

Beobachtungen über natürliche Geschwulstresistenz bei Mäusen. Berl. klin. Wschr. 1907 S. 713. — Ehrlich, Experimentelle Karzinomstudien an Mäusen. Arbeiten aus d. Instit. f. exper. Ther. Frankfurt 1906. — Jensen, Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen. Ztbl. f. Bakteriöl. 1903 Bd. 34. — Hanau, Erfolgreiche experimentelle Übertragung von Karzinomen. Fortschr. d. Med. 1889 Bd. 2. — Apolant, Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arbeiten a. d. Inst. f. exp. Ther. Frankfurt 1906. — Michaelis, Über den Krebs der Mäuse. Ztschr. f. Krebsforsch. 1906. — Henke, Pathologische Anatomie der Mäuse-Krebse. Zeitschrift f. Krebsforschung 1907. — Schöne, Vergleichende Untersuchungen über die Transplantation von Geschwülsten und von normalen Geweben. Beitr. z. klin. Chirurgie Bd. 61. — Lewin, C., Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülste bei Ratten und Mäusen. Ztschr. f. Krebsforsch. 1909. — Bridré, Recherches sur le cancer des souris. Referat i. d. Ztschr. f. Krebsforsch. 1907. — Loeb, Leo, Ztschr. f. Krebsforsch. 1907. — Sticker, Die Immunität und die spontane Heilung der Krebskrankheit nach den Ergebnissen der modernen experimentellen Forschung. Ztschr. f. Krebsforschung 1909. Verhandlungen der Deutschen pathol. Gesellsch. Kiel 23.—25. IV. 1908.

XIV.

Künstlich hervorgerufene Neoplasmen nach Kieselguhr-Injektionen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Jurjew (Dorpat).

Von

Privatdozent Dr. J. I. Schirokogoroff.

(Hierzu Taf. IV.)

Diejenige Kraft, welche die Zellen sich vervielfältigen und normale oder pathologische Gewebe sich bilden läßt, wird von R. Virchow als formativer Reiz bezeichnet. Diese Kraft wirkt sowohl bei physiologischer ¹⁾ wie bei pathologischer Vermehrung der Zellen. Im Verhältnis zu ersterer ist sie in mehr oder weniger ausführlicher Weise zur Genüge bewiesen, und hierher gehört vor allem der Lehrsatz der Biologie: „Kein Lebensvorgang ohne Reiz“ ²⁾.

In der Natur finden wir nicht wenig Fälle, wo unter dem Einfluß dieser Kraft ganze Organe und Neubildungen entstehen; hierher gehört z. B. die Bildung des Geweihes beim Hirsche zur Brunstzeit, die Entstehung eines Organs an der Unterlippe des Lachses, beim Frosch auf der Haut und an den Extremitäten usw. In allen angeführten Fällen geht der Reiz wie der Impuls zum Wachstum von Seiten der Geschlechtsdrüsen aus.

Das Pflanzenreich weist viele Beispiele pathologischer Wucherungen der Gewebe unter Einwirkung des Reizes auf, aus welchen wir nur das klassische Beispiel der Galläpfel am ewig grünen *Quercus lusitanica* hervorheben wollen, die durch den Stich der Gallwespe entstehen, wenn sie ihre Eier in die Blätter des Baumes legt.

¹⁾ Unter den Arbeiten der letzten Zeit, die diese Frage behandeln, sei hervorgehoben: Jacques Loeb: „Die formative Reizung.“ Ich verweise auch auf meine Darlegungen über Virchows Lehre von der formativen Reizung in Virch. Arch. Bd. 200, S. 4. Orth.

²⁾ P. Kern, Das Problem des Lebens.

In der menschlichen Pathologie sind die Reizwirkungen häufig in Zusammenhang mit der Entstehung von Geschwülsten beobachtet worden; so sind z. B. schon längst Fälle bekannt, wo der chronische Reiz von Fremdkörpern (Steinen) zur Bildung von Geschwülsten in der Harn- und Gallenblase geführt hat. Der Krebs der Zunge und Wange durch den Reiz eines kariösen Zahnes, Krebs der Mamma durch Korsettdruck, der Lippenkrebs bei Pfeifenrauchern usw. Ähnlicher Beispiele gibt es noch eine Menge.

Infolge dessen hat die Mehrzahl der Forscher diesem Umstande eine nicht unbedeutende Rolle in der Ätiologie der Geschwülste beigemessen. Es gibt jedoch auch Forscher, welche sie vollständig leugnen. Ihrer Meinung nach wird hier häufig Ursache und Wirkung verwechselt und chronische Entzündungen und Katarrhe, Steinbildungen usw. sind oft die Folge von Geschwulstbildungen und nicht deren Ursache. Eine direkte ursächliche Bedeutung kann den genannten Momenten nicht zukommen. Es ist noch niemandem gelungen, experimentell durch irgend welche Mittel die Gewebe zum blastomatösen Wachstum zu bringen (M. Borst).¹⁾

Die experimentelle Pathologie hat sich nun damit beschäftigt, eine Bestätigung der Reizwirkungen in der Ätiologie der Geschwülste durch Untersuchungen an Tieren zu finden, doch muß offen eingestanden werden, daß bis zur Gegenwart diese Untersuchungen wenig Licht in dieses noch recht dunkle Gebiet der Pathologie haben fallen lassen.

Erst in der allerletzten Zeit ist es gelungen, Wege zu finden, welche eine definitive Entscheidung dieser Frage versprechen.

Ungefähr vor einem Jahre veröffentlichte Prof. Podwyssozki²⁾ die Resultate seiner Experimente, welche den mechanischen Reiz auf die Entwicklung der Geschwülste zum Gegenstand hatten. Diesem Forscher gelang es, durch Injektion von Kieselguhr in die Bauchhöhle von Meerschweinchen äußerst eigenartige Geschwülste von der Größe eines Hirsekorns bis zur Erbsengröße hervorzurufen, die unter dem Mikroskop beinahe vollständig aus Riesenzellen bestanden. Diese Geschwülste nannte er Riesenzellengranulome.

Auf der Suche nach derartigen Reizmitteln, welche imstande sind, bei sehr geringfügiger Verletzung der Zelle ausschließlich auf die Funktion der Vermehrung der Zelle zu wirken, stieß Podwyssozki auf Kieselguhr. Dieses Mittel entspricht seiner Meinung nach allen Bedingungen des gesuchten Reizmittels, welches eben nur auf die Vermehrung der Zellkerne hinausläuft; es ist das ein sehr feines Pulver, so daß die einzelnen Körnchen vollständig in die Zellen eindringen können; dabei haben sie so scharfe Ränder, daß sie auf das Protoplasma und die Zellkerne den größtmöglichen Reiz auszuüben vermögen, selbst aber dem vitalen Einflusse der Zelle vollständig entgehen, indem sie eine plastische Wirkung auf Kern und Zelle hervorrufen, ohne dabei eine toxische und schädigende Wirkung aufs Gewebe auszuüben.

Nach meinen Beobachtungen bildet Kieselguhr ein vorzügliches stimulierendes Mittel und zeichnet sich dabei durch so wenig schädliche Natur aus, daß bei Injektionen in die Blutgefäße von Kaninchen ich nie irgendwelche gefährlichen Symptome für das Leben der Tiere gesehen habe; nur in einem Falle beobachtete ich nach zwei aufeinanderfolgenden Injektionen in die Ohr-

¹⁾ M. Borst, Über Wesen und Ursache der Geschwülste. Würzburger Abhandlung a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. 1906.

²⁾ W. W. Podwyssozki, Ziegl. Beitr. Bd. 47 und Russki Wratsch 1909.

vene eine Art von Parese der Extremitäten, welche nach 10 Minuten verschwand, ohne Folgen zu hinterlassen.

Ich gebrauchte vollständig reine Kieselguhr, rieb sie durch ein Tuch von mittlerer Dicke, um ein möglichst feines Pulver zu erhalten. Ich überzeugte mich, daß mit einem derartig erhaltenen Pulver man Experimente in viel feinerem Maßstabe machen kann wie durch Spülung oder einfache Durchlassung durch ein Tuch. Ein derartig hergestelltes Pulver ist so fein, daß eine Aufschwemmung davon, wie schon gesagt, in das Blutgefäßsystem eingespritzt werden kann. Das verriebene Pulver wird in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst und die so erhaltene Aufschwemmung wird 15 bis 20 Minuten gekocht, alsdann erfolgt die Injektion. Die Injektion kann man mit der feinsten Nadel machen, wodurch die Einspritzung in das Blutgefäßsystem an Bedeutung gewinnt; ich machte eine solche z. B. in die Wurzel der V. portae des Kaninchens. Die Einspritzungen werden an Kaninchen und Hunden von verschiedenem Alter gemacht.

Im ganzen experimentierte ich an 14 Tieren: 11 Kaninchen und 3 Hunden, von denen ich einem subkutan, 4 Kaninchen und 3 Hunden in die Bauchhöhle, 2 Kaninchen in die Pleurahöhle, 2 Kaninchen in die innere Wurzel der V. portae, 2 Kaninchen in die Ohrvene, eine bis zwei Spritzen injizierte. Die Dauer der Experimente war 1 bis 8 Monate.

Die Resultate der Versuche an Kaninchen, welche durch Einspritzung in die Bauch- oder Pleurahöhle gemacht wurden, waren überraschend, um so mehr, als P o d w y s s o t z k i auf dem XI. Pirogoff-Kongreß in Petersburg im April vorigen Jahres, auf dem ich Gelegenheit hatte, meine Ergebnisse zu demonstrieren, erklärte, vollständig negative Resultate bei Kaninchen gesehen zu haben. Was die Hunde anbetrifft, so war bei allen Injektionen in die Bauchhöhle eine starke Anschwellung der Mesenterialdrüsen bis zur Größe einer Bohne zu beobachten, aber Neubildungen ähnlich den unterschriebenen, bei Kaninchen beobachteten, waren nicht zu konstatieren.

Da die Neubildungen in der Bauch- und Brusthöhle dieselbe histologische Struktur hatten, begnügen wir uns mit der gemeinsamen Beschreibung derselben.

Die Neubildungen waren vereinzelt oder multipel, befanden sich teils am viszeralen, teils parietalen Blatte der Pleura bzw. des Peritonäums; sie sind entweder gestielt oder haben eine breite Basis, sind von ziemlich harter Konsistenz, von Erbsen- bis Zedernnußgröße, in einzelnen Fällen aber erreichten sie noch größere Dimensionen: bei einem jungen Kaninchen entwickelten sich im Laufe von 3 Monaten am viszeralen Blatte der Bauchhöhle multiple Geschwülste verschiedener Größe, die teilweise gestielt waren, teilweise auf breiter Basis saßen; am unteren Teile des Dünndarms nahe vom Zökum befand sich eine ellipsenförmige Geschwulst von $3 \times 2 \times 0,5$ cm Größe, welche auf einem kurzen Stiel saß (Taf. IV, Fig. 1). Im frischen Zustande war sie weich, von graubrauner Farbe.

Eine noch größere Dimension erreichte die Geschwulst bei einem alten Kaninchen, welchem zwei Spritzen der obengenannten Aufschwemmung in die Bauchhöhle eingespritzt wurden. Das Tier wurde nach 8 Monaten getötet. Am Fundus des Magens präsentierte sich eine Geschwulst von der Größe eines kleinen Hühnereies mit breiter Basis auf der Serosa sitzend und mit feinen Bindegewebssträngen mit der Leber verklebt (Taf. IV, Fig. 2).

Während der ganzen Zeit der Beobachtung war das Tier vollständig gesund, nahm an Gewicht zu (3100 bis 3600 g), was wahrscheinlich teils auf das Wachstum der Geschwulst zurückzuführen ist.

Die Subkutaninjektionen hatten immer das Entstehen von Neubildungen zur Folge, deren Größe augenscheinlich von der Menge der injizierten Aufschwemmung abhängt. Die Neubildung hatte die Gestalt eines harten Knotens, 2,5 bis 3 cm im Durchmesser (Taf. IV, Fig. 3). Die Knötchen waren scharf abgegrenzt vom umliegenden Gewebe, weicher Konsistenz, graugelber

Farbe. In einem Falle wurde gleichzeitig mit der Einspritzung in die Bauchhöhle eine in die Muskeln des Rückens gemacht. An letzterer Injektionsstelle entwickelte sich eine Geschwulst gleichen Charakters, wie eine in das subkutane Gewebe sowie diejenige auch in einer dünnen Kapsel und scharf abgegrenzt vom Muskelgewebe.

Was das mikroskopische Bild anbetrifft, so war es in allen Fällen ein und dasselbe und präsentierte sich als ein Häufchen von Zellen, runden und ovalen, zwischen welchen sich angehäuften Riesenzellen befinden, von denen einige enorme Dimensionen annehmen und massenhaft zentral liegende Kerne enthalten; zwischen den Zellen und im Protoplasma derselben sieht man die Reste der injizierten Kieselguhr. An der Peripherie der Neubildung sieht man eine dünne Bindegewebskapsel, von wo aus feine Bindegewebsstränge in die Masse der Geschwulst ausstrahlen, dünnwandige Blutgefäße in sich schließend.

Im allgemeinen erinnert das mikroskopische Bild an ein Riesenzellensarkom (Taf. IV, Fig. 4); ich meine dieses im streng morphologischen Sinne und bin weit davon entfernt, diese gutartige Geschwulst in irgendwelche Beziehung zu einem bösartigen Sarkom zu bringen.

Was die Injektionen in die Blutgefäße anbetrifft, so gelang es keimlich, irgendwelche Art von Geschwulst zu erzeugen mit Ausnahme des Falles der Injektionen in die Ohrvene, welche sich nach einer Einspritzung in einen festen, starken Strang verwandelte und unter dem Mikroskop dasselbe Bild zeigte wie die oben erwähnten Geschwülste; die Zellwucherung geht im Innern des Blutgefäßes vor sich, indem die Wand desselben stark erweitert wird und sich als Kapsel der Geschwulst darbietet. Am deutlichsten war bei Injektion in die V. portae eine Wucherung der Kapillarendothelien, in welchen eine Ansammlung von Kieselguhr zu beobachten war; am häufigsten beobachtet man sie an der Leber, doch auch zuweilen an andern Organen in den Nieren, Lungen usw.

So können wir sagen, daß die durch Injektion von Kieselguhr hervorgerufenen Wucherungen biologisch den Geschwülsten äußerst ähnlich sind.

Ich will nicht unerwähnt lassen, daß die von mir hervorgerufenen Neubildungen nie eine Tendenz zur Schrumpfung des Gewebes zeigten, wie auch nie eine Reaktion von Seiten des umgebenden Gewebes zu konstatieren war, was ja am deutlichsten den Unterschied von Entzündungsprozessen zeigt.

So sehen wir, daß die Reizungsprozesse als ätiologisches Moment bei Entstehung von Geschwülsten ihre experimentelle Bestätigung finden.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV.

- Fig. 1. Geschwulst 3 Monate nach Injektion in die Bauchhöhle auf dem Dünndarm, $3 \times 2 \times 0,5$ cm.
 Fig. 2. Geschwulst, 8 Monate nach Injektion, auf dem Fundus des Magens sitzend, von der Größe eines kleinen Hühnereies (links). Die Geschwulst verwachsen mit der Leber (rechts)
 Fig. 3. Geschwulst, 4 Monate nach Injektion ins subkutane Gewebe.
 Fig. 4. Mikroskopisches Bild (Leitz, Okul. 3, Obj. 3) einer Geschwulst, 8 Monate nach Injektion in die Muskelgewebe. *G* Riesenzellen, *M* Muskelfasern.
-

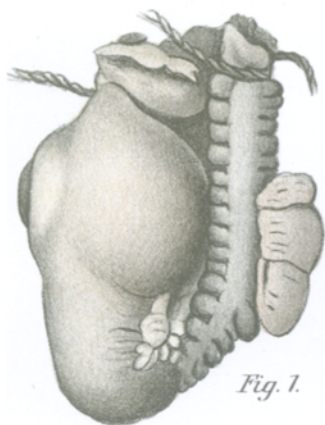


Fig. 1.

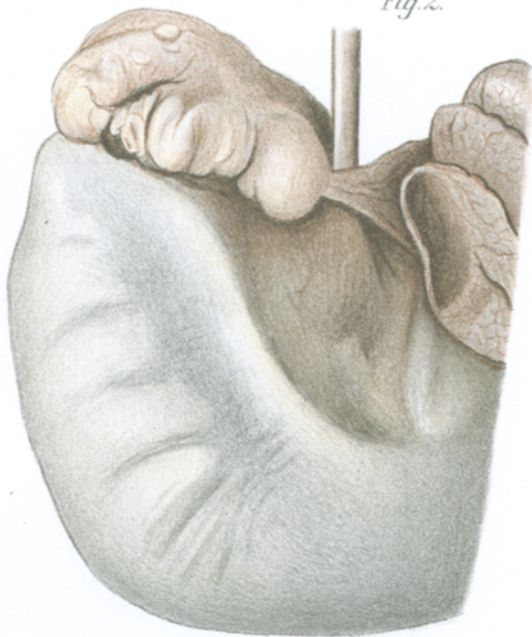


Fig. 2.



Fig. 3.

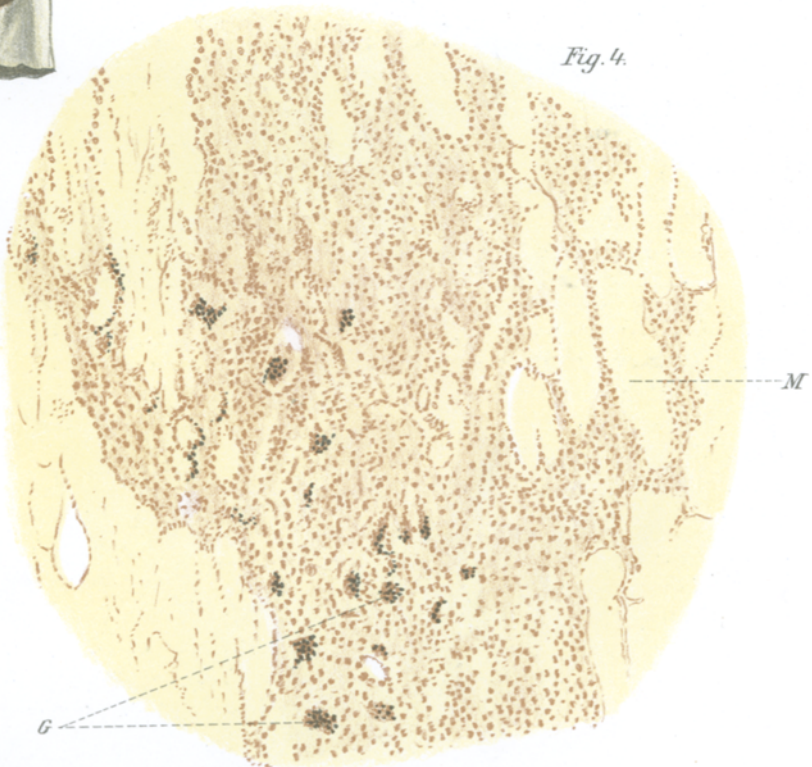


Fig. 4.