

XXIV.

Über die Erzeugung von Tumorketten, Kugeltumoren und Tumorbrücken beim Arbeiten mit dem transplantablen Mäusekarzinom.¹⁾

Von

Dr. Hermann Stahr,
Prosektor des Städt. Krankenhauses zu Kiel.

An anderer Stelle²⁾ hatte ich zeigen können, wie sich das überraschende, weil nicht beabsichtigte Auftreten multipler Tumoren und solcher mit ungewöhnlichem Sitze — bei Arbeiten mit übertragbarem Mäusekrebs — in ungezwungener Weise aus der Art der jeweils angewandten Technik erklären läßt. Damit trat ich den Vorstellungen Thorels vom Vorkommen der Tumorenendemien unter unseren weißen Mäusen entgegen. Die Beachtung nun des Transplantationsmodus und der kleinen persönlichen, anscheinend so unwesentlichen Modifikationen der angewandten Technik hat mich weiter dazu geführt, auf diese Verhältnisse mehr zu achten und dadurch Beziehungen zwischen der groben Gestalt unserer Geschwülste und der Technik aufzudecken. Soweit ich die einschlägige Literatur übersehe, ist bisher von keiner Seite auf derartige Zusammenhänge hingewiesen worden.

Zunächst sei gestattet, kurz auf die Technik der Übertragung, wie ich sie ausübe, einzugehen. Es wurden bei meinen sonstigen Arbeiten mit Mäusekrebs überhaupt, zwar anfangs auch die verschiedenen üblichen Methoden ausprobiert, ihre Erfolge miteinander verglichen; da es mir aber bei späteren Arbeiten lediglich darauf ankam, schnell, ohne viele Vorbereitungen und dabei natürlich erfolgreich zu transplantieren, so verließ ich die Saft- oder Breimethode gänzlich und arbeitete nur noch auf chirurgische Art (Stückchen-Mäuse). Dabei bildete sich unversehens eine bestimmte Methode mit speziellen kleinen Angewohnheiten heraus, wie das wohl überall vorkommen muß, wo ein einzelner viel auf diese Weise arbeitet. Für die vorliegenden Untersuchungen hat meine Art des Übertragens gewisse Vorteile, obwohl sie im ganzen der Transplantation kleinster Stückchen, der chirurgischen Methode, gleichkommt, die vor allem von Borrel und Hertwig angewandt worden ist. Der Ausgangstumor wird dabei zu einem Teile freigelegt, was ja zumeist bei den so wenig infiltrativ wachsenden Mäusekrebsen leicht gelingt; anders ist dies beim Sarkom. Zur Verwendung kamen Carcinoma solidum reticulatum, adenomatousum und der spaltenführende Krebs. In den freigelegten Knoten wurde mit scharfem Skalpell tief inzidiert und in Keilform eine dünne Scheibe entnommen. Auf diese Art erhält man einen guten Einblick in die Natur des Blastoms, wie weit die Nekrosen vorgeschritten sind, ob zystische oder hämorrhagische Abschnitte da sind usw. Die exstirpierte Tumorscheibe wird sodann in ein Petri-Schälchen

¹⁾ Nach einem Vortrage: „Beziehungen zwischen Transplantationsmodus und Tumorform“, gehalten in der Medizinischen Gesellschaft in Kiel (Sitzung vom 17. November 1910). Den hier wiedergegebenen Mitteilungen gingen Ausführungen über die verschiedenen Richtungen in der experimentellen Krebsforschung voraus, wobei auf die Wichtigkeit der noch niemandem gelungenen Neuerzeugung des Karzinoms ohne Zuhilfenahme von Blastomgewebe gegenüber allen Arbeiten mit Tiertumoren hingewiesen wurde.

²⁾ Über anscheinend spontan entstandene Bauchtumoren an Krebsmäusen. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. XX, 19. (1909).

getan, um später weiter behandelt zu werden. Nun wird sogleich die Hautwunde bei dem operierten Tiere durch Nähte und Kollodium geschlossen. An den auf die übliche Weise vorbereiteten 10 bis 20 Mäusen wird die Haut mit einem Scherenschlag an einer kleinen Stelle (meist am Rücken, hinten) durchtrennt, und zwar in der Längsrichtung des Tieres. Die bei Mäusen so leicht verschiebliche Haut erlaubt es, daß wir nun weiter mit Pinzette oder Schere ohne Anwendung von Gewalt, einen langen, engen, subkutanen Gang anlegen. Die schmale Pinzette oder feine gerade Schere wird einfach in gerader Richtung vorgestoßen und auf dieselbe Weise zurückgezogen. Inzwischen war von der Tumorseibe in der Petri-Schale alles Nekrotische entfernt und die glasigen Partien in kleinste Stückchen von der Zahl der Impfmäuse zerlegt worden. Ein derartiges Tumorphäutchen wird mit der Pinzette gefaßt und in der Tiefe eines subkutanen Kanals deponiert. Damit das Material recht wohl in die Tiefe zu liegen kommt, wird mit dem quer gehaltenen Pinzettenstiel in der Richtung des Kanals noch hinterher über die Haut gestrichen. Die kleine Wunde verschließen wir mit Kollodium.

I.

Hat man Tumorstämme zur Verfügung, deren Impfausbeute eine große ist, so gehen bei dieser Art zu arbeiten leicht 90 bis 95% der Impftiere an. Es konnte nun aber festgestellt werden, daß recht oft längs des Ganges ein multiples Aufsprossen etwa gleich großer runder Knoten stattfindet. Diese werden dann später länglich und vereinen sich schließlich zu einem länglichen, wurstförmigen Gebilde. Es kann dies ungezwungen nur so erklärt werden, daß minimale Partikelchen bei dem Vorschieben innerhalb des Ganges hängen bleiben und daß von diesen Zellgruppen dann später Geschwulstknötchen aufsprossen. Wir haben es also in der Hand, durch diesen Modus der Transplantation Ketten gleichaltriger Knötchen zu erzielen.

Als Beispiele führe ich folgende an: 1 Monat nach der Implantation fanden sich Ketten bis zu 7 Knötchen, die in der Impfstichröhre gewachsen waren, und zwar diesmal vom Bauche bis zum Genick, wo ausnahmsweise eingestochen war. Ferner: Nach 34 Tagen wuchs eine geradlinige Kette von kleinen Tumoren am Rücken. Ferner: Bei einer Stückchenimplantation in tiefer Hauttasche (ein einziges kleinstes Stückchen) gingen von 15 Mäusen 10 an, und von diesen besaßen fast alle Ketten von Tumoren oder doch sehr lange wurstförmige Stränge. Nach 18 Tagen wurden die Ketten gefühlt, die bis zu 6 Knötchen hatten; dabei auch schon ein länglicher, zusammenhängender Strang. Die 6 Knötchen bilden, ebenso wie andere, schon nach weiteren 3 Tagen einen länglichen Strang.

Wenn wir späterhin ein größeres einheitliches, aber knotiges, vielfach zerteiltes Tumorgebilde vor uns haben, um dessen Entstehung wir uns nicht kümmern, so ist aus dem Fertigen natürlich nicht mehr zu sagen, ob die vorliegende Form durch Aussprossen von Tochterknoten und Einwachsen in den zur Verfügung stehenden Raum, in der Richtung des geringsten Widerstandes oder vielmehr durch ein Zusammenwachsen von Schwesterknoten entstanden ist. So fand sich bei einem schnellwachsenden Transplantat bereits nach 17 Tagen ein einziger strangförmiger Tumor am Rücken einer Maus, entsprechend dem hier angelegten Kanal.

Daß diese Vorstellung von der Erzeugung einer Tumorkette beim Vorwärtsdrängen eines kleinsten Stückchens in einem engen Kanale, der subkutan

und sehr tief angelegt war, zu recht besteht, das geht aus folgendem, dem zweiten Versuche hervor.

II.

Lockert man im Gegenteil durch Seitwärtsbewegungen mit dem Instrumente (Pinzette oder Schere) das Bindegewebe und implantiert sodann ein ebenso beschaffenes (kleinstes, glasiges) Stückchen, so entwickelt sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine einzige Geschwulst, und diese nimmt eine Zeitlang Kugelgestalt an. Diese einheitlichen Kugeltumoren ändern dann später oft ihre Form, wenn nämlich im Innern regressive Veränderungen sich einstellen, und bilden auch später Tochterknoten; aber das alles währt einige Zeit. Dann kommt auch wohl in Betracht, daß die früher ziemlich gleichmäßigen Widerstände nicht nach allen Seiten hin die gleichen bleiben können, zumal der Tumor inzwischen eine ansehnliche Größe erreicht haben kann. Immerhin kamen fast ganz kugelrunde Bildungen von 14 mm, ja 17 mm Durchmesser, zur Beobachtung.

Es gelingt also, bei leidlich schnell wachsenden Mäusekrebsen, durch vorherige Lockerung des subkutanen Bindegewebes an der künftigen Wuchsstelle, d. h. durch Herstellung eines subkutanen Sackes, Tumoren von ausgeprägter Kugelform zu erhalten. Aber auch bei nicht so schnell wachsendem Material können auf die besagte Art kugelrunde Implantate erzielt werden. Bei vier von sechs Mäusen waren bei einer der Impfungen die Stückchen angegangen; sie wuchsen nicht sehr schnell, waren aber stets prall und rund, drei ausgesprochen kugelrund; zwei von ihnen erreichten nach 4 Monaten Haselnußgröße.

Solche kugelrunde Transplantate wurden fernerhin bei etwa zwanzig Mäusen erzeugt, während Tumorketten bedeutend häufiger beobachtet wurden.

III.

Bei der oben dargestellten, nicht beabsichtigten Mehrfachimpfung, aus welcher Tumorketten hervorgingen, war gesagt worden, daß diese einzelnen Knoten sich vereinigen und dann früher oder später einen einzigen länglichen, oft wurstförmigen Tumor bildeten. Ein solches Aneinanderwachsen der einzelnen Knötchen, von denen bereits einzelne langgestreckt sein können, kommt m. E. dadurch zustande, daß das eingeschobene Instrument den Weg ebnet, während nach allen andern Richtungen hin, seitlich und nach oben und unten Widerstände vorhanden sind. Indessen es kommt doch noch ein anderes Moment hinzu: wenn wir willkürlich eine Mehrfachimpfung vornehmen, so beobachten wir, wie diese Tumoren, ohne daß zwischen ihnen das Bindegewebe gelockert worden wäre, aufeinander zuwachsen, sich offenbar zu vereinigen streben. Nachdem zwei rechts und links am Rücken einer Maus in gehörigem Abstände implantierte Stückchen eine Zeitlang gewachsen sind, treiben sie Sprossen nach der Medianlinie des Tierkörpers zu und vereinigen sich schließlich miteinander. Man kann das ganz gut, wenn auch nicht durch die behaarte Haut sehen, so doch durch Zufühlen schrittweise verfolgen.

Durch diese Tumorbrücken kommen wir zu einer „Hantelform“ der Gesamtgeschwulst, gegebenenfalls zu einer Hufeisenform. Später, wenn die Brückenbildung zwischen den beiden primären Knoten nicht bemerkt wurde, finden wir den ganzen Zwischenraum zwischen ihnen ausgefüllt mit einem einzigen Tumor, dem man seine Entstehung natürlich nicht mehr ansehen kann.

Ich besitze keine Erfahrungen darüber, ob eine solche frühzeitige Vereinigung durch einen Verbindungssteg aus Tumormasse — nicht etwa nur ein Zusammenstoßen der beiden bis zur Mittellinie vergrößerten primären Geschwülste — auch eintritt, wenn die einzelnen Teiltumoren verschiedener Herkunft bzw. verschieden histologisch aufgebaut sind. In jenen Fällen, wo ich die Beobachtung machen konnte, war rechts und links ein Material gleicher Herkunft verwandt worden. Aber Beobachtungen mit verschiedenen Tumorstämmen wären — bei Anlegung von Kontrollen — von nicht geringem Interesse; am interessantesten vielleicht wäre die Frage, ob die Verbindung zwischen einem Karzinom- und Sarkomknoten ebenso erfolgt. Einzelne derartige Übertragungen habe ich zwar vorgenommen (links Sarkom, rechts Karzinom), aber meine Erfahrungen sind mir zu gering, um ein klares Urteil zu ermöglichen. Nach 3 Wochen lebte nur eine Maus dieser doppelt und verschiedenartig geimpften Tiere, bei der beide Tumoren angegangen waren; Sarkom wuchs durchweg schneller. In diesem einen Falle fanden sich längliche Tumoren, die sich nicht vereinigen wollten; das Sarkom hatte eine Länge von 16 mm, das Karzinom eine solche von 10 mm erreicht, und zwar nach 28 Tagen. Athreptische Einflüsse kommen bei diesen Zeiten nach Ehrlich kaum in Betracht.

Daß wuchernde gleichartige Gewebe sich suchen, eine Vereinigung anstreben und eventuell bewerkstelligen, ist ja eine bekannte Tatsache, mit der wir überall zu rechnen haben. Wurde bei Verwachsungsversuchen mit Amphibienlarven (Gustav Born) eine exakte Aneinanderpassung der Teilstücke nicht erreicht, so wuchsen die gleichartigen Zellen und Gewebe (z. B. die der Chorda), doch in der Richtung aus, in welcher sie sich auf dem kürzesten Wege vereinigen konnten. Bei den ebenso bekannten, durch Injektion von Scharlachöl am Kaninchenohr erzeugten Epithelwucherungen (nach Bernhard Fischer) habe ich das Einwachsen von Epithelzapfen in den Ohrknorpel beobachtet, und vorhergesagt, daß eine Vereinigung mit dem Epithel der gesunden Ohrfläche gesehen werden würde, obwohl ich es selbst noch nicht erreicht hatte. Offenbar waren meine Versuche nicht weit genug geführt worden. Auf meine Notiz hin teilte mir denn auch alsbald B. Fischer mit, daß er selbst ein derartiges Durchwachsen des Epithels durch den Ohrknorpel und Vereinigung mit dem Epithel der andern Seite tatsächlich beobachtet habe.

Doppelseitige Mehrfachimpfungen, sowohl gleichzeitige als sukzedane, sind von andern Forschern öfters ausgeführt worden; ich nenne hier nur Ehrlich, E. Gierke und Hertwig-Poll. Es wurde bei diesen Untersuchungen aber auf andere Dinge abgezielt, auf eine Tumorvereinigung kaum geachtet. Den-

noch muß hier erwähnt werden, daß bei Hertwig und Poll zwar im Texte nichts erwähnt, aber doch in den Abbildungen etwas Derartiges zu sehen ist, wenn diese auch für unsere Frage nicht klar genug sind.

Die beiden großen (Textfig. 1), in der Rückengegend von Maus A II 113 gewachsenen Knoten scheinen mir vereinigt zu sein, doch verwirrt der rote Überdruck vielleicht diese Verhältnisse. Bei Maus A II 251 (Textfig. 2) sollen nach dem Texte (S. 28) sowohl am Rücken wie am Nacken die Implantate auf beiden Seiten angegangen sein; die blau überdruckten Tumoren der Nackengegend sind in diesem Falle schneller als die hinteren, und zwar in 24 Tagen, gewachsen, besonders stark das rechts implantierte Stück; nach der Figur scheinen sie vereinigt zu sein. In Textfig. 5 ist, fast genau in der Medianlinie der Nackengegend gelegen, ein einzelner kirschgroßer Tumor der Maus A III 257 mit ziemlich glatter, ungeteilter Oberfläche abgebildet, der wohl aus ursprünglich zwei Tumoren entstanden ist (er wuchs vom 4. Mai bis 13. Juli).

Am meisten erinnert an meine „Tumorbücke“ die Fig. 6 bei Hertwig und Poll. Hier wird die dritte Sukzedanimpfung (gelb überdruckt) dargestellt. Die Tumoren sind erbsengroß, 4 Wochen alt, sitzen unter der Bauchhaut rechts und links von der Medianlinie. Beide sind in dem gelben Überdruck durch eine breite „Brücke“ verbunden, so daß das von mir auch als „Hantelform“ bezeichnete Frühstadium der Vereinigung ersichtlich ist. Ich kann aber nicht ganz deutlich erkennen, ob auch in der Autotypie schon diese Verhältnisse wiedergegeben sind.

Am Schluß fasse ich die Ergebnisse dieser Mitteilungen folgendermaßen zusammen:

Beim Arbeiten mit dem transplantablen Mäusekarzinom konnte experimentell erwiesen werden, daß auf die Anzahl und Gestalt der Erzeugnisse die Manipulationen bei der Transplantation selbst und das Verhalten der Umgebung (Bindegewebe) von ganz wesentlicher Bedeutung sind. Mit geeigneten Tumorstämmen ist es möglich, zu erzeugen

1. Tumorketten. Gewollte Einfachimpfung im engen Kanale läßt mehrfache getrennte Tumoren in einer Reihe hervorsprossen, die sich später aneinanderfügen zu einem einzigen wurstförmigen Gebilde.

2. Kugeltumoren. Einfachimpfung in einem künstlich hergestellten subkutanen Sack ergibt kugelige Gebilde.

3. Tumorbrücken. Bei doppelseitiger Impfung mit ein und demselben Materiale führen Tumorbrücken die Vereinigung der beiden primären Knoten herbei. Es resultiert ein einheitliches hantel- oder hufeisenförmiges Gebilde.
