thor. <sup>5</sup>		<sup>5</sup> Krebsige Lymphdrüsen am Hals und in der Leiste.
	„	„	„				
	„	14. 6. 1926	10 T-Autol	50	—	—	
22	Osteoidsarkom des Beckens nach Trauma Helf.	19. 7. 1926	Brei	20	Sa 249 Ca. mammae perianale		
	„	31. 7. 1926	12 T-Autol	50	Sa 280 Ca. mammae thor. dextr. et Ca. mammae thor. sin. <sup>6</sup>	Sa 196 Sarcoma nuchae	<sup>6</sup> Bifokal.
	„	„	„		Sa 301 Ca. mammae part. pelv. sin.		

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Blastoma hominis	Impftag	Impfstoff	Mäuse geimpft	Carcinome	Sarkome und andere	Bemerkungen
23	Myelogenes Riesenzellen-sarkom des Humerus	13. 11. 1926	10 T-Autol	10	Sa 229 Ca. mammae		
24	Melanosarcoma des Gesäßes Oe.	4. 1. 1927	Brei	50	Sa 252 Ca. mammae ad anum Sa 311 Ca. pancreatis <sup>2</sup>	Sa 240 Sarcoma femoris <sup>1</sup>	<sup>1</sup> Impfstelle u. Metastase im Mediastinum. <sup>2</sup> Metastasen in Leber, Milz, Mesenterialdrüse.

In Tabelle II sind die Ergebnisse der Verimpfung von Brei, G-Autol, W-Autol und D-Autol *menschlicher Geschwülste* nebeneinander gestellt. In jeder Zeile ist die primäre Geschwulst mit derselben Bezeichnung wie in Tabelle I angegeben und neben ihr ein Bruch, im Zähler die Zahl der an Geschwülsten erkrankten Mäuse, im Nenner die Zahl der geimpften Mäuse. Bei jeder Zeile handelt es sich um das Ergebnis eines (desselben) Impftages.

Tabelle II.

Nr.	Primärtumor	Brei	G-Autol	W-Autol	D-Autol	Bemerkungen
1	Ca mammae Hab.	4/5				<sup>1</sup> Metastase.
2	Ca mammae Ja	0/6		0/6		
3	Ca mammae Wein.	1/25	0/25			<sup>2</sup> Cylinderzellenkrebs im Nabel, Metastase von Magen oder Kolon.
4	Ca mammae Fr.	2/27	0/35			
5	Ca mammae Ei.			4/12		
6	Ca mammae IHg.			2/6		
7	Ca mammae Bü. 10 T-Autol 20 T-Autol 37 T-Autol			3/24 1/24	1/20	<sup>3</sup> Rezidiv in Bauchnarbe nach Carcinoma ovarii.
8	Ca mammae Ehr. Dasselbe 17 T, filtriert			2/24 0/8		
9	Ca mammae Br.			2/57	0/50	<sup>4</sup> Femur.
10	Ca mammae Wa.			1/33		
11	Ca mammae Neu.			0/50	3/50	<sup>5</sup> Sehr weiches, zum Teil zerfallenes, aber aseptisches Sarkom der Weichteile des Oberschenkels.
12	Ca gland. axill. Gl. <sup>1</sup>	1/12		1/11		
13	Ca pulmon. Bö.	2/60		0/40		
14	Ca Asn. <sup>2</sup>		0/20	1/20		
15	Ca Zimm. <sup>3</sup>	1/6				
16	Ca recti Has.	1/6				
17	Ca recti Kö.			1/50	0/50	
18	Ca cutidis Heil			7/40	0/25	
19	Osteochondrosarkom <sup>4</sup>	0/30	10/50	8/30		
20	Osteoidsarkom	1/20		3/50		
21	Melanosarkom	3/50				
22	Sarkom Jä. <sup>5</sup>	0/25	2/23	0/50		
23	Myelogenes Sarkom			1/10		
		16/272=5,9%	12/153=7,8%	37/545=6,9%	4/195=2%	

Die Durchrechnung zeigt, daß Verimpfung von Frischbrei und von W-Autol dieselben Erfolge ergibt. G-Autol schließt sich ihnen an, wenn es sich um sterile Geschwülste handelt. Doch fallen 10 von 12 Erfolgen der Verimpfung des Osteochondrosarkomes zu. Diese Geschwulst hat bisher auf 110 Impfungen 18 Erfolge mit 22 bösartigen Geschwülsten gebracht, ein Sonderkapitel, welches in Abschnitt IX besprochen wird.

Die Ergebnisse der Verimpfung von stark verdünntem W-Autol (Reihe D) sind gering (2%), sind aber immer noch so hoch, wie das durchschnittliche Ergebnis der Transplantation von Spontanumoren nach den Angaben der Literatur.

Summierung der Zähler einerseits und der Nenner der Brüche andererseits ergibt 69 Geschwulst-erkrankungen bei 1150 Mäusen, also einen Impferfolg von 6%. Zwei verschiedene Geschwülste traten bei 9 Mäusen auf. Demnach beträgt die Zahl der Geschwülste, welche durch Verimpfung von menschlichen Carcinomen und Sarkomen erzeugt wurden, im ganzen 78.

Die Fortimpfungen (Reihe C) sollen, wie nochmals ausdrücklich zu bemerken ist, nur Stichproben sein. Das Material war für die genaue Untersuchung der sekundären oder Impfgeschwülste viel zu kostbar, als daß man viel von ihm hätte opfern können. Außer Mäusen sind Kaninchen mit sekundären Geschwülsten geimpft worden, jedoch erfolglos.

Tabelle III.

Primäre Geschwulst	Maus I ergab	Fortimpfung ergab
Ca mammae Hab. . . . .	A 0 Leberknötchen <sup>1</sup>	C 23 Ca. pulmonis
Ca gland. axill. Gl. . . . .	B 29 Sarcoma ovari et pelvis	C 211 Ca. pulmonis
Ca recti Has. . . . .	A 1 Sarkom der Schulter	C 37 Sarcoma uteri
Dasselbe . . . . .	A 1 Sarkom der Schulter	C 206 Ca. hepatis (Impfstelle)
Osteochondrosarkom . . . . .	Sa 173 Sarcoma femoris (Impfstelle)	C 230 Ca. mammae inguinale et thoracale
Dasselbe . . . . .	Sa 169 Ca. mammae	C 197 Chondrom
Dasselbe . . . . .	Sa 162 Ca. mammae	C 231 Sarcoma femoris (Impfstelle)
Dasselbe . . . . .	Sa 172 Ca. mammae	C 251 Ca. mammae perianale
Dasselbe . . . . .	Sa 169 Ca. mammae	C 285 Ca. solidum colli <sup>2</sup>

Auch von Versuchen mit spontanen und fortgezüchteten Mäusegeschwülsten liegt nur wenig vor, da wenig Versuche gemacht wurden. Immerhin ist die Frage grundsätzlich klargestellt, ob sich die spontanen Mäusetumoren bei Impfung ebenso verhalten wie die Geschwülste der Menschen. Versuch mit einem Nierenkrebs vom Rinde schließe ich an.

Tabelle IV. Mäusegeschwülste.

Primärgeschwulst	Impfstoff	Impfstelle	Ergebnis
Spontantumor Maus II Höchst . . .	G-Autol	r. Muskel	PE 212 Perithelioma mammae
Spontantumor Maus III Höchst . . .	Brei	r. Muskel	PE 232 Adenocarcinoma colli <sup>3</sup>
III. Gen. Maus I Höchst . . . . .	Brei	l. Muskel	PEZ 222 Ca. mammae ing. dextr. und Adenocarcinom unterm l. Ohr <sup>4</sup>
	Rindergeschwülste <sup>5</sup> .		
Carcinoma renis . . . . .	10 T-Autol	l. Muskel	RA 246 Carcinoma pulmonis
Dasselbe . . . . .	Brei	l. Muskel	RA 277 Carcinoma mammae dextr.

<sup>1</sup> Größe eines Stecknadelkopfes; vgl. Abb. 31.

<sup>2</sup> Ausgangsort wahrscheinlich Speicheldrüse.

<sup>3</sup> Abstammung wahrscheinlich Speicheldrüse. Dazu ferner ein mikroskopisches Rundzellensarkom in der Halsmuskulatur.

<sup>4</sup> Abstammung nicht festzustellen.

<sup>5</sup> Der größte Teil der Versuchstiere lebt noch. Verimpft sind obiges Carcinom und zwei Sarkome.

Tabelle V zeigt die Beziehungen zwischen Sitz der Geschwulst und Impfstelle für alle Versuchsreihen, gleichviel, welches das Ausgangsmaterial war. Es ist augenfällig, daß die Impfstelle den Sitz der entstehenden Geschwulst nicht bestimmt. In die Oberschenkelmuskulatur haben wir am häufigsten geimpft, weil sich sehr bald zeigte, daß man mit dieser Impfstelle Geschwülste beliebigen Sitzes erzeugen konnte und damit sehr erhebliche Verluste an Tieren, namentlich durch Shock bei Impfung in die Leber, vermieden werden konnten.

Auszählung der Tabellen II—IV ergibt, daß von den in Tabelle V verzeichneten 94 Geschwülsten 64 Carcinome, 30 Sarkome und „andere Geschwülste“ waren. Von den Carcinomen entstammen 44 der Mamma! In Abschnitt VII wird gezeigt, daß und warum diese vielen Brustkrebsse Folge der Impfung sind.

Tabelle V.

Sitz der Impfgeschwulst	Impfstelle			
	Leber	Bauchhöhle	Muskel	Haut
Impfstelle	1	—	3	—
Haut . . . . .	0	0	0	0
Unterhautgewebe . . . . .	1	—	3	1
Kiefer . . . . .	—	—	1	1
Speicheldrüsen . . . . .	—	—	3	—
Hals subcutan . . . . .	—	—	6	—
Mamma axillaris . . . . .	1	1	1	—
Mamma thoracica . . . . .	—	—	19	1
Mamma partis pelvin. . . . .	1	2	18	—
Pleura . . . . .	3	1	4	—
Lunge . . . . .	4	1	4	1
Leber . . . . .	1	2	1	—
Milz . . . . .	1	—	—	—
Pankreas . . . . .	—	—	2	—
Magendarmkanal . . . . .	0	0	0	0
Ureter . . . . .	—	—	1	—
Uterus . . . . .	1	—	1	—
Ovarium . . . . .	1	—	—	—
Retroperitoneal . . . . .	(1) <sup>1</sup>	—	—	—
Nacken . . . . .	—	—	1	—
Vorderbein . . . . .	—	1	—	—
Oberschenkel . . . . .	—	—	3	—
	14	8	68	4 <sup>2</sup>

Höchst interessant und wichtig für den Nachuntersucher ist die Lebenszeit der Versuchstiere von dem Tage der Impfung ab bis zum Tode durch die Geschwulst. Zur Bestimmung dieser sind aus einer nicht abgedruckten Sondertabelle nur die Lebenszeiten für Mäuse ausgezählt, welche mit Derivaten von Geschwülsten des Menschen geimpft waren. Die Nebenversuche, Stichproben, sind zu gering an Zahl.

In den Versuchsprotokollen sind die Lebenszeiten genau bis auf einen viertel, einen drittel, einen halben und dreiviertel Monat angegeben. Die Lebenszeiten scheiden sich sehr deutlich in 4 Gruppen:

*Erste Gruppe*, 5 Tiere, Lebenszeit variiert von  $3\frac{1}{2}$  (2 mal) bis  $5\frac{1}{2}$  Monat; **Mittel ist  $4\frac{1}{2}$  Monat.**

*Zweite Gruppe*, 14 Tiere, Variation von  $6\frac{3}{4}$ —9 Monat; **Mittel 8 Monat.**

*Dritte Gruppe*, 23 Tiere, Variation von  $9\frac{1}{2}$ —15 Monat; **Mittel 11,6 Monat.**

*Vierte Gruppe*, 27 Tiere, Variation von  $15\frac{1}{4}$ —23 (23 Monat 3 mal) und 25 (3 mal) Monat; **Mittel 18,7 Monat.**

Durchschnittlich muß man also gegen ein Jahr auf Impferfolg warten.

<sup>1</sup> Der retroperitoneale Tumor, ein Sarkom bei gleichzeitigem Lungensarkom, wird nicht mitgezählt, da er als Metastase aufgefaßt werden könnte.

<sup>2</sup> Haut: Impfung geschah immer in der Mitte des Rückens (intracutan wie subcutan).

## VII. Theoretische Ergebnisse.

Sollen die Ergebnisse der Impfungen theoretische Bedeutung haben, so muß zunächst dargetan werden, daß es sich nicht um Spontantumoren handelt.

ASCHER<sup>1</sup> bemerkt in einer Besprechung von endemischem Mäusekrebs, daß BASHFORD mit seiner außerordentlichen Erfahrung das Vorkommen von Spontantumoren bei Mäusen auf 12 : 30 000 schätzt. Dies wäre ein Verhältnis von 1 : 2500. Bei uns waren bis zum 2. 8. 27 1601 Impfungen durch den Tod des Tieres erledigt. Die Zahl der erfolgreichen Impfungen betrug 83 mit 94 Geschwülsten. Demnach erkrankten an Geschwülsten 5,2% der Impftiere; 11 trugen zwei Geschwülste. Die Erfolge sind also, soweit sich solches abschätzen läßt, viel häufiger, als nach dem Auftreten von Spontantumoren anzunehmen ist.

Wie die Statistik zeigt, sind die Impfergebnisse auch um das Vielfache besser, als die Ergebnisse der zahllosen Überpflanzungen von Spontantumoren auf andere Mäuse. Einige Zahlen mögen dies dartun. JENSEN<sup>2</sup> erwähnt, daß Sarkome bei Mäusen selten sind. „Ich selbst fand Gelegenheit, mit zwei Mäusesarkomen Versuche anzustellen, mit einem intraperitonealen Rundzellensarkom und einem enormen, ebenfalls intraabdominalen Spindelzellensarkom; keine dieser Geschwülste ließ sich auf andere Mäuse übertragen, und doch wurden mit der letzteren teils von BASCHFORD teils von mir Impfungen an 350 Mäusen vorgenommen.“

MURRAY<sup>3</sup> berichtet über 75 Mäusecarcinome, deren 74 in der Mamma saßen. Das Erfolgsverhältnis war z. B. 1 : 133, 0 : 124, 2 : 146, 0 : 80, 18 : 70, 10 : 110, 0 : 50 usf. Er kennt aus eigener Erfahrung drei Sarkome bei der Maus. Von diesen erwiesen sich zwei als nicht überpflanzbar; bei dem dritten war das Erfolgsverhältnis 49 : 324.

Die Ergebnisse wären noch besser, wenn wir nicht große Verluste geimpfter Tiere durch Infektionskrankheiten gehabt hätten, vor allem durch Sarkosporidienerkrankung der Muskulatur, aber auch durch Hepatitis und Nephritis. Viele Mäuse gingen Monate nach der Impfung an multiplen bakteriellen Entzündungsherden in der Leber und den Nieren zugrunde<sup>4</sup>. Jedes Tier, das vorzeitig zugrunde geht, ist nach statistischem Maß ein sicherer Verlust für die Erfolgsrechnung.

Angesichts der Berichte über *Käfigepidemien* bei Zuchten weißer Mäuse, welche sich in der Literatur finden, war es wesentlich, darüber klar zu werden, was für Material wir von dem Züchter bekamen, von welchem wir die größte Zahl der Versuchstiere erhalten hatten. Auf meine Veranlassung besuchte Herr Oberarzt Dr. FRIED vom Städt. Krankenhaus Worms den Züchter mit dem Auftrage, durch vorsichtiges Ausfragen festzustellen, was er über Auftreten spontaner Mäusetumoren wisse, und ob in seiner Zucht spontane Tumoren aufgetreten seien. Das Ergebnis dieses Besuches war so interessant, daß ich es hier wörtlich wiedergebe, wie es unmittelbar nach Rückkehr von FRIED als Protokoll festgelegt wurde.

„Der Züchter B. in Z. ist ein einfacher älterer Mann, ist seit Jahrzehnten in Kliniken und Instituten beschäftigt gewesen, dient jetzt seit langen Jahren als Tierwärter in einem sehr bekannten großen Seruminstitut. Er freute sich ganz offenbar über meinen Besuch und unser Interesse an der Züchtereier, gab auf jede Frage klare Auskunft, machte einen verlässigen Eindruck. Das Ergebnis unserer Unterhaltung folgt hier:

<sup>1</sup> ASCHER: Epitheliale Geschwülste bei der grauen Maus. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 1, S. 168. 1912.

<sup>2</sup> JENSEN: Übertragbare Rattensarkome. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 7, S. 45. 1909.

<sup>3</sup> MURRAY: Spontaneous cancer in the mouse. III. Scientif. rep. imp. cancer research fund. London 1908. p. 69.

<sup>4</sup> Meist Folge der Verimpfung von G-Autol.

*Ich:* „Haben Sie in Ihrer Mäusezucht schon Geschwülste bekommen? *Der Züchter:* „Ich habe viele Jahre lang Mäuse gezüchtet, schätzungsweise 20 000 Stück im Jahr. Dabei habe ich niemals eine Geschwulst von selbst entstehen sehen. Ich habe auch viele Jahre lang Ratten zu Versuchszwecken gezüchtet, dabei allerdings öfters Geschwülste entstehen sehen, welche Carcinome (sic!) waren.“

*Ich:* „Sind diese Carcinome wahllos entstanden oder haben Sie einen Anhaltspunkt dafür, daß zwischen Zucht und Carcinomentstehung irgendein Zusammenhang besteht?“ *Der Züchter:* „Ich habe meine Ratten in mehreren Kisten gezogen; die Geschwülste aber sind immer nur in einer einzigen Kiste entstanden.“

*Ich:* „Konnten Sie, nachdem Ihnen bekannt war, daß in dieser Kiste Geschwülste entstehen, bei gesunden Ratten Geschwülste erzeugen?“ *Der Züchter:* „Wenn ich eine Ratte mit einer Geschwulst unter gesunde Ratten gesteckt habe, und ich glaube, das ist vorgekommen, so sind keine Geschwülste entstanden. Wenn ich aber gesunde Ratten in die Geschwulst-kiste gesteckt habe, so sind mit aller Sicherheit nach einiger Zeit Geschwülste gewachsen. Das ist wie mit den Carcinom-häusern (sic!); da können mehrere Generationen hindurch immer wieder fremde gesunde Menschen hineinziehen, und sie werden immer ihr Carcinom bekommen.“

*Ich:* „Haben Sie denn nicht versucht, die Geschwülste aus Ihrer Zucht auszumerzen, da es doch die Reinheit Ihres Zuchtstammes beeinträchtigte und eventuell die Absatzmöglichkeit beschränkte?“ *Der Züchter:* „Ich habe diese Kiste mit Kalk, Carbolineum, heißem Carbolineum behandelt; es sind immer wieder Geschwülste entstanden. Daß die Geschwulst-entstehung mit der Kiste zusammenhängt, geht auch noch aus folgendem Fall hervor: Ich habe von einem rheinischen Züchter lange Zeit Geschwulstmäuse bekommen, welche ich an einen Herrn weiterverkauft habe, der damit Geschwulst-untersuchungen anstellte. Dieser Abnehmer fragte mich auch einmal, wie denn die Geschwülste in der Zucht entstehen und ich mußte ihm sagen, daß sie aus einer infizierten (sic!) Kiste stammt. Er hat daraufhin die Kiste verlangt und bekommen. Als ich ihm nach einiger Zeit von einem anderen Züchter wieder Geschwulstmäuse anbot, antwortete mir mein Abnehmer, er habe keinen Bedarf mehr, da er in seiner Kiste jetzt selbst Geschwulstmäuse ziehe.“

*Ich:* „Wir haben von Ihnen mehrfach Geschwulstmäuse<sup>1</sup> bezogen und viele hundert Mäuse zu Versuchszwecken. Stammen die Geschwulstmäuse und die Versuchsmäuse aus Ihrer Zucht?“ *Der Züchter:* „Ich betreibe zur Zeit die Zucht nur sehr im kleinen als Nebenbeschäftigung. Ich hätte Ihren Bedarf an Mäusen nicht aus meiner eigenen Zucht decken können. Daher habe ich Ihnen Mäuse weiterverkauft, welche ich von einem auswärtigen Züchter bezog. Die Geschwulst-mäuse stammen von einem Züchter aus Württemberg. Da ich aber von Ihnen wußte, daß Sie über Geschwülste Ver-suche anstellen, habe ich Ihnen *nur die Geschwulstmäuse von dem Württemberger Züchter geschickt. Die aus Württemberg gelieferten gesunden Mäuse habe ich an andere Abnehmer gegeben*, welche mit Bakterien oder Serum Versuche anstellen, wobei den Mäusen nur noch Stunden oder wenige Tage Leben nach der Impfung gegönnt sind. Dabei hätte es dann nichts ausgemacht, wenn selbst einige davon Geschwülste in sich getragen hätten. Ihnen aber habe ich zu Versuchszwecken nur Mäuse gegeben, welche mir aus der Provinz *Sachsen oder Schlesien* geliefert wurden, *von woher ich noch nie einen Tumor erhalten habe.*“

*Ich:* „Hat denn der Württemberger Züchter diese Tumoren absichtlich erzeugt?“ *Der Züchter:* Gewiß nicht, im Gegenteil, er hat keine Ahnung, daß diese Mäuse wertvoll sind, und hat mich einmal um Entschuldigung gebeten, daß unter seiner Sendung solche erkrankte Mäuse wären, und hat mich gebeten, ich möchte ihm doch auch diese abnehmen, damit er keinen Schaden erleide.“

*Ich:* „Wissen Sie, ob auch bei diesem Züchter die Geschwülste in einer bestimmten Kiste entstanden sind?“ *Der Züchter:* „Ich glaube ja; ich kann Ihnen diese Kiste besorgen.“

*Ich:* „Was wissen Sie denn noch über die Entstehung von Geschwülsten?“ *Der Züchter:* „Ich habe lange Zeit bei Professor O. in D. mit Ärzten zusammen gearbeitet, welche sich mit der Geschwulsterzeugung beschäftigt haben. Die von den Herren geimpften Mäuse erhielten stets eine, manchmal auch zwei Geschwülste genau an der Impfstelle. Im Gegensatz dazu findet man die von selbst entstandenen Geschwülste entweder an den ersten Brustdrüsen der Maus. Sie sehen dann so aus, wie wenn sie in der Achselhöhle entstanden wären. Oder sie sind an und zwischen den Hinterbeinen und gehören den letzten beiden Brustdrüsen an. Mitten im Bauch habe ich noch nie welche gesehen<sup>2</sup>.“

*Ich:* „Sind Ihnen Geschwülste bekannt, welche im Nacken von selbst entstanden sind?“ *Der Züchter:* „Ich habe nie solche gesehen.“

Hiernach schien, *soweit man aus solchen Auskünften überhaupt einen Schluß ziehen kann*, die Wahrscheinlichkeit sehr gering, daß sich unter unseren Tumoren späte Spontantumoren aus einer Zucht befänden, in welcher solche öfter vorkommen. *Einen* Spontantumor haben wir unter zwei-einhalbtausend Mäusen verschiedener Herkunft gesehen. Anfang Januar 1927 bekamen wir von obigem Züchter hundert Mäuse zu einem Versuch. Da der Tumor, welcher hierzu verwendet werden sollte, sich als stark infiziert erwies, so hatten wir für die Mäuse keine Verwendung und bewahrten sie für spätere Versuche auf. 4 Tiere wurden zum Zwecke der Nachzucht in einen kleinen, schon vielfach verwendeten, zur Zeit leeren Käfig gesetzt. Gegen Ende Februar wurde bei einer dieser Mäuse dicht *unterhalb des linken Ohres eine erbsengroße Schwellung* entdeckt, die den Eindruck eines

<sup>1</sup> Vier Stück im Laufe von Monaten zum Zwecke der P. E.-Versuche. Der Züchter hatte angefragt, ob wir Interesse an Mäusegeschwülsten hätten.

<sup>2</sup> Ist auch unsere Erfahrung.

Tumors machte. Das Tier wurde isoliert und am 29. 2. getötet, da der Tumor durch die Haut durchzubrechen drohte. Die Geschwulst erwies sich als ein erbsengroßes Adenom.

Der Rest von 99 Mäusen dieser Sendung ist isoliert — war von Beginn an in besonderen Käfigen untergebracht. Bisher ist kein weiterer Spontantumor aufgetreten: 49 starben mit negativem Befunde; 50 leben noch. Über das Endergebnis werden wir seinerzeit berichten. Durch den Züchter B. habe ich eine angebliche „Geschwulstkiste“ in meinen Besitz bringen können. Bei Ankunft enthielt sie 5 Mäuse, deren 4 eine Geschwulst trugen. Über Versuche mit dieser Kiste wird in 1—2 Jahren Nachricht gegeben werden.

Im Zusammenhange mit den vorgenannten Kontrollen ist von wesentlicher Bedeutung das *Ergebnis von Kontrollversuchen*, welche als Gegenstück zu den Versuchen mit menschlichen Geschwülsten angelegt wurden. Wir haben zerriebene menschliche Extrauterinschwangerschaft, zwei menschliche Föten, die von Aborten stammten, ferner Mäuseföten und Mäusegewebe behandelt, wie die zu Impfungen benützten Carcinome und Sarkome und mit diesen Stoffen 308 Mäuse geimpft<sup>1</sup>. Die Versuche begannen im Juli 1926. Die durchschnittliche Lebensdauer einer Maus, wie man sie vom Züchter erhält, beträgt  $1\frac{1}{2}$ —2 Jahre. Bisher sind 186 Versuche durch Tod des Tieres abgelaufen; 122 Tiere leben noch. Über die weiteren Ergebnisse wird berichtet werden. Bisher ist kein Blastom aufgetreten<sup>2</sup>.

Spontantumoren lassen sich meines Erachtens nicht mit vollkommener Sicherheit ausschließen, in dem Sinne, daß nie ein Spontantumor mit unterlaufen könne. Wesentlicher und wichtiger als Diskussion der Spontantumorfrage ist die kritische Betrachtung unserer Versuchsergebnisse.

Gegen Spontantumoren, also Entstehung aus unbekanntem, etwa endogenen Bedingungen spricht zunächst Sitz und Art der Impfgeschwülste. Wie die Berichte aus aller Welt lehren, sitzen die Spontantumoren der Maus fast ausschließlich in der Mamma und sind zu 95% Carcinome. Demgegenüber verhält sich die Zahl der von uns gefundenen Sarkome und anderen nichtcarcinomatösen Geschwülste zu der der Carcinome wie 30 zu 64. Ferner treten die Impfgeschwülste unberechenbar an den verschiedensten Stellen des Körpers auf, in der Mamma aber Carcinome und Sarkome. Unter unseren Sarkomen befinden sich solche vom gewöhnlichen Typ, wie die der Schulter, des Uterus u. a., sodann Peritheliome und Mischgeschwülste schwer definierbarer Art, ferner 8 Fälle von Sarcomatosis endothoracica, welche bei Mäusen bisher unbekannt ist<sup>3</sup>, um nur an einige Punkte zu erinnern. Während Tabelle I die Geschwulstformen nach dem histologischen Typ aufführt, zeigt Tabelle V, wie außerordentlich verschieden der Sitz der Blastome ist.

In Abschnitt II (S. 12) ist darauf hingewiesen, daß wir in die Muskulatur, ebenso subcutan und intracutan, regelmäßig 0,5 ccm des Impfstoffes injizierten. Diese Menge ist für eine Maus sehr hoch, beträgt den vierzigsten Teil ihres durchschnittlichen Körpergewichtes. Bei der Injektion bläht sich das Gewebe, namentlich Muskulatur, stark auf; die eingespritzte Flüssigkeit steht unter starkem Druck. Oberschenkelmuskulatur haben wir als Impfort gewählt, weil die Tiere die Hinterbeine stärker brauchen als die Vorderbeine. Nach der Impfung laufen die Tiere meist bald munter umher und damit strömt die Impfflüssigkeit ab, verbreitet sich weit. Alle Geschwülste in der Umgebung des Anus und in der Leistengegend sind darum mit hoher Wahrscheinlichkeit als eine Folge der *Verbreitung des Impfstoffes auf dem Lymphwege aufzufassen*. Das gleiche gilt für Carcinome der Mamma am Thorax, welche nach Impfung in die gleichseitige Oberschenkelmuskulatur entstanden, sowie für das Peritheliom am Thorax (Abstammung wahrscheinlich Mamma), welches einer intracutanen

<sup>1</sup> Verimpft wurden: 1. Von einer menschlichen Extrauterinschwangerschaft Tube, Ovar und Decidua, zusammen zu Brei verrieben: 20 Mäuse mit Brei, 20 Mäuse mit W-Autol; Impfstoffe waren steril. 2. Viermonatlicher Fötus, alle inneren Organe zusammen verrieben: 40 Mäuse mit G-Autol, 55 Mäuse mit W-Autol; Impfstoffe waren steril. 3. Von einem zweiten menschlichen Fötus alle inneren Organe mit etwas Muskel an 80 Mäuse als W-Autol; Impfstoff enthielt Staphylo- und Streptokokken. Probeweise geimpfte 10 Mäuse lebten noch nach 48 Stunden. 4. Mäuseföten in Form von W-Autol, steril, 55 Mäuse. 5. Mäuseleber, Brei an 20 Mäuse. 6. Mäusemuskel als Brei an 18 Mäuse.

<sup>2</sup> Siehe Nachtrag in Abschnitt XII.

<sup>3</sup> KRAMPF, F. und F. SAUERBRUCH berichten im 2. Band der Klinik der bösartigen Geschwülste (Leipzig: S. Hirzel 1925) S. 19 ff. über primäre Geschwülste, welche genau wie bei der Maus vom subpleuralen Bindegewebe ausgehen und noch seltener sind wie der sog. Endothelkrebs.

Impfung in der Mitte des Rückens folgte. *Durch Verschleppung des Agens auf dem Blutwege* entstanden offenbar die 9 Carcinome der Pars thoracalis mammae, welche der Impfung in die gegenseitige Oberschenkelmuskulatur folgten, ein perianales, welches nach intraperitonealer Impfung, und ein inguinales, welches nach Impfung in die Leber entstand. Impfstelle und Sitz der Geschwulst liegen in diesen Fällen so, daß nur Verschleppung auf dem Wege des Kreislaufs denkbar ist. Für Verbreitung der Impfflüssigkeit auf dem Lymphwege ist A 1 vollkommen beweisend, weil hier bei Injektion in die linksseitige Oberschenkelmuskulatur die gleichseitige Lymphdrüse und die gleichseitige Schulter erkrankten (Abb. 32/33). Allgemein ist zu sagen, daß die Verbreitung des Agens auf dem Blutwege häufiger ist als die auf dem Lymphwege<sup>1</sup>.

Von besonderem Interesse sind die beiden endothoracischen Sarcomatosen, welche der Impfung mit Carcinoma mammae Bü. folgten. Hier war die eine Impfung wie gewöhnlich mit zehntägigem Wärmeautolysat erfolgt. Es war nun aber Bedürfnis festzustellen, wie lange sich das Agens bei Brüt- ofentemperatur und starker Verdünnung wirksam erhält<sup>2</sup>. In diesem Falle haben wir das primäre Autol weitere 10 Tage, *im ganzen also 20 Tage im Brütoven stehen lassen*, dann 5 Tropfen dieses zwanzigtägigen in ein zehntägiges Autol von Kalbsleber „eingepfht“ und dies Gemisch *nochmals 17 Tage im Brütoven* gelassen. Ergebnis der Verimpfung war die Fibrosarcomatosis endothoracica D 145. Daß mit dem an erster Stelle genannten zehntägigen, unverdünnten Autolysat eine höchst bösartige endothoracische Sarkomatose (A 42) und mit der starken Verdünnung eine Fibrosarkomatose entstand, kann unmöglich als eine zufällige, spontane, endogene Erkrankung gewertet werden.

Mit der Annahme von Spontantumoren vereinigt sich ferner nicht die Tatsache des Auftretens zweier durchaus verschiedenen Blastome bei derselben Maus. A 5, geimpft in den Oberschenkel, wies ein Carcinoma mammae und ein Sarcoma uteri auf, Sa 273 und Sa 281, geimpft in Muskel, einen Speicheldrüsenkrebs neben einem Brustkrebs, Sa 290 intramuskulär geimpft, neben einem Brustkrebs ein subcutanes Carcinom am Halse, Ausgangsort vermutlich Speicheldrüse, A 179 intramuskulär geimpft, ein Carcinom der Leber neben einer Sarcomatosis endothoracica, A 242 einen Lungenkrebs neben einem subcutanen Sarkom am Vorderbein. *In solchen Fällen*, die aller bisherigen Erfahrung im Tierversuch widersprechen, *fällt auch die „Reizhypothese“ fort, denn ein Reiz kann nur an der Stelle der Reizeinwirkung, also an der Impfstelle Entwicklung eines Blastomes bedingen.*

Schließlich ist auf die Fortimpfungen nach Impfung entstandener Blastome (Reihe C, Tabelle III) hinzuweisen. Reihe C weist in Hinsicht auf den Ort des Auftretens der Impftumoren zweiter Reihe, wie deren histologische Form, dieselben Charakteristica auf wie die Tumoren der ersten Impfreihen, nämlich Auftreten an beliebiger Körperstelle und Variation der histologischen Gestalt.

Die Ergebnisse der Reihe C sind nach den bisherigen Theorien in allen ihren Gliedern unverständlich. Der Gedanke an multiples Auftreten von Spontantumoren scheidet von vornherein aus. Ich verweise besonders auf die fünf Geschwülste zweiter Reihe, welche von dem Osteochondrosarkom abstammen. Die Variabilität der Erscheinungen ist hier besonders ausgeprägt.

Nach Erörterung der Spontantumorfrage ist eine weitere Festlegung erforderlich:

*Alle Schlüsse aus den tatsächlichen Ergebnissen unserer Untersuchungen sind zunächst nur in dem Bereich der untersuchten menschlichen Blastomformen — Formen nach Sitz, Struktur und Histogenese — und der untersuchten Tierarten gültig.* Allgemeingültigkeit anzunehmen ist sehr verführerisch. Ich selbst nehme sie für alle von den Drüsen- und Deckepithelien, wie von Sarkomen ausgehenden Blastome an, kann diese Schlüsse aber aus allgemeinen Gründen nur als eine verbreiterte Arbeitshypothese betrachten, welche den Bereich möglicher Tierversuche und Laboratoriumsarbeiten wesentlich erweitert. Zu dieser Einschränkung bitte ich das Vorwort zu vergleichen.

Unter dieser Voraussetzung ist der Sachverhalt wie folgt:

*Durch Verimpfung von Derivaten menschlicher Carcinome, und zwar von Primärtumoren wie Metastasen, lassen sich bei der weißen Maus Sarkome und Carcinome erzeugen, durch Verimpfung von*

<sup>1</sup> Genauere Nachweise siehe Abschnitt XI, S. 141.

<sup>2</sup> Siehe S. 110.

*Derivaten menschlicher Sarkome ebenfalls. Das aus Carcinom oder Sarkom des Menschen stammende Agens ist imstande, bei der weißen Maus in demselben Organe oder Gewebe Carcinome und Sarkome verschiedensten histologischen Baues hervorzurufen.*

Die durch Impfung entstandenen *Blastome* der Maus lassen sich mit den gleichen Methoden fortimpfen und liefern das gleiche Ergebnis wie zuvor.

Entsprechend dem bei Mensch und Maus einheitlichen klinischen Bilde der Erkrankung an Carcinom und Sarkom, welches charakterisiert ist durch das Auftreten einer zerstörenden Neubildung, die den Tod des Erkrankten herbeiführt, zeigen diese Versuche, daß die *Einheit ätiologisch bedingt ist.*

Es ist charakteristisch, daß trotz der Überschwemmung des Tierkörpers mit Impfmateriale in der Mehrzahl der Fälle durchaus entsprechend den klinischen Erfahrungen am Menschen nur ein Primärtumor auftritt, meist weit von der Impfstelle entfernt, in der Nähe der Oberfläche oder in inneren Organen und Geweben. Es erhellt hieraus, daß es sich um eine „quasi-embolische“ Festsetzung des Agens an der Stelle handeln muß, an welcher später das Blastom auftritt. Verschleppung durch den Blutkreislauf scheint häufiger zu sein als durch den Lymphstrom. Somit ergibt sich ungezwungen, daß bei Festsetzung des Agens im Bindegewebe ein Sarkom, bei Ansiedelung im Epithelgewebe ein Carcinom entsteht.

Der Ausspruch „embolische Festsetzung“ ist nur als ein Bild zu betrachten, welches an bekannte Vorgänge anknüpft. Materiell ist die Verschleppung auf verschiedenste Weise möglich. Es kann sich re varo um Embolie handeln bei Verschleppung kleinster Gewebstrümmen, welche das Agens noch in sich enthalten oder an welchem es durch Adsorption haftet. Phagocyten können das freigewordene Agens aufgenommen haben und es weiterbefördern. Ein körperliches Agens könnte frei von jeglicher Bindung an andere körperliche Stoffe oder an Wanderzellen im Blut- oder Lymphstrom schwimmen, bis es an beliebiger Stelle „landet“. Daß sich ein Ferment oder ein undefinierbares chemisches „*Ens malignitatis*“ (CARREL<sup>1</sup>, TEUTSCHLÄNDER<sup>2</sup>) mit dem Strom verbreitet und nach Art einer Embolie an einer einzigen, höchstens zwei Stellen des Körpers festsetzen könne, ist unwahrscheinlich, da Fermente und ähnliche chemische Stoffe im allgemeinen doch löslich sind. Sie könnten wohl eine Allgemeinerkrankung bedingen, niemals aber eine scharf lokalisierte. Wer die Arbeiten von CARREL und TEUTSCHLÄNDER gelesen hat, weiß, daß die Vorstellung, es könne ein fermentartiger Körper mit dem Blut- oder Lymphstrom fortgeschwemmt werden und sich nach Art einer Embolie an beliebiger Stelle des Körpers festsetzen, dortselbst eine Geschwulst erzeugen, diesen Forschern fernliegt. Denn es handelt sich bei beider Forscher Darlegungen immer nur um Geschwülste, welche am Orte der Impfung entstehen. Ich halte es aber doch für dringlich, die Bedenken gegen solche Vorstellung scharf zu betonen, da es bei dem Eindruck, welchen die Versuche CARRELS auf die Forscherwelt gemacht haben, nicht unmöglich ist, daß gegen meine Gedankenreihe der Einwand erhoben wird, daß das Agens dennoch ein fermentartiger Körper sei, der durch Makrophagen verbreitet werde<sup>3</sup>.

Mit der Hypothese von CARREL ist kaum vereinbar, daß in unseren Versuchsreihen ausgeprägte Immunitätserscheinungen auftreten<sup>4</sup>. Trotz der Überschwemmung des Tierkörpers mit Impfstoff (s. S. 106) erkranken durchschnittlich nur sechs vom Hundert der Versuchstiere. Nach den Begriffen der Pathologie ist diese Tatsache als Immunitätserscheinung zu werten, da das Agens ganz offenbar bei allen Tieren, welche gesund bleiben, im Tierkörper zugrunde geht, vernichtet wird.

Von Immunitätserscheinungen sind zweierlei gänzlich verschiedene zu unterscheiden. PAUL EHRLICH hat gezeigt, daß sich Mäuse durch verschiedene Verfahren gegen nachfolgende Transplantation von Mäusetumoren immunisieren lassen. Ferner geht, wie aus Zehntausenden von Transplantationen der Autoren aller Länder bekannt ist, bei der Mehrzahl der Mäuse, auf welche man einen

<sup>1</sup> CARREL: Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 92 et 93. Dasselbst ist die ganze Reihe der Berichte über die Versuche enthalten, welche seiner Auffassung zugrunde liegen. Die einzelnen Aufsätze weist das Register nach.

<sup>2</sup> TEUTSCHLÄNDER: Ist der Krebs eine Infektionskrankheit? Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 11, S. 470.

<sup>3</sup> Ausführliche Darstellung von CARRELS Theorie s. Abschnitt XI, S. 137.

<sup>4</sup> Was man bisher an sicheren Tatsachen über Abwehrfermente kennt, kann man meines Erachtens hier nicht heranziehen.

*Spontantumor* einer Maus zu transplantieren versucht, die Transplantation überhaupt nicht an, oder das überpflanzte Tumorstück wächst zunächst, bildet sich aber in der Folge vollständig zurück, verschwindet. Bei dieser Immunität gegen Überpflanzung handelt es sich mit aller Sicherheit um eine Immunität gegen Zellen eines anderen Tieres<sup>1</sup>. Diese ist auch gegen Zellen eines Tieres derselben Art sehr ausgeprägt, wie die Erfahrungen mit Transplantation von Haut innerhalb derselben Familie beweisen, nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Mäusen<sup>2</sup>. Beobachtungen von CLUNET BASHFORD und HAALAND zeigen, wie APOLANT berichtet<sup>3</sup>, daß gegen Überpflanzung hoch immunisierte Tiere spontan an Krebs erkranken können, ein sprechender Beweis dafür, daß es sich *bei der Transplantation nicht um Immunität im Sinne der Bakteriologie handelt. Die Versuche mit Wärmeautolysat*, in dem sich lebende Zellen nicht mehr finden, *zeigen, daß es sich hier um eine Form echter Immunität im Sinne der Bakteriologie handelt.*

Immunitätserscheinungen betreffend ist ferner darauf hinzuweisen, daß nach unseren, freilich nicht zahlreichen Versuchen *Kaninchen* gegen den Erreger der malignen Blastome des Menschen *immun* zu sein scheinen. Im ganzen haben wir 72 Kaninchen mit Autolen und mit Brei geimpft, mit Autolen intravenös wie intracutan, auch die scarifizierte Rückenhaut mit Impfstoff eingerieben, intramuskuläre Impfung nicht außer acht gelassen, schließlich Mäusetumoren der Reihe C verarbeitet und intramuskulär verimpft, Tierpassage —, von solcher versprach ich mir besonders sicher ein Ergebnis. Wir haben bisher noch keine Geschwulst erzielen können. Aber Kaninchen leben länger als Mäuse. Vielleicht kommen die Erfolge spät doch noch.

Kehren wir zu den Versuchsmäusen zurück. Man spricht seit langen Jahren von einer allgemeinen und einer örtlichen Disposition zur Entwicklung von bösartigen Geschwülsten. Die Disposition möchte ich als ein Fehlen der Immunität bestimmen. Es würden sich hiermit mancherlei Erfahrungen der Pathologie und Klinik erklären, vor allem auch die, daß Carcinome — übrigens im Gegensatz zu Sarkomen — vorwiegend eine Erkrankung höherer Altersklassen sind. Daß die Altersveränderungen im Körper Verschwinden von Immunität bedingen könnten, ist denkbar. Hiermit ist die Immunitätsfrage aber noch nicht erledigt. Die Tatsache, daß bei unseren Versuchstieren in der Mehrzahl der Fälle nur ein Blastom auftrat, weist darauf hin, daß besondere örtliche Bedingungen vorhanden sein müssen, welche die Ansiedelung des Erregers ermöglichen. Diese besonderen örtlichen Bedingungen möchte ich als *negative Immunität, als örtliches Fehlen der Immunität* bei allgemeiner Immunität des erkrankten Tieres definieren. Mit Bezug auf die menschliche Pathologie verweise ich beispielsweise auf die Seltenheit primärer Lebercarcinome, im Gegensatz zur Häufigkeit der *Metastasen* in ihr, welche *durch Transplantation* von Geschwulstzellen *bedingt* sind, ferner auf die Seltenheit von primären Blastomen in der Milz. In Übereinstimmung hiermit haben wir bisher nur 3 primäre Lebercarcinome zu verzeichnen und nur 1 Blastom der Milz (A 3). Unter 235 Impfungen in die Leber entstand nur ein Leberkrebs; die beiden anderen Leberkrebsstämme stammen von intraperitonealer und intramuskulärer Impfung.

Diese Erörterungen über Immunität und örtlich negative Immunität bleiben unverständlich, wenn wir nicht auf weitere Erfahrungen der menschlichen Pathologie eingehen. *Wir wollen annehmen, daß die Verhältnisse beim Menschen analog liegen, wie bei der Maus, daß also der größte Teil der Menschen von Natur gegen den Erreger der bösartigen Blastome immun ist.* Durch Herrn Professor ENDERLEN erhielt ich ein *Osteoidsarkom des Beckens*, welches *nach einer Quetschung* dieser Gegend entstanden war<sup>4</sup>. Die Tatsache, daß Sarkome nach Kontusionen entstehen können, ist bekannt und viel erörtert worden. Verimpfung dieses Osteoidsarkomes nach üblicher Methode erwies, daß es den durch

<sup>1</sup> Vgl. z. B. PAUL TH. MÜLLER: Infektion und Immunität. S. 154 ff. Jena: G. Fischer 1909.

<sup>2</sup> SCHÖNE, GEORG: Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation. Berlin: Julius Springer 1912.

<sup>3</sup> APOLANT: Über Krebsimmunität. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 11, S. 97 ff. 1912.

<sup>4</sup> Auszug der Krankengeschichte der Chirurgischen Klinik Heidelberg: Ein 22jähriger Landwirt wird im April 1926 durch ein Fohlen *gegen das Gesäß gestoßen* und an die Mauer des Stalleinganges gedrückt. Sofort Schmerzen, die bis zur Aufnahme in die Klinik am 12. 7. 1926 anhielten. *Aufnahmebefund*: derber Tumor von gut Faustgröße am oberen Rande der linken Beckenschaukel. Bei der Operation fand sich eine weißgraue, knollige, derbe Geschwulst, welche tief in die Gesäßmuskulatur eingedrungen war. Das Periost der Beckenschaukel war rauh. Trotz sorgfältigster, anscheinend radikaler Operation schon am 14. 9. 1926 ein riesiges inoperables Rezidiv bei elendem Allgemeinbefinden des Kranken.

seine Wirkungen bekannten Erreger enthielt. Es entstanden (Tabelle I) ein bilaterales und 2 einfache Carcinome der Mamma, sowie ein großes Sarkom des Nackens.

Wie sind nun diese Tatsachen zu deuten? Erinnern wir uns, daß sich bei einer Erkrankung an Osteomyelitis acuta nach Fall auf die Hüfte oder sonstige Kontusion in einer Reihe von Fällen die Eingangspforte des Erregers in Gestalt eines Furunkels, einer Acnepustel, einer Abschürfung nachweisen läßt, in vielen Fällen aber schlechterdings nicht. *Wir sind gezwungen, anzunehmen, daß zur Zeit des Falles oder unmittelbar nachher der Erreger auf unbekanntem Weg in den Kreislauf gelangt sei und sich nun an der geschädigten Stelle festgesetzt habe*, weil dort ein durch die Verletzung geschaffener Locus minoris resistentiae bestand. Analog ist anzunehmen, daß in dem Falle posttraumatischen Sarkomes der Erreger<sup>1</sup> durch unbekanntes Eingangspforte in den Kreislauf gelangte, daß er sich zur Zeit des Traumas oder in der allernächsten Zeit nach diesem im Kreislauf des Kranken befand und nun, *da allgemeine Immunität des Verletzten gegen das Agens bestand, sich nicht irgendwo, an beliebiger Stelle wie bei unseren Versuchsmäusen in positiven Fällen, sondern nur an der Verletzungsstelle ansiedelte, ansiedeln konnte.*

Auf Schädigungen des Körpers, welche Ansiedelung des Agens ermöglichen, kann ich der systematischen Darstellung halber erst in Abschnitt XI eingehen. An dieser Stelle sind nur noch einige Versuche zu erwähnen, welche geeignet sind, die Art des Problemes der bösartigen Geschwülste zu klären. Sie sind gemäß dem Programm der notwendigen Beschränkung auch nur Stichproben, aber wegen des positiven Ergebnisses von wesentlicher Bedeutung.

Zunächst ist an das Ergebnis der Fortimpfungen von Tumoren der Reihen A, B und Sa (Tabelle III) zu erinnern. Diese Erfahrungen beweisen, daß das Krebs erzeugende Agens in den Tumoren der genannten Reihen unverändert erhalten ist. Denn sie unterscheiden sich in nichts von denen der Verimpfung von Tumoren des Menschen.

Es mußte ferner festgestellt werden, ob sich *Tiergeschwülste* ebenso verhielten wie die des Menschen. Es sind demnach zunächst 296 Mäuse mit Autolysaten oder 10% Breiaufschwemmung spontaner und fortgezüchteter Mäusegeschwülste geimpft worden. 252 Versuche sind abgelaufen. Die Spontantumoren erlangten wir durch einen Händler. Die fortgezüchteten stammten von einem Stamme PAUL EHRLICH'S, den ich der Freundlichkeit von Herrn E. OPITZ verdanke. In dieser mit PE und PEZ bezeichneten Reihe haben wir, wie Tabelle IV ergibt, 3 Geschwülste erhalten, die in der Tabelle benannt sind. Das klinische Bild war das gleiche wie in den Reihen A, B, D und Sa, Auftreten in Einzahl an beliebigem, im voraus nicht bestimmbar Orte. Das gleiche Ergebnis lieferte *die Verimpfung eines Nierenkrebses vom Rinde*. Durch Verimpfung von drei malignen Blastomen des Rindes in 145 Mäuse erhielten wir bis jetzt ein Carcinoma mammae und ein Carcinoma pulmonis, beide von einem Nierenkrebs. 118 der Impftiere leben zur Zeit (2. 8. 27) noch. Weitere positive Ergebnisse sind also noch zu erwarten. Die **Abb. 108—110** geben Belege über die Struktur des Lungenkrebses, welcher vom Nierenkrebs des Rindes ausging. Der Brustkrebs unterschied sich nicht von den gewöhnlichen.

Nach dem Ausfall dieser Versuche ist trotz ihrer geringen Zahl doch wohl zu vermuten, daß das Agens, welches die zerstörenden Geschwülste erzeugt, auch in der Tierreihe dasselbe ist, abgesehen von Varietäten, die ich aus bestimmten Gründen vermute.

Nach anderer Richtung weist die *D-Reihe*. Im Laufe der Arbeit tauchte, wie erwähnt, die Frage auf, ob sich das Krebs erzeugende Agens bei Überimpfung auf ein anderes Substrat wirksam erhält oder zugrunde geht, ob es sich im Falle der Erhaltung vermehrt oder vermindert. Es wurden demnach von dem zehntägigen Wärmeautolysat der Geschwulst eines Menschen 5 Tropfen in 10 ccm eines zehntägigen Autolysates von Kalbsleber oder Muskelfleisch (Rind), hergestellt wie die Tumora-autolysate, verimpft und dies Gemisch weitere 10 Tage, in einem Falle sogar die Mischung von 5 Tropfen zwanzigtägigen Tumora-autolysates mit 10 ccm Kalbsleberautol weitere 17 Tage im Brüt-ofen belassen. Das Tumora-autolysat stand mithin 20—37 Tage im Brüt-ofen. Verimpft wurden von diesem Gemisch wie gewöhnlich 0,5 ccm oder schätzungsweise — genaue Bestimmung ist natürlich

<sup>1</sup> Erreger = Agens.

unmöglich — der achthundertste Teil der Abkömmlinge des Tumors. Diese Reihe ergab bisher 4 Erfolge auf 195 Impftiere, Geschwülste, welche sich klinisch und pathologisch-anatomisch nicht von denen der anderen Versuchsreihen unterschieden. Belege s. Tabelle I.

In der vorstehenden Darstellung sind die Tatsachenbestände, welche die Experimentaluntersuchung festgestellt hat, und deren Deutung zu trennen. Ich stelle zunächst die Tatsachenbestände nochmals fest:

1. Nach feststehender Methode bereitete Derivate von Carcinomen der Deck- und Drüsenepithelien des Menschen erzeugten bei der weißen Maus Carcinome und Sarkome der verschiedensten Formen.

2. Von den Sarkomen des Menschen gilt das gleiche.

3. Demnach ist im Bereiche der untersuchten Blastome des Menschen der Erreger („Agens“) des Carcinomes und Sarkomes derselbe.

4. Das unter 3. genannte Agens ist befähigt, bei der weißen Maus *im gleichen Organ oder Gewebe*, z. B. der Mamma, dem Uterus oder der Lunge bösartige Geschwülste verschiedener Struktur und Abstammung hervorzurufen.

5. Die Geschwülste treten in der Regel in Einzahl auf. Mehr als zwei primäre Geschwülste an einem Tier haben wir nie gesehen, einmal einen Befund, der als multiple Sarkomatose gedeutet werden kann (Sa 297).

6. Daß der gewöhnliche Erreger<sup>1</sup> der bösartigen Geschwülste der Maus und des Rindes der gleiche sei, wie der unter 1—4 gekennzeichnete, wird nicht behauptet. Es kann sich hier um eine Varietät handeln.

Hieraus ist zu schließen:

*Der Krebs des Menschen ist eine ätiologisch einheitliche Erkrankung, welche in zwei Varianten, Carcinom und Sarkom, auftritt je nach der Ansiedelung des Agens im Epithel oder den Bindsustanzen<sup>2</sup>. Das erzeugende Agens ist in den Tumorzellen enthalten. Die Erkrankung ist übertragbar auf die weiße Maus und von der erkrankten auf eine zweite. Sie zeigt in den wesentlichen Zügen<sup>3</sup> bei Mensch und Maus das gleiche typische klinische Bild und den gleichen typischen anatomischen Befund. Hierdurch charakterisiert sie sich als Infektionskrankheit. Denn wir kennen bisher keine übertragbare Erkrankung mit typischem klinischen Bilde und typischem anatomischen Befunde, welche sich nicht als Infektionskrankheit erwiesen hätte. Daß der Infektionserreger bisher nicht sichtbar gemacht oder gezüchtet werden konnte, ist kein Gegenbeweis gegen diesen Schluß, da wir sichere Infektionskrankheiten z. B. Masern, Maul- und Klauenseuche, Encephalitis epidemica, Poliomyelitis acuta, Lyssa u. s. f. kennen, bei welchen der Erreger ebenfalls bakteriologisch noch nicht nachgewiesen ist.*

Dieser Schluß wird Widerspruch erregen. Vom allgemeinen Standpunkt wissenschaftlicher Methode, insonderheit der induktiven Methode der Naturwissenschaften aus ist er nicht nur berechtigt, sondern notwendig. Denn wir sind gezwungen, und wir verdanken diesem Vorgehen alle Fortschritte der Erkenntnis auf naturwissenschaftlichem Gebiete, Erscheinungen, welche in

<sup>1</sup> Erreger = Agens.

<sup>2</sup> „Bindsustanzen“ nach der Einteilung von BORST in der allgemeinen Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig 1924. S. 48.

<sup>3</sup> Metastasenbildung möchte ich hier nicht unbedingt zu den wesentlichen Zügen rechnen. Sie ist bei der Maus selten, ist aber auch beim Menschen nicht immer vorhanden, beim Carcinoma cervicis uteri z. B. wesentlich seltener als bei anderen Carcinomen und beim Krebs der Gesichts- und Stirnhaut sogar ziemlich selten. Die Bedingungen zur Metastasenbildung liegen in der Art des Lymphgefäßnetzes wie der Blutgefäßverteilung und -anordnung. Mensch und Maus sind sicherlich hierin sehr verschieden.

den wesentlichen Zügen ein gemeinsames Bild aufweisen, unter einen höheren, umfassenden Begriff zu vereinigen, und wenn andere Erscheinungen beobachtet werden, welche die gleichen Züge des Bildes aufweisen, diese demselben höheren, umfassenden Begriffe unterzuordnen. *Zu scheiden ist hier die allgemeine wissenschaftliche Methode und die Theorie*, zu welcher sie auf einem speziellen wissenschaftlichen Gebiete führt. Die Methode ist unanfechtbar. Einer unserer Größten, HERMANN VON HELMHOLTZ, hat sie immer wieder dargestellt im Gegensatz zu den Versuchen spekulativer Hypothesenbildung<sup>1</sup>. Theorien aber sind im ersten Entwurfe niemals in allen Punkten richtig. Im Laufe der Jahre und Jahrzehnte erfahren sie mancherlei Abänderungen und Ergänzungen. *Ihr wesentlicher Wert ist, daß sie deduktiv Folgerungen ermöglichen, welche zu Versuchen experimenteller Bestätigung oder Widerlegung führen.* Mit scharfer Absicht habe ich den Bereich meiner Untersuchungen begrenzt. *Für Nachuntersuchungen wäre*, wie sich im folgenden zeigen wird, *solche Begrenzung* durchaus unerwünscht, wenn Klarheit über das Geschwulstproblem gewonnen werden soll. Welche Arten und Formen von Geschwülsten infektiöser Genese sind, welche nicht, muß unbedingt klargelegt werden. Daß viele nichtinfektiöser Genese sind, ist klar.

Der Leser möge über die Infektionshypothese denken, wie er wolle. Eines ist nicht zu verkennen, daß nämlich die Krebskrankheit des Menschen und der Impfkrebs der Maus eine erstaunliche Ähnlichkeit in der Art des Auftretens der Erkrankung, wie in der formalen Genese, oft sogar genauest in der histologischen Form aufweisen. Der Darstellung, wie ich das Problem auffasse, sind die nächsten Abschnitte gewidmet. Es wird auffallen, daß die Infektionshypothese sich aufs einfachste Jahrzehnte alten theoretischen Vorstellungen von mir einordnet. Die Einfachheit scheint die Richtigkeit der Grundvorstellungen, für welche sich auch sonst in der Literatur Hinweise ergeben, zu erweisen. Es ist hier gegangen, wie immer in der Forschung. Im Laufe der letzten 30 Jahre sind eine große Anzahl von Bausteinen zusammengetragen worden, welche einstweilen liegen blieben, schließlich aber doch eine Gesamtauffassung ermöglichen, die zu sicher definierbaren und zukunftsreichen Aufgaben für weitere Forschung führt. Wenn ich im folgenden vielfach skizzenhaft auf Möglichkeiten hindeute, welche sich aus den Zusammenhängen zu ergeben scheinen, so wolle man dies nicht als Neigung zu spekulativem Ausbau einer Theorie auffassen, welche doch nur in den ersten Grundlagen experimentell begründet ist. Spekulative Hypothesenbildung liegt mir völlig fern. Es handelt sich vielmehr um Einfügung der neuen Tatsachen in alte Erfahrungen und Hinweis auf weitere experimentelle Arbeit, welche die Zusammenhänge aufklären könnte.

<sup>1</sup> KÖNIGSBERGER, LEO: H. v. HELMHOLTZ, Volksausgabe, Friedr. Vieweg u. Sohn 1911.

## VIII. Die Infektionshypothese.

Der logische Schluß auf eine Infektionskrankheit allein genügt nicht zur Begründung. Es handelt sich vom allgemein pathologischen, wie vom klinischen Standpunkte aus um die Gründe, welche nach den sonstigen Erfahrungen für und wider die Hypothese sprechen.

Vor allem bezeugt die Tatsache, daß man durch Impfung Geschwülste verschiedensten Sitzes, verschiedenster Abstammung und Struktur erzeugen kann, daß ein exogener Faktor alles bewirken kann, was wir klinisch und pathologisch auf dem Gebiete der bösartigen Geschwülste alltäglich zu sehen gewohnt sind. Doch gehört auch diese Folgerung in das Gebiet der Logik.

Um die Erörterung zu vereinfachen, muß ich meine eigene Auffassung der Sachlage in den Vordergrund stellen. Zunächst ist, um das Problem völlig klarzustellen, zu sagen, daß ich STERNBERGS Auffassung<sup>1</sup>, „daß eine Theorie, die nur die Entstehung bösartiger Tumoren, speziell der Carcinome, zu erklären vermag, unzulänglich ist, da . . . . eine prinzipielle Trennung zwischen gutartigen und bösartigen Geschwülsten nicht besteht“ — und ähnlich oder ebenso denken BORST<sup>2</sup>, B. FISCHER<sup>3</sup> und LUBARSCH<sup>4</sup> — widersprechen muß. *Das Geschwulstproblem ist, soweit es die hier allein behandelten bösartigen Geschwülste betrifft, nicht ganz ausschließlich ein Problem des Wachstums, sondern das zentrale Problem dieser Tumoren ist und bleibt die zerstörende Wirkung am Orte der Entstehung und am Orte der Metastasen.* Durch diese Wirkung gewinnen sie den Charakter einer besonderen Gattung innerhalb des Rahmens der Blastome.

Zerstörung und Wachstum ergeben sich, wie mir scheinen will, ungezwungen durch die Infektionshypothese. Um dem Vorwurf zu entgehen, daß es sich um eine ad hoc konstruierte Hypothese handelt, setze ich hierher den wörtlichen Abdruck einer Diskussionsbemerkung in der Mittelrheinischen Gesellschaft für Chirurgie aus dem Jahre 1922<sup>5</sup>. Es handelt sich, wie leicht zu erkennen, um Vorstellungen, welche sich im Anschluß an meine Krebsarbeit von 1889 entwickelt haben und im Laufe der Jahrzehnte fortgebildet worden sind:

„Angesichts des außerordentlichen Eifers, mit welchem jetzt wieder die mit der Krebsbehandlung in Zusammenhang stehenden Fragen besprochen und bearbeitet werden, halte ich es für gut, daß diese Fragen auch in unserem Kreise einmal gestreift worden sind. Es gibt dies für mich die erwünschte Gelegenheit, auszusprechen, daß ich der in letzter Zeit immer mehr sich verbreitenden Hypothese von dem Kampf des Bindegewebes gegen die Krebszellen, von der Abwehrfunktion des Bindegewebes gegenüber den Krebszellen vollkommen ablehnend gegenüberstehe. Ich glaube dies aussprechen zu müssen, da diese Hypothese zur Zeit beginnt, von Einfluß auf die Therapie zu werden. Hierzu wollen Sie die letzten Arbeiten von THEILHABER und OPITZ sowie manchen anderen, welche mit im Chorus sich zur Geltung bringen wollen, vergleichen. Meine Auffassung ist die, daß die Carcinomzellen biologisch abgeänderte Epithelzellen sind, abgeändert aus Gründen, welche wir zur Zeit noch nicht klar fassen können, Epithelzellen, welche aber die charakteristischen Eigenschaften der Epithelien im allgemeinen und vielfach die Eigenschaften der Epithelien des Standortes, von welchem die Neubildung ausging, in weitem Maße behalten haben. Zu den ersteren Eigenschaften gehören die Kurzlebigkeit — denn alle Epithelien werden durch ihre Funktion verbraucht und neue rücken den verbrauchten nach —, die Sekretbildung, welche wir auch im Carcinom vielfach erhalten finden, und die Vermehrungsfähigkeit. Meine Auffassung stammt aus

<sup>1</sup> STERNBERG, CARL: Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten. 2. Aufl., S. 24, Abs. 1. Wien: Julius Springer 1926.

<sup>2</sup> BORST, MAX: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel 1924. S. 62: „Das Geschwulstproblem ist ja kein Problem der Entwicklung, sondern ganz ausschließlich ein Problem des Wachstums.“ (Kursiv von BORST.)

<sup>3</sup> FISCHER-WASELS, B.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 14, S. 1755.

<sup>4</sup> LUBARSCH: Klin. Wochenschr. 1922. Nr. 1, S. 1082, Spalte 1: das Krebsproblem sei überhaupt kein Spezifitätsproblem, sondern ein Qualitätsproblem.

<sup>5</sup> Zentralbl. f. Chirurg. 1922. S. 1513 (eigener Bericht).

den Jahren, in welchen ich über die Ausbreitung des Krebses auf den Lymphwegen arbeitete und an dem Beispiel des Brustkrebses die Verbreitung darstellte. Es fiel mir damals auf, daß die mikroskopisch kleinen Vorposten des Carcinoms in den Lymphwegen, teils kleinste, aus wenigen Zellen bestehende Emboli, teils größere Zellhaufen, welche am Orte der Festsetzung schon zu weiterem Wachstum gekommen waren, im Beginn in einem scharf definierten Lumen mit deutlicher Grenzmembran — Gefäßendothelien — lagen, daß bei weiterem Wachstum, will sagen bei größeren Zellhaufen, an irgendeiner Stelle der Wandung die Zellen durch diese hindurchgedrungen waren, also in das umgebende Bindegewebe eingewandert, und daß an dieser Stelle die Wandung verschwunden, sichtlich also aufgelöst war. Immer fand sich eine solche Einbruchsstelle von einem mehr oder minder dichten Kranze von Wanderzellen umgeben<sup>1</sup>. Ich habe damals, am Ende der achtziger Jahre und im ganzen fast 10 Jahre sehr viele Carcinome, vor allem der Mamma, krebsige und entzündete, mit aller Sorgfalt durchforscht, auch weiterhin im Leben diesen Bildern immer meine Aufmerksamkeit gewidmet. Man suchte damals an vielerlei Orten nach den sicheren Kriterien für den Krebs im Beginne im Gegensatz zur gutartigen Neubildung. Bei der Durchsuchung der krebsigen Mamma an der Peripherie, weit von dem groben Krebsknoten entfernt, zeigten die Acini des Drüsengewebes Wucherung, Epithelvermehrung, Kernvermehrung im umgebenden Gewebe; im Beginne der Veränderung die Membrana propria des Acinus noch scharf erhalten, an anderen Stellen an scharf umschriebener Stelle Durchbruch der Epithelien in das umgebende Gewebe unter Verschwinden der Membrana propria allein an dieser Stelle. Diesen Durchbruch habe ich immer als ein Zeichen einer sicheren Carcinombildung aufgefaßt. Zur gleichen Auffassung sind allerorten die Pathologen gekommen. Besonders schön sieht man diese Verhältnisse an ursprünglich gutartigen Adenomen der Mamma, welche im Laufe des Lebens krebsig entarten: auf weite Strecken scharfe Abgrenzung zwischen Epithel und Bindegewebe durch die M. propria, an anderen weiten Gebieten den Einbruch des Epithels ins Bindegewebe unter Einschmelzen der M. propria an umschriebener Stelle, an wieder anderen dichtes Carcinom, an welchem sich nichts über die Genese erkennen läßt.

Meine Auffassung ist nun die, daß die biologisch abgeänderten Epithelzellen, die Krebszellen, ein giftiges Sekret liefern, und zwar glaube ich, daß die Zerfallsprodukte der absterbenden kurzlebigen Krebszellen giftig sind, giftig sind für das umgebende Gewebe, in geringer Menge es entzündlich reizen, daher Leukocyteneinwanderung, in größerer Menge es zur Einschmelzung bringen, auflösen — Beispiel die Membrana propria, die Knochen, in welche die Krebse eindringen —, in großer Menge direkt abtöten, nekrotisieren. Denn auch Nekroseherde findet man, größere wie mikroskopische, in vielen Carcinomen. Prinzipiell ist die Wirkung des Krebsgiftes, wenn ich es so nennen darf, besser gesagt des Carcinomeiweißes, auf das umgebende Gewebe nicht anders aufzufassen, wie die Wirkung z. B. der Staphylokokkengifte. Auch diese reizen in geringer Konzentration, lösen auf in stärkerer, machen Nekrose in stärkster Konzentration, wozu ich ausdrücklich bemerken will, daß ich selbstverständlich weiß, daß große makroskopische Nekroseherde bei Entzündungen fast immer durch Zirkulationsstörungen bedingt sind.

Mehr als normale Vermehrungsfähigkeit der Carcinomzellen und die Giftwirkung ihrer Produkte auf die umgebenden Gewebe brauchen wir nicht, um die wesentlichsten Eigenschaften der Carcinome zu erklären. Der Einbruch in das umgebende Gewebe, die Verschleppung der Carcinomzellen auf dem Lymphwege, das Fortwachsen der Zellen am Haftungsorte allein infolge der natürlichen, allen Epithelzellen zukommenden Vermehrungsfähigkeit genügen.

In meiner Greifswalder Zeit, in welcher ich diese Fragen noch sehr lebhaft mikroskopisch bearbeitete, habe ich auch wiederholt chirurgischen Freunden, wie hier und da Pathologen über meine Auffassung gesprochen. Ich bekam es so auf den Kopf, das seien völlig ungestützte Hypothesen, daß ich es vorzog, darüber zu schweigen. Ich habe aber diese Angelegenheit durch das Leben auch literarisch verfolgt. Bei allen den wechselnden Theorien über die Carcinomgenese ist mir die meine immer noch als die wahrscheinlichste erschienen. Ich wiederhole es, an den Kampf des Bindegewebes wider das Carcinom glaube ich nicht. Die Einwanderung von Wanderzellen in die Umgebung von kleinsten Carcinomherden, die Reizung des Bindegewebes usw., wie sie THEILHABER beschreibt, gebe ich ohne weiteres zu. Aber nicht das Bindegewebe ist der Angreifer, sondern das Carcinom. Das mikroskopische Bild für beide Hypothesen ist freilich fast das gleiche. Aber welcher Auffassung man ist, ist von wesentlichster Bedeutung für die Therapie, besonders die Strahlentherapie. Das ist der Grund, weshalb ich meine Auffassung hier entwickelt habe.

Es sei mir der Zusatz zu meinen Diskussionsbemerkungen gestattet, daß hier, wo es sich um die Rolle der Wanderzellen und Bindegewebsreizung in der Umgebung von Carcinomen handelt, alle Krebse, welche auf dem Boden von Entzündungen erwachsen sind oder erwachsen sein können oder ulceriert sind, also die meisten Carcinome des Gesichts, die der Lippen, des Magen- und Darmkanals usf. für die Beurteilung der oben angeregten Fragen nicht brauchbar sind. Für diese wird immer die nicht ulcerierte Mamma das beste, weil sicher entzündungsfreie Objekt sein“.

Vom jetzigen Standpunkt aus ist dieser Darstellung aus dem Jahre 1922 hinzuzusetzen, daß *ein in der Zelle lebender Parasit*, mag man sich unter ihm ein Einzelwesen oder eine Kolonie von Erregern etwa in der Art von Staphylokokkenhaufen vorstellen, auf Kosten der Zelle lebt, sie schädigt, vor allem ihre Ernährung und ihren Stoffwechsel grundlegend ändert. Bei Teilung der Zelle geht das Virus auf beide Tochterzellen über, analog den Vorgängen, die PAUL BUCHNER<sup>2</sup> für die in zahlreichen Insekten symbiontisch lebenden Bakterien dargestellt hat. Im Falle der Symbiose von Bakterien mit Insekten gehen die Bakterien sogar auf das Ei über, entwickeln sich mit diesem weiter,

<sup>1</sup> Vgl. Abb. 12—15 S. 29.

<sup>2</sup> BUCHNER, PAUL: Tier und Pflanze in intracellulärer Symbiose. Berlin: Gebr. Bornträger 1921.

vermehren sich und erscheinen dann im erwachsenen Tiere an genau derselben Stelle, an welcher man sie beim Muttertier regelmäßig findet.

Der abnorme Stoffwechsel der vom Krebserreger befallenen Zelle führt zu „Exkreten“, welche auf die normalen Zellen der Umgebung schädigend wirken, teils reizend — daher Entstehen von Histocyten und Leukocyteneinwanderung — teils lytisch, eiweißlösend, daher die zerstörende Wirkung auf Weichteile, in großer Menge nekrotisierend, daher die Bindegewebsnekrosen, welche man so oft dort findet, wo der Krebs gegen normales Gewebe andringt, Exkreten, welche auch lösend auf den Knochen wirken. Die zerstörenden Wirkungen werden in gewisser Hinsicht dadurch verständlich, daß nach BIERICH<sup>1</sup> und OTTO WARBURG<sup>2</sup> Carcinome wie Sarkome Milchsäure bilden. Vor allem aber haben, was mir bis vor kurzem entgangen war, schon 1905 BLUMENTHAL und WOLFF, gleichzeitig mit ihnen NEUBERG festgestellt, „daß wässrige Auszüge von Krebsgeweben vermehrten Abbau von *normalem Gewebseiweiß* hervorrufen, was bekanntlich mit anderen Gewebsauszügen nicht gelingt<sup>3</sup>.“ Verfasser beziehen diese proteolytische Wirkung auf abnorme Fermente. Ausgedehnte Nachuntersuchungen dieser Fragen wären theoretisch von größter Bedeutung. Es scheint aber doch, da es sich um Arbeiten anerkannter Forscher handelt, daß die von mir postulierten giftigen „Sekrete“ oder „Exkrete“ nachgewiesen sind. Damit wäre die zerstörende Wirkung der bösartigen Tumoren ohne weiteres begreiflich.

*Die immanente Kurzlebigkeit* aller Geschwulstzellen, welche beim Carcinom ganz besonders deutlich hervortritt, ist durch die Schädigung der Zelle und ihrer Funktionen ohne weiteres verständlich. Umfangreiche Nekrosen, welche man so oft in Carcinomen wie Sarkomen findet, können, wie von klinischer und pathologischer Seite oft betont wurde, kaum durch mangelhafte Gefäßversorgung erklärt werden, da viele Tumoren, namentlich Sarkome, eine ausgezeichnete Gefäßversorgung haben und dennoch, je gefäßreicher und weicher sie sind, desto größer die Zerfallsherde. Umfangreiches Absterben von Geschwulstzellen im Verein mit „Giftigkeit“ der Zerfallsprodukte können diese Erscheinung wie auch die *Erweichung der Zerfallsherde* deuten.

*Bleibe zu erörtern die Wachstumsfrage.* Hier kann man nur Analogien heranziehen. Es liegt nahe, auf die Gallenbildung bei Pflanzen hinzuweisen, welche Folge der Eiablage eines Insektes ist. Frage ist: Regt das Ei als solches Wachstum an oder sind es Begleitumstände, welche „die Geschwulstbildung“ bedingen? Über diesen Punkt gibt MARCHAND<sup>4</sup> in seiner Lehre von der Entzündung Auskunft:

„Bei den Gallenbildungen handelt es sich in der Regel um das Einlegen eines Insekteneies in das Gewebe vermittels einer Stichwunde, durch welche bei gewissen Gallwespenarten auch ein Giftstoff aus einer Giftdrüse eingeführt wird, der auch allein schon genügt, um eine Gewebswucherung hervorzurufen, während in anderen Fällen die Anwesenheit des lebenden Eies zur Entwicklung der Galle erforderlich ist, zweifellos durch Absonderung gewisser giftig oder reizend wirkender Substanzen, die entweder vermehrtes Zellwachstum oder auch vermehrte Zellteilung, Hyperplasie und Heteroplasie hervorrufen. Des näheren sei hier auf die ausführliche Darstellung von KÜSTER und die Übersicht von PORSCH hingewiesen. Mit Rücksicht auf die tierische und menschliche Pathologie sei hier noch auf die Bildung vielkerniger Riesenzellen in verschiedenen Gallen aufmerksam gemacht, da sie sehr ähnliche Formen wie dort darstellen. Die Vermehrung der Kerne kommt zum Teil auf direktem, zum Teil auf indirektem Wege zustande, sogar mit peripherischer Anordnung der Kerne, die an die der tuberkulösen Riesenzellen erinnern“.

Analog diesen Vorgängen bei der Gallenbildung ist es plausibel, daß das Krebs erzeugende Virus aus seinem eigenen Stoffwechsel Stoffe an die Zelle abgibt, welche diese zur Teilung und Vermehrung

<sup>1</sup> Vgl. BIERICH: Klin. Wochenschr. 1927. Nr. 34, S. 1500; hier Literatur.

<sup>2</sup> WARBURG, O.: Klin. Wochenschr. 1923. Nr. 17; Naturwissenschaften 1927. H. 1.

<sup>3</sup> BLUMENTHAL: Bedeutung der fermentativen Vorgänge beim Krebs. CANCER: Internat. Monatsschr. Berlin. Bd. 6, S. 92. Ausführliche Angaben über fermentatives Verhalten von Carcinommaterial finden sich bei C. NEUBERG: Chemische Pathologie der Krebse und Dyskrasie. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 10, S. 60—65. 1911 sowie in einer kurzen Bemerkung, von F. BLUMENTHAL und C. NEUBERG im gleichen Bande S. 246.

<sup>4</sup> MARCHAND, F.: Lehre von der Entzündung in KREHL-MARCHAND: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. 4, Nr. 1, S. 504. Die erschöpfende Darstellung des Altmeisters der deutschen Pathologie ist eine Fundgrube für die Begriffe. Reiz, Reize und Reizwirkung.

anregen. Es ist aber auch im Anschluß an die Versuche von J. LOEB und BATAILLON wie anderen Forschern über parthogenetische Entwicklung des nichtbefruchteten Eies eine einfachere, rein mechanische Deutung möglich. Es gelingt nach BATAILLON und LOEB durch Anstechen von Froscheiern mit einer feinen Nadel, fortschreitende Teilung bis zur Entwicklung freischwimmender Larven zu erzielen. „J. LOEB gelang es sogar, eine große Zahl der nach BATAILLON punktierten Eier vom Leopardfrosch zur Metamorphose zu bringen und 13—14 Monate am Leben zu erhalten“<sup>1</sup>. Hiernach ist es denkbar, daß allein die Einwanderung oder die geschehene Einwanderung, die Anwesenheit des Parasiten in der Zelle, oder die Bewegungsanregungen, welche mit einer Vermehrung des Parasiten in der Zelle einhergehen, rein mechanisch die Zellteilung anregen. Daß die Tochterzellen des Virus selbst wieder enthalten müssen, ist besprochen.

B. FISCHER-WASELS<sup>2</sup> schreibt in einem Abschnitt über den Carcinombegriff (S. 1495, erster Absatz):

„Durch die in der bösartigen Geschwulst häufig auftretende fortschreitende Entdifferenzierung, den fortschreitenden Strukturverlust, werden dann die Bilder noch uncharakteristischer, und so bleibt denn häufig nur eine maligne Geschwulst übrig, die aus ganz uncharakteristischen geschlossenen Epithelverbänden und Nestern besteht.“ Über die Entdifferenzierung spricht er S. 1401 ff. ausführlich. Ferner weist er in dem Kapitel über den Begriff des Cystoblastoms oder Meristomes darauf hin, „daß sowohl durch primäre Strukturarmut, wie durch sekundären Strukturverlust, Entdifferenzierung und Schwund der Differenzierungsmöglichkeit, Geschwülste entstehen, deren Zellen keinerlei charakteristische Form oder Struktur und insbesondere keinerlei Nachbarstruktur mehr erkennen lassen“.

Diese vielfachen Geschwulstformen mit ausgesprochenem Strukturverlust werden oft als un-  
ausgereifte Geschwülste bezeichnet. In Abschnitt VI habe ich Bilder von solchen Geschwülsten zweifelhafter Struktur und Abstammung gegeben, bin fest überzeugt, daß viele Pathologen sie anders beurteilen werden, als meine Deutungsversuche dieser Strukturen lauten. Mir will scheinen, daß gerade die Infektionstheorie diese Entdifferenzierung befriedigend deuten läßt. Variation der Gestalt der Zellen, der Formbildung und Struktur der Geschwulst im einzelnen und im ganzen würde sich dadurch erklären, daß den infizierten Zellen infolge der inneren Störung, der Beeinträchtigung durch die Infektion (Störung von Ernährung und Stoffwechsel) die Möglichkeit zur Ausbildung fest differenzierter Form genommen ist. Je nach der Art und dem Grade der Schädigung nehmen die einzelnen Zellen, Zellgruppen und Zellabkömmlinge die verschiedenartigste Form an. Es fehlt die fest bestimmte prospektive Potenz zur Entwicklung fest bestimmter Formen, welche an den ungestörten Bestand der Feinstruktur, der Metastruktur der Zelle geknüpft ist. Nimmt man hinzu, daß keine Notwendigkeit dazu zwingt, anzunehmen, daß in dem primär infizierten kleinen Bezirke nun ausnahmslos *alle* Zellen infiziert sind, beachtet man die zerstörende Wirkung der „Exkrete“ der infizierten Zellen auf das normale Gewebe, so kommt man ohne weiteres zu der Vorstellung, daß chaotische Bilder entstehen können.

*Wider die Infektionstheorie* ist mit guten Gründen viel gesagt und geschrieben worden. Im wesentlichen sind es immer die gleichen Gründe, welche angeführt werden. Der Einfachheit halber beziehe ich mich zunächst auf die beiden leicht zugänglichen Werke von BORST und STERNBERG<sup>3</sup>. Beide Herren sind, wie auch B. FISCHER-WASELS, Gegner der parasitären Theorie.

BORST schreibt (S. 55): „Gegen eine parasitäre Entstehung der Geschwülste im Sinne der Existenz *spezifischer*<sup>4</sup> Erreger blastomatösen Wachstums sprechen viele Momente: die *Mannigfaltigkeit des Baues*, insbesondere der *heterotrope* und gemischte Charakter mancher Blastome, die *angeborenen* Geschwülste, das *Wachstum der primären Geschwülste und der Metastasen* „aus sich heraus“, also

<sup>1</sup> Nach MARCHAND: Die Lehre von den Entzündungen S. 499, woselbst sich ausführliche Literaturnachweise finden.

<sup>2</sup> FISCHER-WASELS, B.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 14.

<sup>3</sup> BORST, MAX: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel 1924. — STERNBERG, CARL: Der heutige Stand der Lehre von den Geschwülsten. 2. Aufl. Wien: Julius Springer 1926.

<sup>4</sup> Kursivdruck von BORST.

das Fehlen einer „homologen Infektion“ usw. Die Geschwulstkrankheit stellt sich auch klinisch in anderen Bildern dar als die bekannten parasitären Erkrankungen beim Menschen und bei Tieren; ein infektiöser Charakter im gewöhnlichen Sinne kommt keiner echten Geschwulst zu. Vieles, was so gedeutet wurde, beruht auf Übertragung von lebenden Geschwulstzellen und nicht von Parasiten. (Gemeint sind hier wohl Cancer à deux und Abklatschcarcinome — hierin stimme ich BORST völlig bei. HEIDENHAIN.) Die Statistiken über *endemischen Krebs, Verbreitung des Krebses entlang Wasserläufen usw.* beweisen nichts für eine *spezifische* parasitäre Noxe; denn es kann sich hier um Gegenwart nichtspezifisch wirkender Schädlichkeiten oder Reize handeln.“

Über *homologe Infektion* sagt BORST (S. 25):

„Mit besonderem Nachdruck hat RIBBERT den Satz verfochten, daß jede Geschwulst *nur aus sich heraus*, d. h. also mit eigenen Mitteln wachse. In der Tat haben es alle neueren Untersuchungen bestätigt, daß ein „infizierender“ Wachstumsmodus nicht vorkommt, daß also Normalzellen durch Berührung (oder Kopulation?) mit Geschwulstzellen keine gleichsinnige Umwandlung erfahren. Eine solche „*homologe Infektion*“ müßte ja zur Umwandlung von Bindegewebszellen, Endothelien, Muskelzellen oder Epithelien in mesenchymale Sarkomzellen führen. Das gibt es nicht.“

Wir wollen BORSTS Einwände der Reihe nach durchgehen. Ich bemerke hierzu und für alle Folge ausdrücklich, daß ich *feststehende Tatsachen* selbstverständlich anerkenne. Dazu habe ich mich selbst viel zu viel mit den Geschwülsten beschäftigt. Es handelt sich hier darum, ob die Deutung der Tatsachen unzweifelhaft richtig ist, oder ob auch andere Deutung im Sinne der parasitären Theorie möglich ist.

*Mannigfaltigkeit des Baues* ist durch die Ergebnisse unserer Untersuchung aufgezeigt, vor allem die Erzeugung von Sarkomen und Carcinomen durch dasselbe Agens, mannigfaltigster Bau jeder dieser beiden Geschwulstformen, dazu durch die Fortimpfungen Variieren des mesenchymalen zu epithelialeem Charakter der Neubildung und umgekehrt.

*Gemischter Charakter*: Hier ist anzunehmen, daß das Agens am Orte, an welchem es sich festsetzt, gleichzeitig Bindegewebe und Epithelgewebe infiziert. Da das Agens, wie unsere Versuche zeigen, mit dem Kreislauf verschleppt wird, ist gleichzeitige Infektion beider Gewebsarten durchaus möglich.

*Das Wachstum der primären Geschwülste und der Metastasen „aus sich heraus“*, d. h. also mit eigenen Mitteln, ist eine nicht bestreitbare Beobachtungstatsache, aber mit der Infektionstheorie durchaus zu vereinen, wenn man wie natürlich annimmt, daß nur der infizierte Zellkomplex wächst. Daß auch die Metastasen das Virus enthalten, ist durch die Versuchsreihe B nachgewiesen. Hypothese ist nur noch, daß es sich um ein parasitär in der Zelle lebendes Virus handelt, welches bei der Zellteilung auf die Tochterzelle übergeht.

Zum *Begriffe der homologen Infektion*, welche BORST als einen *infizierenden Wachstumsmodus erklärt*, ist darauf hinzuweisen, daß PAUL EHRLICH und andere sahen<sup>1</sup>, daß bei Fortzüchtung von Carcinomen durch Transplantation schon in der ersten Generation, aber auch sehr spät Carcinomsarkome entstehen können, welche schließlich in reine Sarkome übergehen. Diese Beobachtungen sind als infizierender Wachstumsmodus verständlich, während die Deutung, daß zerfallende Krebszellen einen Reiz auf das Bindegewebe derart ausüben, daß dieses nun ein Sarkom hervorbringe, durch nichts gestützt ist. Sarkom- wie Carcinomzellen sind immanent kurzlebig, wie jedem bekannt ist, der sich mit der Pathologie der bösartigen Geschwülste beschäftigt hat. *Die Kurzlebigkeit ist Folge davon, daß der Parasit nicht nur in, sondern auch von der Zelle lebt*, ist eine Folge von Stoffwechselstörungen, welche in der Zelle entstehen. Daß die Neubildung, welche offenbar von relativ wenigen infizierten Zellen ausgeht, wofür viele Beispiele namentlich auch von RIBBERT geliefert sind, sich vergrößert, ist die Folge davon, daß die Zellteilungs- oder Vermehrungsquote größer ist als die Absterbequote. Wäre die Absterbequote gering oder gar Null, so würde die Geschwulst „unbeschränkt“ wachsen. Unbeschränktes Wachstum der bösartigen Geschwülste ist zwar vielfach behauptet, findet aber nicht statt, wie alle klinischen Erfahrungen zeigen. Wahr ist nur, daß die Teilungsquote der Zellen,

<sup>1</sup> Vgl. S. 6.

also das Wachstum, die Absterbequote soweit überwiegt, daß der erkrankte Körper schließlich zugrunde geht. In der Regel stirbt nun, wie es scheint, der Parasit mit der ihn beherbergenden Zelle, vielleicht deswegen, weil er sich nur von der lebenden Zelle nähren kann. Dies würde erklären, warum im ganzen selten homologe Infektion stattfindet. Bleibt unter ganz besonders günstigen Ernährungsverhältnissen der Symbiont einmal leben und zwar unter Verhältnissen, welche ihm eine „Wandlung“ ermöglichen, so kann Infektion des Bindegewebes stattfinden.

Zum vollständigen Verständnis des vorstehenden Teiles der allgemeinen Theorie sei bemerkt, daß, wie alle klinische Erfahrung zeigt, *manifeste Tumoren*, d. i. *Geschwulstträger*, *nicht infizierend* wirken. Diese klinische Tatsache ist im Londoner Krebsinstitut nachgeprüft. Dort wurden durch 6 Jahre Tumormäuse mit normalen zusammen in einem Käfig gehalten. Nie wurde Übertragung der Erkrankung auf die gesunden Tiere gesehen. Es ist ganz offenbar das Krebs erzeugende Agens, zum mindesten im nach außen geschlossenen Tumor, in der einzelnen kranken Zelle gebunden, verankert, kann deshalb nicht auf die Außenwelt wirken. Auch die Malaria ist eine Infektionskrankheit und Berührung mit dem Kranken überträgt die Infektion nicht, weil der Parasit im Körper des Kranken gebunden ist. *Ob vom zerfallenden Tumor nicht doch gelegentlich noch lebende Infektionserreger in die Außenwelt gelangen, läßt sich zur Zeit nicht sicher entscheiden.*

Geht man dieser Frage experimentell nach, so ist wahrscheinlich zur Entscheidung zu kommen<sup>1</sup>. Die Versuche von FERD. BLUMENTHAL bestärken den Verdacht, daß ausnahmsweise in nekrotischen Teilen eines malignen Blastomes das Agens, der Erreger, noch wirksam (lebend) erhalten sein könne, ausnahmsweise, denn die klinischen Erfahrungen sprechen *bisher* durchaus dagegen, daß zerfallende Krebse infektiös seien. BLUMENTHAL erzielte mit Zerfallsprodukten und „Ödem“ von Carcinomen Geschwülste, deren Bösartigkeit von Sachkennern, welche die Präparate gesehen haben, anerkannt wird. Daß der „Bacillus tumefaciens“ nicht das Krebs erzeugende Agens ist, ist dadurch nachgewiesen, daß unsere sterilen Autolysate von Carcinoma mammae und Sarkomen das Agens enthalten. Somit stammt mit aller Wahrscheinlichkeit das Agens in den Versuchen BLUMENTHALS aus zerfallenden Geschwulstzellen. Daß er mit sterilen Geschwülsten keine Blastome erzeugen konnte, liegt wohl an der Impfmethode<sup>2</sup>.

„Die Geschwulstkrankheit stellt sich auch klinisch in anderen Bildern dar, als die bekannten parasitären Erkrankungen beim Menschen und den Tieren“. Diesen Einwand BORSTS macht auch STERNBERG wie eine große Zahl von Autoren. Er ist aus der Ferne betrachtet, aus welcher Einheiten verschwinden und nur die großen Züge in das Auge fallen, nicht ganz stichhaltig. Wenn STERNBERG sagt: „Bei den *Infektionskrankheiten* wird, wie schon einleitend hervorgehoben, *der Erreger verschleppt* und bildet an jeder neuen Lokalisation aus den dort vorhandenen Körperteilen einen neuen Krankheitsherd, *bei den Geschwülsten* werden die Geschwulstzellen verschleppt, die stets aus sich heraus die neue Geschwulst, die Metastase, bilden, während sich die Zellen des befallenen Organes vollkommen passiv verhalten“, so ist dies unwiderlegliche Tatsache. Die Frage nach der Metastasenbildung habe ich nach gewisser Richtung selbst mit in Fluß gebracht, in meiner Arbeit von 1889 nachgewiesen, daß in weiter Umgebung der makroskopisch feststellbaren Geschwulst losgelöste Tumorzellen auf dem Lymphwege verbreitet werden, stellenweise liegen bleiben, zu neuen Herden heranwachsen, daß aus diesen Vorposten der Neubildung die Rezidive der Erkrankung nach der Operation hervorgehen, ferner nachgewiesen, was damals noch nicht bekannt war, daß die krebsige Erkrankung der Lymphdrüsen auf dem Wege der zuführenden Lymphgefäße entsteht. Es ist selbstverständlich, daß die Infektionstheorie der bösartigen Geschwülste solche Grundtatsachen nicht bezweifeln kann. *Das Problem dreht sich um die Entstehung der primären Geschwulst*, ob diese durch embryonale Fehlbildung, durch Einwirkung nichtspezifischer Reize, aus endogenen, nicht faßbaren Ursachen oder durch einen auffindbaren, feststellbaren äußeren Faktor, durch Infektion, entsteht.

<sup>1</sup> Vermutlich eignen sich zu solchen Versuchen die oft so großen und dennoch sterilen Nekrosen in Sarkomen am besten. Zerfallende Carcinome sind meist infiziert.

<sup>2</sup> Betr. „Ödem“ vgl. VIII 121 ff., über Freiwerden des Agens, Abschnitt X S. 129.

Für die Infektionstheorie im Gegensatz zu dem bisherigen Widerspruch gegen sie spricht lebhaft, daß wir bei Mäusen und Kaninchen einwandfrei Immunität gegen das Krebs erzeugende Agens festgestellt haben. In diesem Zusammenhange muß nochmals deutlich betont werden, daß, wie bei den bakteriellen Infektionskrankheiten, so auch bei dem Krebs erzeugenden Agens nur eine Immunität gegen den frei im Körper umlaufenden Erreger besteht<sup>1</sup>. Immunitätserscheinungen gegen das Blastom wie den in ihm festliegenden Parasiten bestehen nicht. Die spekulative Hypothese, daß der Körper einen Kampf gegen das Neoplasma führe, daß Bindegewebswucherung namentlich beim Carcinom eintrete, welche die Krebszellenzüge teile und allmählich vernichte, ist durch keinerlei Erfahrung gestützt, darin gebe ich OTTO STRAUSS<sup>2</sup> vollkommen recht. Der Wunsch, daß die Möglichkeit bestünde, gegen das Carcinom mit Mitteln aufzukommen, welche „den Körper im Kampfe gegen den Tumor unterstützen“ (THEILHABER, OPITZ) ist Vater dieses Gedankens. *Die Geschwulstzellen sind körpereigene Zellen; Immunität gegen solche ist niemals nachgewiesen, ist undenkbar.* Es wird zur Stützung solcher Hypothesen regelmäßig auf die Befunde von M. B. SCHMIDT<sup>3</sup> hingewiesen, welche zeigen, daß in die Lungengefäße eingeschwemmte Krebszellen im Inneren von Thromben, welche sich um sie bilden, zugrunde gehen. Derartige Befunde sind sicherlich Ausnahmen, die zur Begründung der THEILHABERschen Hypothese nicht verwertbar sind. Wissen wir doch genau, daß Metastasenbildung auf dem Wege des Kreislaufes etwas ganz Gewöhnliches ist und solche das Schicksal des Kranken besiegelt. Die Beobachtungen von M. B. SCHMIDT erklären sich wohl durch immanente Kurzlebigkeit der Carcinomzellen einerseits, andererseits durch die Abgeschlossenheit in einem festen Thrombus und Sterben der Zellen durch veränderte Ernährungsbedingungen.

Die Immunitätserscheinungen leiten zu der Ausbreitung der Erreger von bekannten Infektionskrankheiten und der Ausbreitung des Krebs erzeugenden Agens im Körper über. Gibt man zu, was nach den Ergebnissen unserer Impfversuche doch zweifelsohne ist, daß bei Einimpfung des Agens dieses mit dem Kreislauf im Körper verschleppt wird, nebenbei auch Verschleppung auf dem Lymphwege vorkommt, so ist die Analogie nicht zu bestreiten, wenn man daran denkt, daß bei den bakteriellen Infektionskrankheiten, insbesondere den durch Eiterkokken hervorgerufenen, der Sitz des Primäraffektes doch sehr häufig entfernt von der Eintrittsstelle des Erregers in den Körper liegt. Die Osteomyelitis acuta, der monartikuläre Gelenkrheumatismus, paranephritische Abscesse, Lymphdrüsenerkrankungen nach weit entfernten Läsionen der Haut u. a. m. zeugen hierfür. Bei den Lymphdrüsenerkrankungen ist auf unsere Maus A 1, Impfung im Oberschenkel, primäre Erkrankung der inguinalen Lymphdrüse, Verschleppung des Agens nach der gleichseitigen Schulter, hinzuweisen.

Analogien bestehen ferner darin, daß bakterielle Erreger, wie das Krebs erzeugende Agens nicht nur Zellwachstum, Zellvermehrung hervorrufen, sondern mehr. *Die Zellen des Tier- und Menschenkörpers stehen in einem dynamisch und materiell festen Verbands, der Form nach und funktionell.* Im gesunden Körper kommt es nicht vor, daß lebende Zellen sich aus diesem Verbands lösen, es sei denn, daß funktionelle Erfordernisse solche Lösung bedingen (Bildung von Ei und Sperma, Blutkörperchen usw.)<sup>4</sup>. Nur tote Zellen lösen sich im normalen Leben vom Systemverbands. Bakterielle Erreger haben die Eigenheit, Lösung von Zellen aus dem festen Verbands des Systems zu bewirken, wie zum Beispiel die Bildung von Wanderzellen im Bindegewebe und den Gefäßwandungen bei Entzündung beweist. Hierdurch wird Licht auf die meines Erachtens bisher theoretisch zu wenig, sondern nur als Tatsache betrachtete *Metastasenbildung* bei bösartigen Geschwülsten geworfen. Zu wenig beachtet,

<sup>1</sup> Vgl. VII S. 108/109 und VIII S. 114, Abs. 4.

<sup>2</sup> STRAUSS, OTTO: Spontane Behandlung des Carcinoms in ihren Beziehungen zur Strahlentherapie. Strahlentherapie, Bd. 24, Heft 4, S. 672. Der Aufsatz ist kritisch grundlegend, für mich S. 694 und 698 noch nicht kritisch genug, da hier Verfasser, der gegen spekulative Hypothesen kämpft, sich von solchen doch nicht ganz freimachen kann. Im übrigen stimme ich mit ihm völlig überein. Er weist an der Hand einer großen Umfrage bei vielen erfahrenen Klinikern nach, daß Spontanheilungen bei bösartigen Tumoren kaum je vorkommen, jedenfalls so außerordentlich selten, daß sie gegenüber der großen Menge von derartigen Erkrankungen, welche jährlich auftreten, in Deutschland jährlich mehr als 50 000 Todesfälle an solchen, theoretisch wie praktisch völlig bedeutungslos sind.

<sup>3</sup> SCHMIDT, M. B.: Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehung generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Jena: G. Fischer 1903.

<sup>4</sup> Ablösung von Chorionzotten und Chorionepithel ist eine einzeln stehende Ausnahme doch wohl pathologischer Art.

denn es ist doch eigentlich ein Wunder, ist unverständlich, wie es zustande kommt, daß sich in festen, nichtulcerierten Neoplasmen Zellen und Zellkomplexe aus dem festen Verbände lösen und davon schwimmen, während sonst im Körper Epithel- und Bindegewebszellen in festem, unlösbarem Verbände stehen, funktionelle Erfordernisse, wie gesagt, ausgenommen. Wenn die bakteriellen Erreger die Lösung von Zellen aus dem Verbände auf die eine Weise bewirken, so mögen die intracellulär lebenden Symbionten diese Lösung auf andere Weise herbeiführen. Auf Hypothesen möchte ich mich hier nicht einlassen. Die Analogie aber erscheint mir gegeben.

Eine unverkennbare Stütze für die Infektionstheorie bildet die Erfahrung, daß, wenn auch selten, an mehreren Stellen des Körpers voneinander sicher unabhängige Tumoren gleichen Alters auftreten, zwei Carcinome an weit voneinander entfernten Stellen, sogar Carcinom an der einen und Sarkom an der anderen Stelle.

D. v. HANSEMANN<sup>1</sup> erwähnt z. B. in ausführlicher Besprechung solcher Erfahrungen 188 solcher Fälle, welche NEHRKORN zusammenstellte. Schon in Abschnitt II ist darauf hingewiesen, daß unter diesen Fällen sich ein Mammacarcinom vergesellschaftet findet mit Sarkom der Vagina, ein Carcinoma mammae mit Sarkom der anderen Mamma, ein Melanosarkom am Anus mit Adenocarcinoma uteri. v. HANSEMANN nennt diese Fälle Kuriositäten. Er selbst bringt 22 Fälle von Sitz eines Carcinomes an zwei verschiedenen Stellen des Körpers, dazu einige aus eigener Erfahrung, Cylinderzellenkrebs des Magens mit Cancroid des rechten Fußes, Magenkrebs mit doppelseitigem villösem Carcinom des Ovariums, Cylinderzellenkrebs des Magens mit branchiogenem Carcinom am Halse, Scirrhus des Magens mit Cancroid des Uterus.

Prof. STOCK-Tübingen<sup>2</sup> erwähnt bei Besprechung der Bestrahlung von Lidrandkrebsen zwei Kranke mit Lidkrebs, welche später an Magenkrebs gestorben sind.

RIEDER<sup>3</sup> berichtet über zwei Kranke, denen ein Koloncarcinom operiert worden war. Beide blieben rezidivfrei und gingen, der eine nach 11, der andere nach 20 Jahren, an einem primären Krebs des Magens zugrunde. An den alten Resektionsstellen fanden sich schöne glatte Narben. Noch wichtiger ist der Verlauf bei einer 39jährigen Kranken, bei welcher 1902 wegen Sarkom des Oberschenkels im Hüftgelenk exartikuliert wurde. 1922 erneute Aufnahme ins Krankenhaus: Eierstockstumor, welcher sich pathologisch-anatomisch als Carcinom erwies.

Diese Beobachtungen mögen genügen. Denn es handelt sich nicht darum, die gesamte Literatur über derartige Möglichkeiten zusammenzustellen, sondern darum, deren grundsätzliche Bedeutung nachzuweisen. Es kommen, wie NEHRKORN, v. HANSEMANN, STOCK und RIEDER zeigen, in Betracht gleichzeitiges Auftreten von zwei Carcinomen wie auch von Carcinom und Sarkom, Auftreten von Carcinomen an weit entfernten Stellen in weiten zeitlichen Abständen und schließlich ein Fall, in welchem 20 Jahre nach Exartikulation des Oberschenkels wegen Sarkom ein Carcinoma ovarii gefunden wurde.

Auf Grund von Beobachtung A 5 — Carcinoma mammae und Sarcoma uteri, A 279 — Sarcomatosis endothoracica und Carcinoma hepatis, A 242 — Carcinoma pulmonis und Sarcoma brachii, Sa 273 und Sa 281 — bei beiden Carcinoma mammae und Carcinoma glandulae salivaris vergesellschaftet wird man nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß das gleichzeitige Auftreten von zwei Krebsen beim Menschen die Folge davon ist, daß es sich um Infektion auf dem Wege des Kreislaufes gehandelt hat und daß das infektiöse Agens sich ausnahmsweise einmal an zwei Stellen des Körpers angesiedelt hat. Die Fälle, in welchen nach langen Jahren eine zweite von der ersten sicher unabhängige Geschwulst auftritt, sei es nun ein Carcinom oder ein Sarkom, können leicht durch eine freilich seltene zweite Infektion gedeutet werden.

Die vorstehenden Gedankengänge werden durch die *Krankengeschichte eines Pariser Studenten gestützt*, welche zeigt, daß Überimpfung des Krebs erzeugenden Agens auch beim Menschen möglich ist, sowie daß auch hier wie bei der Maus, falls Impfung stattfindet, die Geschwulstform von Carci-

<sup>1</sup> v. HANSEMANN: Verschiedenartige Geschwülste bei derselben Person. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 1, S. 183.

<sup>2</sup> STOCK: Klin. Blätter d. Augenheilk. Bd. 76, S. 551. 1926.

<sup>3</sup> RIEDER: Zur Frage der multiplen bösartigen Geschwülste. Zentralbl. f. Chirurg. 1925. S. 988.

nom zu Sarkom variieren kann. Das Original der Mitteilung war mir nicht zugänglich. Ich gebe darum wörtlich das ausführliche Referat von GEORG SCHMIDT<sup>1</sup> über diesen Fall:

„Einer Frau wird im Februar 1923 durch Ablatio mammae eine ausgedehnte Brustdrüsengeschwulst entfernt, die sich mikroskopisch (3 Bilder) als ganz atypisches Epitheliom erweist. Nach 2 Wochen hat sich unter der Operationsnarbe ein Lympherguß gebildet, den ein 21jähriger Student der Heilkunde punktiert. Die Kranke stirbt einige Monate später an allgemeiner Ausbreitung ihres Krebses.

Bei dieser Punktion läßt der Student infolge einer plötzlichen Bewegung der Frau die Spritze fallen und sticht sich ihre Hohlneedle schräg nach unten und außen in die linke Hohlhand, seinem Gefühle nach bis an den Knochen, so daß etwas von dem Exsudat, das zum Teil bereits in die Spritze eingesogen war, in die tiefen Weichteile gelangt. Nach  $\frac{3}{4}$  Stunden brennt sich der Verletzte selbst den Stichkanal mit einem Galvanokauter aus. Einige Tage nachher geringe Beugebehinderung an den Fingern, zumal dem zweiten. Dann wurde zwei Jahre lang der Vorgang nicht mehr beachtet. Im Februar 1925 grundlos allgemeine Schmerzen in der Hand, besonders nachts, und harte bucklige Anschwellung in der Hohlhand, mit einem Fortsatze in der Stichrichtung. Die Schmerzen hören wieder auf; die Behinderung ist sehr gering. Im März 1925 in der linken Achselhöhle eine walnußgroße Drüsengeschwulst, die mit Rücksicht auf Halsdrüsenanschwellung in der Kindheit auf Tuberkulose verdächtig ist, zu histologischer Sicherung am 24. 4. 1925 entfernt wird, aber nichts von Tuberkulose aufweist und — zu Unrecht — als einfach chronisch entzündlich hingestellt wird. Im Juni 1925 zieht sich die Handschwellung mehr nach dem Kleinfingerrande der Hand hin und durch Schrumpfung der Hohlhandfascie wird die Fingerbeugung merkbar beeinträchtigt. Im Juli 1925 bereitet sich auf der Höhe der Geschwulst unter Rötung und Schmerzhaftigkeit ein Durchbruch vor. LECÈNE nimmt am 14. 7. 1925 unter Ätherbetäubung die „mykotische“ Neubildung durch örtlichen Eingriff fort, gewinnt aber im September 1925, als die Beugung noch gehemmt und im mittleren Teil der Narbe eine erbsengroße, fluktuierende, schmerzlose Anschwellung verblieben ist, an den mikroskopischen Präparaten der damals entfernten Achseldrüsen die Überzeugung, daß es sich um bösartige Geschwulstbildung handelt (Spindelzellensarkom — zwei Bilder der Achseldrüse, eines der Hohlhandgeschwulst). Zudem wächst der Hohlhandherd und bricht auf. Vier Knötchen, die mit der Haut verwachsen, erscheinen längs der oberflächlichen Lymphstraßen der Innenflächen des Unter- und Oberarmes, werden unter örtlicher Betäubung herausgeschnitten und bestehen histologisch ebenfalls aus bösartiger Neubildung. Am 23. 9. 1925 löst LECÈNE nach Unterbindung der Achselgefäße unterhalb des Schlüsselbeines den Arm im Schultergelenk aus unter Mitnahme aller Achselhöhlendrüsen (mikroskopisches Bild der Hohlhandgeschwulst von 23. 9. 1925 Spindelzellensarkom). Vom 21. 9. 1925 ab Radiumauflegung auf die Oberschlüsselbeinengegend und die vordere Achselgegend. Seit Januar 1926 Berufstätigkeit und ausgezeichnetes Allgemeinbefinden.

Im Pariser Institut Pasteur gelang keine der in mannigfacher Art mit der Hohlhandgeschwulst des ausgelösten Armes, mit einem Serohämatom der Achselhöhle, mit dem Armunterhautknötchen versuchten Geschwulstübertragungen meist in die Brustdrüsengegend 1 Affen, 1 Hündin, 1 Huhnes, 2 Ratten, von 15 Mäusen. Aus der Geschwulst wuchs auch bakteriologisch nichts<sup>2</sup>.

Es genügt dieser merkwürdige Fall, meiner Kenntnis nach ein Unikum, fast allein zur Begründung der infektiösen Genese und der ätiologischen Einheit von Carcinom und Sarkom.

Die überaus wichtige Pariser Erfahrung können wir durch einen Tierversuch bestätigen, welcher zufällig zu derselben Zeit angestellt wurde, zu welcher das Schicksal des jungen Pariser Kollegen sich noch nicht entschieden hatte.

Am 5. 8. 1923 wurde einem Manne wegen kartoffelgroßen Pyloruscarcinomes der halbe Magen reseziert (Nr. 374, 1923). Im Juni 1925 kehrte er elend mit einem großen Ascites in das Krankenhaus zurück. Dieser wurde (Nr. 756, 1925) am 9. 6. 1925 durch Punktion entleert. Metastasen waren nach der Punktion nicht nachzuweisen, doch nach der Vorgeschichte ja mit aller Sicherheit anzunehmen.

Mit dem Ascites wurden 3 Mäuse intramuskulär in den Oberschenkel geimpft am 9., 16., 23., 30. 6. und 7. 7. 1925. Zu jeder Impfung wurden 0,5 ccm verwendet<sup>3</sup>. Der Ascites war in der Zwischenzeit zwischen den Impfungen mit Tuluol überschichtet im Eisschrank aufbewahrt.

Bei zwei Tieren war der Versuch ergebnislos. Bei A 299, Maus 119, welche am 29. 7. 1927, also nach fast 25 Monaten zugrunde ging, war das Ergebnis positiv, wie die Abbildungen zeigen.

Bei der Sektion des Tieres fand sich als einziger abnormer Befund eine durchscheinende Geschwulst, welche die ganze vordere Halsseite einnahm. Die Haut über ihr war fast haarlos. Wie immer bei Erkrankungen am Halse wurde Thorax mit Hals und Kopf im Zusammenhange und noch bedeckt mit Haut zur Fixierung und Härtung eingelegt.

<sup>1</sup> LECÈNE, P. et A. LACASSAGNE: Une observation d'inoculation accidentelle d'une tumeur maligne chez l'homme. Ann. d'anat. pathol. et d'anat. norm. méd. chir. Tome 3, H. 2, p. 97. 1926. Ref. Zentralbl. f. Chirurg. 1926. Nr. 33, S. 2113.

<sup>2</sup> Das Mißlingen dieser Übertragungsversuche ist, abgesehen davon, daß deren Technik unbekannt ist, schon darum bedeutungslos, weil nach unseren Erfahrungen viel zu wenig Versuchstiere verwendet wurden.

<sup>3</sup> Nur diese drei Mäuse sind fünfmal nacheinander geimpft worden. Alle anderen Versuchstiere sind nur einmal geimpft.

**Abb. 131** zeigt einen Querschnitt des Halses in Höhe der sehr weiten äußeren Gehörgänge. Das Blastom liegt vor und zu beiden Seiten der Muskulatur des Halses und vor dem Kehlkopf, reicht beiderseits bis dicht an die vordere Wand der Gehörgänge, rundum bis an die Haut. Es ist, wie schon die Lage zeigt, aus den Speicheldrüsen erwachsen, weist links im Bilde und in der Mittellinie je eine große Cyste auf, welche von schmalen Zügen der Neubildung durchzogen sind, während sich rechts ein größerer Knoten findet. Auch dieser weist unter der Haut eine Erweichungshöhle auf. Aus dieser Schnittebene stammen die **Abb. 132** und **133**.

**Abb. 132** vom Rande einer Cyste läßt erkennen, daß die Geschwulst von den Speicheldrüsen ausgegangen ist. Es handelt sich um ein sehr kleinzelliges Rundzellensarkom. Links unten ist ein breiter Abschnitt eines Speicheldrüsenläppchens zu sehen. Seine Struktur ist noch normal. Das schmalere Läppchen links oben zeigt starke Kernvermehrung. Fast die ganze rechte Hälfte des Bildes wird von dem Sarkom eingenommen; in ihm sind noch vereinzelt Reste der Speicheldrüsenacini zu erkennen.

**Abb. 133** stammt vom Innenrande einer Cyste. Oben im Bilde liegt quer Fettgewebe mit großen Vakuolen, in welchen Fett enthalten war, das durch die Behandlung des Präparates mit Alkohol herausgelöst ist. Links oben ein Speicheldrüsenläppchen. Das Sarkom marschiert im Bindegewebe voran; in der Erweichungshöhle Bindegewebsreste und abgeschilferte Sarkomzellen. Sehr charakteristisch ist, daß die scharfe Begrenzung der Erweichungshöhle durch eine Bindegewebsfaser in der Mitte des Bildes nach links unten hin durch Auflösung der Faser verschwindet. Die Sarkomzellen liegen links unten frei in dem Erweichungsraume, und ich kann hinzufügen, daß auf langen Strecken des Randes der Cyste fast nichts oder nichts mehr von Sarkomzellen vorhanden ist, Trümmer ausgenommen. Auch die Blastomzellen sind dem Untergange verfallen. Das Gesamtbild ist also das, daß das Blastom nach außen hin immer mehr Gewebe ergreift, während in den älteren Teilen der Geschwulst Speicheldrüsen, Binde- und Fettgewebe, auch Gefäße der Verflüssigung verfallen; dieser entgegen schließlich auch die Sarkomzellen nicht.

Um den Charakter des Blastoms vollkommen klarzustellen, gebe ich 3 weitere Abbildungen aus einer Schnittebene in Höhe der Teilung der Trachea.

**Abb. 134** zeigt ein kleines Geschwulstknötchen, welches im Fettgewebe zwischen Wandung der Aorta (oben) und des einen Bronchus (unten) liegt. Bei schwacher Vergrößerung sieht es wie eine kleine Lymphdrüse aus. Der Querdurchmesser des Knötchens beträgt, gemessen an dem Vergrößerungsmaßstab ( $5 \mu$ )  $790 \mu$ . Das Fettgewebe zeigt wieder zahlreiche „Vakuolen“. Sehr charakteristisch für diese kleinzelligen Sarkome ist am unteren Rande des Knötchens die kettenartige Aneinanderreihung der Blastomzellen, welche auch in früheren Abbildungen solcher Sarkome oft zu sehen war, wozu namentlich A 1 **Abb. 33** zu vergleichen wäre.

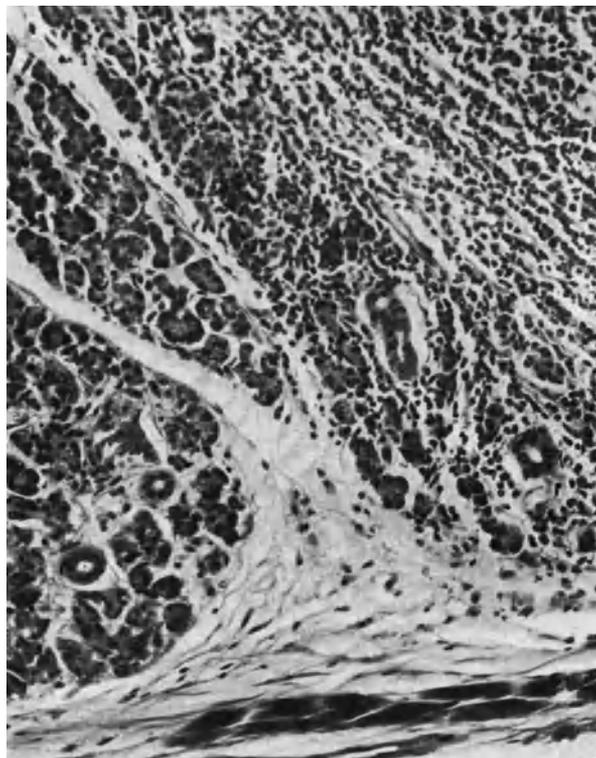
Abb. 131.



A 299

5/1

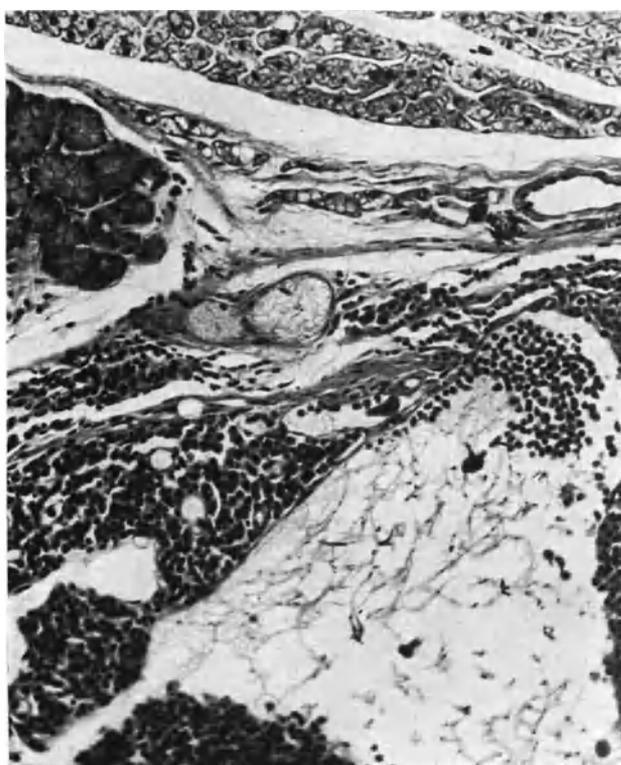
Abb. 132.



A 299

5  $\mu$

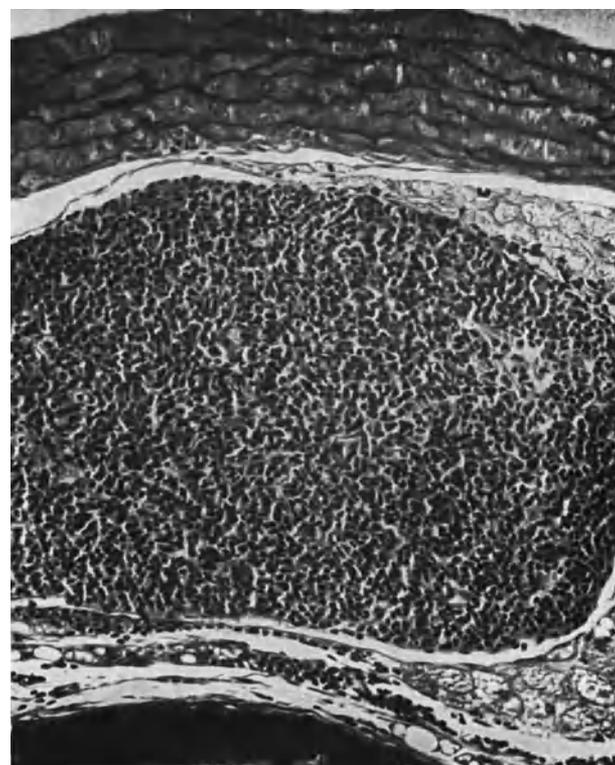
Abb. 133.



A 299

5  $\mu$

Abb. 134.



A 299

5  $\mu$

**Abb. 135** zeigt das Sarkom in der Wand des gleichen Bronchus, dessen knorpelige Wandung in **Abb. 134** unten noch als breites schwarzes Band zu erkennen ist. Hier ist der Knorpel schon völlig zerstört und die Sarkomzellen grenzen an die Epithelbekleidung des Bronchus. Auch im Mikroskop sind die Epithelzellen nur noch schwer von den dicht unter, ja zum Teil zwischen ihnen liegenden Sarkomzellen zu unterscheiden.

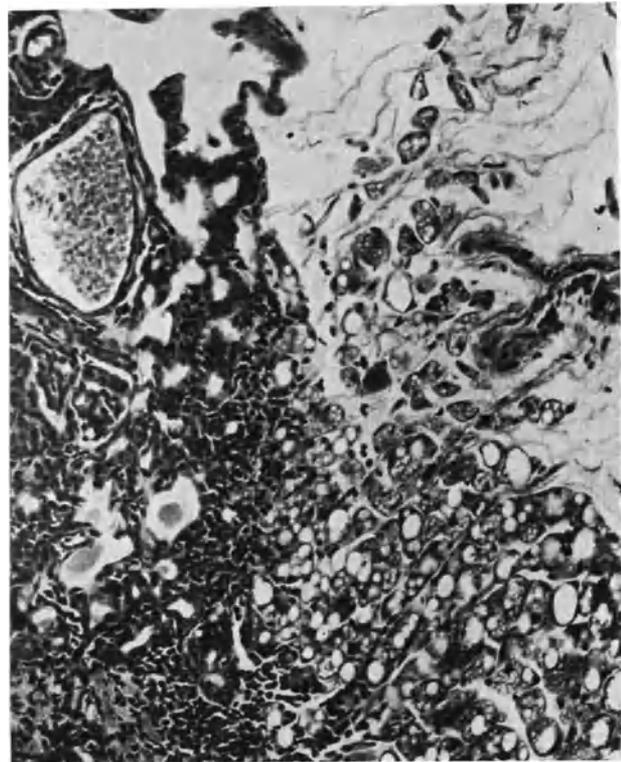
Abb. 135.



A 299

5  $\mu$ 

Abb. 136.



A 299

5  $\mu$ 

Das letzte Bild, **Abb. 136**, zeigt ein wiederum sehr charakteristisches Bild von Ausbreitung der Neubildung im Binde- und Fettgewebe: links dickste Infiltration eines seiner Struktur nach nicht mehr deutlich erkennbaren Gewebes, wahrscheinlich Bindegewebe, rechts unten stark verändertes Fettgewebe mit großen und kleinen Vakuolen, rechts oben Erweichung und Verflüssigung des Gewebes, allwo leere, im Leben sicher mit Flüssigkeit erfüllte Räume, in Auflösung begriffene Bindegewebsfasern und in der Flüssigkeit schwimmende kleine Fettzellenkomplexe deutlich von der zerstörenden Wirkung zeugen.

## IX. Immunität und Virulenz.

Ließe sich mit Gewißheit wechselnde Virulenz des Krebs erzeugenden Agens nachweisen, so spräche dies gewichtig für einen lebenden Erreger.

Handelt es sich um Infektionen, so wird der Krankheitszustand bestimmt durch gleichzeitig bestehende andere Erkrankungen, durch die Virulenz des Erregers und durch die Resistenz oder den Immunitätszustand des Befallenen. Wodurch Immunität bestimmt ist, wissen wir in vielen Fällen nicht. Auf ihre verschiedenen Formen haben wir hier nicht einzugehen. Es genügt festzustellen, daß bei im übrigen gesunden Menschen und Tieren der Erfolg der Infektion F bedingt ist durch das Verhältnis von Immunitätszustand  $x$  und Virulenz des Erregers  $y$ .

Aus dem statistischen Abschnitt geht hervor, daß von allen mit Derivaten von Geschwülsten des Menschen geimpften Mäusen nur 6% an bösartigen Geschwülsten erkrankten<sup>1</sup>. Hieraus ist Immunität der nichterkrankten gefolgert worden.

Außer dieser allgemeinen Immunität gegen den Erreger besteht nachweisbar auch eine örtlich bedingte, und zwar sehr verschiedene Resistenz gegen den Erreger.

Um den Begriff einer örtlich verschiedenen Resistenz gegen den Erreger zu begründen, verweise ich darauf, daß wie beim Menschen und dem spontanen Krebs der Maus auch in unseren Versuchen die Mamma ganz besonders häufig an Krebs erkrankte. Sind doch unter den von uns bis zum 31. 7. 1927 festgestellten 94 *malignen* Blastomen 44 Krebse der Mamma. Es besteht hier also ganz sicher der Zustand, den ich statt mit Disposition lieber mit verminderter Resistenz oder negativer Immunität<sup>2</sup> bezeichnen möchte. Tritt doch diese Erscheinung reihenweise bei Mäusen auf, die am gleichen Tage geimpft sind (Tabelle I). Am beweisendsten für örtlich verschiedene, und zwar sehr hohe Resistenz ist, daß wir keinen Krebs der Haut, der Speiseröhre, des Verdauungskanales, der Niere und der Blase gesehen haben. Wir kommen auf diesen Punkt im Abschnitt XI zurück.

Aus der Statistik ergibt sich ferner ein unmittelbarer Hinweis auf besondere Immunitäts- oder Virulenzerscheinungen. Bis zum Abschluß der Statistik lagen die Sektionsergebnisse von 252 Mäusen vor, welche mit Spontantumoren oder einem fortgeimpften Ehrlichstamm geimpft waren (Reihe PE). Einen Impferfolg, Krebs beider Varietäten, haben wir in nur drei Fällen zu verzeichnen, also 1,2%. Demgegenüber haben wir in den von Geschwülsten des Menschen ausgehenden Versuchsreihen *einschließlich der Reihe C* (Fortimpfungen), deren Virus ja ebenfalls der Erreger der Menschengeschwülste ist, 5,9% positive Impferfolge<sup>3</sup>. Demnach ergibt sich, daß

entweder der Erreger der Krebse 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.

Daß wir mit den Versuchen der Reihen A B C D und Sa zufällig immer an Mäusezuchten sehr geringen Immunitätszustandes, bei den PE-Versuchen aber immer an Mäuse von hohem Immunitätszustande geraten wären, ist auszuschließen, da wir die Versuchstiere von den verschiedensten Züchtern bezogen, also mit einem Durchschnittsmaterial arbeiteten.

<sup>1</sup> 69 geschwulstkranke Tiere auf 1150 abgelaufene Versuche.

<sup>2</sup> „Negativ“ in mathematischer Ausdrucksweise, d. i. unter Null gesunken.

<sup>3</sup> Impferfolge: 78 an Geschwülsten erkrankte Mäuse in 1322 durch den Tod abgelaufenen Versuchen.

Die Impfversuche mit Derivaten des Osteochondrosarkomes zeigen nun positiv, daß es sich um Erreger sehr verschiedener Virulenz handelt. Bis zum Abschluß der Statistik waren 81 mit Brei oder Autolysat des Osteochondrosarkomes geimpfte Mäuse verendet. Von diesen 81 Tieren waren 18 an Carcinomen oder Sarkomen zugrunde gegangen; 4 Tiere hatten je zwei von einander unabhängige Geschwülste. Im ganzen handelt es sich also um 22 Krebse bei 81 Tieren, mithin ein Impfergebnis von 27,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Dieser Unterschied gegenüber dem durchschnittlichen Ergebnis von 5,8<sup>0</sup>/<sub>0</sub><sup>1</sup> ist so außerordentlich, daß man kaum umhin kann, eine besonders hohe Virulenz des Erregers dieser Geschwulst anzunehmen. *Zudem hat sich die hohe Virulenz bei den Fortimpfungen erhalten.* Bei 102 Tieren der Reihe C fanden wir 9mal bösartige Geschwülste; das wären 9<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Es kommen aber 5 von diesen Fällen auf Rechnung des Osteochondrosarkomes, da bei diesen fünf die fortgeimpften Geschwülste durch Impfung mit Derivaten des Osteochondrosarkomes erzeugt waren.

In diesem Kapitel wiederholt sich die alte Erfahrung, daß, wenn ein wissenschaftliches Problem nach vielfacher Bearbeitung zur Klärung reif ist, gleichzeitig von mehreren Seiten Aufklärungen kommen, die auf ganz verschiedenem Wege erreicht sind, in den wesentlichen Punkten aber übereinstimmen. ALBERT FISCHER<sup>2</sup> hat kürzlich die Ergebnisse einer experimentellen Untersuchung über die natürliche Immunität gegen Roussarkom berichtet, welche die mit dieser Geschwulst zusammenhängenden Fragen weitgehend klärt. Hierbei kam er zu Feststellungen, welche mit den Gedankengängen und Nachweisen dieser Arbeit übereinstimmen. Er konnte bei dem Hühnersarkom mit Sicherheit eine *natürliche Immunität gegen das tumorproduzierende Agens und eine Immunität gegen Zelltransplantation* (Transplantation des Sarkomes) nachweisen. „Aus alledem geht hervor, daß eine *Antikrebszellenimmunität nur eine Antigewebszellenimmunität ist*“<sup>3</sup>, so formuliert er die eine Erfahrung. Das tumorproduzierende Agens ist dadurch nachgewiesen, daß Zellkulturen des Roussarkomes durch Eintrocknung oder Sauerstoffüberdruck getötet wurden. Derart getötete Kulturen wuchsen in vitro nicht mehr, ergaben aber bei Überimpfung auf Hühner das typische Sarkom. Er schließt hiernach<sup>4</sup>:

„Solange das tumorproduzierende Agens an lebende Zellen gebunden ist oder sich in deren Protoplasma befindet, ist es durch das antagonistische Prinzip nicht angreifbar. Das Angehen eines überimpften Tumors kann auf folgende Weise entstehen:

1. Die transplantierten Sarkomzellen leben als solche weiter und vermehren sich.
2. *Die transplantierten Geschwulstzellen sterben. Das dadurch frei gewordene Roussche Prinzip infiziert wirtseigene Zellen (Makrophagen) an irgendeiner Stelle des Körpers*“<sup>5</sup>.

FISCHER bezeichnet das Roussche Prinzip als Virus, spricht sich aber über die Natur dieses Virus nicht genauer aus. Er nimmt an, daß es ein im Zellkörper reproduziertes stoffliches Agens sei.

<sup>1</sup> Tiergeschwülste eingerechnet 94 : 1601.

<sup>2</sup> FISCHER, ALBERT: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 24, Heft 6, S. 580.

<sup>3</sup> Kursivdruck von FISCHER.

<sup>4</sup> S. 601.

<sup>5</sup> Kursivdruck von HEIDENHAIN.

## X. Vererbung von Disposition zur Entwicklung von Geschwülsten. Angeborene Geschwülste.

Am schärfsten wird die Theorie der konstitutionellen Krebsdisposition von JULIUS BAUER<sup>1</sup> vertreten. Er nimmt an „eine allgemeine Blastomanlage, welche für die Krebsfähigkeit ihres Trägers ganz allgemein erforderlich ist, und eine bestimmte Organdisposition, welche die Lokalisation bei gegebener Krebsfähigkeit determiniert“<sup>2</sup>. Er begründet diese Theorie an der Hand von Diagrammen einiger Krebsfamilien nach den Vererbungsregeln im Sinne MENDELS, bezieht mithin die Entstehung bösartiger Blastome rein auf endogene Faktoren.

BORST führt die Tatsache angeborener Krebsgeschwülste als Gegenbeweis gegen die Infektionstheorie an.

Daß es sich bei den folgenden Darlegungen nicht um den Versuch der Lösung dieser schwierigen Fragen handeln kann, ist klar. Es soll nur im Rahmen der allgemeinen Gedankengänge dieser theoretischen Abschnitte die Richtung gezeigt werden, in welcher sich vielleicht die Lösung finden ließe.

Amerikanische Forscher haben sich in den letzten Jahren mit Ausdauer der experimentellen Beantwortung der Frage zugewendet, ob auch *bösartige Geschwülste* vererbbar seien. B. FISCHER<sup>3</sup> hält auf Grund der von LEO LOEB, TYZZER und MAUD SLYE in größtem Maßstabe durchgeführten Versuche an krebskranken Mäusen die Vererbung, erbliche Anlage zur Entwicklung von Geschwülsten, für zweifelsohne. Hat doch SLYE im Laufe von Jahren durch dauernde Paarung von geschwulstkranken Mäusen mit gesunden oder ebenfalls kranken Partnern unter im ganzen 40 000 Mäusen, deren Familiengeschichte sorgfältig verzeichnet war, eine riesige Zahl von Spontantumoren erzielt, einzelne Familien sogar, die bis zu 100% Carcinome zeigten. Man muß ohne weiteres zugeben, daß der Tatsachenbestand, welchen die amerikanische Forscherin erarbeitet hat, imponierend ist und fast zwingend für die Vererbung spricht — Vererbung scharf unterschieden von „Erbübergang“ einer Infektion —, fast überzeugend, aber doch nicht ganz. Nach klinischer Erfahrung besteht kein Zwang, Vererbung anzunehmen. Statistiken wie die von WERNER, KOLB und PRINZING (s. S. 145 ff.) sprechen ebenfalls nicht für solche. Wenn ich zum Beispiel eben in diesen Jahren zwei alte Jungfern, Schwestern in den fünfziger Jahren, in Behandlung gehabt habe, die gemeinsamen Hausstand führten und beide im Abstand von 2 Jahren die eine an Brustkrebs, dann die andere an Magenkrebs erkrankten, so fällt es schwer zu glauben, daß hier Vererbung oder erbliche Anlage vorliege, welche so spät durch nicht nachweisbare Faktoren, Reize oder dergleichen, zur Carcinomentwicklung geführt habe.

Bei Züchtung von Mäusefamilien derart, daß immer wieder Träger einer Geschwulst mit einem *noch* gesunden oder mit einem tumortragenden Partner dieser Zucht gepaart werden, muß schließlich

1. eine Minderung der Immunitätseigenschaften<sup>4</sup> aller dieser Mäuse eintreten. Denn nach meiner Erfahrung wenigstens ist die Einwirkung des Tumors auf das Allgemeinbefinden der Maus sehr groß. Es ist auffallend, wie häufig Mäuse mit verhältnismäßig kleinen Tumoren sterben, ohne

<sup>1</sup> BAUER, JULIUS in: „Die Krebskrankheit“, ein Zyklus von Vorträgen, herausgegeben von der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheiten. S. 57. Wien: Julius Springer 1925.

<sup>2</sup> Kursivdruck von BAUER.

<sup>3</sup> FISCHER-WASELS, B.: Im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 14, 2. Teil, S. 1649 ff. FISCHER gibt eine so ausführliche Darstellung aller dieser Fragen, daß ich auf ihn verweise, um den Text nicht unnötig zu beschweren, um so mehr als mir ein großer Teil der ausländischen Arbeiten nicht zugänglich ist. Die ersten Arbeiten von SLYE finden sich auch in der Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13, S. 500 und Bd. 15, S. 422 u. 437.

<sup>4</sup> Unter Immunität ist stets echte Immunität, die Immunität gegen den Erreger verstanden nicht „Transplantationsimmunität“.

daß eine weitere Todesursache nachgewiesen werden kann. Bei all den Versuchen über Transplantation von Mäusegeschwülsten (JENSEN, EHRLICH, BASHFORD, CASPARI u. a.) wie bei „Infektionsversuchen“ (GYE, CARREL) erfolgte der Tod des Tieres innerhalb 20—30 Tagen, bei Versuchen CARRELS sogar innerhalb 4—5 Tagen, oder die Tiere wurden zu irgendwelchen Zwecken frühzeitig getötet. Unter solchen Verhältnissen kommt die Einwirkung des Tumors auf das Allgemeinbefinden nicht klar zur Erscheinung. Andererseits ist es wahrscheinlich, daß

2. mit der Fortzucht in geeignetem Tierkörper bei Sinken der allgemeinen Immunität (vgl. 1) die relative oder absolute Virulenz des Erregers steigt. Auf solche Virulenzunterschiede deuten vielleicht, wenn es sich nicht um verschiedene Arten oder Varietäten handelt, die durchaus verschiedenen Ergebnisse unserer Versuche mit Verimpfung von Derivaten menschlicher Tumoren und der Tumoren von Mäusen auf Mäuse hin, deuten ferner die so schwer erklärbaren Erfahrungen von EHRLICH und anderen Forschern, die dahin gehen, daß mit jeder weiteren Transplantation die „Virulenz des Tumors“ steigt, bis schließlich es dazu kommt, daß die Transplantation in 80—100% der Fälle zum Erfolge führt. Wird

3. der zu hoher Virulenz herangezüchtete Erreger durch Zerfall von Krebszellen, welche der Blutbahn unmittelbar anliegen, frei, und diese Gelegenheit ist beim spontanen Mäusekrebs mit seinen weiten, fast kavernen Bluträumen allenthalben gegeben, so ist Eindringen des Erregers in die Blutbahn und Übergang von Mutter auf Fötus möglich. Daß der Erreger auf der Blutbahn verschleppt werden kann, haben wir nachgewiesen.

Es läßt also gerade der Umstand, daß unsere Versuche so deutlich echte Immunität bei der Mehrzahl der Versuchsmäuse nachgewiesen haben, vermuten, daß der Immunitätszustand bei Zuchtbedingungen, wie denen von SLYE, herabgehen, ja auf Null sinken kann. Auf ein Sinken des Immunitätszustandes weist auch hin, daß SLYE öfter Geschwülste an Stellen gefunden hat, an welchen Spontantumoren bei Mäusen kaum je vorkommen, z. B. 23 Tumoren der Leber<sup>1</sup> unter 9000 Mäusen ihrer Zucht, unter denen nach dem kurzen Bericht in der Zeitschr. f. Krebsforsch. sich allerdings *nur drei sicher primäre Lebercarcinome* befinden! Wir haben unter 94 bösartigen Geschwülsten bei 1601 Mäusen 3 primäre Leberkrebs mit Metastasen gesehen, im Verhältnis also viel mehr wie SLYE. *Bemerkenswert ist ferner, daß das prozentuale Ergebnis der Züchtungen von SLYE im Verhältnis zu den 6,8%<sup>2</sup> positiven Ergebnissen, welche wir mit Verimpfung von Derivaten menschlicher Carcinome und Sarkome erzielten, durchaus nicht hoch ist<sup>3</sup>.* Bei den ersten 10000 Mäusen von SLYE fanden sich 722 Fälle mit unzweifelhaften Geschwülsten, darunter nur je eine des Magens, Rectums, Gesichts, Kiefers, der Nebenniere, des Mesenteriums, der Brustwand usw.<sup>4</sup>. Auch ist *wesentlich, daß SLYE in ihren Berichten alle gutartigen Geschwülste mitzählt*, von ihrem Gesichtspunkte aus mit Recht. Wissen wir doch, daß für gewisse Formen von Tumorbildung Erbllichkeit sichergestellt ist. *Hier aber handelt es sich allein um die bösartigen, zerstörenden Geschwülste*, und die Zahl dieser ist aus den Berichten, soweit sie mir zugänglich sind, nicht zu ersehen. Einen ungefähren Maßstab für die Häufigkeit *primärer* bösartiger Geschwülste in SLYES Zuchten bekommt man dadurch, daß unter den 23 Lebergeschwülsten, von welchen sie berichtet (s. oben), 3 primäre maligne Adenome waren, 4 sarkomähnliche Geschwülste, welche sie selber als „wahrscheinlich Granulome“ bezeichnet, 3 Metastasen nach Brustdrüsen geschwülsten, 1 sekundäres Sarkom. Wenn sie hinzufügt, daß in 6 Fällen multiple Geschwülste „in der Leber und anderwärts“ gefunden wurden, so liegt der Verdacht sehr nahe, daß es sich in diesen 6 Fällen um Lebermetastasen gehandelt habe. Andererseits ist Gewicht darauf zu legen, daß SLYE Beispiele gezeigt hat, in welchen alle oder fast alle Nachkommen an Geschwülsten zugrunde gingen, wenn Vater und Mutter Geschwulstträger waren<sup>5</sup>. Aber gerade diese Beobachtungen lassen sich

<sup>1</sup> SLYE: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 15, S. 435.

<sup>2</sup> 78 Geschwülste auf 1150 Tiere — so zu rechnen, da SLYE mit der Zahl der Geschwülste rechnet.

<sup>3</sup> Anmerkung bei der Korrektur: In einer eben erschienenen Arbeit von CARL LEWIN über die Ätiologie der bösartigen Geschwülste (Berlin: Julius Springer, 1928) finde ich, daß in der Zucht von MAUD SLYE unter ca. 40000 Mäusen ca. 500 an Spontantumoren erkrankten mit 19% Metastasen. Dies ergibt eine Erfolgszahl von 1:80 Mäusen oder 1,25%.

<sup>4</sup> SLYE: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 15, S. 437.

<sup>5</sup> SLYE: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13, S. 502/503.

vielleicht noch besser durch Sinken des Immunitätszustandes und fötale Infektion erklären, wie durch besondere Eigenschaften von Ei oder Sperma.

Wir sprachen eben davon, daß der hochvirulente Erreger durch Zerfall von Krebszellen frei werden und unter besonderen Umständen in die Blutbahn eindringen könne. Die immanente Kurzlebigkeit der Zellen bösartiger Geschwülste ist hier Voraussetzung, wird wohl auch von keinem Pathologen bestritten. Es deutet diese Annahme nicht nur die Möglichkeit fötaler Infektion, sondern auch andere, bisher rätselhafte Erfahrungen. SCHMORL und REICHMANN<sup>1</sup> haben eine höchst wichtige Beobachtung über Carcinosarkome gemacht, welche hier heranzuziehen ist. Bei einem an den Folgen eines Prostatacarcinomes gestorbenen Manne fanden sich Metastasen in fast allen Knochen des Körpers, in den Leisten- und Beckenlymphdrüsen, wie in der Lunge. In der Prostata und in den Lymphdrüsen fand sich ein sicheres Carcinom, stellenweise mehr adenomatösen Baues. In den Knochen wurde Carcinom und Sarkom in Mischung gefunden, auch „ein außerordentlich buntes Bild, das sich schwer beschreiben läßt, aber ganz unverkennbar dem eines Osteochondrosarkoms gleicht“, dabei auch typische osteoplastische Carcinome an anderen Stellen. Sarkom und Carcinomgewebe waren teils innig durcheinandergemischt, teils schärfer mit Begrenzung von einander getrennt; auch Inseln von Carcinomgewebe im Sarkom, wie Sarkom im Carcinom wurden gefunden. Die Mehrzahl der Geschwulstknoten in den Lungen zeigte die Struktur des Osteochondroms; subpleural Lymphangitis carcinomatosa.

Vorgänge, wie sie sich in diesem Falle zu Lebzeiten abgespielt haben, sind weder unter dem Gesichtspunkte der Reiztheorie, noch unter irgendeiner anderen der bisherigen verständlich zu machen. Sie scheinen darauf hinzudeuten, daß unter besonderen Umständen einmal durch Zerfall von Krebszellen lebendes Virus frei werden könnte. Findet solcher Vorgang in der Frühzeit der Knochenmetastasen statt, so ist damit die Sarkomentwicklung bedingt. Die Lungenmetastasen sind im vorliegenden Falle natürlich von dem Gewebe ausgegangen, welchem sie nach ihrer histologischen Struktur angehören.

Nach anderer Richtung weist eine Beobachtung, welche wir über „Vererbung“ gemacht haben. Es waren in unseren Käfigen mit geimpften Tieren die Geschlechter natürlich getrennt. Trotzdem hat es sich einige Male ereignet, daß ein Männchen unter die Weibchen gelangt ist. Folge war, daß einige Male 8—14 Tage nach der Impfung in einem Käfig, in welchem Weibchen untergebracht waren, Junge erschienen. Einmal warfen sogar zwei geimpfte Weibchen in demselben Käfig. Diese „belasteten Jungen“ wurden, sowie sie sich selbständig ernähren konnten, in einem Sonderkäfig zusammengesetzt. Da immer eine ganze Anzahl von Weibchen in einem Käfig saßen, so war hinterher nicht festzustellen, ob die Mutter eines solchen Wurfes an einem Carcinom oder Sarkom erkrankt ist. Da wir 40 belastete junge Tierchen in einem großen Käfig zusammen hatten, so ließ sich auch die Zugehörigkeit eines dieser zu einer bestimmten Mutter nicht feststellen. Nach dieser Richtung ist also der Versuch infolge unseres Raum Mangels durchaus unzureichend angestellt. Man hätte Mutter mit Kindern sofort isolieren sollen. Immerhin ist bemerkenswert, daß bei einem dieser „belasteten“ ein Carcinoma mammae (V 193, Abb. 95/96, s. S. 76) aufgetreten ist. Es ist selbstverständlich, daß es sich hier ausnahmsweise um einen Spontantumour handeln kann, und dies um so mehr, als es sich um einen Brustkrebs handelt. Doch unterscheidet sich die histologische Form dieses Carcinomes, soweit meine Erfahrungen reichen, stark von der gewöhnlichen Form des spontanen Mäusekrebses.

Es entsteht also die Frage, ob nicht Anhaltspunkte in der Erfahrung darüber vorliegen, daß es sich um den Übergang der Infektion von der Mutter auf den Fötus handeln kann. Wie lange das Virus im Körper der Mutter kreist, wissen wir nicht. Unter Umständen ist diese Zeit nicht ganz gering. Da die Mehrzahl der Mäuse, wie unsere Versuche zeigen, gegen die Infektion immun ist, so könnte die Infektion auf den Fötus übergehen, ohne daß die Mutter an einer Geschwulst erkrankt, da sie immun ist, der Fötus vielleicht aus besonderen Verhältnissen nicht immun. Ich verweise auf meine Darlegungen, welche die Übertragbarkeit des posttraumatischen Sarkomes nachweisen (VII,

<sup>1</sup> REICHMANN: Kombination von osteoplastischer Carcinose mit Osteochondrosarkom. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 7, S. 639.

S. 109/110). Bei Sarkomentwicklung nach Trauma ist man gezwungen anzunehmen, daß das Agens durch eine nicht nachweisbare Eingangspforte eingedrungen ist, sich im Kreislauf des Verletzten befindet und nun an der Verletzungsstelle Ansiedelungsgelegenheit findet — negative, zerstörte Immunität hier —, während infolge allgemeiner Immunität des Verletzten an keiner anderen Stelle ein Blastom entsteht.

Diese Überlegungen führen auf das *Chorioepithelioma malignum*, welches sich nach normalen Geburten und Aborten entwickelt. Alle Blasenmolen<sup>1</sup> und Chorioepitheliome sollten auf Verimpfbarkeit geprüft werden. Treten bei den geimpften Tieren bösartige Blastome auf, so ist der Nachweis des Krebs erzeugenden Agens hier geliefert, und es hat keine Schwierigkeit, sich vorzustellen, daß zu Zeiten, zu denen schon Plazentarkreislauf vorhanden ist, das Agens auch einmal in den Fötus gelangen kann, analog den Erfahrungen bei Infektionskrankheiten.

Notwendige Ergänzung zu den Verimpfungen von Chorioepitheliom wäre Verimpfung sicher bösartiger Blästome von Neugeborenen oder jungen Säuglingen. Solches Material ist so selten, daß ich hier eine Beobachtung bringe, welche mindestens einen gewissen Hinweis darauf liefert, daß diese Gedankengänge nicht unbegründet sind. Es handelt sich um einen viermonatlichen Säugling mit einem für ein so kleines Kind großen zentralen Riesenzellensarkom des rechten Humerus. Nach unseren Erfahrungen über die durchschnittliche Entwicklungszeit bösartiger Geschwülste an den Impftieren ist wahrscheinlich, daß die Infektion schon in der Embryonalperiode erfolgt ist. Das Kind wurde in meiner Gegenwart bei gelegentlichem Besuch der Klinik SCHMIEDEN-Frankfurt operiert. Herr SCHMIEDEN überließ mir auf Bitte ein Stückchen des anscheinenden Granulationsgewebes von der Größe einer Bohne. Verimpfung eines zehntägigen Autolysates in die Oberschenkelmuskulatur von 10 Mäusen ergab Sa 229, ein Carcinoma mammae thorakalen Sitzes von stark der Größe einer Kirsche. Brieflicher Mitteilung von Herrn SCHMIEDEN danke ich die Nachricht, daß die Mutter des Kindes bisher (Ende Mai 1927) gesund ist.

Der Krankengeschichtenauszug der Klinik SCHMIEDEN lautet:

Abschrift der Krankengeschichte *Friedrich H.*, geboren 30. 6. 1926. Aufgenommen: 1. 11. 1926.

*Anamnese:* Nach Angaben der Mutter ist der Säugling bisher gesund gewesen. Vor 4 Wochen fiel der Mutter auf, daß das Kind den rechten Arm nicht bewegt. Vor 14 Tagen Fraktur des rechten Oberarmes ohne äußere Ursache. Nach Anfertigung einer Röntgenaufnahme wurde eine Geschwulst des rechten Humerus in der oberen Hälfte festgestellt. Überweisung in die Klinik.

*Status:* Innere Organe völlig ohne Befund. Keine Lymphdrüsenanschwellung, keine Ödeme, keine Exantheme. Guter Ernährungszustand.

*Lokalbefund:* Am rechten Humerus im oberen Drittel ein derber Tumor tastbar, der auf dem Knochen nicht verschieblich ist. Abnorme Beweglichkeit an dieser Stelle ist nicht vorhanden. Die Röntgenaufnahme zeigt einen cystischen Tumor im oberen Drittel des rechten Humerus.

2. 11. 1926: Operation (Prof. SCHMIEDEN): Äthernarkose. Hautschnitt an der Außenseite des rechten Humerus im oberen Drittel. Es findet sich im Humerus ein cystischer kleinpflaumgroßer Tumor, der auf dem Schnitt bräunliche Verfärbung zeigt. Teilweise Auslösung des Tumors mit dem scharfen Löffel, teilweise mit dem Skalpell. Schichtweise Naht der Muskulatur, Fascie und Haut. Steriler Verband.

Mikroskopische Untersuchung des Tumors (Prof. B. FISCHER): Stellenweise nekrotische Knochenstückchen mit Granulationswucherung, die ganz den Eindruck einer Frakturheilung machen; außerdem findet sich aber ein stellenweise faserreiches, an anderen Stellen sehr zellreiches, spindelzelliges Geschwulstgewebe mit einzelnen Riesenzellen und hyalinen Bildungen.

*Diagnose:* Riesenzellensarkom.

*Heilverlauf:* 8. 11. 1926. Wunde ist per primam geheilt, Fäden werden heute entfernt.

10. 11. 1926. Röntgentiefenbestrahlung 60% HED.

12. 11. 1926. Patient wird heute entlassen.

8. 12. 1926. Röntgentiefenbestrahlung 40% HED.

9. 2. 1927. „ 40% HED.

9. 3. 1927. „ 50% HED.

<sup>1</sup> Bei Blasenmole und malignem Chorioepitheliom handelt es sich um eine Erkrankung des Eies. Blasenmolen werden meist infiziert sein, wenn sie zur Beobachtung kommen. Somit sind Blasenmolen nur als Brei verimpfbar, wenn man nicht den größten Teil der Versuchstiere verlieren will (vgl. S. 11). Das Chorioepitheliom, namentlich seine Metastasen, welche wohl sicher steril sind, sind zur Verimpfung vorzuziehen. Zu beachten ist, daß die *destruierende* Blasenmole die besseren Aussichten auf einen Impferfolg gibt.

Unser Protokoll über den Impfversuch lautet: Sa 229 M 2191, 13. 11. 1926 bis 22. 3. 1927 = 4 $\frac{1}{2}$  Monat. 10 T-Autol des myelogenen Riesenzellensarkomes des Humerus eines Säuglings (*Klinik SCHMIEDEN*) in linken Muskel geimpft (10 Mäuse). An der linken Thoraxseite ein stark kirschgroßer Tumor.

*Befund*: Carcinoma mammae solidum<sup>1</sup>.

Am 20. 9. 1927 habe ich eine zweite Maus dieser Versuchsreihe mit einem suprainguinalen Carcinoma mammae seziert. Das sind nunmehr 2 Impferfolge auf 10 Mäuse.

Zusammenfassend ist über das Problem der Vererbung zu sagen:

1. daß Vererbung vermutlich oft durch Übergang des krebserzeugenden Agens von der Mutter auf den Fötus vorgetäuscht wird. Versuche über Infektiosität von Chorioepitheliom und von malignen Blastomen junger Säuglinge werden diese Fragen klären können,

2. daß mit der Hypothese ad (1) nicht alle Erfahrungen über Vererbung bei Mensch und Maus erklärt werden können. Wahrscheinlich wird nach MENDELScher Regel nicht ein Faktor vererbt, welcher für sich allein die Entwicklung bösartiger Geschwülste bedingt, sondern jene allgemeine Körperbeschaffenheit, welche die Empfänglichkeit für Infektion mit dem Krebs erzeugenden Agens zur Folge hat<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Sehr auffallend ist, daß das Alter des Kindes zur Zeit der Operation 4 Monat betrug, die Lebensdauer der Maus nach der Impfung 4 $\frac{1}{2}$  Monat — Hinweis auf die Möglichkeit intrauteriner Infektion?

<sup>2</sup> Anmerkung bei der Korrektur. In letzter Stunde kommt mir ein Bericht über die letzte internationale Krebskonferenz in die Hände (Surgery, Gynecology and Obstetrics Vol. XLIV, May 1927).

In einer der Diskussionen sagt Miss SLYE (S. 194):

„In all my reports of the work in the laboratory I have repeatedly emphasised the necessity of an irritation or stimulation acting upon the hereditary susceptibility, to produce cancer. I emphasised both the susceptible soil and the irritating agent. . . . There are many points of great encouragement in these observations. The heritability of resistance to cancer is a very encouraging fact, because it means that *instead of everyone being susceptible, large numbers of people are wholly immune. Everyone, except those with an inherited tendency to cancer, is immune.* This is certainly a most encouraging fact and it should be allowed to lift the fear of possible cancer from those who are by heredity immune to it.“

In der Diskussion unterstreicht Herr G. ROUSSY noch die Darlegungen von Miss SLYE. „This heredity transmits susceptibility to cancer or resistance to cancer but *not constitutes an hereditary factor for the causation of cancer*“.  
(Kursiv von HEIDENHAIN.)

Es stimmt also diese Auffassung durchaus mit der meinen überein. Den „Reiz“ ergibt der symbiontische Parasit.

## XI. Die Theorie der Entstehung von Krebsen durch Einwirkung unspezifischer Reize und der Schneeberger Lungenkrebs.

Die Theorie der Entstehung von Krebsen durch Einwirkung unspezifischer Reize ist wegen ihrer überragenden Wichtigkeit gesondert zu behandeln. Zur Entscheidung ist die einheitliche Ätiologie von Carcinom und Sarkom von grundlegender Bedeutung. Breite Darstellung dürfte bei diesem in allen Lehr- und Handbüchern ausführlich dargestellten Kapitel nicht angezeigt sein.

Die Entdeckung FIBIGERS<sup>1</sup> über die Rolle, welche die Nematode *Spiroptera neoplastica* bei der Entstehung des Plattenepithelkrebses im Vormagen der Ratte spielt, ist einer der Grundsteine dieser Theorie. Man erinnert sich der sehr schwierigen und ausgedehnten Untersuchungen, welche erforderlich waren, um den Zwischenwirt festzustellen, durch welchen die Nematode in den Magen der Ratte gelangt. Es ergab sich schließlich, daß es sich um eine zoologisch genau bestimmte Art von Schaben handelte (*Periplaneta americana*). In deren Muskulatur fanden sich die Larven der *Spiroptera* eingekapselt ähnlich wie Trichinen. Die *Periplaneta americana* kam nur in einer Fabrik Kopenhagens vor, an anderen Stellen nicht. Die gewöhnliche Schabe (*Periplaneta orientalis*) enthielt keine *Spiropteralarven*, ließ sich aber durch Fütterung mit Rattenkot, welcher *Spiroptereiereier* enthielt, infizieren. Die Ratten fressen Schaben; so gelangt die *Spiroptera* in den Magen der Ratte und siedelt sich dort an. Mit *Spiropteraeiern* infizierte Schaben wurden an Versuchstieren verfüttert und bildeten die Grundlage der Untersuchungen FIBIGERS. Weitere Untersuchungen zeigten, daß die *Spiroptera* sich nur in dem Primärtumor des Magens vorfindet, nicht in dessen Metastasen. Demnach war der Schluß folgerichtig, daß die *Spiroptera* nur als unspezifischer Reiz einwirke, welcher die Umwandlung der Plattenepithelzellen des Vormagens der Ratte in Krebszellen, Zellen anderer Art und Fähigkeiten, wenn ich es kurz so ausdrücken darf, bedinge. Dieser Schluß wurde dadurch wesentlich unterstützt, mußte als einzelnes gut begründetes Beispiel formativer Reizung erscheinen, daß RHODENBURG einen Zusammenhang des Lebersarkoms der Ratte mit Finnen der *Taenia crassicolis* der Katze feststellte und BULLOCK und CURTIS nach Verfütterung von Katzenkot an Ratten in der Wand und in der Umgebung der encystierten Larven in der Leber nach 8—15 Monaten destruierendes und metastatisierendes Sarkom auftreten sahen. Das Sarkom war bis zu 90% auf andere Ratten übertragbar<sup>2</sup>.

Es ist also der wesentliche Punkt der, daß nach dieser Auffassung der Parasit durch Absonderung reizender Stoffe die Epithelzellen zur Proliferation anregt, daß aber nach geschehener Umwandlung oder Abartung die Epithel- oder Bindegewebszellen, nunmehrige Krebszellen, ein autonomes Wachstum mit all den Eigenschaften der Zelle besitzen sollen, welche die Krebszelle kennzeichnen. Die nematodenfreien Metastasen schienen den überzeugenden Beweis hierfür zu liefern. Unsere Versuche haben nun aber nachgewiesen, daß beim Menschen die Metastasen des Carcinoms (Versuchsreihe B) das Krebs erzeugende Agens ebenso enthalten wie die Primärtumoren (Versuchsreihe A). Danach ist zu schließen, daß nicht Reizwirkung durch die *Spiroptera* selbst oder deren

<sup>1</sup> FIBIGER, JOHANNES: Untersuchungen über die Nematode (*Spiroptera* sp. n.) und deren Fähigkeit, papillomatöse und carcinomatöse Geschwulstbildungen im Magen der Ratte hervorzurufen. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 13, S. 217. 1913. In einer zweiten Untersuchung (Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14, S. 295) teilt FIBIGER das Gesamtergebnis seiner Untersuchungen an Schaben und Ratten mit, hat festgestellt, daß die *Spiroptera* sich auch auf graue Mäuse (*M. domesticus*), Waldmäuse (*M. sylvaticus*), Meerschweinchen und Kaninchen, das Eichhörnchen (*Sciurus vulgaris*) und den Igel (*Erinaceus europaeus*) übertragen läßt. Carcinome bei diesen Tieren hatte er bis zu dieser Mitteilung nicht beobachtet. Weitere Mitteilungen hierüber habe ich nicht gefunden.

<sup>2</sup> Zitiert nach MAX BORST: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig: S. Hirzel 1924. S. 83.

Exkrete die Ursache der Krebsentwicklung ist, sondern daß die Spiroptera nur der Überträger eines Virus ist, welches von ihr auf die Epithelien übergeht und die Wesensänderung der Zellen bedingt, daß ferner wahrscheinlich genau wie beim Menschen die Metastasen das Virus ebenfalls enthalten. Der gleiche Schluß ist vermutungsweise für das Bilharziacarcinom der Blase und für die Sarkome, welche in der Rattenleber um Cysticercen entstehen, gültig.

Hiermit tritt die Frage nach der Erzeugung von Carcinomen durch unspezifische Reize, welche fortgesetzt Zellproliferation anregen, bis schließlich die dauernde Proliferation unter Mitwirkung von im Körper liegenden Bedingungen in eine bösartige Form übergeht, in ein neues Stadium. Die Frage von dem Zusammenhange von Regeneration mit Geschwulstbildung ist in allerletzter Zeit von BERNHARD FISCHER-WASELS<sup>1</sup> nach allen dafür und dawider sprechenden Erfahrungen ausführlich dargestellt und begründet worden. Es muß hier nochmals ausdrücklich betont werden, daß eine ausführliche Darstellung der Lehre von der Entstehung bösartiger Geschwülste auf dem Boden von Veränderungen, welche durch unspezifische Reize aller Art geschaffen worden sind, dem Zwecke dieser Abhandlung und auch den Möglichkeiten des Autors widerspricht. Es handelt sich hier nicht um ein Lehrbuch noch um eine kritische Schrift, sondern nur darum, darzustellen, was für und was wider die *Infektionstheorie* der bösartigen Geschwülste spricht. So muß es genügen, die wesentlichsten der allgemein bekannten und immer wieder angeführten Gesichtspunkte darzustellen und zu ihnen in obigem Sinne Stellung zu nehmen.

Es ist eine seit vielen Jahrzehnten an immer neuen Beispielen wiederkehrende, sichere und bedeutungsvolle Erfahrung, daß Carcinome sich besonders häufig auf chronisch-entzündlich verändertem Boden entwickeln. Die ersten Hinweise hierauf stammen von RUDOLF VIRCHOW. Später wies RICHARD v. VOLKMANN auf die Krebserkrankungen der Ruß- und Paraffinarbeiter hin, sowie auf die Krebse, welche sich auf dem Boden der seborrhoischen Ekzemflecke im Gesicht entwickeln. Carcinome auf dem Boden des chronischen Ulcus cruris, des lupösen Ulcus, in der steinhaltigen Gallenblase, auf dem Boden der Gastritis chronica (KONJETZNY) und sehr, sehr viele andere, gleich bedingte kamen hinzu. Sie gelten als deutliche Beweisbefunde für die Theorie der Wirkung unspezifischer Reize, Mitwirkung zum mindesten bei schwer faßbaren aber grundlegenden Bedingungen, welche der erkrankte Körper als solcher geliefert hat. Es muß jedoch auffallen, daß sich bei weitem nicht auf allen solchen, für die Entwicklung eines Carcinomes günstigen Böden wirklich ein Carcinom entwickelt, selbst wenn die chronische Erkrankung über viele Jahre, ja über Jahrzehnte hingeht. Auch die vermuteten allgemeinen Bedingungen, welche im Körper liegen sollen, heben diesen Widerspruch nicht auf. So unbestreitbar sicher der Zusammenhang ist, so selten ist doch nach allgemeiner klinischer Erfahrung das Carcinom auf chronisch-entzündlichem Boden gegenüber der ungeheuren Zahl chronischer Entzündungen. Es ist z. B. das Carcinom auf dem Boden des Ulcus cruris entschieden selten, ebenso auf dem Boden des Lupus. Von allen Magenkrebsen haben sich nach dem Urteil maßgebender Forscher nur wenige Prozent auf dem Boden eines alten Ulcus entwickelt. Es lohnt nicht, auf weitere Einzelheiten einzugehen. Sie sind allbekannt. Wenn man nun zu diesen Erfahrungen hinzunimmt, daß sehr viele Carcinome entstehen, ohne daß sich eine sinnfällige Bedingung oder Veranlassung für die Entstehung nachweisen läßt, wie dies z. B. bei dem Carcinom der Cervix uteri der jugendlichen Virgo non deflorata, bei Carcinoma mammae der alten Jungfer der Fall ist, so wird doch die Vermutung nahegelegt, daß noch andere, wesentliche Faktoren bei der Carcinomentwicklung mitspielen als die bisher genannten. Anilin- und Teerkrebs, letzterer auch, wenn er durch Pinselung der Haut von Mäusen und Kaninchen entsteht, sind meines Erachtens nur Sonderbeispiele zur Krebsbildung auf entzündetem Boden.

Die erste Mitteilung über *Krebs der Harnorgane bei Anilinarbeitern* stammt von L. REHN (1895). Damals handelte es sich um 4 Fälle. 1904 berichtete er über 23 weitere. Die Beschäftigung in Anilinverarbeitungsräumen hatte 5—29 Jahre gedauert; 5 mal fanden sich einfache Papillome, 18 mal

<sup>1</sup> FISCHER-WASELS, BERNHARD: Metaplasie und Geschwulstbildung. Handb. d. normalen u. pathol. Physiol. Berlin: Julius Springer 1927. Bd. 14, 2. Teil, beginnend mit S. 1211. Für kurze Orientierung zu vergleichen S 1753 ff.: „Allgemeine Ätiologie der Geschwulstbildung“, wobei zu betonen ist, daß FISCHER von *allen* Geschwulstbildungen spricht, nicht nur von den bösartigen.

maligne Tumoren, mit einer Ausnahme waren sie Carcinome; in vier dieser Fälle von Anfang an multiple kleine Geschwülste; 7 mal saßen die Tumoren in der Umgebung der Uretermündungen; die übrigen waren meist große Geschwülste, füllten zum Teil die ganze Blase aus. 1905 legte REHN an gleicher Stelle den Bericht über eine prinzipiell wichtige Beobachtung vor: 50 jähriger Mann, 18 Jahre im Anilinraum beschäftigt, seit 4 Monaten Harnbeschwerden, seit 7 Wochen Blutungen. Blumenkohlartige Geschwulst in der Gegend des Harnleiters, Operation, Rezidiv, Tod; Sektion (Dr. ALBRECHT) ergab: „Primäres oder doch originäres Nierenbeckencarcinom, Carcinom des Harnleiters, Carcinom der Blase“. Der Bericht schließt: „Fest steht also, daß an allen drei Orten Carcinom vom Typus des Epithels der Harnauführwege (Nierenbecken, Ureter, Blase) vorliegt. *Ein Nachweis für die Fortleitung von einem der drei Herde zum anderen durch Lymphgefäße ist nirgends erbringbar und auch für die Beziehungen zwischen dem Nierenbecken- und dem Uretertumor fast ausgeschlossen.* Implantation an sich höchst unwahrscheinlich, nur dadurch näher gerückt, daß bloß auf einer Seite des Ureters befallen. Vorläufig ist also am wahrscheinlichsten die Annahme, daß es sich um eine spezifisch auf das „Übergangsepithel“ bzw. die betreffenden Schleimhäute im allgemeinen wirkende Noxe handelt. Unbedingt muß aber einem definitiven Schlusse die Vergleichung einer größeren Anzahl von Fällen vorangehen“.

Diesen Berichten ist eine lange Reihe gleicher Beobachtungen und Zusammenstellungen gefolgt. Die wesentlichen Punkte, welche sich aus diesen ergeben, sind folgende: Die Geschwülste treten nach kurzer oder viele Jahr dauernder Beschäftigung in Räumen auf, in welchen Anilin und Abkömmlinge des Anilin verarbeitet werden. Dauernde Beschäftigung in solchen Räumen ist nicht notwendig. Es wurden oft bei Arbeitern, welche nur vorübergehend in einer Anilinfabrik beschäftigt gewesen waren, lange Jahre nach dem Austritt aus dieser Arbeit Blasengeschwülste festgestellt. Die Häufigkeit solcher Geschwülste bei Anilinarbeitern scheint, wenn man Mitteilungen von Arbeitern trauen darf, erschreckend zu sein. OPPENHEIMER<sup>1</sup> teilt mit: „So sollen nach Angaben der Patienten in einem Betriebe in etwa 12 Jahren bei einer Belegschaft von 60 Mann 15 im mittleren Mannesalter erkrankt und zum Teil verstorben sein; in einem anderen Betriebe kamen auf 60 Arbeiter 27 Blasenranke, von denen 9 verstarben, während das Schicksal der übrigen den Patienten unbekannt war; in einem dritten Betriebe endlich sollen innerhalb von 10 Jahren von 30 Arbeitern 29 an Blasenkrankheiten verstorben sein. Die Zahl der aus diesen Betrieben hervorgegangenen Tumoren ist damit noch keineswegs erschöpft, da, wie weiter unten ausgeführt wird, die Entwicklung der Geschwülste eine Reihe von Jahren in Anspruch nimmt und demgemäß erst spät Erscheinungen hervorruft“. OPPENHEIMER berichtet über 20 Fälle eigener Beobachtung. Trotz seines kritisch-vorsichtigen Berichtes möchte ich doch hinter die Arbeiterangaben ein Fragezeichen setzen. Ähnliche Häufigkeit finde ich nirgends in der Literatur verzeichnet.

CURSCHMANN<sup>2</sup> bemerkt, daß die Zahl der heute bekannten Fälle von Anilinkrebsen der Harnblase, wenn man die Zahl der in den letzten 30—40 Jahren in den betreffenden Betrieben beschäftigten Arbeiter auf 80 000—100 000 schätzt, keineswegs sehr groß ist.

Der wesentliche Punkt ist vom allgemeinen Standpunkte aus, wie sich die Häufigkeit bösartiger Erkrankungen der Harnleitungswege bei Anilinarbeitern zu der jener Menschen verhält, bei welchen solche Geschwülste ohne jede erkenntliche Veranlassung auftreten. Sind doch Papillome und Carcinome des Nierenbeckens, des Ureters und der Blase durchaus gewöhnliche Erkrankungen<sup>3</sup>. Die

<sup>1</sup> OPPENHEIMER: Über die bei Arbeitern chemischer Betriebe beobachteten Geschwülste des Harnapparates und deren Beziehungen zur allgemeinen Geschwulstpathogenese. Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 12, Spalte 2.

<sup>2</sup> Zitiert nach TEUTSCHLÄNDER: Stand der Forschungen über Ätiologie, Übertragbarkeit und Vererbbarkeit der Krebskrankheit und verwandter Prozesse. Zentralbl. f. d. ges. Hyg. u. ihre Grenzgeb. 1924. S. 161.

<sup>3</sup> PERLMANN, S.: Über fibroepitheliale Geschwülste des Nierenbeckens. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 196, S. 378, teilt z. B. mit, daß SPIESS 1915 bereits 112 solche Fälle gesammelt, 1920 HRYNTSCHACK weitere 68 Krankengeschichten kritisch besprochen habe. PERLMANN selbst hat seit 1920 39 weitere Fälle aus der Literatur gesammelt und bringt 4 neue aus E. JOSEPHS: Klinik. Häufig werden gleichzeitig papilläre Tumoren im zugehörigen Harnleiter oder am Ureterostium in der Blase beobachtet. Von diesen 43 Fällen waren 29 papilläre Carcinome, bei 8 war die Diagnose zweifelhaft, nur 5 wurden als gutartig bezeichnet.

einzigste Mitteilung hierüber fand ich bei NASSAUER<sup>1</sup>. Er berichtet, daß nach einer von ihm aufgestellten Statistik in den Jahren 1895 bis Ende 1918 von allen in der Frankfurter chirurgischen Universitätsklinik zur Operation gekommenen Blasentumoren nicht weniger als 25—30% auf Konto des Anilin zu setzen waren. Diese Feststellung ist von wesentlicher Bedeutung. Handelt es sich doch um die Klinik von L. REHN, dem wir die ersten Mitteilungen über diese Erkrankung verdanken, dem Manne, der sich dafür eingesetzt hat, daß eine große Sammelforschung die Beziehungen des Anilins zur Entstehung von bösartigen Blasengeschwülsten aufkläre. Nach der Stellung REHNS und seiner Klinik ist anzunehmen, daß zum mindesten der größte Teil der „Anilintumoren“, welche in näherem und weiterem Umkreis von Frankfurt zur Beobachtung kamen, zur Operation in seine Klinik gesendet wurden. Somit dürfte jene Verhältniszahl ein einigermaßen zutreffendes Urteil über die Häufigkeit der „Anilintumoren“ im Gegensatz zu den Blasengeschwülsten, welche ohne erkennbare Veranlassung entstehen, gestatten. Es haben somit selbst in jener Gegend etwa zwei Drittel der Kranken nicht unter dem Einfluß von Anilin gestanden. Wichtig ist ferner eine Bemerkung von B. FISCHER<sup>2</sup> zu dieser Frage. „Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß diese Blasengeschwülste ätiologisch durch die Berufsschädigung in den chemischen Fabriken entstehen“ (S. 1563 und weiter S. 1564). „Auch experimentell haben wir an meinem Institut versucht, in der Frage weiter zu kommen, sowohl durch langdauernde Anilininhalationen, wie durch direkte Einwirkung des Anilins auf die Haut und auf künstlich erzeugte Epithelwucherungen — ein positives Ergebnis erzielten wir niemals“.

Für die Gesamtbeurteilung ist ferner wichtig, daß die „Anilintumoren“ der Harnwege sich in keiner Hinsicht von den ohne erkennbare Ursache auftretenden Blasentumoren unterscheiden, vor allem daß nach den übereinstimmenden Erfahrungen der Chirurgen allerwärts die anscheinend gutartigen Papillome sehr häufig — nach den neueren Statistiken meist — bösartig rezidivieren. Die Erkrankung des gleichseitigen Ureters an Papillom und an Carcinom in Fällen von Nierenbeckenspapillom oder Carcinom, von welcher J. und W. ISRAEL<sup>3</sup> schöne Abbildungen geben, sowie die selten vorkommenden primären Carcinome, Sarkome und Papillome im Ureter haben besondere Bedeutung, weil sie darauf hinweisen, daß das Agens, welches die Erkrankung bedingt, im Urin enthalten sein könnte. Daß die Papillome und Carcinome mit besonderer Vorliebe an den Mündungen der Harnleiter in der Blase sitzen, ist allbekannt und charakteristisch.

Nach alledem wäre vom Standpunkt der Infektionstheorie die Frage aufzuwerfen, ob die Erkrankungen der Harnwege an Carcinom nicht Folge der Ausscheidung des „Agens“ durch die Nieren sind. Ausscheidung wäre möglich, wenn bei dem Immunitätszustande des Betroffenen<sup>4</sup> das Agens keine „Ansiedlungsgelegenheit“ findet. In den *Harnleitungswegen könnte die Immunität durch Anilinschädigung aufgehoben sein*. Ich nehme an, halte für wahrscheinlich, daß bei vielen, wenn nicht allen Anilinarbeitern leichteste, oberflächliche Schädigungen der harnableitenden Wege bestehen und dauernd bestehen bleiben, auch wenn sie aus der Anilinarbeit ausscheiden, Schädigungen, die so gering sind, daß sie den Betroffenen nicht oder kaum bemerkbar werden. Papillombildung und Krebs treten erst nach einer zufälligen Infektion mit dem krebserzeugenden Virus ein. Die Eingangspforte dieses bleibt natürlich unbekannt. (Über unbekanntes Eingangspforte vgl. Abschnitt VII, S. 109/110.)

Experimentelle Feststellung solcher Ausscheidung würde von größter Tragweite sein. Man kann nicht glauben, daß Ausscheidung in solchen Massen stattfindet, daß der filtrierte Harn infektiös wirkt. Aber vielleicht gelänge es, den Erreger

<sup>1</sup> NASSAUER, M.: Über bösartige Blasengeschwülste bei Arbeitern der organisch-chemischen Großindustrie. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 22, S. 353—388. 1920. Zit. nach Zentralbl. f. Chirurg. 1920. S. 1025.

<sup>2</sup> FISCHER-WASELS, BERNHARD: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 14, Teil 2, S. 1563/64. Dort auch Literaturangaben, soweit sie hier nicht zitiert sind.

<sup>3</sup> ISRAEL, JAMES, und WILHELM ISRAEL: Chirurgie der Niere und des Harnleiters. S. 540. Leipzig: Georg Thieme 1925. Einzelfälle von Erkrankung des ganzen harnleitenden Systems an Carcinom werden in Chirurgenversammlungen häufiger berichtet, z. B. von F. MERTENS (Zentralbl. f. Chirurg. 1926. S. 2989: Totalexstirpation der krebsigen Harnblase; 15 Monate später Nephrektomie wegen krebsigen Papilloms des Nierenbeckens. Diskussion: PELS-LEUSDEN bemerkt, daß echte papilläre Tumoren des Nierenbeckens, Ureters und der Blase immer maligne seien.

<sup>4</sup> Bei der vollkommenen Analogie der bei der Maus durch Impfung und beim Menschen „spontan“ entstandenen Krebserkrankung, namentlich mit Hinsicht darauf, daß bei beiden in der Regel nur ein Blastom auftritt, ist anzunehmen, daß auch die Mehrzahl der Menschen gegen das Krebs erzeugende Agens immun ist.

zu fassen, wenn man den Harn mit einem adsorbierenden Körper schüttelte, dann zentrifugierte und das Adsorbens im Bodensatz zur Lösung brächte, ohne den vermuteten Erreger zu töten, eine große Aufgabe für Chemiker. Ausscheidung könnte bei Kranken im letzten Stadium mit massenhaften Metastasen, vielleicht ulcerierten Carcinomen am ehesten gefunden werden. Ich würde über diese Gedankengänge nicht gesprochen haben, wenn es nicht durchaus unwahrscheinlich wäre, daß ich selbst eine so weit aussehende Untersuchung noch durchführen könnte. Sie erfordert wohl viele Jahre. Verwendung aller bösartigen Neubildungen der Harnwege zur Impfung würde schneller zum Ziele führen, aber nicht zur Entscheidung, ob Ausscheidung stattfindet oder Infektion auf dem Blutwege. Den meisten Pathologen werden solche Gedankengänge fast phantastisch vorkommen. Da die Entstehung der bösartigen Geschwülste uns trotz aller Theorien *vera* noch immer ein Rätsel ist, so müßte meines Erachtens jeder einigermaßen brauchbare Weg zur Lösung durchdacht und verfolgt werden.

Vom klinischen Gesichtspunkte aus würde die Ausscheidungshypothese erklären, warum das Nierenbecken und der Ureter selten, der Grund der Blase häufig von fibroepithelialen Neubildungen (Papillomen), welche in Carcinome übergehen oder selbst schon Carcinome sind, befallen werden. Denn im Nierenbecken und im Harnleiter strömt der Urin, in der Blase wird er für einige Zeit aufgesammelt und kann sedimentieren. Das klinische Bild dieser Neubildungen ist ja dadurch gekennzeichnet, daß sie überaus häufig mehrfach auftreten, häufig sich viele kleinste, kleine und größere Papillome in der Blase finden, ebenso in Nierenbecken und Harnleiter, wenn diese befallen sind. Um Metastasen im gewöhnlichen Sinne des Wortes kann es sich nicht handeln. Krebsmetastasen verhalten sich anatomisch anders. Die Hypothese von Implantationsmetastasen ist abwegig, denn Implantation von Epithelzellen auf unverletzter Schleimhaut ist nach allen Erfahrungen nicht denkbar. Die Multiplizität macht, bildlich gesprochen, den Eindruck, als ob Samenkörner über ein Feld gestreut wären, aber nur hier und da zur Entwicklung gelangen. Das Bild gleicht dem der Polyposis recti et coli nicht nur hierin, sondern auch darin, daß auch „auf dem Boden“ der Polyposis recti sich häufig Carcinome entwickeln. Abgesehen von vielen älteren Erfahrungen hierüber hat kürzlich SCHMIEDEN<sup>1</sup> außerordentlich lehrreiche Bilder solcher Erkrankung gezeigt, Carcinoma recti mit ausgebreiteter Polyposis recti et coli. Das Carcinom entwickelt sich, wie er nachweist, in den Polypen, die Polypen gehen in Carcinom über, sind das erste Anzeichen der carcinösen Erkrankung.

Vor einigen Jahren (Dezember 1917) habe ich einen Mann mit Pylorusstenose operiert, als deren Ursache sich ein fast kartoffelgroßer reiner Drüsenpolyp ergab, welcher mäßig breit gestielt von der Schleimhaut der hinteren Wand des Duodenums und des angrenzenden Magenabschnittes ausging. Er wurde mit der umgebenden Schleimhaut fortgenommen. In der Krankengeschichte ist ausdrücklich bemerkt, daß der übrige Magen vollständig gesund war. Untersuchung durch das pathologische Institut der Universität Frankfurt (Prof. Dr. B. FISCHER) ergab: „Drüsenpolyp der Schleimhaut mit chronisch-entzündlicher Infiltration auch der tieferen Wandschichten“. Im Juni 1919 kam der Kranke wieder mit Magenbeschwerden in Behandlung. Röntgenaufnahme ließ ein Ulcus an der Operationsstelle vermuten. Operation ergab eine entzündlich geschwollene Schleimhaut an der alten Operationsstelle, welche durch einige Seidenknopfnähte, die in der Schleimhaut hängen geblieben waren, verursacht war. Mikroskopische Untersuchung zeigte entzündete Schleimhaut, an einer Stelle etwas erweiterte und vergrößerte Drüsenacini, „von denen es jedoch unwahrscheinlich ist, daß es sich um ein Rezidiv handelt“. Im November desselben Jahres kehrte der Kranke mit einem riesigen Carcinom wieder, das die ganze kleine Kurvatur vom Pylorus bis zur Kardia einnahm<sup>2</sup>.

Über den Teerkrebs, welcher bei Mäusen und Kaninchen durch Pinselung entsteht, möchte ich mich kurz fassen. Auffallend ist auch hier die Verschiedenheit der Ergebnisse. Um Beispiele anzuführen, erzielte GUSTAV DOEDERLEIN<sup>3</sup> bei mehr als viermonatlicher Pinselung, welche 43 von 100 Mäusen überlebten, nur 7 Carcinome oder 17% von 43. TEUTSCHLÄNDER erzielt nach mündlicher Mitteilung gegen 100% Erfolge, glaubt, daß es auf die Technik der Pinselung ankommt. V. E. MERTENS<sup>4</sup> hat bei 257 gepinselten Mäusen nur eine Geschwulst gesehen, welche man als Krebs ansprechen kann. TSUTSUI<sup>5</sup> beobachtete unter 67 mit Teerpinselung vorbehandelten Mäusen 16mal Carcinom und einmal Sarkom. Hierzu die Bemerkung, daß mehrmals Sarkom als Effekt der Teerpinselung beobachtet ist. Auch dies weist darauf hin, daß der realisierende Faktor bei der Erzeugung von Carcinomen und Sarkomen derselbe ist. Das durchschnittliche Ergebnis der Teerpinselung

<sup>1</sup> SCHMIEDEN: Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chirurg. 1926; Arch. f. Chirurg. Bd. 142, S. 512, sowie SCHMIEDEN und WESTHUES: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 102, S. 1.

<sup>2</sup> Nr. 1929/1917, 414/1919, 1383/1919.

<sup>3</sup> DOEDERLEIN, G.: Der Teerkrebs der weißen Maus. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 254 u. 256.

<sup>4</sup> MERTENS, V. E.: Beobachtungen an Teertieren. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 20, S. 218.

<sup>5</sup> Zitiert nach LIPSCHÜTZ: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 51.

scheint nach der Zusammenstellung von B. FISCHER zu sein, daß etwa 60<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der Tiere ein Carcinom bekommen. Auch hier glaube ich aus der großen Verschiedenheit der Ergebnisse schließen zu müssen, daß nicht die Teereinwirkung auf die Haut im Verein mit der Schädigung des Allgemeinbefindens (LIPSCHÜTZ) die Ursache der Krebsentwicklung ist, sondern daß Infektion der entzündeten Haut der Faktor ist, welcher die Krebsentwicklung herbeiführt, daß aber der Erreger ungleichmäßig in der Welt und auch in den Forschungsstätten verteilt ist. Auf diese geographische Pathologie komme ich am Schlusse dieses Abschnittes zu sprechen.

Der Literatur nach geht der Entwicklung des Carcinoms nach Teerpinselung eine Pachydermie voraus, welcher dann Bildung warziger und papillomatöser Gebilde folgt. G. DÖDERLEIN<sup>1</sup> hat diese Gebilde unter Beifügung von Abbildungen ausführlich beschrieben. LIPSCHÜTZ<sup>2</sup> hat nun einmal ein kleines Stückchen solcher *Teerwarze*, „bei deren histologischer Untersuchung das Vorhandensein eines histologisch erkennbaren Carcinoms vermißt wurde“, 2 Mäusen in eine kleine Tasche unter die Rückenhaut *verimpft*. Bei dem einen dieser Tiere *entstanden 4 Warzen, deren eine sich als Plattenepithelcarcinom, deren zweite sich als ein Spindelzellensarkom erwies*, welches *Metastasen* in die Lungen gesendet hatte. Bei einem zweiten Versuch schnitt er bei 2 grauen Mäusen am Orte der durch Teerpinselung entstandenen *Pachydermie*, aber an sicher warzenfreier Stelle, Stückchen zu histologischer Untersuchung heraus und sah in der Folge bei *beiden an der Stelle der Excision ein verhorntes Plattenepithelcarcinom* entstehen, welches die Muskulatur durchwachsen hatte, zugleich eine ausgesprochene *Metastase* in einer inguinalen Lymphdrüse. Diese Versuche zeigen wiederum, daß Carcinom und Sarkom einheitliche Ätiologie haben, ferner daß das Agens schon in der Pachydermie enthalten ist. Schließlich lehrt ein Bericht von BORST<sup>3</sup> über Versuche mit Teerpinselung an Mäusen, welche gleichzeitig mit Cholesterin gefüttert wurden, daß unter diesen Bedingungen knotige *Geschwülste* entstehen können, *welche histologisch das typische Bild des Plattenepithelcarcinoms aufweisen, sich aber völlig zurückbilden*. BORST bezeichnet diese Tumoren als Carcinoide und bemerkt dazu, daß nach den Erfahrungen von G. DOEDERLEIN in seinem Institut durch Teerpinselung ohne Zweifel echtes Carcinom erzeugt werden kann, „wenn aber gelegentlich von 100<sup>0</sup>/<sub>0</sub> positivem Teerkrebs die Rede ist (BLOCH), so möchten wir bis auf weiteres bezweifeln, ob nicht ein gut Teil carcinoider Neubildungen mit eingerechnet sind“. *Es gibt also auch Neubildungen, welche histologisch als Carcinome angesehen werden müssen, biologisch sich aber als gutartig erweisen*.

Alle vorstehend besprochenen Erfahrungen und Erwägungen drängen dazu, die Carcinome, welche auf chronisch-entzündlichem Boden erwachsen sind, allgemein gesagt alle „Reiztumoren“ des Menschen durch Überimpfung auf die weiße Maus auf Infektiosität<sup>4</sup> zu prüfen.

Ein wichtiges und schwieriges Sonderkapitel bilden die Versuche und die aus ihnen abgeleitete neue Theorie der Geschwulstbildung von CARREL<sup>5</sup>. Es ist sehr zu bedauern, daß CARREL seinen Berichten keine Abbildungen beigegeben hat, daß auch beweisende Nachuntersuchungen bisher nicht vorliegen. Die wenigen Versuche von BISCEGLIE<sup>6</sup> kann ich nach keiner Richtung als ausreichend zur Beurteilung ansehen. Es war CARREL gelungen, durch subcutane Injektion von Embryonalbrei von Hühnern gemischt mit Spuren von Arsen oder Indol oder durch Injektion von Embryonalbrei und Injektion von kleinsten Mengen Teer in eine Vene beim Huhn sehr bösartige Sarkome hervorzurufen, welche metastatisierten, deren Filtrate beim Huhn wiederum Sarkome hervorriefen. Hieraus zieht CARREL folgende Schlüsse:

<sup>1</sup> DOEDERLEIN, G.: Der Teerkrebs der weißen Maus. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 274 ff.

<sup>2</sup> LIPSCHÜTZ: Untersuchungen über die Entstehung des experimentellen Teercarcinoms der Maus. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 21, S. 67 ff. u. 92/93.

<sup>3</sup> BORST, MAX: Über Teercarcinoide. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 21, S. 341.

<sup>4</sup> Nach unseren Erfahrungen müssen mindestens 40 bis 50 Tiere geimpft werden, wenn das Ergebnis verwendbar sein soll.

<sup>5</sup> In Bd. 92 und 93 der Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1925 sind fortlaufend alle Berichte CARRELS über seine Versuche enthalten. Das Register gibt Auskunft über die Stellen.

<sup>6</sup> BISCEGLIE: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, S. 463.

„Ces faits nouveaux nous éclairent dans une certaine mesure sur la nature du principe filtrant de Rous<sup>1</sup>. Il est évident que la substance extraite d'un sarcome du goudron n'est pas un organisme ultramikroskopique. On peut en déduire que le principe de Rous ne l'est pas davantage. D'autre part, il n'y a aucune différence fondamentale entre la cellule maligne du sarcome de Rous et celles du sarcome du goudron. Le sarcome de Rous ne doit pas être regardé comme une tumeur de nature spéciale, comme un sarcome infectieux. Le principe filtrant des deux sarcomes est sans doute fabriqué par les cellules elles-mêmes. On peut supposer que, dans les sarcomes des animaux autres que la poule, ce principe existe aussi, mais qu'il demeure au sein des cellules et ne se manifeste pas à l'extérieure pour quelque raison secondaire. La signification de la substance de Rous dans la genèse du sarcome de Rous paraît donc être plus générale qu'il ne semblait. Son rôle dans la formation des tumeurs conjonctives de la poule peut être compris de la façon suivante. Quand le goudron ou une substance résultant de son action sur les tissus, *se trouve au contact des cellules en voie de multiplication*<sup>2</sup> ces cellules fabriquent un principe analogue à l'agent filtrant de Rous. Cette substance, au cours de la maladie des cellules, se reproduit elle-même comme le principe lytique de TWORT. La malignité d'une cellule peut donc être considérée comme un désordre du métabolisme, se propageant lui-même, et déterminé par des facteurs non spécifiques tels que le goudron, l'arsenic et certaines substances produites par les Bactéries, les Helminthes, les tissus brûlés par les rayons X, etc. Il est possible aussi que les substances toxiques présentes dans le sérum normal agissent sur les cellules d'une région chroniquement irritée de la même façon que le goudron injecté dans les veines sur la pulpe embryonnaire greffée sous la peau. Ce processus très simple expliquerait la formation spontanée des tumeurs malignes dans l'organisme”.

CARREL schließt, wenn wir voraussetzen, daß keine Infektion stattgefunden hat<sup>3</sup>, mit Recht, daß in solchen Fällen die Mitwirkung eines invisibeln Virus auszuschließen sei und überträgt diese Auffassung auf das Roussarkom. Bei diesem handele es sich ebenfalls nicht um ein ultravisibles, belebtes Virus, sondern „das Prinzip“ des Roussarkomes sei ein Abkömmling der Zelle selbst. Diese Substanz erzeuge sich im Laufe der Erkrankung der Zellen von selbst, wie das lytische Prinzip des Bakteriophagen von TWORT-D'HÉRELLE. Bis hierhin kann man ihm allenfalls folgen, Nachuntersuchungen vorbehalten. Wenn er diese Hypothese im Schlußsatze auf alle bösartigen Geschwülste ausdehnt, so ist dies sehr gewagt. Vor allem fehlen Untersuchungen darüber, ob sich die gleichen Ergebnisse auch bei anderen Tieren erzielen lassen<sup>4</sup>. Sodann ist zu bemerken, daß schon das Rous-sarkom, *vor allem aber* die CARRELSchen Teersarkome eine einzelnstehende Ausnahme von allem bedeuten, was experimentell bisher über bösartige Blastome ermittelt worden ist. Auch B. FISCHER-WASELS<sup>5</sup> macht, obwohl er CARRELS Versuchen weittragende Bedeutung zuschreibt, die Bemerkung: „Außerdem entfernt sich die Biologie dieser sog. Sarkome der Hühner so weit von der Biologie der uns bekannten bösartigen menschlichen und tierischen Geschwülste, daß wir noch keine Veranlassung haben, die Ergebnisse der einen Gruppe ohne weiteres auf alle anderen Geschwülste zu übertragen.“

Ausschlaggebend ist meines Erachtens, daß all diese Versuche CARRELS sich auf der Verwendung embryonalen Gewebes aufbauen. *Auch CARRELS Teersarkome haben sich primär in dem den Hühnern injizierten Embryonalgewebe entwickelt, also an der Impfstelle und in Zellen, welche eine immanente, polypotente Valenz<sup>6</sup> zu Vervielfältigung, kräftigem Wachstum, mannigfacher Differenzierung besitzen.* Die Gleichsetzung dieser mit den manovalenten und unipotenten Zellen des fertig ausgebildeten Körpers, welcher von Geschwulstbildung befallen wird, ist nicht zulässig, auch dann nicht, wenn unter Einwirkung von Bakterien, Helminthen, Röntgenstrahlen usw., welche CARREL anführt, andauernde Regenerationsvorgänge stattgefunden haben oder stattfinden, denen B. FISCHER<sup>7</sup> große Bedeutung beilegt. Wie unsere Versuche zeigen, können sich bösartige Geschwülste an beliebigen

<sup>1</sup> Vgl. TEUTSCHLÄNDER: Wesen und Bedeutung der übertragbaren Hühnertumoren. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1921. S. 153. — TEUTSCHLÄNDER: Ist der Krebs eine Infektionskrankheit? Kritisches Referat zu den Arbeiten von GYE und BARNARD: Klin. Wochenschr. 1925. S. 1698 und: Ist der Krebs eine Infektionskrankheit? II. Definitive Lösung des Roustumorenproblems durch CARREL? Klin. Wochenschr. 1926. S. 470.

<sup>2</sup> Kursivdruck von HEIDENHAIN.

<sup>3</sup> Kann man solche bei einem invisibeln Virus sicher ausschließen? Wie soll man den Nachweis liefern?

<sup>4</sup> Der Bericht über ein Teersarkom „strain MC FAUL“, welches Hühner bisweilen im Laufe von 4—5 Tagen, von der Impfung an gerechnet, unter Bildung von Metastasen tötet (Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tome 77, Nr. 2, p. 491. 1925) läßt vermuten, daß es sich nicht um ein Sarkom (Blastom), sondern um eine entzündliche Neubildung handelt.

<sup>5</sup> FISCHER-WASELS, B.: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 14/2, S. 1549.

<sup>6</sup> Über die Grundbegriffe siehe B. FISCHER-WASELS: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 14, 2. Teil, S. 1387, allwo sich eine Zusammenfassung findet.

<sup>7</sup> Ebenda. S. 1755.

Stellen des Körpers entwickeln, an welchen sicherlich zuvor keine Einwirkung stattgefunden hat, die besondere Wachstumsverhältnisse bedingen könnte, an beliebigen Stellen, während nicht nur in den Versuchen von CARREL, sondern auch in allen anderen bisher bekannten, mit Ausnahme zweier von KEYSER, die Geschwulstbildung regelmäßig von der Impfstelle ausgeht.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich, da es sich in diesem Abschnitt doch um Reizeinwirkungen handelt, nachdrücklich darauf hinweisen, wie B. FISCHER den *Reizbegriff* auffaßt. Er sagt (S. 1571): „Ganz gewiß wird man den Reizbegriff in der Pathologie bis heute ebensowenig, ja vielleicht weniger entbehren können wie in der allgemeinen Biologie, und es ist gegen seine Anwendung auch so lange nichts einzuwenden, als wir uns darüber klar sind, daß durch die Benutzung dieses Begriffes nichts geklärt wird, daß das Geheimnis der biologischen Vorgänge gerade zwischen Reizeinwirkung und Reizeffekt liegt, und daß gerade die Aufklärung der Verbindungskette zwischen diesen Vorgängen die wichtigste Aufgabe kausaler Analyse auch in der Geschwulstforschung ist“.

Auch bei mir hat sich seit Jahren vom erkenntnistheoretischen Standpunkte aus die Überzeugung entwickelt, daß wir mit dem einfachen Begriff der formativen Reizung VIRCHOWS nicht mehr auskommen können. Auf dem heutigen Standpunkte wollen wir genau die Art des Reizes kennen, wollen wissen, wo und wie er einwirkt, und ein Verständnis dafür gewinnen, wodurch die Folgen der Einwirkung bestimmt werden, wollen auch solche Erklärungsversuche in Beziehungen zu anderen Tatsachen sicherer Erfahrung setzen, um damit dem Erklärungsversuch eine Grundlage zu geben, auf welche weitere Arbeit aufbauen kann. Es ist ersichtlich, daß auf dieser Grundlage der Erklärungsversuch auch hinsichtlich der Wirkung der Zellinfektion entstanden ist. Das Primäre war die Beobachtung der zerstörenden Wirkung<sup>1</sup> und der Versuch, diese zu deuten. Die Hypothese der Zellinfektion ergab sich erst viel später aus den Versuchen dieser Arbeit.

„Zellinfektion“ durch einen fermentartigen Körper, zu welcher Auffassung auch TEUTSCHLÄNDER<sup>2</sup> auf Grund der Versuche CARRELS neigt, durch ein Ferment, welches in den Zellen entsteht, sich in und mit diesen vermehrt, aber auch nach außen abgegeben wird und gleichartige Zellen infiziert, könnte ich mir nur dann vorstellen, wenn die Entwicklung der Neubildung am Orte der Impfung stattfindet. Es wäre, um auf unsere Versuche zurückzukommen, ja möglich, daß sich ein solcher Körper in den Autolysaten befände, daß er auch bei Frischbreiimpfung durch den Zerfall der Tumorzellen im fremden Organismus frei würde. Daß er sich dann aber nach Art der Embolie an beliebiger Stelle des Körpers, und zwar fast ausschließlich an einer, nicht an vielen zugleich festsetzt, ist unverständlich. Über alle hiermit zusammenhängenden Fragen, vornehmlich auch den körperlichen Zustand solcher Fermente unter mancherlei Bedingungen wären Darlegungen von DÖRR<sup>3</sup> zu vergleichen. Vor allem ist die Bemerkung wichtig, daß Fermente im Wasser allerdings nicht immer molekulardispers sind, sondern gröber verteilt und deswegen oft durch Hart- und Membranfilter zurückgehalten werden (S. 911, Sp. 2, Anm. 1). Damit wäre embolische Festsetzung eines solchen Fermentes denkbar. Eine Vorstellung aber, wie es zur Festsetzung des Fermentes an nur einer einzigen Stelle des Körpers kommen könne, trotz dessen Überschwemmung mit Impfmateriale, bleibt so schwierig wie zuvor. Für die vier Fälle, in welchen wir Erkrankung an der Impfstelle gesehen haben, kann man die Verwundung durch die Injektion und die nachfolgende Gewebsreaktion als genügende Unterlage für den Übergang des vermuteten Fermentes auf einige Zellen ansehen, nicht aber in dem in den vorliegenden Versuchen bei weitem häufigeren Fall der Erkrankung gesunder Gewebe an beliebiger Körperstelle. Man müßte denn dem Fermente eine lytische Fähigkeit mit Beziehung auf gesunde Zellen zuschreiben, welche die gesunde Zelle zu schädigen imstande ist und hierdurch dem Ferment das Eindringen in die Zelle gestattet. Schwierig, sehr schwierig ist wieder die Vorstellung,

<sup>1</sup> Siehe S. 113/114.

<sup>2</sup> TEUTSCHLÄNDER: Ist der Krebs eine Infektionskrankheit? II. Definitive Lösung des Roustumorenproblemes durch CARREL? Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 11, S. 470. Über das mehrfach genannte infektiöse Hühnersarkom von ROUS vgl. TEUTSCHLÄNDER: Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1921. S. 153, sowie TEUTSCHLÄNDER: Ist der Krebs eine Infektionskrankheit? Kritisches Referat zu den Arbeiten von GYE und BARNARD. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 35, S. 1698.

<sup>3</sup> DÖRR, R.: Die invisibalen Ansteckungsstoffe und ihre Beziehungen zu den Problemen der allgemeinen Biologie. Klin. Wochenschr. 1923. S. 909.

daß das genannte Ferment nunmehr in der Zelle Stoffwechselstörungen derart hervorrufen soll, daß die Zelle dieses Ferment dauernd selbst reproduziert. Verfolgt man den Gedankengang weiter, so käme meines Erachtens heraus, daß die „durch das Ferment infizierte Zelle“ einmal so wenig geschädigt ist, daß sie zu beschleunigter Vermehrung fähig ist, andererseits aber befähigt wird, das von ihr selbst reproduzierte Ferment nach außen abzugeben, wodurch dann *Infektion* weiterer Zellen *und die zerstörende Wirkung* erklärt werden müßte. Die zerstörende Wirkung der Geschwulstzellen ist aber sicherlich nicht auf Stoffe zurückzuführen, welche die Gewebszellen nur wenig schädigen. Die zerstörenden Fermente, welche die Geschwulstzelle abgibt, lösen, wie das histologische Bild zeigt, das umgebende Gewebe völlig auf. Denn es wachsen Carcinom wie Sarkom selbst in den Knochen ein.

*Infektion einer Körperzelle durch ein Ferment müßte doch durch ein anderes Beweisverfahren wahrscheinlich gemacht werden, als durch eine Hypothese ad hoc, welche sich auf einseitig gerichtete Versuche stützt.* Solange die Frage des Bakteriophagen nicht eindeutig entschieden ist, werden wir in der Frage, ob Infektion einer Körperzelle durch ein Ferment möglich sei, nicht vorankommen. Wie schwierig die Beurteilung invisibler Ansteckungsstoffe zur Zeit noch ist, zeigen einige wörtliche Zitate aus dem genannten Aufsatz von DÖRR über diese Frage. Gekürzte Inhaltsangabe genügt bei der Wichtigkeit dieses Punktes nicht.

„Der durch die Passagemethode, d. h. durch serienweise Übertragbarkeit erbrachte Nachweis erfolgter Vermehrung genügt somit an sich überhaupt nicht, um über das Vorhandensein oder die Abwesenheit lebender Substanz zu entscheiden“ (S. 909, Sp. 2, Abs. 2 — kursiv von DÖRR).

„Verschiedene Beobachtungen veranlaßten vielmehr die Biologen schon seit langer Zeit, das Gedankenexperiment fortgesetzter Verkleinerung der lebenden Substanz ohne Verlust der fundamentalen Lebenseigenschaften soweit durchzuführen, bis als Endprodukt die letzte niederste Lebens-einheit resultiert WIESNER hat diese Lebens-einheit als Plasom, OSCAR HERTWIG als Bioblast, FELIX MARCHAND als lebendes Molekül bezeichnet“ (S. 910, Sp. 2, Abs. 1). „Es liegt kein prinzipielles Hindernis vor, anzunehmen, daß ebenso kleine und analog strukturierte Formen in der Natur auch als völlig autonome Individuen auftreten können“ (S. 910, Sp. 2, Abs. 1, etwas vor vorigem Satze).

„So unvollkommen übrigens die bisherigen Filter als Meßinstrumente waren, verdanken wir Ihnen doch eine Summe von wichtigen Erkenntnissen, die anscheinend gar noch nicht zum Abschlusse gelangt sind. Nach den Untersuchungen von WASSERMANN und FICKER über Anaerobentoxine, von OTTO und WINKLER, HAUDUROY u. a. über Bakteriophagen kann man Wirkungsweisen des unfiltrierten Materials durch den Filtrationsakt verstärken; die Filter erwerben damit die Bedeutung von Aktivatoren, sei es, daß sie Hemmungsstoffe entfernen oder die Dispersität der wirksamen Substanzen erhöhen (OTTO und WINKLER) oder als Reaktionsbeschleuniger fungieren. Sollten sich die Angaben von EHRENBERG, EHRENBERG und LÖWENTHAL, PUTTER und VALLEN bestätigen, so würden in den Filtraten sogar *neue*, mit den Ausgangsflüssigkeiten gar nicht auslösbare Wirkungen zum Vorschein kommen, darunter auch solche, die dann in zellerfüllten Konzentrationsräumen nach Art der Ansteckungsstoffe unbegrenzt fortgezüchtet werden können. Bei der Tragweite dieser Befunde muß ich mir notgedrungen Zurückhaltung auferlegen, um so mehr als sich die möglichen Fehlerquellen momentan nicht übersehen lassen und ich bisher keine einzige überzeugende Beobachtung über derartige Aktivierungen zu verzeichnen habe (S. 911, Sp. 1).

„Wenn ein Stoff im wässerigen Medium relativ grob dispergiert ist und in diesem Zustande auf in sich abgeschlossene oder gar von Membranen begrenzte Zellen (Bakterien) einwirkt, fällt es uns schwer, die Elemente desselben als unbelebt zu denken. Zwischen den schädigenden Mikroben und den geschädigten Zellen des Wirtes schaltet man ja doch als Bindeglied, als Vermittler der Wirkung, stets eine „gelöste“, von den Mikroben durch Sekretion oder Zerfall gelieferte Substanz, ein „Gift“ ein, ob man dasselbe nun nachzuweisen imstande ist oder nicht; eine andere Ursache der Pathogenität der Mikroben scheint nicht zu existieren. *Substituieren wir in diesem Schema den Mikroben durch ein unbelebtes, nicht weiter dispergierbares Partikel von gleichen oder ähnlichen Ausmaßen, so fehlt eine einfache Erklärung dafür, warum solche Partikelzellen, die in der gleichen Flüssigkeit frei suspendiert sind, beeinflussen oder zerstören sollen. Das ist der wahre Angelpunkt der Diskussion, ob*

die Bakteriophagen „corpusculär“ oder ob sie „kolloid gelöste“ Substanzen sind“ (S. 911, Sp. 2, Absatz 4)<sup>1</sup>.

Für die experimentelle Krebsforschung des Pathologen und des Klinikers sind diese Fragen doch wohl zu kompliziert und schwierig. Bis die Forscher vom bakteriologischen Fach hier die Klarheit gebracht haben, auf welche man aufbauen kann, dürften noch viele Jahre vergehen. *Für uns als Ärzte handelt es sich aber praktisch wie theoretisch zuerst um die Frage, ob die bösartigen Geschwülste nach unspezifischen Schädigungen durch die Außenwelt endogen so entstehen, daß die geschädigten Zellen sich zu bösartigen Geschwulstzellen entwickeln (CARREL, B. FISCHER, TEUTSCHLÄNDER) oder ob es sich um eine exogene spezifische Schädigung, einen Zellparasiten, handelt. Ist letzteres der Fall, so muß der Erreger (das Agens) in der Umwelt des Menschen gefunden werden können*, gleichviel, ob er sichtbar zu machen ist oder nicht. Ob es sich um ein Ferment oder einen Parasiten handelt, kann uns vom ärztlichen Standpunkt aus *zunächst* völlig gleich sein. Das Wesentliche wäre, das spezifische Agens der Geschwulstbildung aufzufinden, dessen Verbreitung allmählich kennen zu lernen. Hiernach würde sich die Theorie im einzelnen allmählich schon finden.

Prüft man die Theorien über die Entwicklung bösartiger Geschwülste, so fällt auf, daß sie sich im wesentlichen auf die Ätiologie des Krebses katexochen, des Carcinomes, beziehen. Die Sarkome werden kaum in Betracht gezogen, abgesehen von Erwähnung der Erfahrung über gelegentliche Entwicklung eines Sarkomes im unmittelbaren Anschluß an eine Kontusion, sowie abgesehen von den Arbeiten über das von ROUS entdeckte, verimpfbare Sarkom des Huhnes, über welches TEUTSCHLÄNDER erschöpfend gearbeitet hat, abgesehen ferner von den Arbeiten von GYE und BARNARD, wie CARREL und ALBERT FISCHER, welche sich dauernd mit dem Hühnersarkom beschäftigen. Der sichtliche Grund hierfür ist, daß wir so gut wie nichts über die Entwicklungsbedingungen des Sarkomes wissen. Und doch ist das Sarkom in vielen Gegenden Deutschlands häufig, und es ist, wenn man von einzelnen ganz derben Sarkomen absieht, wesentlich bösartiger als das Carcinom. Sarkome treten *ohne erkennbare Veranlassung* in Organen der Brust- und Bauchhöhle, in den Lymphdrüsen, im Periost der Knochen und der Rippen, in den Fascien, vornehmlich in der Tiefe, selten an der Oberfläche des Körpers und in den verschiedensten histologischen Formen auf, eine rätselhafte Erscheinung, während man bei der Carcinomentwicklung doch immer wieder auf mancherlei Einwirkungen der Außenwelt geführt wird<sup>2</sup>.

Unsere Versuche zeigen, daß die *Bedingungen für Entstehungen von Carcinomen und Sarkomen nicht unwesentlich verschieden sind*. Andeutungen wahrscheinlicher Zusammenhänge, gestützt auf experimentelle Tatsachen, müssen hier genügen.

*Carcinome entstehen durch Verschleppung des Agens auf dem Wege des Kreislaufes, wie auf dem Wege der Lymphbahnen*. Verschleppung auf dem Lymphwege tritt wahrscheinlich fast nur bei Carcinoma mammae ein. Sie ist anzunehmen bei allen im Bereiche des Beckens und weiter bei den auf Körperseite der Impfstelle entstandenen Krebsen der Milchdrüse. Bei den auf der Gegenseite zu der Impfstelle entstandenen Carcinomen kommt nur der Blutweg in Betracht. Das gleiche gilt für die Carcinome der Lunge, für ein Lebercarcinom, für die Carcinome der Kiefer, der Speicheldrüsen, für jene Carcinome unbestimmbarer Abstammung im Unterhautzellgewebe des Halses, für das Carcinom des Pankreas.

Wir haben sehr viel Mäuse in die Leber geimpft, auf diese Weise aber nur ein Lebercarcinom erzeugt. Es steht dies in auffallender Übereinstimmung mit der Tatsache, daß beim Menschen primärer Leberkrebs recht selten ist. Diese Resistenz der Leber gegen das Krebs erzeugende Agens scheint wiederum auf den Zustand „örtlicher Immunität“ zu deuten.

Von besonderer Bedeutung ist, daß wir weder einen Krebs der Speiseröhre, des Magens oder Darmkanales gesehen haben<sup>3</sup>, noch einen der Haut, obwohl wir im Wunsche, Hautkrebs zu erzielen,

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

<sup>2</sup> Höchst charakteristisch ist, daß in dem „Die Krebskrankheit“ betitelten Cyclus von Vorträgen, welchen die Österreichische Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheiten herausgab (Wien: Julius Springer 1925), allein das Carcinom behandelt wird. Das Sarkom wird nur bei Gelegenheit der Hühnersarkome gestreift. In dem langen klinischen Teil findet sich das Wort Sarkom nicht. (Kursivdruck von HEIDENHAIN.)

<sup>3</sup> SLYE MAUD unter 10000 Mäusen ihrer Zucht auch nur je einmal. Vgl. den Nachtrag Abschnitt XII.

intracutan und subcutan geimpft haben, auch die Haut scarifiziert und Brei in diese Wunden eingerieben. Haut und Verdauungskanal stehen also, nach unseren Versuchen zu urteilen, in scharfem Gegensatz zu den zahlreichen anderen Organen, in welchen sich Krebs durch Verimpfung erzeugen läßt. Dieser Gegensatz ist um so schärfer, als der Krebs der Haut und der Verdauungswege beim Menschen so häufig ist. Es liegt der Schluß nahe, daß es sich bei der Haut und den Speisewegen meist oder immer um eine Infektion nicht vom Blutwege, sondern von der Oberfläche aus handelt, beim Magendarmkanal also Infektion mit der Nahrung. Dem histologischen Bilde nach ist bei Haut und Verdauungsschlauch der Beginn der Erkrankung an der Oberfläche nach den Untersuchungen von THIERSCH, HAUSER, RIBBERT, neuerdings von KONJETZNY, SCHMIEDEN u. a. sicher. Unklar bleibt zunächst, wenn der Schluß vom Versuchstier auf den Menschen gestattet ist, warum Infektion vom Blutwege aus nicht gelingt, dagegen die von der Oberfläche her ganz gewöhnlich eintritt. Erklärung gibt der Hinweis darauf, daß es sich bei unseren Versuchstieren doch um gesunde Tiere handelt, während alle Erfahrungen der letzten Jahrzehnte darauf hinweisen, daß Krebse der Oberflächen vorwiegend auf chronisch entzündeter Basis entstehen. So ist denn zu schließen, daß in Übereinstimmung mit einerseits Tierversuch, andererseits klinischer Erfahrung zum Haften der Infektion an Haut und Schleimhäuten eine Schädigung des Epithels durch die Folgen chronischer Entzündung erforderlich ist. Normale Haut und Schleimhäute erscheinen immun gegen die Infektion, soweit sich der Sachverhalt bisher übersehen läßt<sup>1</sup>.

*Anders liegen nach unseren experimentellen Ergebnissen die Verhältnisse bei Sarkomen.* Während ein sehr großer Teil der Brustkrebs durch Verschleppung des Agens auf dem Lymphwege entstanden ist, sind fast alle Sarkome durch Verschleppung des Agens auf dem Blutwege entstanden. Die Sarcomatosis endothoracica (7 von 8 Fällen), die Sarkome der Lunge, der Milz, des Pankreas, des Uterus und Ovars, des Nackens und des Vorderbeines geben schönste Beispiele für die Infektion weit entfernt und tief gelegener Organe und Gewebe auf dem Wege des Blutkreislaufes. Der Lymphweg ist sicher nachgewiesen oder wahrscheinlich nur für ganz vereinzelte Fälle, z. B. A 1, Impfung in die Oberschenkelmuskulatur, Erkrankung der gleichseitigen inguinalen Lymphdrüse, von hier aus der gleichseitigen Schulter (Abb. 32/33). Das Fibrosarkom am Beckenende A 223 (Abb. 64) entstand nach intracutaner Impfung in der Mitte des Rückens. Die Sarcomatosis endothoracica A 19 entstand nach intraperitonealer Impfung; der Lymphweg ist hier die wahrscheinliche Straße der Infektion. Für die Vergleichung mit den Erfahrungen am Menschen fällt jedoch diese Beobachtung heraus, weil doch der Mensch nicht in die Bauchhöhle geimpft wird. Auch ein Perithelioma ad anum ist wohl sicher auf dem Lymphwege entstanden. In allen anderen Sarkomfällen lag der Tumor so weit von der Impfstelle ab, daß allein der Blutkreislauf in Frage kommt. *Sarkom des Menschen und Impfsarkom der Maus laufen, soweit wir überhaupt bei der Maus Beispiele für den Sitz aufweisen können, in Hinsicht auf den Sitz durchaus parallel: Sitz in der Tiefe der Organe oder Gewebe ist im allgemeinen charakteristisch; Ausnahmen kommen vor.*

*Verschleppung des Agens mit dem Kreislauf weist stets auf Impfindektion hin.* Ich wüßte nicht, wie man sie anders erklären sollte. In Betracht kommt, abgesehen von der Infektion durch Wunden, wie bei dem Pariser Studenten, und verhängnisvollen Zufällen beim Chirurgen, welche durchaus möglich sind, wohl nur Infektion durch blutsaugende Insekten und Eingeweidewürmer, eine alte Hypothese, welche schon BORREL verteidigt hat, ohne sie glaublich machen zu können. Hierbei ist darauf hinzuweisen, daß nach E. JOESTS<sup>2</sup> reicher Erfahrung der Hund und das Haushuhn neben dem Menschen die häufigsten Krebssträger sind. Es wäre nicht unmöglich, daß sich bei diesen Tieren ein Zwischenwirt greifen ließe, am ehesten vielleicht bei Tieren, welche an Krebs erkrankt sind. Es ist aber die Reihe blutsaugender und stechender Insekten so groß, daß es als fast unmögliche Aufgabe erscheinen muß, einen Infektionsüberträger experimentell ermitteln zu wollen. *Aussicht verspricht*

<sup>1</sup> Diese Darlegungen waren geschrieben, als mir ein Aufsatz von BESREDKA über lokale Immunisierung (Naturwissenschaften. 1927. Nr. 17, S. 395) zu Gesicht kam. BESREDKA zeigt, daß sich Haut und Darmkanal gegen sicher tödliche Dosen von Infektionserregern immunisieren lassen.

<sup>2</sup> JOEST, E.: Über bösartige Geschwülste der Tiere in PAYR und ZWEIFEL: Klinik der bösartigen Geschwülste. Bd. 3, S. 597. Leipzig: S. Hirzel 1927.

die Krebs hervorrufende *Nematode* FIBIGER<sup>s</sup>. Es ist nicht nur zu berücksichtigen, daß es unter den blutsaugenden Insekten viele Arten gibt, sondern vor allem, daß *die Tiere oder deren Larven den Infektionserreger nur aufnehmen können, wenn er in ihrer Umwelt vorhanden ist*. Der Infektionserreger muß auch frei in der Umwelt vorkommen, denn ohne dies wäre Infektion von der Oberfläche aus, welche doch für die Krebse der freien Oberflächen wahrscheinlich ist, nicht möglich. *Dieser Gedankengang führt in die Umwelt des Menschen und der Tiere und somit auf die Möglichkeit, aus der geographischen Verbreitung der bösartigen Geschwülste vielleicht einen Hinweis auf den Erreger zu finden*.

In den 30 Jahren meiner Tätigkeit zu Worms ist mir aufgefallen, daß in Rheinhessen und der benachbarten Pfalz Carcinome und Sarkome wesentlich seltener sind als in Norddeutschland. Die Zahl der Erkrankungen ist unverhältnismäßig geringer als in Berlin, das ich von meiner Assistentenzeit her gut kenne, und in dem kleinen Vorpommern, dessen Material ich aus den 7 Jahren meiner Professur in Greifswald um so besser im Gedächtnis habe, als mich die bösartigen Geschwülste dauernd beschäftigten. Ganz besonders auffällig ist, daß in der hiesigen Ecke Südwestdeutschlands das Sarkom ausgesprochen selten ist, so selten, daß ich oft ein Jahr lang kein Sarkom gesehen habe. Verhältnismäßig am häufigsten, will sagen durchaus nicht selten, ist hierzulande der Magenkrebs. Gelegentlich habe ich über die Verschiedenheit der Verbreitung der bösartigen Geschwülste mit den beiden bekannten, leider verstorbenen Forschern B. KRÖNIG und E. OPITZ gesprochen. Beide kannten die norddeutschen Verhältnisse genau, KRÖNIG aus Leipzig und Jena, OPITZ aus Berlin und Gießen. Beide bestätigten, daß auch nach ihren Beobachtungen an dieser Verschiedenheit kein Zweifel ist. Auf diese Mitteilungen lege ich um so mehr Wert, als es sich um die Vorstände sehr bekannter Universitätskliniken handelte, welche den Krebsfragen besonderes Interesse gewidmet haben. Wenn bei meinen Erfahrungen die Frage aufgeworfen werden könnte, ob es sich nicht um mangelhaften Zugang von Material handele, so ist dies bei KRÖNIG und OPITZ ausgeschlossen. Zudem weiß ich aus Besprechungen mit Herrn Prof. ENDERLEN in Heidelberg, daß auch dort Sarkome selten sind.

Ausländische Erfahrungen über verschiedene Verbreitung von Carcinom und Sarkom sind mir in extenso nicht bekannt. Es genügen aber die deutschen Verhältnisse völlig zur Beurteilung. Um die Jahrhundertwende beginnen in Deutschland die Mitteilungen über endemisches Auftreten von Krebs. 1907 brachte ROBERT BEHLA<sup>1</sup> eine grundlegende zusammenfassende Arbeit über diese Forschungen mit reicher eigener Erfahrung. Im Eingange berücksichtigt er ausführlich die Erfahrungen im Auslande. BEHLA war Kreisarzt in Vorpommern, kannte die Verhältnisse in Greifswald und den anderen vorpommerischen Kreisen sehr genau, hatte im Verein mit den anderen Kreisärzten und den Ärzten dieser Bezirke eine genaue Statistik in die Wege geleitet, auf welcher seine Arbeit beruht. Weitere deutsche Statistiken sind berücksichtigt. Es geht aus der Summe dieser Erfahrungen hervor, daß Krebserkrankungen überwiegend da vorkamen, wo die Ortschaften tief lagen, der ganze Ort oder Teile desselben an stagnierendem Wasser, wie Gräben und Teichen, lagen, der Untergrund und oft auch die Keller feucht waren, die Wasserversorgung ganz im argen lag. Charakteristisch scheint zu sein, daß vielfach die Mehrzahl der Krebstodesfälle auf das Unterdorf fiel, während die höhergelegenen Teile des Ortes weniger Erkrankungen an Krebs aufwiesen. Hervorzuheben war öfter das bedeutende Überwiegen von Krebsen der Verdauungswege. Aus diesen Tatsachen schließt BEHLA, daß der Krebs eine Infektionskrankheit ist. Wegen Einzelheiten, welche allein überzeugen können, sei auf die Arbeit selbst verwiesen. Die Höhe der Todesfälle an Krebs im Verhältnis zu der Gesamtsterblichkeit ist ganz auffallend. BEHLA zitiert Orte mit einer Krebssterblichkeit von 1 : 14 und 1 : 18 Todesfällen, auch von 1 : 400 Lebenden (S. 143 ff.).

Im gleichen Jahre berichtete ANTON STICKER<sup>2</sup>, der durch seine Überimpfungen von Sarkom am Hunde bekannt ist, über einen kleinen Ort mit einer seit 80 Jahren an der Hand von ärztlichen Totenscheinen geführten Statistik. Die Einwohnerzahl betrug 1848 603 Personen, 1900 1017 Personen. Über 40 Jahre alt waren 443 Personen; Krebstodesfälle unter diesen 41. *In dem gesamten Zeitraum 25 Krebstodesfälle in einer einzigen Gasse, gegenüber 18 in den übrigen Straßen*. „Diese Gasse war die am niedrigsten gelegene. Die Häuser standen sämtlich auf nassem Untergrund“, bemerkt er hierzu.

<sup>1</sup> BEHLA, ROBERT: Über die Beziehungen zwischen Wasser und Krebs. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 5, S. 137. 1907.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 5, S. 215. 1907.

Eine Diskussionsbemerkung von V. CZERNY<sup>1</sup> auf der Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1909 lautete:

„Ich glaube sicher, daß Tumoren durch Infektion entstehen können. . . . . Ich glaube nicht, daß es die einzige Entstehungsmöglichkeit ist, aber ich glaube, daß Infektionsgeschwülste existieren. Ich will mich heute nicht weiter aussprechen. Aber namentlich die Erfahrungen, die jetzt wieder deutlich hervorgehen aus einer großen Statistik von 43000 Fällen von Krebsen aus dem badischen Lande, die Dr. R. WERNER zu publizieren im Begriff ist, scheinen mir zweifellos zu beweisen, daß es endemische Carcinome gibt, indem unter unseren Gemeinden 12 *in 25 Jahren keinen einzigen Fall von Krebs hatten*, während etwa 50 Gemeinden mehr als das Doppelte und einige bis zum Zehnfachen von dem durchschnittlichen Vorkommen des Krebses aufweisen. Also der Krebs kommt verschieden verteilt vor, und es muß die Ursache irgendwo im Gebäude oder unter den Leuten selbst sitzen, wo, weiß ich nicht. Aber jedenfalls endemisch kommt er vor. Während wir früher für ein solches Vorkommen ein Miasma annahmen, ist jetzt ein Contagium vivum an die Stelle getreten.“

Die Badische Krebsstatistik ist von CZERNY veranlaßt. Über deren Fortsetzung berichtet WERNER<sup>2</sup>:

„Es wird mitgeteilt, daß in Baden neue statistische Erhebungen gepflogen wurden, welche das Vorkommen des Krebses in einzelnen Ortschaften betreffen und sich zum Teil über 40 Jahre erstreckten. Daraus geht wieder hervor, daß die Verteilung der Krebsfälle innerhalb der Ortschaften eine höchst ungleichmäßige ist, daß einzelne Häuser oder Häusergruppen sehr viel stärker befallen waren als andere Teile der Ortschaften. *Der Versuch einer hereditären Erklärung dieser Häufung durch Heranziehung der verwandtschaftlichen Beziehungen fiel negativ aus* (Kursiv von HEIDENHAIN.) Es handelt sich also ganz offensichtlich um äußere Momente, die hier wirksam waren. Darin soll jedoch keineswegs ein Beweis für die Infektiosität des Krebses erwirkt werden, weil zahlreiche andere Faktoren mitspielen können. Andererseits ergibt die klinische Familienanamnese im Samariterhaus ein starkes Hervortreten der Häufung des Leidens innerhalb einzelner Familien. Es läßt sich jedoch dartun, daß hierbei keineswegs stets nur ein Einfluß in Betracht kommt“. Für den letzten Satz hat WERNER keine Begründung geliefert.

Aus Süddeutschland stammen zwei große, außerordentlich sorgsam und kritisch bearbeitete Statistiken von KOLB<sup>3</sup> über die bayerischen und von PRINZING<sup>4</sup> über die württembergischen Verhältnisse. KOLB weist (S. 216 ff.) überzeugend nach, daß in Südbayern die Krebssterblichkeit wesentlich höher ist als in Nordbayern. Die Grenze zwischen der höheren und der niederen Sterblichkeit bildet der Lauf der Donau (S. 209). WERNER sieht nach Darstellung von KOLB „als wichtigste Eigenschaft des Hauses für die Krebsätiologie die Feuchtigkeit an“ (S. 232) und KOLB schließt sich dem an. Er kommt zu folgenden Schlußsätzen:

1. „Die Krebskrankheit in Bayern ist — was seit mehr als zwei Jahrzehnten nachgewiesen ist — höher im Süden als im Norden<sup>5</sup>, wie gleicherweise seit 2—3 Jahrzehnten immer wieder dieselben Unterschiede des örtlichen Vorkommens des Krebses in der Schweiz, in Baden, Württemberg und Österreich bestehen“.

2. „Diese Unterschiede sind für die einzelnen Organlokalisationen, aber auch für die Gesamtsterblichkeit an Krebs durch Volksgewohnheiten zum Teil zu erklären; wahrscheinlich aber beruhen sie in der Hauptsache auf örtlichen Einflüssen des Bodens und des Hauses“.

3. „Es ist nunmehr möglich, die Krebshäufigkeit zu vermindern durch den Kampf gegen Alkoholmißbrauch und Nichtstillen. . . . .“

<sup>1</sup> CZERNY, V.: Verhandl. d. dtsh. Ges. f. Chirurg. 1909. Teil 1, S. 120.

<sup>2</sup> WERNER: Autoreferat. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 24, H. 3/4, S. 392.

<sup>3</sup> KOLB, KARL: Die Topographie des Krebses (dritte Mitt. d. bayer. Komitees f. Krebsforsch.). Untersuchungen auf Grund der bayerischen Sterblichkeit. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14, S. 199.

<sup>4</sup> PRINZING: Der Krebs in Württemberg und sein Auftreten in krebsarmen und krebsreichen Oberämtern. Nach einer Erhebung des Württembergischen Landeskomitees für Krebsforschung. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 14, S. 413.

<sup>5</sup> MATZEN, NIELS: Krebsstatistik in Bayern (1923) und die Verwertung der Ergebnisse zur Frage der Entstehung des Krebses, bestätigt dies. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 25, H. 2/3, S. 113/114.

Daß Alkoholmißbrauch die Resistenz gegen mancherlei Erkrankungen vermindert, wissen wir. Der Hinweis auf Nichtstillen bezieht sich auf Südbayern mit geringerer Stillhäufigkeit. Er ist abzulehnen mit der Bemerkung, daß Brustkrebs bei alten Jungfern sehr häufig ist. PRINZING weist ausdrücklich (S. 477/78) auf die große Häufigkeit des Brustkrebses bei Ledigen hin. Die wesentlichsten Ergebnisse seiner Statistik sind:

„Aus unserer Erhebung geht mit Sicherheit hervor, daß der Krebs in den vier krebsreichen Oberämtern fast um das Doppelte häufiger ist als in den krebsarmen und zwar in allen Altersklassen (S. 488).“

„Soviel kann man im allgemeinen als sicher annehmen, daß die große Krebshäufigkeit sich hauptsächlich da findet, wo viel mooriges, fließendes oder stehendes Gewässer vorhanden ist und daß angrenzende, wenn auch trockener gelegene Landstriche oft eine hohe Krebssterblichkeit aufweisen“ (S. 460 — Kursivdruck von PRINZING).

„Das Auftreten von Krebs in ein und demselben Hause ist demnach so selten, daß es als ausgeschlossen gelten muß, daß die Verbreitung des Krebses dadurch befördert wird, daß es bestimmte Häuser gibt, in denen er mit Vorliebe auftritt (S. 462).

Das schlagendste Beispiel für die örtliche Gebundenheit der Krebserkrankung liefert *der endemische Lungenkrebs zu Schneeberg*<sup>1</sup> in Sachsen.

Zu Schneeberg im sächsischen Erzgebirge besteht seit 1410 Bergbau auf Kupfer, Eisen, Kobalt, Arsen; später suchte man noch Wismut, Nickel und Uran. Lohnend ist heute nur noch der Abbau von Wismut; daneben wird allerdings noch Arsen und Kobalt in verwertbarer Menge gewonnen. Seit mehreren Jahrhunderten ist unter den Bergleuten ein Lungenleiden unter dem Namen Bergkrankheit, Berg- oder Lungensucht bekannt, das meist im mittleren Lebensalter zum Tode führt. Gute Beschreibungen dieses stammen schon aus dem 16. und 17. Jahrhundert. Die erste wissenschaftlich exakte Bearbeitung (1879) durch HÄRTING und HESSE, an welchen Untersuchungen auch WEIGERT und WAGNER beteiligt waren, ergab als Ursache des Leidens bösartige Geschwülste, welche gewöhnlich von der Lungenwurzel ausgingen. Als Ursache wurden das im Gesteinsbohrmehl enthaltene Arsen, als unterstützende Momente die mechanische Reizung durch Inhalation des spitzen Gesteinsstaubes, ferner häufige Erkältungen und Durchnässungen, Überanstrengung, wie ungünstige soziale Verhältnisse aufgefaßt. COHNHEIM (Allg. Pathologie 1882) dachte eher an ein organisches, möglicherweise im Wasser enthaltenes ätiologisches Agens. ARNSTEIN machte hinsichtlich der Ätiologie auf die in den Gruben vorkommenden Schimmelpilze aufmerksam.

1922 hat nun der *sächsische Landesausschuß zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit* auf Anregung von Geheimrat THIELE eine eingehende klinische Untersuchung der Belegschaft des Schneeberger Grubenreviers veranlaßt, mit deren Durchführung die Herren ROSTOSKI und SAUPE für den klinischen, Herr SCHMORL für den pathologischen Teil betraut wurden. Die wesentlichen Ergebnisse der überaus eingehenden Untersuchungen sind folgende<sup>2</sup>:

Tiefenlage des Reviers bis zu 300 Meter. Einzelne Grubenabteilungen haben unter beträchtlicher Feuchtigkeit zu leiden, namentlich zur Zeit der Schneeschmelze. Auf weniger begangenen Strecken mit mattem Wetter findet man auf morschem Grubenholz, aber auch auf stagnierenden Wassertümpeln eine reichliche Pilzvegetation, die die prächtigsten Formbildungen aufweist, aber zugleich einen gewissen Modergeruch verbreitet; auf den Grubenhölzern werden reichlich Würmer gefunden. Von sonstigen Lebewesen sieht man außer verirrtten Feldmäusen nur Spinnen und *eine Art weißer Mücken*. Grubenwasser wird wohl kaum je getrunken, *Aufnahme von Grubenschlamm beim Essen mit ungereinigten Händen kommt dagegen in Frage*. Klinisch, vor allem auch mit röntgenologischer Methode, wurden 154 Bergarbeiter untersucht, deren 116 noch im aktiven Dienst waren, 32 Berginvaliden und 6, welche den Bergmannsdienst verlassen hatten und anderer Arbeit

<sup>1</sup> ROSTOSKI, SAUPE und SCHMORL: Die Bergkrankheit der Erzbergleute in Schneeberg in Sachsen („Schneeberger Lungenkrebs“). Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 23, H. 4/5, S. 360.

<sup>2</sup> Der Wichtigkeit halber ist dieser Auszug wörtlich oder fast wörtlich nach dem Bericht der Untersucher. Kursivdruck stammt von mir. HEIDENHAIN.

nachgegangen waren. Zur Kontrolle wurden 176 Arbeiter eines Blaufarbenwerkes bei Schneeberg untersucht, weil hier neben anderen die Produkte des Schneeberger Bergbaues verarbeitet werden, zur weiteren Kontrolle noch 186 Leute der übrigen Bevölkerung von Schneeberg und Umgebung. Die Untersuchungen ergaben vielfach Pneumokoniose, einige Male mit Tuberkulose der Lungen kombiniert, und eine Reihe von Fällen mit deutlichem Tumorschatten.

„Überblicken wir nun noch einmal zusammenfassend das Ergebnis unserer Beobachtungen, sagt ROSTOSKI, so finden wir, daß von den 154 untersuchten Bergleuten im Laufe der  $3\frac{1}{4}$  Jahren 21 gestorben sind, von denen bei 13 die Diagnose Lungencarcinom durch die Sektion sichergestellt ist; 12mal hatten wir ante mortem einen Lungentumor angenommen, 1mal glaubten wir trotz Fehlens von Tuberkelbacillen im Auswurf eine Tuberkulose diagnostizieren zu müssen; bei der Sektion stellte sich aber dann ein Carcinom heraus. Es sind also 62% aller während der Beobachtungszeit gestorbenen Bergleute und Berginvaliden sicher an Lungencarcinom zugrunde gegangen. Wahrscheinlich aber ist die Prozentzahl noch größer, denn von den 8 nicht seziierten Fällen halten wir in 2 Fällen die Diagnose Lungentumor auch noch für sehr wahrscheinlich. Das wären dann 71%. Zu erwähnen ist aber, daß sich unter den oben angeführten 13 Fällen 2 fanden, die vor längerer Zeit, nämlich vor 15 bzw. 22 Jahren den Bergbau verlassen hatten, nachdem sie in ihm 10 bzw. 17 Jahre tätig gewesen waren. — Da auch sonst Fälle beobachtet worden sind, bei denen noch längere Zeit nach dem Ausscheiden aus dem Schneeberger Bergbau . . . . . ein Carcinom auftrat, möchten wir auch diese beiden Fälle der Tätigkeit als Bergmann zur Last legen. (Letztere beiden Fälle erinnern an die Erfahrungen beim Blasenkrebs der Anilinarbeiter. HEIDENHAIN.)

Während der ganzen Beobachtungszeit sind nun bei der übrigen Bevölkerung des Schneeberger Bezirks nur 2 Todesfälle an Lungencarcinom vorgekommen; der eine ist durch die Sektion erhärtet, bei dem anderen liegt nur die klinische Diagnose vor. Wir halten diese Zahlen für ziemlich zuverlässig — wenigstens soweit ärztlich beobachtete Kranke in Betracht kommen. Die Ärzte des ganzen Bezirkes sind mit den Erscheinungen des Lungenkrebses durchaus vertraut und scheinen ihn eher einmal zu viel als zu wenig zu diagnostizieren“.

ROSTOSKI und SAUPE erörtern die Beziehungen zwischen der vorhandenen Pneumonikose, die sich als Anthrakochalikosis charakterisierte, und dem Carcinom. „ . . . . . Gleichwohl muß hervorgehoben werden, daß die Krebsentstehung einen besonders schweren Grad von Pneumonikose nicht notwendigerweise zur Voraussetzung hat. Daß Beziehungen zwischen Anthrakochalikosis und Lungencarcinom bestehen, wird neuerdings von verschiedenen Seiten betont und zur Erklärung der örtlich so verschiedenen Häufigkeit des Lungenkrebses herbeigezogen. Will man aber die Staubeinatmung als ätiologisches Moment des Schneeberger Krebses ansprechen, so bedarf es natürlich einer Untersuchung, weshalb andere Berufskategorien, die ebenfalls Pneumonikose bekommen, nicht auch eine derartige Häufung von Lungenkrebs aufweisen, sondern vielmehr unter Tuberkulose als komplizierender Krankheit als an Krebs leiden“ . . . . . „Für ein Bedingtsein des Schneeberger Lungenkrebses durch ein belebtes Virus haben wir bisher noch keinen Anhalt gewinnen können; jedoch behalten wir auch diese Möglichkeit im Auge. Die protozoologische, zoologische und botanische Forschungsarbeit wird unter Rücksichtnahme auf diesen Gesichtspunkt fortgesetzt“.

SCHMORL berichtet über die Formen der gefundenen Carcinome. Wesentlich ist, daß in 6 Fällen sich zwei verschiedene Primärtumoren in den Lungen fanden. Er bezeichnet nach seinen eigenen Erfahrungen das Vorkommen von zwei Primärkrebsen in einem und demselben Organismus als sehr selten, als Rarität: „Um so größeres Interesse gewinnen sie hier,“ sagt er, „wo bei einer auf eine bestimmte Berufsklasse beschränkten Krebserkrankung in einem und demselben Organ bzw. Organismus in etwa 25% der Fälle verschiedene Primärcarcinome gefunden wurden“. Diese mehrfachen Krebse fallen unter die von mir auf S. 120 besprochenen Erfahrungen über multiple Carcinome, welche als gleichzeitige Infektion an zwei Stellen oder als zwei zu verschiedenen Zeiten erfolgte Infektionen aufzufassen sind. Auch SCHMORL schließt seinen Bericht damit, daß er sagt: „Es muß also noch ein Faktor hinzukommen, durch den auf dem von der Anthrakochalikose geschaffenen Boden die Entwicklung eines Carcinoms ausgelöst wird.“

*Fassen wir den Inhalt dieses Abschnittes zusammen:* Wir gingen aus von der Theorie der Entwicklung des Krebses durch unspezifische Reize verschiedenster Art, teilten das experimentelle Teercarcinom, wie den Anilinkrebs der Blase genetisch den Carcinomen zu, welche auf dem Boden chronischer Entzündung entstehen, wiesen darauf hin, daß die Theorie nicht beachtet hat, daß gegenüber der sehr großen Zahl chronischer Entzündungen doch nur selten auf solchem Boden ein Krebs entsteht, bemerkten ferner, daß unsere Versuche Einheit des Agens für Carcinom und Sarkom ergaben, daß aber in der Theorie der Entwicklung des Krebses beim Menschen fast ausschließlich das Carcinom, kaum dagegen das Sarkom behandelt wird. Die experimentelle Untersuchung ergab, daß das Carcinom durch Verschleppung des Agens auf dem Wege des Kreislaufs und dem Lymphwege, sehr wahrscheinlich auch durch Infektion von der Oberfläche her entstehen könne. Auf letzteren Punkt weist außer den negativen Ergebnissen einiger unserer Versuche auch die Erfahrung hin, daß in Vorpommern, wo Carcinom und Sarkom endemisch auftreten, Krebse der Verdauungsorgane nach einer Bemerkung von BEHLA vorherrschen. Das Sarkom hingegen scheint vorwiegend auf dem Wege der Verschleppung des Agens durch den Blutkreislauf zu entstehen. Dieser Umstand führte auf die Frage des Eintritts des Erregers in den Körper. Blutsaugende Insekten kommen im Falle des Sarkomes fast allein in Frage, können aber auch beim Carcinom die Überträger des Virus sein.

*Die von der Außenwelt so vollkommen wie denkbar abgeschlossenen Schneeberger Erzgruben bieten eine in der Welt wohl einzig dastehende Möglichkeit, den vermuteten Infektionserreger festzustellen.* Wegen der ganz auffälligen Übereinstimmung der Schneeberger örtlichen Verhältnisse mit der vielfach festgestellten Tatsache, daß endemisch der Krebs vor allem dort vorkommt, wo die Ortschaften auf nassem Untergrund stehen, wo sich stagnierendes Wasser in Gräben und Teichen befindet, wo die Wasserversorgung im argen liegt, denke ich vor allem an die weißen Mücken in den Schneeberger Gruben als Zwischenwirte, da in den eben gekennzeichneten Orten mit stagnierendem Wasser allgemeiner Erfahrung nach auch Stechmücken in Massen zu leben pflegen. Sehr einfach zu behandeln ist diese Mückenfrage nicht. Bei uns in der Rheinebene herrscht auch Stechmückenplage und dennoch ist der Krebs *relativ genommen* selten, vor allem Sarkom. Es kann sich um einen besonders gekennzeichneten Zwischenwirt handeln, besondere Mückenart, aber auch darum, daß der Erreger nicht allenthalben in der Außenwelt vorhanden ist, folglich nicht in den Zwischenwirt gelangen kann. Mücken für eine experimentelle Untersuchung zu fangen, dürfte eine schwierige Aufgabe sein. Einfach ist es vielleicht, Mückenlarven in genügender Menge aus den Grubenwässern zu sammeln, um sie zu Brei zu verarbeiten und mit diesem, frisch oder autolysiert, Infektionsversuche zu machen. Falls der Infektionserreger nicht im Laufe der Jahrhunderte obligater Parasit geworden ist, muß er sich in der Grube finden lassen. Am nächsten liegt, mit den grob, feiner und feinst filtrierten Grubenwässern direkt zu impfen. Die Filterfolge könnte Ausscheidung aller unwesentlichen Organismen ergeben. Impfung in die Oberschenkelmuskulatur ist nach unserem Eindruck bei weitem die sicherste Methode. Auch Grubenschlamm und die Beläge der Grubenhölzer wären verwertbar. Die Wahrscheinlichkeit, hier den Erreger zu finden, ist um so größer, als es sich im Schneeberger Revier, wie es scheint, nur um Krebse der Lunge handelt und in unserer Versuchsreihe sich unter 94 bösartigen Geschwülsten 8 endothorakische Sarkomatosen und 6 Carcinome der Lunge befinden, mithin 14,9% der experimentell erzeugten Geschwülste ihren Sitz im Thorax haben.

Zum Schluß fasse ich diesen Abschnitt nochmals mit Hinsicht auf die Theorie von CARREL und die Infektionstheorie zusammen:

Das Agens, welches *die von uns experimentell untersuchten Formen bösartiger Geschwülste des Menschen erzeugt hat*, charakterisiert sich als geformter Erreger durch die „quasi-embolische“ Festsetzung an einem, höchstens zwei Punkten, ferner durch das Auftreten von deutlichen Immunitätserscheinungen und durch wechselnde Virulenz, wie durch die Einwirkung auf gesunde Zellen, welche sich nicht im Zustande embryonaler Valenz oder gesteigerter Vermehrung befinden, als ein lebendes Virus. Die Annahme eines fermentartigen Körpers, welcher derartig wirken könnte, ist durch Erfahrung bisher nicht gestützt. *Gleichwohl ist es für uns als Ärzte wie als Pathologen zunächst unwesentlich, welche Form das Agens hat.* Für alle Nachuntersuchungen kommt es auf die *Qualitäten des Agens*

*an und darauf, ob es sich in der Außenwelt auffinden läßt*<sup>1</sup>. Ob man das Agens als Virus oder als Ferment bezeichnet, ist für uns Ärzte einerlei. Wir befinden uns damit zur Zeit in ähnlicher Lage wie die theoretische Physik, welche die Strahlung bald unter dem quantentheoretischen Gesichtspunkte bald im Sinne der Wellentheorie auffaßt, je nach dem praktischen Zweck der augenblicklichen Untersuchung. *Das Agens sichtbar darzustellen, dürfte nicht gelingen, ehe wir nicht sein Vorkommen unter vielerlei Bedingungen festgestellt haben. Auffinden des Agens in der Außenwelt würde vielleicht die Möglichkeit ergeben, die Zahl der Erkrankungen an Krebs herabzusetzen.*

*Zweierlei gilt jetzt schon: Vorsicht im Operationssaal und Vorsicht mit den Abgängen zerfallender Krebse, ohne jedoch das Laienpublikum hiermit zu beunruhigen.*

H. VON HELMHOLTZ sagt in seinen Erinnerungen: „Was meine eigenen Arbeiten betrifft, so glaube ich, daß ich niemals die letzte Korrektur einer Arbeit beendet hatte, ohne 24 Stunden später wieder einige Punkte gefunden zu haben, die ich besser oder vollständiger hätte machen können“.

So geht es mir bei dem Abschluß dieser Arbeit. Möge die weite Ausdehnung des Gegenstandes und seine Wichtigkeit Auslassungen, wie Wiederholungen und Längen der systematischen Darstellung entschuldigen.

---

<sup>1</sup> Vgl. B. FISCHER-WASELS im Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 14, S. 1214: „Ursache eines Geschehens im naturwissenschaftlichen Sinne wie im allgemeinen Sprachgebrauch ist derjenige zu seinem Zustandekommen notwendige Faktor oder Faktorenkomplex, der entweder a) für unser Verständnis (theoretische Erklärung) oder b) für unser Handeln (praktische Erklärung) der wichtigste ist“.

## XII. Nachtrag (15. 11. 1927).

In Abschnitt VII ist die Spontantumorfrage erörtert und bemerkt (S. 106), man könne nicht ausschließen, daß gelegentlich ein Spontantumor mit unterliefe. Schneller, als zu erwarten war, ist die Frage, ob Impfungsfolge oder Spontantumor, dadurch akut geworden, daß im Laufe des Oktober bei 5 Kontrolltieren ein Carcinom der Brustdrüse aufgetreten ist. Alle diese Geschwülste sind klein. 3 der Tiere waren am gleichen Tage mit 10 T-Autol von dem menschlichen Fötus I geimpft (s. S. 106) und entstammten der gleichen Tierlieferung. Von den beiden anderen Tieren ist das eine mit Frischbrei normaler Mäusemuskulatur, das andere mit W-Autol von Mäuseföten geimpft. Meines Erachtens handelt es sich um Spontantumoren. Wir sind, glaube ich, zufällig an eine Mäusezucht gekommen, in welcher Spontantumoren häufiger vorkommen. Gegen die Fermenthypothese CARRELS sprechen doch zu viel ernste Gründe. Um unsererseits zur Klärung dieser Frage weiter beizutragen, habe ich genügende Kontrollen angesetzt, welche mit demselben Material geimpft worden sind wie obige Tiere, außerdem Kontrollen anderer Art. Es ist mir aber nicht sicher, ob auf diese Weise die Spontantumorfrage eindeutig entschieden werden kann. Der umgekehrte Weg wäre vorzuziehen. Wer behaupten wollte, daß fermentartige Körper die Ursache der Krebserkrankung seien, hätte die Aufgabe, durch Tierversuche, nun aber nicht am Huhn sondern an der weißen Maus, nachzuweisen, daß durch Frischbrei und Autolysate normaler Gewebe und Föten des Menschen und der Maus entfernt von der Impfstelle bösartige Geschwülste verschiedenster Abstammung und verschiedenster Struktur, verschiedener Struktur sogar im gleichen Organe, erzeugt werden können, wie sie hier beschrieben und abgebildet sind. Zweierlei Neubildungen nehme ich von der Beweiskraft solcher Versuche aus, Struma und Prostataadenom. Denn ich habe Gründe, anzunehmen, daß in diesen beiden gelegentlich der Krebs erzeugende Faktor tätig ist. Über diese Gründe will und kann ich jetzt nicht sprechen, da es sich um „Gedankengänge“ mit vorerst kärglicher Unterlage an Tatsachen handelt. Es sind breite Versuchsreihen angesetzt, die Frage zu klären. Über sie wird berichtet werden.

An dieser Stelle ist ein Punkt zu berühren, den zu erörtern dem späteren Abschluß dieser Untersuchungsreihe vorbehalten werden sollte. Die Infektionsfrage läßt sich mit einiger Sicherheit klarstellen, wenn man 10—15 Minuten lang gekochte Autolysate von Carcinomen und Sarkomen verimpft. Negatives Ergebnis solcher Versuche könnte immer noch auf Zerstörung von geschwulsterzeugenden Fermenten durch das Kochen geschoben werden. Darum sind die vorgenannten Versuche mit Autolysaten normaler Gewebe zur Ergänzung erforderlich. Derartige Untersuchungen nehmen aber solchen Umfang an, daß für uns weder Arbeitskräfte noch Raum ausreichen, sie etwa durchzuführen. Stichproben nützen hier dem Skeptiker gegenüber nicht viel. Für mich stand die Frage, ob positive Ergebnisse mit Verimpfung von Geschwulststäbkömmlingen zu erreichen seien, durchaus im Vordergrund. Denn es konnte sich doch nur um die Grundlinien für eine neue Richtung der Forschung handeln. Das Programm der Beschränkung, welches in der Vorrede dargelegt ist, mußte unbedingt innegehalten werden.

Abgesehen von den Brustkrebsen bei Kontrolltieren haben wir in den letzten 3 Monaten 17 sicher bösartige Geschwülste gesehen. Erwähnenswert ist zunächst ein *dritter zentraler Krebs des Unterkiefers*, diesmal nicht osteoplastischer Art, hiernach ein *Lymphosarkom einer einzelnen Lymphdrüse der Achselhöhle* als einziger abnormer Befund am Körper. Lymphdrüsenenerkrankungen sind schon beim Menschen oft recht schwer zu beurteilen, erst recht bei der Maus. Hier ist die Bösartigkeit der Bildung dadurch ganz ausgesprochen, daß die Neubildung an einer umschriebenen Stelle die Drüsenkapsel durchbrochen hat und das umgebende Gewebe infiltriert. Das klinische Bild ist

also, namentlich mit Hinsicht auf den Beginn der Erkrankung in einer einzelnen Drüse, durchaus analog dieser Erkrankung am Menschen.

Weiter ist an neuen Erfahrungen zu berichten über einen primären *Gallertkrebs der Gallenblase mit Metastase* in einer Peritonealduplikatur zwischen Leber und Gallenblase, über einen *Magenkrebs mit Metastase* in einer benachbarten Lymphdrüse, welche ihrerseits in das Pankreas durchgebrochen ist und dieses stark zerstört hat, über ein *Carcinoma coli mit Metastase* in einer benachbarten Lymphdrüse, schließlich über einen primären *Endothelkrebs des Peritoneums*.

Die Carcinome der Gallenblase, des Magens und Kolons sind sehr klein, sozusagen „im Beginn“, umfassen im Durchmesser 2–3 mm, und trotzdem schon Metastasen! Histologisch sind sie den Krebsen des Verdauungsschlauches des Menschen durchaus analog. Der Magenkrebs ist in die Submucosa eingebrochen und in dieser entlang gewachsen.

Bilder kann ich hier nur noch von dem Endothelkrebs geben. Ausgangsgeschwulst ist der Spontantumor einer Maus.

**PE 363**, in die Leber geimpft mit 10 T-Autol des Spontantumors der Tumormaus I Höchst. Wesentlich ist, daß das Tier erst 28 Monat nach der Impfung verendete, und zwar an den Folgen seiner Schrumpfblase (Nephritis).

**Abb. 137** zeigt den Sektionsbefund. Allenthalben auf den Intestinis und auf dem Peritoneum sind kleine weiße Knötchen sichtbar, auf der Blase größere.

**Abb. 138** zeigt die Aussaat solcher Knötchen auf dem Mesenterium. Meine Vermutung, daß es sich um ein primäres Blasencarcinom handele, hat sich nicht bestätigt. Weder in dieser, noch in einem anderen Organe fand sich ein Carcinom. Das Mikroskop zeigte einen primären Endothelkrebs des Peritoneums, eine meines Wissens bisher unbekannte Erkrankung.

**Abb. 139** zeigt bei Vergrößerung 8/1 einen Längsschnitt der Blase. Deren Wandungen sind stark verdickt durch chronische Entzündung. In ihr liegen abgeschilfertes Epithel und Entzündungszellen. Auf der Blase sind schon bei dieser schwachen Vergrößerung Auflagerungen zu erkennen, auf der Vorderseite größere, auf der Rückseite allerkleinste.

**Abb. 140** von einer größeren Auflagerung auf der Vorderseite der Blase zeigt ein Blastom, welches in Knospenform unter der Grenzmembran des Peritoneums entstanden ist und sich aus regelmäßig gebildeten, recht großen, pflastersteinartig gelagerten Zellen zusammensetzt. Die Geschwulst ist in die Muskulatur der Blasenwandung eingedrungen.

Abb. 137.



Abb. 138.



Abb. 139.

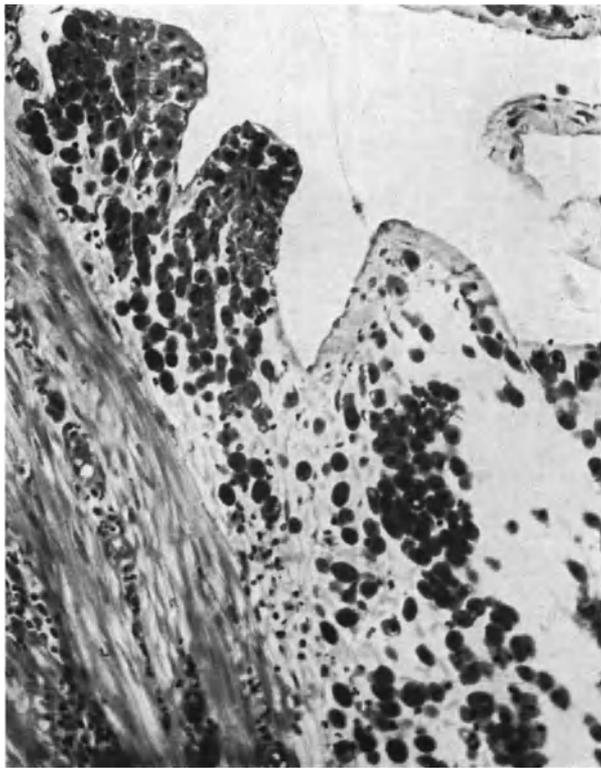


Abb. 140.



Abb. 141 stammt von einer kleinsten Auflagerung an der Rückseite der Blase. Auch hier ist die Bildung der Geschwulst in Knospenform unter der Grenzmembran sehr deutlich. Höchst interessant sind die loser gebauten Anteile des Blastomes. Es macht den Eindruck, als wenn man hier den ersten Beginn der Wucherung vor sich habe. Die Zellen haben hier elliptische Form; unmittelbar daneben aber in den dichter gebauten Anteilen der Geschwulst, in welchen die Blastomzellen „sich gegenseitig bedrängen“, weisen sie wieder polygonale Form auf. Derselbe Bau liegt allenthalben vor, wo man auch im Peritoneum kleinste Knötchen anschneidet.

Abb. 141.



Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß die Impfung in diesem Falle nicht in die Leber, sondern in das Peritoneum gelangt sei. Über dieses ergoß sich das Autolysat und an jeder Stelle, an der sich das Krebs erzeugende Agens festsetzte, entstand eine kleinste Geschwulst. Handelt es sich bei dem Krebs erzeugenden Agens um einen fermentartigen Körper, so mußte man erwarten, daß die Erkrankung der Impfung unmittelbar nachfolgte und binnen einiger Wochen oder Monate ablief. Der Verlauf war aber anders. Das Tier wurde in der Jugend geimpft, starb nach 28 Monaten, also in hohem Alter für eine Maus. *Demnach handelt es sich meines Erachtens um eine ruhende Infektion, welche erst im Alter mit dem Niedergehen der Immunität durch Altersveränderungen zur Wirkung gelangte.* Diese Auffassung wird dadurch unterstützt, daß (vgl. Statistik) doch eine recht große Zahl unserer Versuchstiere erst in hohem Alter, mehr denn anderthalb Jahre nach der Impfung, erkrankte.

Geschwülste, welche von Rindertumoren ausgingen, sahen wir noch zwei, ein Carcinoma colli (Speicheldrüsenregion) und ein Carcinoma mammae. Die Mehrzahl der geimpften Tiere lebt noch. Wenn wir auch bisher nur 4 Geschwülste aufweisen können, welche von Carcinom oder Sarkom des Rindes ausgingen, so *erfordert doch der gesamte Zusammenhang dieser Arbeit die Hypothese, daß alle bösartigen Geschwülste der Schlachttiere Infektionsüberträger sein könnten.* Handelt es sich doch bei Krebserkrankungen des Verdauungsschlauches anscheinend vorwiegend um Infektionen von der Oberfläche aus auf einem durch Entzündungsprozesse geschädigten Boden<sup>1</sup>. Die Klarlegung dieses Punktes durch umfassende Versuche wäre mit Hinsicht auf die Fleischschau von höchster Wichtigkeit. Der Hund, welcher häufig an Krebs erkrankt, wäre für solche Versuche am besten geeignet. Mäuse gehen nach unseren Erfahrungen sehr leicht an Enteritis zugrunde. Bei Hunden kann man irgendwie den Magendarmkanal in einen Reizzustand versetzen, welcher dem Agens günstigen Boden zur Ansiedelung schafft.

<sup>1</sup> Siehe S. 142.