

Über die künstliche Erzeugung von Teercarcinom und -sarkom.

Von

Dr. Katsusaburo Yamagiwa,

Prof. f. allgemeine Pathologie u. pathol. Anatomie an d. kais. Universität z. Tokyo.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Februar 1921.)

Durch den schrecklichen großen Weltkrieg 1914/1918 ist der heilige internationale Charakter der Wissenschaften im höchsten Grade beleidigt und verletzt. Unter solchen unangenehmen Umständen konnte ich leider auch unsere Arbeiten über die künstliche Erzeugung der Epithelialgeschwülste¹⁾, welche nach dem Gedankengang unseres großen Meisters Rudolf Virchow ausgeführt wurden und weiter fortgesetzt werden, bis jetzt den deutschen Kollegen nicht bekanntmachen. Nachdem nun der allgemeine Friede, wenn auch noch ganz unvollkommen, doch geschlossen wurde, möchte ich hier einen summarischen Bericht über das bisherige Resultat unserer Experimente zur künstlichen Erzeugung des Carcinoms bei Kaninchen kurz erstatten, welche aus Dankbarkeit unserem unvergeßlichen großen Lehrer gewidmet wurden.

Gegen die Reiztheorie wird einerseits der zu kleine Prozentsatz der Carcinomfälle angeführt, für welche chronische wiederholentliche physikalisch-chemische Reize angeschuldigt werden können, während man derartige Reizzustände tagtäglich beobachtet, ohne daß die Carcinombildung eine notwendige Folge davon zu sein braucht. Andererseits trifft man überschüssige Gewebsanlagen oder verirrte Keime nicht gerade so selten, wie die Carcinome auf einer angeborenen Anlage strikt bewiesen werden können. Ferner glauben noch manche Forscher, daß es für die Krebsgeschwülste auch eine spezifische Ursache oder Krebserreger geben müsse, wie für Infektionskrankheiten; so behaupten andere Autoren, daß gewisse spezifische carcinomatös veranlagte Epithelzellen — (mit Fehlbildung des Idioplasma) zu carcinomatösen Geschwülsten — werden können.

Indes konnte kein Autor mit den verschiedenen Ansichten über die Histo- und Pathogenese der Krebsgeschwülste einen echten Krebs künstlich erzeugen, so daß es uns schien, als ob man vor dem großen Weltkrieg die ätiologische Forschung des Carcinoms vorläufig beiseite gelassen hatte, wofür aber Transplantationsversuche des Mauscarcinoms

in erster Linie und der sonstigen sarkomatösen Tiergeschwülste zum Zwecke der zur Erfindung spezifischen, serologisch-immunisatorischen oder chemischen Therapie eifrig getrieben wurden. Allein J. Fibiger in Kopenhagen konnte bei seiner ätiologischen Forschung Spiroptercarcinom am Vormagen (später auch an der Lippe) der Ratte künstlich erzeugen²⁾. Angeregt durch dieses glänzende Resultat von Fibiger habe ich auch im Herbst 1913 mit meinem damaligen Assistenten, Koichi Ichikawa, dem jetzigen außerordentlichen Professor für Tiermedizin an der kaiserlichen Universität zu Sapporo, ein Experiment zur künstlichen Erzeugung der Epithelialgeschwülste nach dem Beispiel von Teer- und Paraffinkrebs bei Menschen durch die Teerbepinselung am Kaninchenohr angefangen, indem ich die schon im Jahre 1905 bei der Veröffentlichung einer Monographie: „Zur Histo- und Pathogenese des Magencarcinoms“ aufgestellten Thesen: direkt durch den Tierversuch nachzuweisen versuchte. Diese Thesen lauteten: 1. Für die Entwicklung des Carcinoms hat jedes Organ seine eigene Geschichte und besondere Ursache. So auch der Magen. 2. Die Ordnung im Gewebe ist für ewig gestört, und das Wachstumsgleichgewicht wird nie wiederhergestellt. In derartigem Medium wird der Charakter der Epithel- und Drüsenzellen allmählich ungezügelt und ihr Wachstum endlich irregulär und willkürlich 3. Einfluß des Mediums allein macht Carcinomzellen. Es gibt weder angeborene Krebszellen noch einzig-spezifische Carcinomerreger.

I. Künstliches Teercarcinoid am Kaninchenohr.

A. Versuchsmethode.

Als Vorversuche haben wir zuerst Quetschung mit der Pinzette, Ätherspray am Kaninchenohr (auch bei Maus und Meerschweinchen) um jeden dritten Tag oder täglich oder die Injektion von Scharlachrot-olivenöl nach Fischer³⁾ probiert, aber bald damit aufgehört, da es schien, daß das erwartete Resultat durch solche Methoden nicht erzielt werden könne. Weiter haben wir Teerbepinselung des Kaninchenohrs an der scharlachrotöl-injizierten Stelle oder an der Schnittwunde ausgeübt, indem wir auf den Gedanken kamen, daß trotz des Mißlingens der Versuche von Brosch⁴⁾ (Paraffineinreibung bei Meerschweinchen) oder von Cazin⁵⁾ (Teereinreibung bei Hund), nach einer kurzen Versuchsdauer durch langdauernde Teerbepinselung, wie die natürlichen Teer-, Paraffinkrebsfälle bei Menschen lehren, sicher ein positives Resultat erreicht werden müßte. Tatsächlich konnten wir schon nach einer kurzen Zeitfrist beobachten, daß an der teerbepinselten Stelle Haarausfall, Hyperkeratose, demnächst die Bildung von Retentionshornceysten am Haarfollikel, weiter von den hirngyriartigen Falten an

der Außenfläche des Ohrflügels infolge von hyperplastischer Verdickung der äußeren Haarscheide des Follikels hintereinander eintraten. So haben wir in unserem eigentlichen Versuche 1: entweder 1. Teerbepinselung der intakten Innenfläche des Ohrflügels an 50 Ohren, oder 2. der intakten Außenfläche, am 26 Ohren, oder 3. an der Schnittwunde an Rande des Ohrflügels an 31 Ohren, oder endlich 4. an der Außenfläche über die scharlachrotöl-injizierte Stelle an 30 Ohren gemacht. Weil nach dem Resultat dieser Versuchsreihen des 1. Versuches die Bepinselung der Innenfläche sich als am zweckmäßigsten erwies, indem die circumscribed Knötchenbildung bei dieser Methode am häufigsten beobachtet wurde, so haben wir bei weiteren (2, 3 und 4) Versuchen immer dieses Verfahren angewendet. Es wurde also um alle dritte oder vierte Tage ein bestimmter Bezirk der Innenfläche mit Steinkohlenteer durch japanische an der Spitze abgestutzte Feder bepinselt, nachdem die alte Teerschicht jedesmal mittels der Pinzette abgehoben und gereinigt war, wobei öfters ein Epithelpfropf mit hinausgerissen wurde, auch kleine Blutungen häufig entstanden. Die Prozedur ist also ganz einfach, nur mit einer großen Geduld muß man diese langweilige Arbeit monate- und jahrelang fortsetzen, wenn der Zweck erreicht werden soll; denn die spontane natürliche Entstehungsgeschichte des Carcinoms ist ja immer mehr chronischer Art. Wir haben z. B. einmal einen Brandnarbenkrebs als einen fast experimentellen Fall publiziert⁶⁾, bei welchem Cancroid erst 11 Jahre nach der jährlichen Wiederholung der Erosion- und Rhagadenbildung in jedem Winter aus der weiten Brandnarbe an der Kniekehle entstand.

B. Was folgt nach der Teerbepinselung?

Im Zeitraum zwischen einem oder anderthalb Monaten und mehreren Monaten nach dem Beginn mit der Teerbepinselung an der Innenfläche des Ohrflügels sieht man miliar bis reiskorngroße Knötchen einzeln oder meistens multipel (bis zu über 20 an Zahl) entstehen, welche sich allmählich vergrößern, so daß daraus bald gestielte, polypöse oder papillomatöse Folliculoepitheliome, bald breitbasische, platte Folliculoepitheliome wachsen (Abb. 1). Nach der histologischen Untersuchung geschieht diese Neubildung von Folliculoepithelioma ungefähr in folgender Reihenfolge: Hyperkeratose als direkte Folge von Teerreiz, Retention der Hornschuppen im Haarfollikel, Horncystenbildung, daran anschließende anfängliche einfache typische, später atypische hochgradige Hyperplasie der Basalzellen an der äußeren Haarscheide, demnächst Bildung der Epithelsprossen, welche in die Umgebung besonders nach der Peripherie des Haarfollikels zuerst, aber in die Tiefe viel später eindringen, weil die Knorpelschicht für ihr Tiefenwachstum ungünstig

ist. So trifft man an dem entstandenen Folliculoepithelioma als Regel ein bis viele Haarfollikel als Wachstumszentrum (Abb. 2).

C. Häufigkeit und Zeit der Entstehung von Folliculoepithelioma

waren bei allen drei Versuchen (1, 2, 3¹⁾) ungefähr gleich, wie man aus der Kurve ersehen kann.

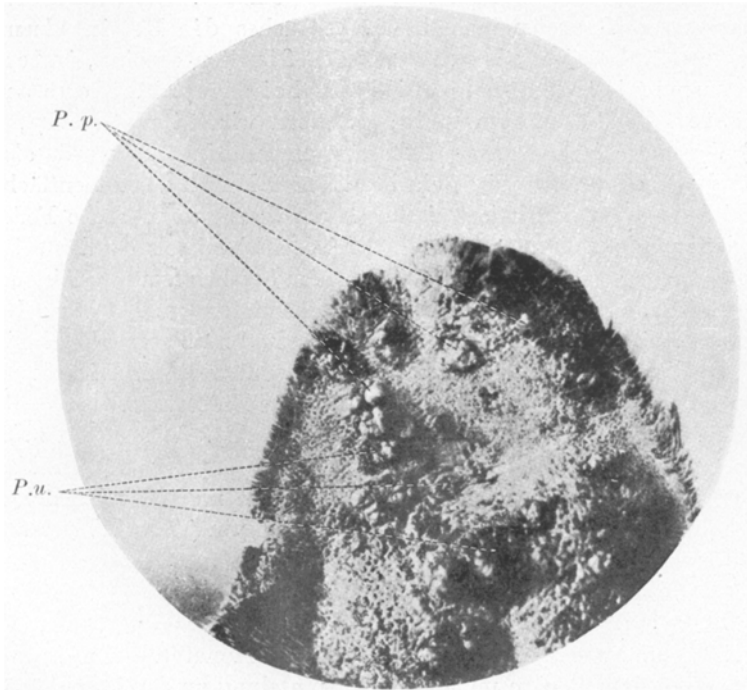


Abb. 1. Breitbasisches Follikuloepithelioma. *P. p.*: polipöses; *P. u.*: ulceröses, breitbasisches Follikuloepithelioma.

Vergrößerung: Abb. 1: makroskopisch; Abb. 2, 3, 7, 8, 9: schwache bis mittelstarke; Abb. 4, 5: stärkere; Abb. 6: schwache Vergrößerung.

Nach dem Resultat der Teerbepinselung an 275 Ohren resp. 178 Tieren konnten wir bei den über 150 bis 175 Tage die Behandlung vertragenen, überlebenden Tieren Folliculoepithelioma in 100% (1, 3. Versuche) bis 70% (2. Versuch) einzeln oder multipel entstehen sehen (s. Abb. 3).

D. Arten des Folliculoepitheliomas.

Wie oben erwähnt, gibt es eine gestielte und breitbasische Form (Abb. 1) von Folliculoepithelioma, und zwar die erstere häufiger und gewöhnlich, die letztere relativ selten. An dem Tiere sieht man meistens die erstere oder die letztere Form allein, es können aber auch an

¹⁾ Versuch 4 wurde nicht zu Ende geführt.

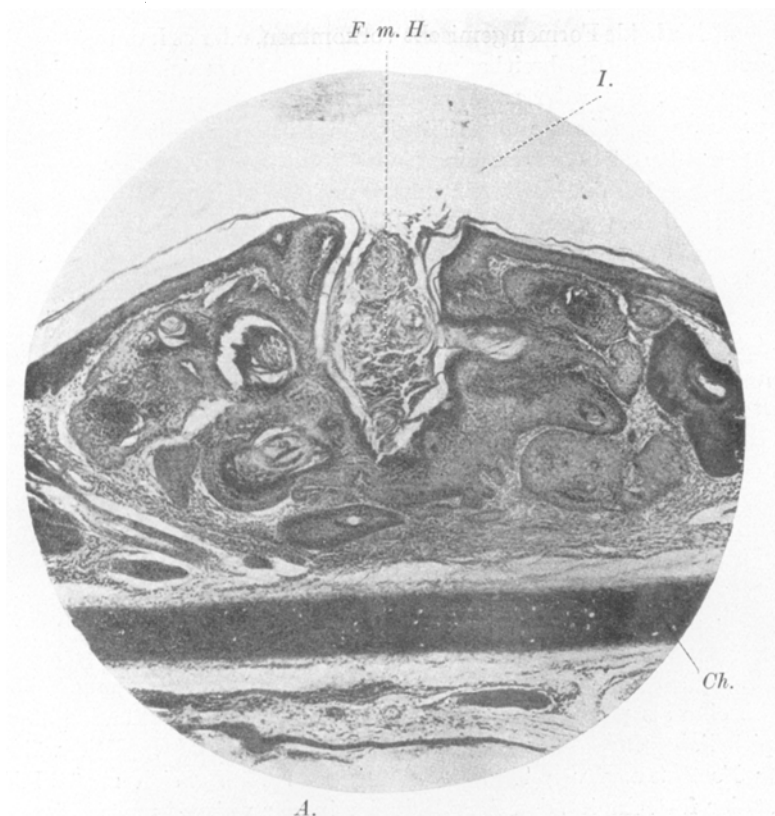


Abb. 2. Breitbasisches Follikulopithelioma mit einem Haarfollikel im Centrum (F. m. H.).
I.: Innen-, A.: Außenfläche des Ohrflügels; Ch.: Knorpelschicht.

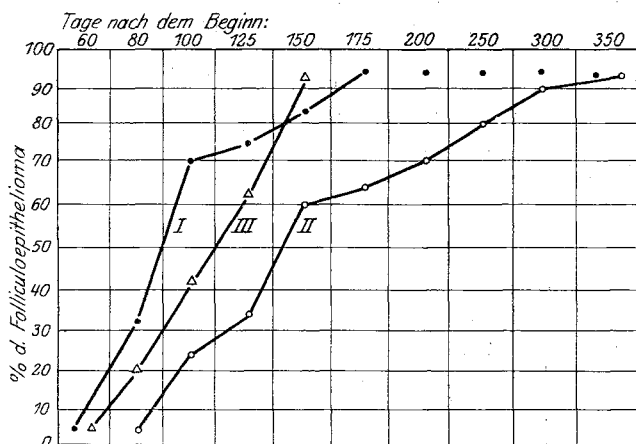


Abb. 3. Graphische Darstellung der Häufigkeit der Follikulopitheliomabildung in den verschiedenen Versuchsreihen nach der Zeitdauer.

einem Tier beide Formen gemischt vorkommen, oder es kann während der Wachstumszeit die breitbasische in gestielte Form sich umwandeln oder umgekehrt. Unter der zweiten Form gibt es wieder zwei Arten: a) stark hyperkeratotische breitbasische Formen mit der trockenen, rauhen Oberfläche, welche zu einem Hauthorn zu werden geneigt ist, und b) schwach hyperkeratotische breitbasische Formen mit glatter, feuchtschmieriger Oberfläche, welche letztere am meisten Fälle der carcinomatösen Degeneration geliefert hat, d. h. die größte Mehrzahl unter 16 Fällen von dem ausgesprochenen Cancroid und alle 25 Fälle von beginnendem Cancroid entstanden aus der breitbasischen Form des Folliculoepithelioma. Interessant sind die Tatsachen, daß erstens das häufig aus der ersten Art von breitbasischem oder aus dem gestielten Folliculoepithelioma entstandene Hauthorn mit verschiedener Gestalt und Größe wie bei einem Hirschgeweih von selbst ausfällt, wenn es gewisse Größe erreicht hat, und wieder das neue Horn wächst; daß zweitens in zwei Fällen Cancroid aus dem zurückbleibenden, granulösen Basalteil nach dem Ausfall des Hauthorns sich entwickelt hat.

E. Das Gesamtergebnis der drei Versuche (1, 2 u. 3).

Das oben beschriebene, von uns sogenannte Folliculoepithelioma, d. h. Epithelioma aus den Basalepithelien der äußeren Haarscheide ist noch eine als präcarcinomatöse Veränderung zu betrachtende gutartige Epithelialgeschwulst und kann mit dem Aufhören oder selbst während der Fortsetzung von Teerbepinselung sehr häufig sich zurückbilden. Mit der fortschreitenden Anaplasie der immer weiter hyperplasierenden Epithelzellen beobachtet man jedoch allmählich Übergangsformen des einfachen Folliculoepitheliomas in das Carcinom im Beginn und endlich die Entstehung von ausgesprochenem Cancroid mit Metastasenbildung bei kachektisch werdenden Versuchstieren, so daß man durch die alleinige Fortsetzung der Teerbepinselung an der Innenfläche des Ohrflügels bei 178 Tieren, resp. 275 Ohren 16 Fälle von ausgesprochenem Cancroid (5,8%), 25 Fälle von Cancroid im Beginn (9,1%) und 22 Fälle von Übergangsformen des Folliculoepitheliomas in Cancroid (8%) erzeugen konnte, wie die Tab. 1 zeigt. Dieser Prozentsatz ist noch sehr klein, wird aber gewiß viel vergrößert werden, wenn alle Tiere etwa 300 Tage überleben werden.

Versuchsreihe	Carzinomfälle	Fälle des beginnenden Carzinoms	Fälle der Übergangsstadien
I	4	5	3
II	11	15	8
III	1	5	11
Summa	16 (5,8%)	25 (9,1%)	22 (8,0%)

F. Anhaltspunkte für die Diagnose von Teercancroid.

Für das Teercancroid am Kaninchenohr war es immer charakteristisch, daß es bald geschwürig zerfällt und als *Ulcus rodens* (Abb. 4) in die Umgebung wächst und auch in die Tiefe hineindringt, so daß es früher oder später die Knorpelschicht hindurch auch auf die entgegengesetzte Außen-

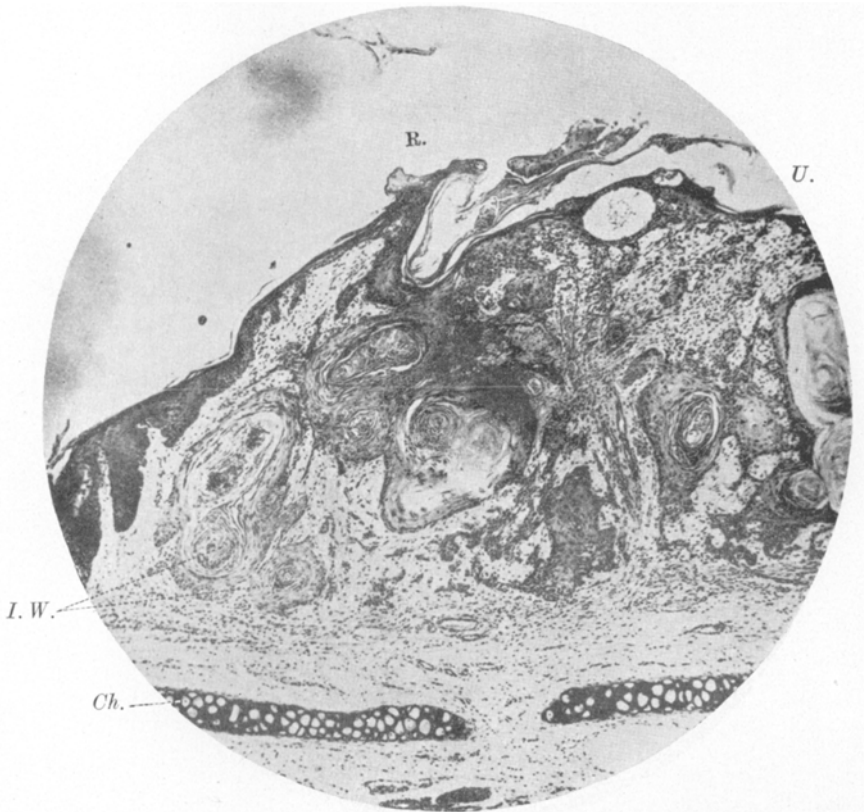


Abb. 4. *Ulcus rodens*. R.: Geschwürsrand; U.: Geschwürsfläche; I. W.: Infiltratives Wachstum; Ch.: Knorpelschicht.

fläche durchbricht, somit endlich ein den Ohrflügel perforierendes Geschwür zustande kommt. Solches Perforationsgeschwür beobachtete man bei 4 Fällen, bei welchen das carcinomatöse Geschwür nach dem Aussetzen der Bepinselung auch immer um sich griff, und bei drei Fällen wurden Metastasen der gleichseitigen Ohrwurzellymphknoten, bei einem Fall auch der Submaxillardrüse wahrgenommen. Die Tiere gingen in diesen Fällen unter starker Abmagerung zugrunde (Körpergewicht zur Hälfte reduziert). Unter dem Mikroskop konstatierte man typischen Alveolarbau, Epithel-

perlenbildung und infiltratives Wachstum, ferner Geschwulstthrombose in einer cutanen Vene. Nur Transplantationsversuche fielen negativ aus, indem das Transplantat aus dem geschwürigen Rand (*Ulcus rodens*) meist vereiterte, was jedoch unsere Diagnose des künstlichen Teer-carcroids am Kaninchenohr nicht beeinträchtigt; denn der Umstand, daß die vollkommene Sterilisation des Impfmaterials aus dem gewiß

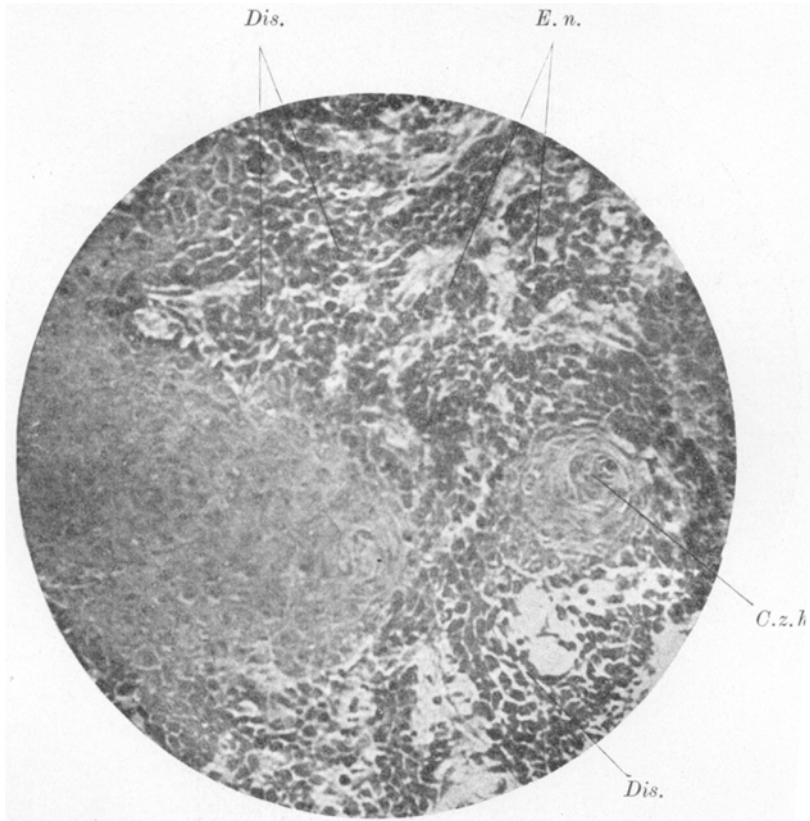


Abb. 5. Dissoziation der Epithelzellen (*Dis.*). *E. n.*: Epithelnetz; *C. z. h.* Carcinomperlen.

bakteriell infizierten Geschwürsrand nicht möglich ist, erklärt erstens das negative Resultat der Transplantation, zweitens gibt es viele Beispiele für das negative Ausfallen der Transplantation bei dem spontanen natürlichen Carcinom selbst, wie dem Bauchcarcinom bei Hühnern, Mammacarcinom beim Hunde.

G. Anfangsstadium des Carcinoms.

Am menschlichen Material konnten wir bisher das Carcinom im ersten Beginn äußerst selten beobachten, so daß wir von einem werden-

den Zustand des Carcinoms aus dem physiologischen Epithel nichts Sicheres sagen konnten. Nun nach unserem Experiment konnten wir die stufenweise erfolgende Umwandlung von physiologischem Epithel allmählich in Carcinomzellen Schritt für Schritt verfolgen. Unser Teercarcinoid am Kaninchenohr entstand nach folgendem Entwicklungszyklus: Hyperkeratose der Follikel, resp. Oberflächenepithelien,

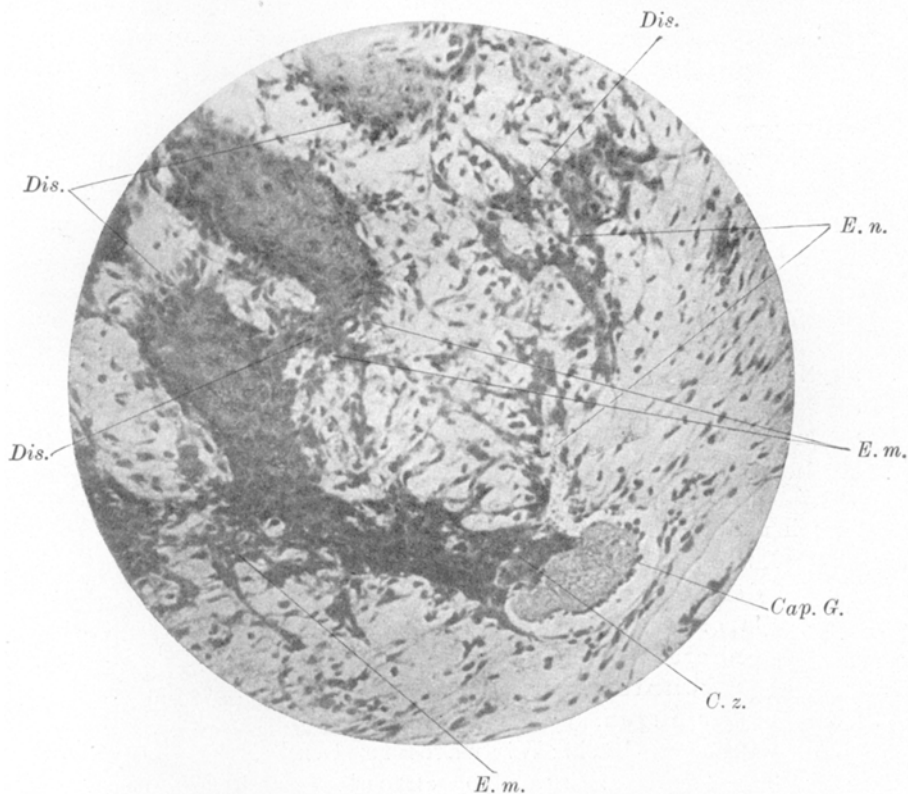


Abb. 6. Emanzipation der Epithelzellen (*Em.*). *Dis.*, *E. n.* wie bei Abb. 4; *Cap. G.*: Capillargefäß; *C. z.*: Carcinomzellen.

Hornschuppenretention, Horncystenbildung aus Haarfollikel, typische-, atypische Hyperplasie der Basalepithelien der äußeren Haarscheide, Sprossenbildung, somit Neubildung von Follikuloepitheliom; weiter Dissoziation der Epithelzellen (Abb. 5) an der äußeren Haarscheide und starken Epithelsprossenbildung, dann aktive Loslösung aus dem physiologischen Verband oder Emanzipation der Epithelzellen (Abb. 6) unter reger Mitose, infiltratives

Wachstum, Epithelzellnetzbildung, Geschwulstzellthrombose, weiter Lockermyxomatös werden des Stromas.

H. Dispositionen.

1. Am Kaninchenohr ist bis jetzt keine spontane Entstehung von Cancroid bekannt, weshalb man hier die Möglichkeit einer erblichen carcinomatösen Disposition wohl nicht zu berücksichtigen braucht.

2. Auch irgendwelches Zeichen für die carcinomatöse Anlage an den Follikel- und Oberflächenepithelien des Kaninchenohres konnten wir nicht feststellen.

3. Aber Altersdisposition, individuelle und örtliche Disposition konnten wir sicher nachweisen. Was die Haarfarbe anbetrifft, so schienen nach drei Versuchen schwarzfarbige oder dunkelfarbige Tiere mehr disponiert zu sein als die hellfarbigen. Über Geschlechtsdisposition konnten wir nichts Sicheres ermitteln.

1. Heilbarkeit.

Spontane Heilung des menschlichen Carcinoms ist bekanntlich fast als Null zu betrachten. Unser Teercancroid am Kaninchenohr scheint aber weit gutartiger zu sein, indem wir einige geheilte Fälle konstatieren konnten, obgleich die meisten Tiere daran zugrunde gingen.

Schlußsätze.

Ich und Ichikawa gelangten also zu folgenden Schlüssen:

1. Durch langdauernde Teerbepinselung an der Innenfläche des Ohrflügels bei Kaninchen, wo bisher ein spontanes Carcinom nicht beobachtet wurde, also eine carcinomatösehereditäre Anlage nicht berücksichtigt zu werden braucht, konnten wir künstlich nach unserem Willen Cancroid erzeugen.

2. Anders ausgedrückt: Wir waren imstande, durch die alleinige Teerbepinselung also chronische chemisch-physikalische Reizung ohne Vorhandensein von spezifisch-carcinomatöser Anlage oder ohne Hinzutritt eines spezifischen Carcinomerregers gewöhnlich veranlagte, physiologische Epithelzellen allmählich carcinomatös umzuwandeln.

3. Auch nach der Art der Entstehung muß unser Teercancroid am Kaninchenohr wenigstens als eine sich allmählich durch folgende Stufengänge: einfache typisch-atypische Epithelhyperplasie, Bildung des Follikel-epitheliomas, Übergänge des letzteren ins Carcinom, beginnendes Stadium des Cancroides entstehende Neubildung, nicht aber als ein Prozeß betrachtet werden, bei welchem

einfach aus einer von vornherein zur krebsigen Wucherung spezifisch veranlagten Epithelzelle bei einer Gelegenheit plötzlich ein Carcinom sich entwickelt. Ebenso ist es sicher von uns bewiesen, daß die Entstehung des Teercancroids nicht mit den parasitärinfektiösen Prozessen vergleichbar ist, bei welchen man von Anfang an Neubildung spezifischer pathologischer Gewebe konstatieren kann.

Unser Resultat am Kaninchen selbst scheint bis jetzt nicht durch Kontrollversuche bestätigt worden zu sein, wenn auch einige Herren (wie unser Freund Dr. Adachi, Prosektor im Naganohospital der Japanischen Rotenkreuzgesellschaft, auch Flexner, Vorstand des Rockefellerinstituts in Nordamerika) uns brieflich mitgeteilt haben, daß sie zwar papillomatöse Geschwülste, jedoch Carcinome noch nicht erzeugen konnten. Indes hat Tsutsui⁷⁾, ehem. Prof. der med. Hochschule zu Chiba, nach unserer Methode an der Maus Teerbepinslungen vorgenommen und auch Cancroid künstlich erzeugen können, welche Lungenmetastasen darboten. Im Herbst vorigen Jahres (1920) hat J. Fibiger⁸⁾, Prof. in Kopenhagen, mir brieflich mitgeteilt, daß er auch wie Tsutsui Teercancroid an Mäusen erzeugen konnte, sogar Transplantationsversuche ihm gelungen seien.

Virchows Reiztheorie ist somit von J. Fibiger und uns, Yamagiwa, Ichikawa, Tsutsui experimentell erwiesen worden.

II. Künstliches Mammacarcinom durch die Einspritzung von Teer, resp. Teerextraktlanolin oder Teerlanolin.

Nach der Veröffentlichung unseres künstlichen Teercancroides hat man uns aufmerksam gemacht, daß es fraglich sei, ob der Drüsenzellkrebs auch ebenso wie ein Cancroid künstlich erzeugt werden könne. Weil wir entgegen dieser hauptsächlich von klinischer Seite erhobenen Ansicht fest davon überzeugt waren, daß der Drüsenkrebs auch in seiner Entstehungsursache im wesentlichen mit dem Cancroid übereinstimmen muß, haben wir weiter seit dem Sommer 1917 neue Experimente zur künstlichen Erzeugung von Drüsenkrebsen angefangen. Dazu haben wir die Mammarydrüse vom weiblichen Kaninchen gewählt, da diese Drüse oberflächlich gelegen für die direkte Beobachtung sehr günstig ist, und deren primäres Carcinom bei Kaninchen uns bisher nicht bekannt oder wenigstens äußerst selten ist. Die bisherigen Ergebnisse bis März 1919 als die 4. Mitteilung⁹⁾ (von Yamagiwa und Ichikawa), über dasselbe bis Oktober 1920 als die 5. Mitteilung¹⁰⁾ (von Yamagiwa und Murayama) der experimentellen Studie über die Pathogenese der Epithelialgeschwülste haben wir schon veröffentlicht. Hier wollen wir bisherige Resultate unseres neuen Versuches, welche noch in Arbeit ist, in groben Zügen kurz wiedergeben.

A. Versuchsmethode.

Versuch I. Wir haben zuerst (Juni 1917) ein Gemisch von wässrigem Extrakt von Teer und Lanolin im Verhältnis von 3 : 1 anfangs, 4 : 1 später subcutan in die Milchdrüsengegend eingespritzt. Weil wir erfahren haben, daß die injizierte Masse von der Injektionsstelle gegen die Umgebung allmählich Knötchenketten bildend früh oder spät verschwand, ohne dauernde Reaktion hervorzurufen, so haben wir weiter reinen Teer anstatt Teerextrakt mit Lanolin gemischt (Lanolin 4: Teer 1) injiziert. Dieses Lanolinteergemisch schien auch noch schwach reizend zu sein, so daß wir endlich bis Ende März 1919 reinen Teer mittels feiner Spritze direkt durch die Brustwarze hineingespritzt haben. Wir unterscheiden also in dem I. Versuch 6 Gruppen:

- I. Gruppe: Injektion des Gemisches von wässrigem Teerextrakt und Lanolin,
- II. Gruppe: Injektion des Gemisches erst von wässrigem Teerextrakt und Lanolin, dann von Teer und Lanolin,
- III. Gruppe: Injektion des Gemisches von Teer und Lanolin,
- IV. Gruppe: Injektion des Teerlanolingemisches, dann von reinem Teer,
- V. Gruppe: Injektion des Gemisches von wässrigem Teerextrakt und Lanolin, dann von Teer und Lanolin, endlich von reinem Teer,
- VI. Gruppe: Injektion von reinem Teer durch die Brustwarze.

Für diese 6 Gruppen des I. Versuches haben wir ca. 70 Tiere benutzt.

Versuch II. Im II. Versuche seit April 1919 bis Oktober 1920 haben wir die direkte Injektion vom reinen Teer durch die Brustwarze bei der alten Gruppe (im ganzen 27 seit dem vorigen Versuche überlebende Tiere verschiedener Gruppen) und der neuen ersten Versuchsreihe gemacht. Weil sehr viele Tiere an der kolossalen Absceßbildung in der Injektionsstelle litten und starben, so haben wir nach einer ca. zweimonatlichen Pause (vom Ende Sommer bis Anfang Winter 1919) am Anfang Dezember 1919 angefangen, ein Gemisch von Teer und Lanolin (einiges Male 1:1, weiter 1:1) subcutan in die Wurzel der Brustwarze einzuspritzen. Bei der neuen II. Versuchsreihe haben wir kurze Zeit lang einfach die Brustwarze mit Teer bepinselt, weiter aber damit aufgehört, und Lanolinteer durch die Brustwarze, endlich aber auch wie bei der alten Gruppe, neuen I.—VI. Versuchsreihen in die Wurzel der Brustwarze injiziert, weil die Brustwarze wegen ihrer derben Beschaffenheit (reich an glatter Muskel und elastischen Fasern) für die Injektion zu resistent ist.

In dem 2. Versuche konnten wir also Versuchsreihen in drei Gruppen einteilen:

- 1. Gruppe: Injektion von reinem Teer (die meisten Fälle der alten Gruppen, und gewisse Zahl von der 1. neuen Versuchsreihe).
- 2. Gruppe: Injektion von früherem reinem Teer und späterem Lanolinteer (die alte Gruppe und neue 1. Versuchsreihe).
- 3. Gruppe: Injektion von Lanolinteer (neue 2. bis 4. Versuchsreihe).

Für diese drei Gruppen des 2. Versuchs sind aus dem 1. Versuche überlebende 27 und neue 84, also im ganzen 111 Tiere verwendet. In beiden Versuchen bemühten wir uns, die Versuchstiere möglichst oft trüchtig werden zu lassen. Was die Injektionsdose anbetrifft, so wurde es im 1. Versuche 0,5 bis 1,0 cc bei Lanolinteerextrakt und Lanolinteer, 0,3 cc bei reinem Teer, im 2. Versuche bei allen Gruppen 0,1 bis 0,3 anfangs monatlich zweimal, später einmal eingespritzt.

Wir haben nun die Induration der Injektionsstelle bei den umgekommenen oder Exsectionsstücke der einfachen oder tumorartig aussehenden Induration bei den lebenden Tieren der histologischen Untersuchung unterzogen.

B. Allgemeiner Effekt der Injektion von Lanolinteerextrakt (a), reinem Teer (b) und Lanolinteer (c).

Wie oben angegeben wurde, waren die Mischungsverhältnisse und die Art der Injektion nach den Gruppen verschieden. Den allgemeinen Effekt solcher Injektionen können wir aber in drei Kategorien der Reaktion und Veränderungen nach der Injektion von a) Lanolinteerextraktgemisch, b) reinem Teer und c) Lanolinteer reduzierend betrachten, indem wir nach dem Resultat histologischer Untersuchung von 29 Fällen aus dem 1. Versuche, von 43 Fällen aus dem 2. Versuche bestätigt haben, daß das Lanolin hauptsächlich den Teerreiz auf das Gewebe abschwächend wirkt.

a) Injektion von Lanolinteerextraktgemisch.

Diese Methode haben wir zuerst nach dem Beispiel von Bayon¹⁾ gebraucht. Hier traf man als das gewöhnliche Bild an der Injektionsstelle: zuerst Lanolinlacunen mit Endothelialauskleidung an der Wand, dann Lanolinzellenknoten, d. h. circumscripte Anhäufung von hellen großen endothelialen Zellen mit feinen Fettkörnchen, manchmal mehrkernige Lanolinriesenzellen. Mit der Wiederholung der Injektion gesellen sich dazu Infiltration von Leukocyten, Lymphocyten, Plasmazellen, auch Hyperplasien der Fibroblasten, so daß allmählich zellreiches Granulationsgewebe mit Einschluß von Lanolinzellhaufen oder schwammiglockeres Gewebe nach der Resorption von Lanolin, endlich narbiges, straffes Bindegewebe entsteht. Absceßbildung beobachtete man selten, im letzten Falle sah man die extra- oder intracanaliculäre Ansammlung mehr von eosinophilen Leucocyten, welche häufig im Lumen der Milchgänge mit Lanolinzellen zusammen vorgefunden wurden. Von dem epithelialen Gewebe nahm man öfters Quer- oder Schrägschnitte feinerer Milchgänge teils, halb oder ganz mit den nicht konzentrisch geschichteten, sondern einfach reihenweise angeordneten, großen, hellen Epithelien gefüllt, inmitten des Lanolingranulationsgewebes wahr. Ferner kamen Retentionscysten und Dilatation der Milchgänge mit hügliger Verdickung der Epithelschicht infolge von Hyperplasie der Wandepithelien zur Beobachtung, aber Horncysten wurden nicht wahrgenommen, dementsprechend war die heterotope, atypische Wucherung der Oberflächen- und Follikelepithelien seltener und geringfügiger.

b) Injektion von reinem Teer.

Bei dieser Methode war die Reaktion des Epithel- und Bindegewebes ziemlich verschieden von der oben beschriebenen. Hier waren einmal Horncysten und heterotopische, atypische Hyperplasie der Oberflächen- und Follikel-epithelien ganz gewöhnliche Befunde. Andersmal wurden extra- und intracanalicular Abscesse, aus Ansammlung von nicht eosinophilen Leukocyten um die injizierte Teermasse als Regel beobachtet; auch die weitere Umsäumung dieser Abscesse mit den platten Epithelzellen heterotopischer oder metaplastischer Natur war eine fast bestimmte Folge, welche bei der Injektion von Lanolinteerextraktgemisch ganz ungewöhnlich war. Nur die Dilatation und cystische Retention der Milchgänge mit partieller, hügliger Verdickung der Epithellage konnte man als eine gemeinschaftliche Veränderung auch hier wie dort konstatieren. Ferner wurde die weitere atypische Hyperplasie der heterotopen oder metaplastischen Epithelien von der Epithelialumsäumung der Horncysten und Abscesse als Epithelsprossen in das umgebende zellreiche Granulationsgewebe hier als gewöhnliche Folgeerscheinungen sehr häufig wahrgenommen, so daß Canceroide endlich aus solchen Epithelsprossen zur Entstehung kamen.

c) Injektion von Lanolinteergemisch.

Die Veränderungen nach der Injektion von Lanolinteergemisch entsprachen ungefähr denjenigen nach der Injektion von reinem Teer. Allein Horncysten und auch Absceßbildung waren hier etwas seltener oder schwächer, anders ausgedrückt: die verhornende Wirkung auf Epithelzellen und die chemotaktische Wirkung auf Leukocyten von Teer schienen durch die Mischung mit Lanolin abgeschwächt zu werden. Sonst fand man hier auch Lanolin-, Lanolinteerlacunen oder Lanolinzellknoten.

In den kombinierten Fällen, bei welchen also erst Lanolinteerextrakt, dann Lanolinteer, endlich reiner Teer, oder erst reiner Teer, dann Lanolinteer oder umgekehrt injiziert wurde, da fand man vielfach modifizierte oder zusammengesetzte Veränderungen von den oben kurz beschriebenen nach drei Methoden.

C. Besondere Fälle.

Als das Resultat der histologischen Untersuchung der 29 Fälle aus dem I. Versuche konnten wir einen Fall von Adenocarcinoid im Beginn aus der Wand von Retentionscyste eines Hauptmilchganges (Abb. 7) infolge von metaplastischer Hyperplasie der

Wandepithelien bei einem weißfarbigen weiblichen Kaninchen Nr. 21 nach 14maliger Lanolinteerextrakt- und 8maliger Lanolinteergemisch- und 1maliger Teerinjektion während 463tägiger Versuchsdauer mit viermaliger Entbindung, und zwei Fälle von Cancroid im Beginn beobachten. Also einmal bei einem graufuchsfarbenen Weibchen Nr. 9 nach 15 maliger Lanolinteer-

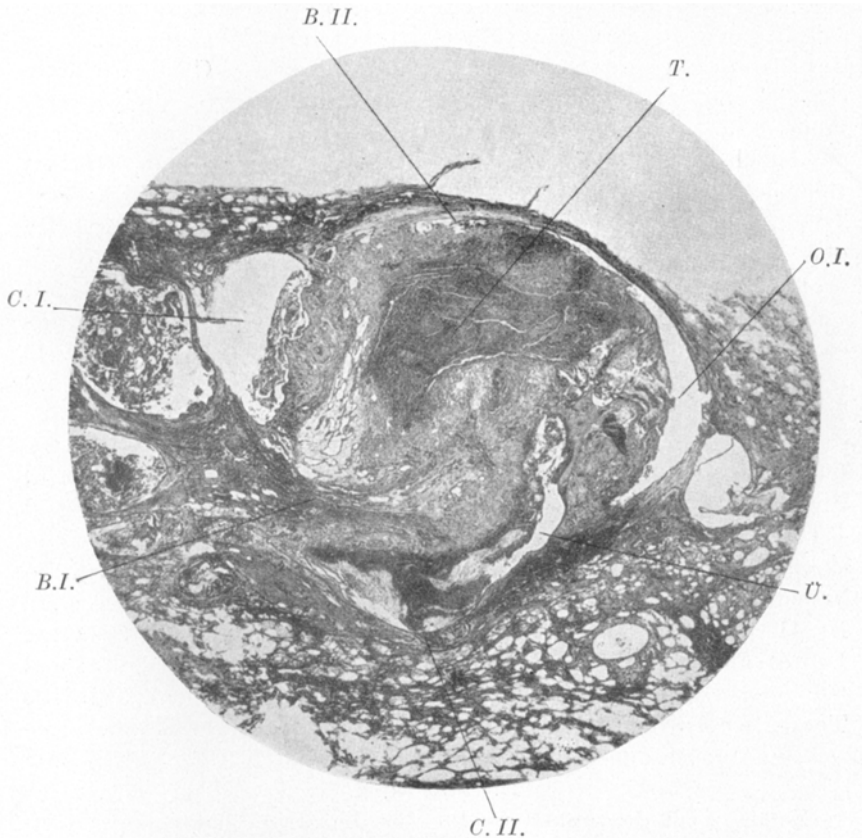


Abb. 7. Der I. Fall von Adenocarcinoid aus der Wand der Retentionscyste, *B. I.*, *B. II.*: erste und zweite Basis des Tumors; *T.*: Tumor; *C. I.*, *C. II.*: Cyste I und II; *U.*: Übergang der Cyste I in Cyste II.

extrakt-, 6maliger Lanolinteer- und 1maliger Teerinjektion während 375tägiger Versuchsdauer entstand der Tumor aus den wahrscheinlich metaplastisch veränderten Milchgangesepithelien, welche einen mit einem Milchgang kommunizierenden Spaltraum ausgekleidet und fast ausgefüllt hatten; andersmal bei einem graufarbenen Weibchen (Nr. 27) nach 10maliger Lanolinteerextrakt-, 6maliger Lanolinteer- und 1maliger Teerinjektion während der 525-

tägigen Versuchsdauer mit 4maliger Geburt, war die Entstehung aus den Wandepithelien der Milchgänge wahrscheinlich, indem man an der senkrechten Schnittfläche von 3,5:3,5 cm großen Induration nach allen Seiten Epithelsprossen treibende und netzbildende Verästelungen der Hauptmilchgänge wahrnahm.

Weiter im 2. Versuche wurden nach der histologischen Untersuchung von 43 Fällen (7 Fälle 16,3%) von cancröidartiger Hyperplasie infolge von atypisch-heterotoper Wucherung aus der Horncyste oder umsäumten Abscessen, 5 Cancröidfälle (11,6%) und zwar zwei mikroskopisch diagnostizierte, drei makroskopisch als carcinomatöse Geschwüre mit aufgeworfenen Rändern unzweifelhafte Fälle (Nr. 37, 41, 46 des 2. Versuches), 7 Fälle (16,2%) von metaplastischer Hyperplasie der Wandepithelien der Milchgänge, 3 Fälle adenomatöser Hyperplasien, endlich 4 Adenocancröidfälle (9,3%) und zwar einmal ein großes Geschwür mit Lymphknotenmetastase (Nr. 34), einmal Induration mit geschwüriger Fläche, welche unter dem Mikroskop sich als ein Zwischending von Adenocancröid und Cancröid erwies (Nr. 41), zwei andere Male Adenocancröidfälle im beginnenden Stadium (Nr. 26, 71) konstatiert. Die Häufigkeit der Injektion und Versuchsdauer für die erwähnten, ausgeprägten Cancröid- und Adenocancröidfälle waren wie folgt: Bei Cancröidfall Nr. 37 (schwarzweißbuntfarbiges Weibchen) 9malige Teer- und 8malige Teerlanolininjektion während 471tägiger Versuchsdauer; bei Cancröidfall Nr. 46 (weißfarbiges Weibchen) 8malige Lanolinteerinjektion während der 192tägigen Versuchsdauer; bei Zwischending von Cancröid und Adenocancröidfall Nr. 41 (weißfarbiges Weibchen) 11malige Teer- und 8malige Lanolinteerinjektion während 471tägiger Versuchsdauer; und bei Adenocancröidfall Nr. 34 (schwarzfarbiges Weibchen) 3malige Teer- und 5malige Lanolinteerinjektion während der 304tägigen Versuchsdauer.

D. Diagnose.

Zuerst seien die Anhaltspunkte für die schon makroskopisch erkannten, weiter histologisch festgestellten Fälle von Cancröid und Adenocancröid angeführt.

1. Tumorartige circumscripte Anschwellung mit seichter geschwüriger Oberfläche (Nr. 41) oder rundliche Geschwürsfläche von ca. 4,0 bis 5,0 cm Durchmesser mit wallartig aufgeworfenen, ungleichmäßig indurierten Rändern (Nr. 37, 46) oder die injizierte Mamma als Zentrum weit nach unten ausgedehnte Geschwürsfläche mit vielen Knoten im Geschwürsgrund und -rand (Nr. 34).

2. Das histologische Bild entweder von einfachem Cancröid, d. h. Alveolarbau mit Epithelperlen, welche hier auch bei

mikroskopisch erkennbaren beginnenden Cancroidfällen die Eigentümlichkeit besaßen, daß es zwischen der jungen Epithelschicht an der Alveolarwand und Epithelperlen sehr häufig deutliche Lücken zeigte und die Perlen sehr locker gefügt waren (Nr. 37, 46 und Nr. 41 im 2. Exsectionsstück) oder von Adenocancroid, d. h. drüsengangartige Epithelschläuche aus dem zentralen degenerierte und verflüssigende Epithelzellen enthaltenden Lumen und der Plattenepithellage an der Wand (Abb. 8), in der jüngeren

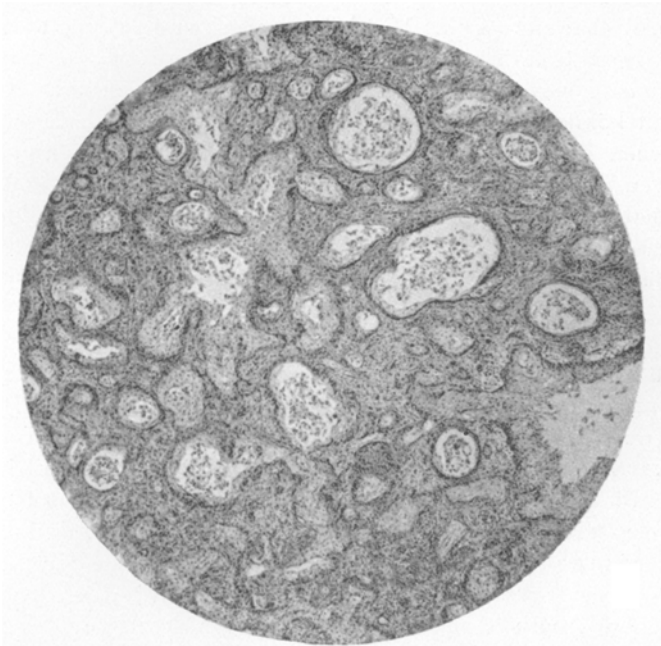


Abb. 8. Der II. Fall von Adenocancroid. Lauter ausgehöhlte gangartige Epithelzellschläuche.

Zone noch solide Epithelstränge und Inseln darbietend (typisch bei Nr. 34, nicht typisch im 1. Exsectionsstück bei Nr. 41).

3. Lymphknotenmetastase bei Nr. 34 (Adenocancroid). — Bei anderen Fällen Nr. 37, 46 und 41 (Cancroid und Zwischending) waren noch keine Metastasen konstatiert, nur bei Nr. 41 Geschwulstthrombosen im Schnitte wahrgenommen.

4. Ernährungszustand wurde bei Nr. 34 (Adenocancroid) immer schlechter, so daß das Tier an Kachexie umgekommen war, während die Tiere Nr. 37 und Nr. 41 lange gut genährt, munter lebten, das Tier Nr. 46 nach dem Eintritt von Gangrän in dem carcinomatösen Geschwür starb.

5. Transplantationsversuche wurden bei Nr. 34 und Nr. 37 gemacht. Das Resultat war beidemal negativ

Wie man sieht, sind nicht alle Bedingungen für die Carcinomdiagnose erfüllt. Wenn man aber die Erfahrung berücksichtigt, daß einfache Cancroide auch bei Menschen gewöhnlich gutartig sind und nicht immer Metastasen oder auch nicht immer Cachexie zeigen, weiter daß Carcinome der Baueingeweide bei Hühnern z. B. nicht transplantabel sind¹²⁾, so dürfen wir bei unseren Fällen mit dem typischen histologischen Bild für Cancroid oder Adenocancroid (hierbei auch Metastase vorhanden) und dem geschwürigen Umsichgreifen der Induration, auch mit Knotenbildung wohl die Diagnose auf Carcinome stellen.

Somit können wir berechtigt sein, auch bei unseren anderen Fällen, an welchen man erst unter dem Mikroskop einmal das Bild des infiltrativen Wachstums von platten Epithelien als Stränge und Netze, andersmal das adenocarcinomatöse Bild durch die Sprossenbildung aus dem metaplastischen Wandepithelien der Milchgänge wahrnahm, Diagnose auf Cancroide resp. Adenocancroide im ersten Beginn zu stellen.

E. Histo- und Pathogenese.

Daß die atypische Hyperplasie und Tumorbildung an den oben kurz erwähnten Fällen durch die wiederholten Injektionen von Lanolinteer oder reinem Teer, oder Lanolinteerextrakt einfach oder in verschiedener Kombination zustande kamen, dafür besteht kein Zweifel; denn erstens konnten wir sie nur an der injizierten Milchdrüse resp. Milchdrüsengegend beobachten, zweitens die hyperplastischen Prozesse machten mit der Wiederholung der Injektion ihren Fortschritt, d. h. wir konnten in vielen Fällen bestätigen, daß im ersten Excisionsstück nur erst einfache atypische Hyperplasie wahrgenommen wurde, während das 2. Excisionsstück nach einem gewissen Zeitraum schon das Bild von cancroidartiger Hyperplasie oder von Cancroid lieferte.

Interessant ist nun die Frage zu beantworten, wie die Injektion von Teer, Lanolinteer oder Lanolinteerextrakt Cancroide resp. Adenocancroide verursachen kann. Wir konnten hier auch wie bei Teercancroid am Kaninchenohr unsere Behauptung bestätigt finden. Zwar einen reinen, einfachen Drüsenkrebs mit Transplantabilität künstlich zu erzeugen waren wir noch nicht imstande. Jedoch haben wir, wie oben kurz erwähnt, Adenocancroide einmal als aus der Wand von Retentionscysten der Hauptmilchgänge entstandenes Knötchen (Nr. 21 des 1. Versuches), andersmal als ebenso auf die metaplastische Hyperplasie und

Heteroplasie zurückzuführende, geschwürig zerfallene ausgeprägte Geschwulst (Nr. 34) erzeugen können.

Die Entstehung des ersteren Falles (Nr. 21) können wir auf Grund der Beobachtung zahlreicher ähnlicher Fälle von Bildung der hügeligen Verdickung der metaplasiierten Wandepithelien an den cystisch erweiterten, vielfach geknickten Milchgängen im Retentionszustande auf diese metaplastische atypische Hyperplasie der Milchgangesepithelien durch den direkten Teerreiz und den Retentionszustand zurückführen. Es scheint bei dem Fall Nr. 34 sich auch nach dem gleichen Prinzip die Entstehung des carcinomatösen Geschwürs erklären zu lassen. Allein in diesem Fall ist der Prozeß weit vorgeschritten, so daß wir die Histogenese nur durch das histologische Bild, also drüsenartige Schläuche mit der zentralen Aushöhlung und Plattenepithellage an der Wandschicht auf die Herkunft von den Wandepithelien der Milchgänge zurückschließen können. Und diese Annahme wird durch Adenocancroidfälle im ersten Beginn (Nr. 26, 71) und andere Fälle mit der metaplastischen Hyperplasie der Milchgangesepithelien unterstützt.

Der Unterschied im histologischen Bild zwischen diesen beiden Adenocancroidfällen lag darin, daß man im Fall Nr. 21 die einmal im Plattenepithel umgebildeten Wandepithelien mit ihrer Proliferation in ihrem Protoplasma Vakuolisierung und endlich Aushöhlung derartiger Epithelsprossen darbieten sah, während die metaplasiierten Wandepithelien im Fall Nr. 34 erst solide Sprossen und Schläuche bildeten, welche dann in ihrer Axillärzone durch Degeneration oder Verflüssigung der Epithelien sich aushöhlten oder Drüsenkanäle darstellten.

Was nun Cancroidfälle von beginnendem bis vorgeschrittenem Stadium anbetrifft, so ist diese carcinomatöse Umwandlung der Oberflächen- resp. Follikel-epithelien oder der metaplasiierten Milchgangesepithelien sehr leicht von der atypischen Hyperplasie abzuleiten. Wie oben angegeben, ruft extracanalicular, also intracutan abgelagerte Teermasse durch ihre chemotaktische Wirkung auf Leukocyten Teerabsceß hervor, und dieser wird früher oder später durch Epithelzellen umsäumt, welche bald heterotop von der Oberfläche oder vom Follikel, bald von den metaplasiierten Milchgangesepithelien herkommen. Nach gewisser Zeit entsteht von einem solchem epithelumsäumten Teerabsceß eine Teerabsceßhorncyste. Reine Horncyste kommt auch direkt durch die atypische, heterotope Hyperplasie der Oberflächen-, Follikel-epithelien einerseits, der metaplastischen Milchgangesepithelien andererseits, in das lockerschwammige Lanolin- oder Lanolinteerlacunen oder Granulationsgewebe zustande. Von der Wand solcher Horncysten oder Teerabsceßhorncysten haupt-

sächlich werden mit der Zeit in das umgebende lockere Granulations- oder Lanolin-, resp. Lanolinteerlacunengewebe Epithelsprossen getrieben, welche darin weiter wuchern oder Epithelzellnetze bilden und infiltrativ wachsen. Auf solche Weise entsteht endlich das Cancroid im ersten Beginn, von welchem man an zahlreichen Präparaten aus der Induration durch Injektion an der Mamma von sehr vielen Fällen sich überzeugen kann.

Kurz: Teer-, Lanolinteerinjektion einfach oder verschiedentlich kombiniert bewirkt auf der Injektionsstelle einmal Hyperkeratose und Hyperplasie des Oberflächen- resp. Follikelepithels einerseits, die metaplastische Hyperplasie und Cornification der Milchgangsepithelien anderseits, andersmal Teerabscesse durch chemotaktische Anlockung der Leucocyten, weiter daranschließend lockeres, dann narbiges Granulationsgewebe. Allein das wässrige Teerextrakt mit Lanolin beigemischt, bringt mehr Lanolinlacunen, Lanolinzellknoten und lockeres schwammiges Gewebe zustande und reizt die Epithelzellen weniger zur Hyperplasie. Durch wiederholentliche Injektionen werden die Epithelzellen zur weiteren atypischen und metaplastischen Hyperplasie angeregt, so daß die Epithelsprossen in das lockere für ihr Eindringen gut vorbereitete Lanolin-, Teerlanolinlacunengewebe oder lockeres Granulationsgewebe hineingetrieben werden. Das ist also der immer wiederkehrende Ausgangspunkt für die Cancroidbildung bei unseren Injektionsversuchen. Drüsenparenchym, also sezernierender Teil, scheint dabei zugrunde zu gehen.

F. Ätiologische Momente.

1. Individuelle Disposition war sicher vorhanden. Fall Nr. 34 (Adenocancroid) z. B. hatte nach 7 maliger Injektion schon jenes weite carcinomatöse Geschwür gezeigt, während im Fall Nr. 37 Cancroid erst nach 17 maliger Injektion konstatiert wurde. Auch bei reaktionschwachen Tieren bemerkte man nach 17 bis 19 maliger Injektion an der Injektionsstelle fast keine Reaktion.

2. Eine hereditäre carcinomatöse Disposition anzunehmen fanden wir keine Tatsachen.

3. In bezug auf das Alter konnten wir nichts Sicheres angeben, indem die von Carcinom befallenen Tiere nicht besonders älter zu sein schienen, als die nicht befallenen.

4. Wir haben nur weibliche Tiere gebraucht. Schwangerschaft und Geburt scheinen die künstliche Entstehung von Carcinom nach einigen Fällen (Nr. 21 d. I. V.-Adenocancroidfall mit 4 maliger Entbindung, Nr. 27 d. I. V.-Cancroidfall

mit 4maliger Entbindung) zu befördern. Auch histologische Untersuchung lehrte uns, daß die metaplastische Hyperplasie der feineren Milchgänge bei dem schwangeren oder puerperalen Tier auffallender und häufiger beobachtet wurde.

5. Haarfarbe. Nach dem Injektionsversuche konnten wir das Resultat bei Teercarcinoid am Kaninchenohr nicht bestätigen, d. h. dort schien das schwarzfarbige Tier stärker disponiert zu sein, als das hellfarbige, hier war solcher Unterschied nicht augenscheinlich.

6. Daß die Adenocarcinoid- oder Carcinoidfälle bei unseren Versuchen ihre Entstehung der wiederholentlichen Injektion also chronischem Reiz, hauptsächlich von Teer, auch der Wirkung von Lanolin daneben im Sinne der Bildung des lockerschwammigen Granulationsgewebes verdankt, war evident, indem die Geschwulst nur an der injizierten Mamma entstand, in vielen Fällen das carcinomatöse Bild nicht im ersten, aber erst im späteren 2. Excisionsstück konstatiert wurde.

G. Schlußsätze.

1. Injektion von Teerextraktlanoliningemisch bringt Lanolinlacunen, Lanolinzellknoten und lockerschwammiges Gewebe, aber ruft weniger starke Hyperplasie der Epithelien hervor, als bei der Injektion von Teer oder Lanolinteer.

2. Wiederholentliche Injektionen von Teer, resp. Lanolinteer wirken auf Injektionsstelle teerabsceßbildend, Hyperkeratose und atypische Hyperplasie der Oberflächen- resp. Follikel-epithelien und metaplastische Hyperplasie und Cornification der Milchgangsepithelien anregend.

3. Dadurch entstehende Horncysten und Teerabsceßhorncysten treiben aus ihrer Wand in das umgebende Granulationsgewebe Epithelsprossen, welche darin infiltratives Wachstum beginnen und Epithelnetze und -schläuche bilden.

4. Aus den metaplastierten Milchgangsepithelien werden auch einmal nach dem Lumen (a), andermal in die Umgebung (b) Epithelzapfen neugebildet, so daß dadurch Adenocarcinoide wie im Fall Nr. 21 (a) oder wie im Fall Nr. 34 (b) endlich zur Entstehung kommen.

5. Wir konnten bis jetzt also einfaches Carcinoid und Adenocarcinoid, aber noch nicht den reinen Drüsenkrebs erzeugen. Weil wir jedoch einmal reine, nicht metaplastische, adenomatöse Hyperplasie der Milchgangsepithelien an einem cystisch erweiterten Milchgang und viele cystoadenopapillomatöse

Hyperplasien beobachten konnten, geben wir noch nicht die Hoffnung auf, in der Zukunft bei der Fortsetzung unserer Injektionsversuche auch ein reines Adenocarcinom entstehen zu sehen.

III. Künstliches Myxofibrosarcoma mammae durch die Injektion von Teerextraktlanolin, Lanolinteer und reinem Teer¹³⁾.

Endlich sei noch ein interessanter Fall von künstlich erzeugtem Sarkom bei einem Kaninchen kurz erwähnt. Dieses weibliche Tier

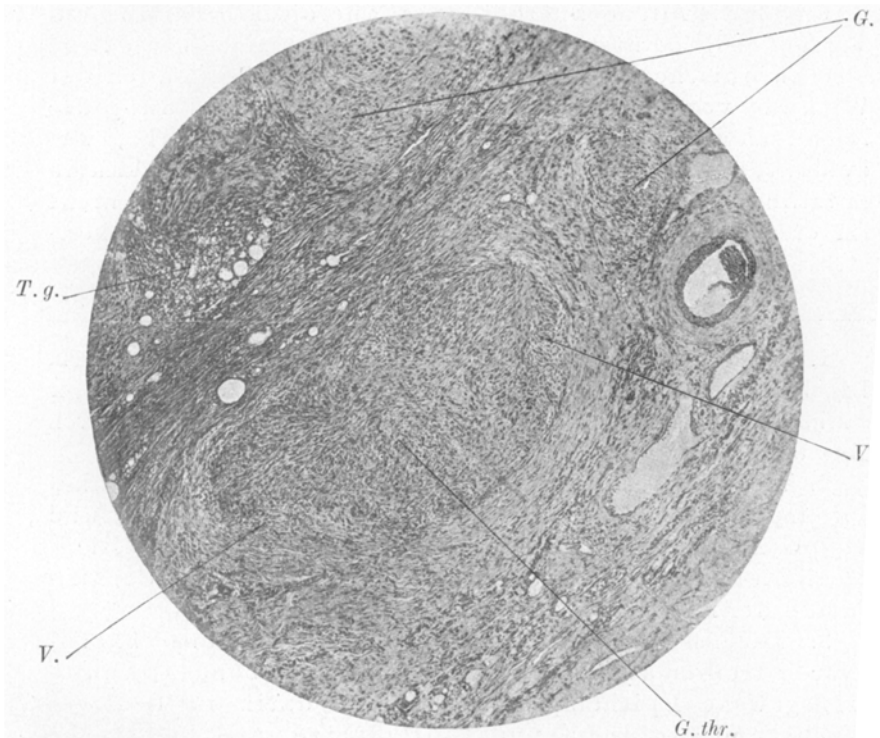


Abb. 9. Geschwulstthrombose (*G. thr.*) im primären Herd. *G.*: Sarkomgewebe; *T. g.*: Teergranulationsgewebe; *V.*: Vene.

bekam seit Juni 1917 im ganzen 13 malige Injektion (und zwar anfangs Teerextraktlanolin, dann Lanolinteer, endlich reinen Teer). Die Induration der Injektionsstelle an der Milchdrüsengegend wurde um Ende März bis Anfang April 1919, also ungefähr 23 Monate nach dem Beginn der Injektion, allmählich größer und im Mai kleinmandarinförmig, so daß sie im Juli zu der Größe und Form einer mittelgroßen Mandarine herangewachsen war. Es hatten sich nun einige geschwürige Stellen an dem Scheitelteil der Anschwellung gebildet, und das Wachstum des Tumors wurde mit der Defektbildung verzögert, weshalb wir am

6. August die noch keine Verwachsung mit der Unterlage zeigende Induration total exstirpierten. Der also leicht herausgenommene Tumor von zäh-derber Konsistenz, mit bläulich grauweißlicher und fibröser Beschaffenheit, bot auf der Schnittfläche fistelartige Lücken und dunkelschwärzliche Herde (Teerablagerung) dar. Erst nach der mikroskopischen Untersuchung erkannten wir, daß es sich bei der Induration nicht um einfaches Narbengewebe oder Fibrom, sondern um einen schon bösartig werdenden, wirklichen Tumor handelte, d. h. man nahm zentrale Lücken umgebende Gruppen von faserigem Bindegewebe, Schleimgewebe und sarkomatös-spindelzelligem Gewebe wahr. Solche Gewebsarten waren herdwiese angereicht durcheinandergemischt, an vielen Stellen waren noch abgelagerte Teermassen mit Granulationsgewebe und dessen Übergänge in Sarkomgewebe, auch teilweise, halbe oder totale Thromboisierung der Capillargefäße, Venen (Abb. 7) und auch feinere Arterienäste mit Spindelzellen sichtbar.

Im November desselben Jahres (1919) bemerkte man an dem Exstirpationsherd oben ein reiskorngroßes, unten ein etwas größeres Knötchen, welche unter dem Mikroskop sich als Rezidiv erwiesen. Anfang Februar 1920 haben wir diese Rezidivknötchen oben ganz, unten teilweise exstirpiert, zerteilt und je ein miliargroßes Stückchen an der Innenfläche des Ohrflügels bei 8 Kaninchen subcutan geimpft. Das Transplantat wuchs und wurde reiskorngroß bis noch etwas größer. Durch die histologische Untersuchung konnten wir bestätigen, daß das Impfstück sicher angewachsen war, indem der Schnitt aus der Impfstelle faserigschleimiges Gewebe gewährte.

Der zurückgelassene Teil der Rezidivknötchen wuchs expansiv nach allen Seiten, nur nicht in die Tiefe. Dabei war das Tier lange gut genährt, wurde jedoch allmählich mager, um am Ende Juni (1920), ungefähr 15 Monate nach der Erkennung der Tumorbildung, letal zu enden. Durch die Obduktion fand man ein kleinbohnen großes, weißliches, metastatisches Knötchen in der Lunge (fibrosarcomatös, Abb. 10), ein kleinkastaniengroßes in einem Axilarlymphknötchen (wesentlich aus Spindelzellen), ein überbohnen großes in der Leber (wesentlich spindelzellig).

Wir konnten also im Verlaufe unserer Injektionsversuche bei einem Kaninchen unter ca. 200 Versuchstieren ungefähr 2 Jahre nach dem Beginn der Injektionen in die Milchdrüsengegend Fibromyxosarkom künstlich erzeugen. Übrigens traf man oft myxofibromatöses Gewebe an der Injektionsstelle bei vielen Fällen. Es war also sozusagen, ein Zufall, indem wir eigentlich die Erzeugung von Epithelialgeschwulst bezweckten, ganz ebenso unerwartet, wie Ehrlich-Apolant¹⁴⁾ bei ihrem Transplantationsversuche im Impf-

boden von Carcinom bei Mäusen, und N. U m e h a r a¹⁵⁾ bei uns durch ihre Injektion von Sudan III-Olivenöl in Fibroadenoma bei Ratten die Entstehung von Sarkomen beobachteten. Unser Fall unterscheidet sich aber von den beiden letzteren Fällen dadurch, daß unser Myxofibrosarkom unabhängig von irgendeiner präexistierenden Geschwulst in der physiologischen Milchdrüsengegend durch

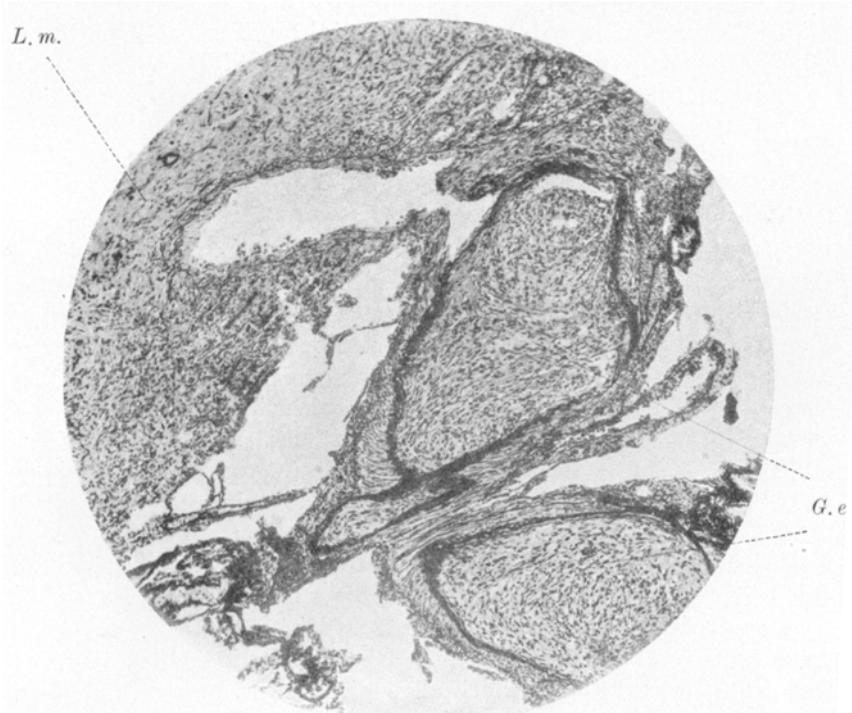


Abb. 10. Lungenmetastase (L. m.) von Myxofibrosarkom. G. e.: Geschwulstzellenembolie.

die einfache physikalisch-chemische Reizung in Form von Teerlanolin-, Lanolinteerextrakt- und Teerinjektion entstand. Durch diesen experimentell erzeugten Fall von Sarkom konnten wir also direkt nachweisen, daß gewisse Fälle von Spindeldzellensarkom, Fibroblastom nach Yamagiwas Nomenklatur, auch durch chronische, wiederholentliche Reize entstehen, wie es schon beim Menschen klinisch erfahren, auch histologisch beim Carcinomsarkom von Virchow¹⁶⁾, v. Hanse mann¹⁷⁾ u. a. behauptet wurde.

Zum Schluß sei es unsere angenehme Pflicht, für die Unterstützung unserer Studie der Japanischen Gesellschaft für Krebsforschung, dem

Ministerium für die Erziehung und der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften unseren herzlichen Dank auszusprechen.

Tokio, den 5. Februar 1921.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Yamagiwa und Ichikawa, Experim. Studie über d. Pathogenese d. Epithelialgeschwülste. I. Mitt. aus dem med. Fac. d. kais. Jap. Univ. zu Tokio **12**, H. 2. 1915; II. Mitt. **17**, H. 1. 1917; III. Mitt. **96**, H. 4. 1918; IV. Mitt. **22**, H. 1. 1919. The Journal of Cancer Research. Vol. Nr. 1. January 1918, sonst in zahlreichen jap. med. Zeitschriften. — ²⁾ Joh. Fibiger, Zeitschr. f. Krebsf. H. 2. — ³⁾ Fischer, B., Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **13**, Nr. 21. ⁴⁾ Brosch, Virchows Archiv **192**. — ⁵⁾ Cazin, Des origines et des modes de transmission du cancer. Paris 1894. — ⁶⁾ Sugihara, Gann. Jahrg. I, H. 2. — ⁷⁾ Tsutsui, Gann. Jahrg. **22**, H. 2. 1918. — ⁸⁾ Fibiger, Nach seinem Brief und Compte rendus des séances de la Société de Biol. Tome **83**. 1920. — ⁹⁾ Yamagiwa und Ichikawa, Mitteil. aus d. med. Fac. an d. kais. Jap. Univ. z. Tokio **22**, H. 1. 1919. — ¹⁰⁾ Yamagiwa und Murayama, Exp. Stud. üb. d. Pathogenese d. Epithelialgeschwülste. V. Mitteil. ebenda **26**, H. 1. — ¹¹⁾ Bayon, H., The Lancet. Dec. 1912. — ¹²⁾ Fueinami, Gann. Jahrg. **4**, H. 2. 1908. — Yamagiwa, Gann. Jahrg. **7**, H. 1. 1913. — ¹³⁾ Yamagiwa, Suzuki und Murayama, Exp. Beitr. z. Kenntnis d. Ätiologie von Sarkom, Mitteil. aus d. med. Fac. an d. kais. Jap. Univ. z. Tokio **25**, H. 2. 1920. — ¹⁴⁾ Ehrlich und Apolant, Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **17**, Nr. 13. 1906. — ¹⁵⁾ Umehara, N., Exp. Studie über die Transplantabilität eines Adenofibroms der weißen Ratte u. über d. künstl. Erzeugung eines Sarkoms aus Stroma dieser Geschwulst. Gann. Jahrg. **12**, H. 3—4. 1918. — ¹⁶⁾ Virchow, Krankhafte Geschwülste. — ¹⁷⁾ v. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste, Zeitschr. f. Krebsf. **1**.