

(Aus dem Pathologischen Institut zu Tokio.)

Experimentelle Studie über die Resistenzsteigerung gegen Carcinom.

Von

Prof. Dr. Katsusaburo Yamagiwa, Dr. Tamotsu Fukuda, Dr. Yoshitomo Kaneko und Dr. Toshiro Azuma.

(Eingegangen am 20. Januar 1926.)

Über die Erzeugung der künstlichen Resistenzzunahme resp. sog. Immunität gewisser Versuchstiere wie Mäuse oder Ratten gegen das Impfcarcinom oder -sarkom durch die Impfung mit dem physikalisch oder chemisch abgeschwächten spontanen Mäuse- oder Rattenkrebs oder -sarkom sind Versuche seit *Ehrlich* von vielen Untersuchern gemacht worden. Indes ist die Tatsache bekannt geworden, daß die gegen Impfcarcinom widerstandsfähigen oder immunisierten Tiere an einem spontanen Krebs leiden können. Daraus ergibt sich, daß die künstliche Immunität der Tiere gegen Impfgewächse nicht mit ihrer natürlichen oder künstlichen Widerstandsfähigkeit gegen spontane Gewächse als gleichbedeutend betrachtet werden darf. Weil nun die Möglichkeit der künstlichen Erzeugung der bösartigen Geschwülste erst neueren Datums ist, so läßt es sich leicht begreifen, daß ähnliche Versuche bei Tieren mit dem künstlich erzeugten Carcinom oder Sarkom noch nicht viel ausgeführt worden sind. *Murray*¹⁾ hat unseres Wissens zuerst berichtet, daß Mäuse mit künstlichem Teercancroid bei der zweiten Pinselung und auch gegen die Impfung mit einem Impfcarcinom (Mammacarcinom) sich ablehnend verhielten.

Nachdem wir im hiesigen pathologischen Institut glücklicherweise durch die Teerpinselung am Kaninchenohr zuerst, weiter durch Teerspr. Teerlanolineinspritzung in die Kaninchenmammas Teercarcinom und Teersarkom künstlich erzeugen konnten, haben wir neben vielen anderen Versuchen uns auch mit der Beantwortung der Fragen beschäftigt:

1. Ob die Teercancroide entgegen unserer Ansicht (Entstehung durch den lokalen Reiz) wirklich nur als Teilerscheinung der allgemeinen Ver-

¹⁾ Eighth Scientific Report on the investigations of the imperial cancer research Fund. 1923.

giftung betrachten werden müßten, wie *Lipschütz*¹⁾, *Bayet*²⁾ u. a. meinen; und 2. ob *Murrays* Bericht über die Resistenzzunahme bei der zweiten Pinselung oder bei der sekundären Impfung von Impfkrebs zu bestätigen ist.

I. Sekundäre Pinselung des andersseitigen Kaninchenohres nach der Entstehung von Folliculoepithelioma resp. Cancroid auf der einen Seite durch die Teerpinselung (von Dr. Yoshitomo Kaneko).

Bei den ersten Versuchen haben *Yamagiwa* und *Ichikawa* ihrer Zeit schon erfahren, daß nach der Exstirpation des einen Ohrs mit experimentell erzeugtem Teercancroid das andere auf Teerpinselung ähnlich reagiert. Seit dem vorigen Jahre haben wir nun, um zu sehen, ob das zweite Ohr (also die übrigen Körperteile) gegen die sekundäre Pinselung sich anders verhält als das erst gepinselte, an dem ein Folliculoepithelioma resp. Cancroid erzeugt wurde, zuerst das eine Ohr wie gewöhnlich an der Innenfläche wöchentlich 2—3 mal geteert und die Zeiträume bis zur Entstehung der epithelialen Neubildung durch die histologische Untersuchung festgelegt, dann nach dem Aussetzen der ersten Pinselung an dem 2. Ohr die sekundäre Pinselung angefangen. Der Versuch ist noch nicht zu Ende.

Tabelle 1 zeigt das bisher erhaltene Ergebnis.

Man ersieht aus der Tabelle 1: 1. daß auch bei der sekundären Pinselung des 2. Ohres (1.) gleichartige epitheliale Neubildungen mit ähnlichem Verlauf wie bei der 1. Pinselung an dem 1. Ohr (r.) entstehen; 2. daß der Zeitpunkt (resp. Häufigkeit der Pinselung) bis zur Entstehung der epithelialen Neubildung kein ständiger ist, d. h. er war in den ersteren Gruppen (1: 2, 6, 10, 13; 2: 1, 5, 8, 9,) bei der primären Pinselung weit länger als bei der sekundären, während er in den letzteren Gruppen entweder bei der sekundären Pinselung länger (3: 2, 3; 4: 3) oder bei beiden Pinselungen beinahe gleich (4: 1, 5) war.

Daraus ergibt sich: 1. daß die sekundäre Pinselung am Kaninchenohr keine Resistenzzunahme gegen die Entstehung von Folliculoepithelioma resp. Cancroid aufweist; 2. daß die Annahme, die epitheliale Neubildung sei nur eine örtliche Teilerscheinung der Allgemeinvergiftung dadurch widerlegt wird, daß das Epitheliom nicht sogleich mit der sekundären Pinselung, sondern erst nach ähnlicher Zwischenzeit wie bei der ersten Pinselung und nur an den gepinselten, nicht aber an den nicht-gepinselten Stellen entsteht, ganz so wie *Murayama* in diesem Institut durch die intraperitoneale Einspritzung von Teer bei vielen Versuchstieren Cirrhose cardiaque an der Leber, aber weder Ohrcancroid noch Mammacarcinom erzeugen konnte.

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 51; 1922, Nr. 27. — Zeitschr. f. Krebsforsch. 21, Heft 1. 1923.

²⁾ Les récents progrès dans l'étude du Cancer. Bruxelles 1923; Le Cancer, Maladie générale. Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique. 1923.

Tabelle 1.

Gruppe	Nr.	Entstandene Epitheliome		Tagezahl und Häufigkeit der Pinselfung bis zur Entstehung der Knötchen						Ausgang
		rechts	links	rechts		links				
				Tage	Mal	Tage	Mal			
I.	2	Folliculoepithelioma papillomatosum	Folliculoepithelioma papillomat. (Horn- typus)	115	39	30	12	Tod		
I.	6	Papilocarcinom	beginnendes infiltratives Wachstum des Carcinoms	94	35	35	12	lebt		
I.	10	Anfangsstadium des Papilocarcinoms (Horntypus)	Hauthorn	203	73	88	28	Tod		
I.	13	Folliculoepitheliom (Horntypus)	Folliculoepitheliom-Hauthorn	346	145	78	29	Tod		
II.	1	Beginn. Cancroid	Folliculoepithelioma	184	67	94	26	Tod		
II.	5	Beginn. Cancroid	Folliculoepithelioma	253	92	86	34	lebt		
II.	8	Cancroid (durch Knorpelschicht hindurch)	Folliculoepithelioma	260	93	44	17	Tod		
II.	9	Cancroid ulcerös.	Folliculoepithelioma-Hauthorn	253	92	107	30	lebt		
III.	2	Folliculoepithelioma (Horntypus)	Multiple Folliculoepithelioma	46	20	58	22	Tod		
III.	3	Heterotopie des Epithelgewebes, Hyper- plasie des faserigen Knopels	Folliculoepithelioma	46	20	60	23	Tod		
IV.	1	Folliculoepithelioma papillomat. (Horn- typus	Folliculoepithelioma-Hauthorn	76	26	68	25	lebt		
IV.	3	Folliculoepithelioma (Horntypus)	Folliculoepithelioma	61	22	75	28	Tod		
IV.	5	Folliculoepithelioma (Horntypus)	Cancroid	69	22	65	24	lebt		

II. Sekundäre Impfung mit dem spontanen Mammacarcinom (andersartigem Carcinom) nahe an dem künstlichen Teercancroid am Nacken der Mäuse (von Dr. Toshiro Azuma).

Aus der Tabelle 2 ist ersichtlich: 1. daß die sekundäre Impfung bei 8 Fällen negativ und bei 5 Fällen positiv ausfiel, weiter daß das Wachstum des Teercancroids bei den negativen Fällen bald stark (2, 7, 8, 9, 12, 13), bald mäßig (4, 6) war, während das Wachstum des Teercancroids bei beiden stark positiven Fällen (1, 5) schwach und bei den schwach positiven Fällen (10, 11) stark war, und daß nur als ein Ausnahmefall bei Fall 3 beide Carcinome, Teercancroid und Impfcarcinom, gleichstarkes Wachstum zeigten.

Tabelle 2.

Nummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Impfresultat . .	st.		st.		st.					schwach			
	+	—	+	—	+	—	—	—	—	+	+	—	—
Wachstum d. Teercancroids, stark		+	+				+	+	+	+	+	+	+
mäßig				+		+						0	
schwach . . .	+				+								

NB. +° = Fälle mit sarkomatöser Dysplasie.

Wie oben angeführt, hat *Murray* zuerst die Resistenzzunahme der Mäuse gegen die Entstehung des künstlichen Teercancroids bei den Mäusen mit dem primären Mammacarcinoma (wohl nach der Entfernung des letzteren) angegeben, was ein gegenseitiges Schutzverhältnis zwischen zwei Carcinomarten, Cancroid und Mammacarcinom (Drüsenkrebs), bestätigt, also im engeren Sinne *Ehrlichs* Panimmunität zu bewahrheiten scheint.

Immerhin sind die Ergebnisse nicht ganz eindeutig. Die Tatsache, daß 8 mal bei starkem oder mäßigem Wachstum des Teercancroides die sekundäre Impfung mit dem Mammacarcinom negativ, und umgekehrt, im Falle von schwachem Wachstum des Teercancroides ausfiel, würde für eine Resistenzzunahme der Teercancroidmäuse gegen das Impfcarcinom (und zwar spontanes Mammacarcinom) sprechen. Da aber Teercancroid und Impfkrebs auch nebeneinander, wenn auch meist mit vermehrter Stärke wachsen können, so braucht man nicht eine besondere Widerstandserhöhung anzunehmen, sondern es läßt sich das Verhalten besser als eine gewöhnliche biologische Erscheinung auffassen. Wir meinen daher, daß die erstere Tatsache eher mit dem Aufhören des Wachstums oder schlechtem Angehen des Impfcarcinoms bei der Schwangerschaft der Mäuse oder mit der Atrophie des Impftumors beim Stillen der Jungen vergleichbar sei. Anders ausgedrückt, im Sinne der Fütterungsökonomie im Organismus der Maus wird der zuerst wachsende Tumor (Teercancroid) besser ernährt als der sekundäre (Impfcarcinom). Allein die Anzahl

der Mäuseversuche ist bei der Sicherung unserer Behauptung noch zu klein, und zahlreiche Versuche sind notwendig.

III. Sekundäre Teerpinselung bei den zuerst mit dem Mammacarcinom geimpften Mäusen (von Dr. Tamotsu Fukuda).

Dr. Fukuda hat bei zahlreichen Mäusen erst spontanes Mammacarcinom (engl. Stammes) subcutan im Lendenteil geimpft und den entstandenen Impftumor innerhalb der 2 (1 g), 3 (2 g), 4 (3 g), 5—6 Wochen (4 g) entfernt, dann bei diesen Gruppen und bei einer nach der wiederholten Impfung immer negativ ausgefallenen Gruppe Teerpinselung am Nacken ausgeübt, um zu sehen, ob die erste Impfung mit Mammacarcinom gegen die sekundäre Teerpinselung Resistenzzunahme in bezug auf die Entstehung des Cancroides zeigen wird, wie Murray angegeben hat. Und das Ergebnis war ungefähr, wie folgt:

Bei den Mäusen der impfnegativen Gruppe war der Prozentsatz der Entstehung von Teerepithelioma resp. Cancroid niedriger als bei den impfpositiven und Versuchsmäusen (Tabelle 3).

Tabelle 3.

	Epitheliome	Kankroide	
I. Impfnegative Gruppe . . .	85,7% ($\frac{12}{14}$)	50,0% ($\frac{7}{14}$)	} Proz. bei den 150 Tage die Pinselung überlebten Tieren.
II. Impfpositive Gruppe . . .	96,0% ($\frac{49}{51}$)	52,9% ($\frac{27}{51}$)	
III. Kontrolle	100% ($\frac{28}{28}$)	61,7% ($\frac{21}{34}$)	

An Tabelle 3 erkennt man zugleich, daß der Prozentsatz der Entstehung von Teercancroid bei den impfpositiven Mäusen auch niedriger ist als bei den Vergleichsmäusen. Aber man bemerkt, daß Epitheliome in den Gruppen der Exstirpation innerhalb der 2., 4., 5.—6. Woche und sonstigen 2 Gruppen wie bei Kontrolle 100% anweisen, während die Prozentsätze der Cancroide nicht gleichmäßig waren (22,2, 40,0, 57,0, 75,1, 100,0 usw.) wie auch bei Vergleichstieren (25,0, 28,5, 80,0, 100,0, 100,0 usw.). Also der Unterschied zwischen Kontroll- und Versuchstier ist ganz geringfügig. Erwägt man weiter die Beziehung zwischen dem Zeitpunkt bis zur Herausnahme des Impfkrebses und den Entstehungsprozentsätzen der Epitheliome resp. Carcinome, so findet man entgegen der Erwartung, daß die Prozentsätze sich mit der Verlängerung des Termins steigern werden, kein gleichmäßiges Ergebnis im Sinne der Resistenzzunahme (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4.

Gruppe Exstirp. innerhalb	Epitheliome	Cancroide	
I. der 2. Woche	100,0% ($\frac{10}{10}$)	40,0% ($\frac{4}{10}$)	} Proz. bei den 150 Tage die Pinselung überlebten Tieren.
II. „ 3. „	90,4% ($\frac{19}{21}$)	57,1% ($\frac{12}{21}$)	
III. „ 4. „	100,0% ($\frac{9}{9}$)	2,22% ($\frac{2}{9}$)	
IV. „ 5. bis 6. Woche . . .	100,0% ($\frac{5}{5}$)	100,0% ($\frac{3}{3}$)	
V. „ 2. bis 5. Woche nach 2—3 maliger Impfung .	100,0% ($\frac{4}{4}$)	75,0% ($\frac{3}{4}$)	
VI. 2 mal. Exstirpation nach d. Rezidiv	100,0% ($\frac{2}{2}$)	50,0% ($\frac{1}{2}$)	

Auf dem ersten Blick scheint der niedrige Prozentsatz (50,0%) der Cancroide bei der Gruppe der Herausnahme von Rezidiven für eine gewisse Resistenzzunahme durch die Vorbehandlung zu sprechen. Jedoch in Anbetracht des noch niedrigeren Prozentsatzes (40,0) bei der Gruppe der Exstirpation innerhalb der 2. Woche kann man gewiß noch nicht von einer Resistenzzunahme reden.

Aus den Versuch von *Fukuda* ergibt sich somit, daß 1. bei den erst mit dem spontanen Mammacarcinom (andersartigen Carcinom) geimpften und den entstandenen Impfgewächs nach den verschiedenen Zeiträumen exstirpierten Mäusen nur ein ganz kleiner Unterschied im Prozentsatz der Entstehung von Epithelioma resp. Carcinom nach der sekundären Teerpinselung im Vergleich zur Kontrolle wahrgenommen wird (für 100,0% Epitheliome und 61,7% Carcinome bei Kontroll-, 96,0% Epitheliome und 52,9% Carcinome bei Versuchstieren), so daß man sagen kann, es bestehe fast kein bemerkenswerter Unterschied zwischen den Mäusen mit oder ohne Vorbehandlung; 2. daß bei den impfnegativen Mäusen die Erniedrigung des Prozentsatzes der Entstehung von Epithelioma (85,7%) resp. Cancroid (50,0%) beträchtlich ist. Ob man hier von einer Resistenzzunahme durch die Vorbehandlung mit einem andersartigen Carcinom sprechen kann, oder ob das Entstehungsverhältnis der Teercancroide bei den impfnegativen Mäusen auch von Haus aus als niedrig zu betrachten ist, die Frage zu entscheiden, halten Verff. noch weitere Untersuchung für nötig; 3. daß es aber aus diesem Versuch *Fukadas* klar zutage tritt, daß die Mäuse sich gegen die Teerpinselung ganz anders verhalten als gegen das Impfcarcinom. Also impfnegative Mäuse erkranken auch in einem ziemlich hohen Prozentsatz (50,0%) an Teercancroid.

Zusammenfassung.

1. Nach Erzeugung von Epithelgewächsen (Folliculoepithelioma) resp. Cancroid am Kaninchenohr durch äußeren Reiz, in Form von Teerpinselung und nach dem Aussetzen der Teerpinselung entsteht an dem anderen Ohr durch dieselbe Behandlung in ähnlichem Verlauf ein gleichartiges Epithelgewächs. Man nimmt hier bei Kaninchen also keine Resistenzzunahme wahr.

2. Der positive Ausfall der sekundären Impfung mit einem spontanen Mammacarcinom (andersartigen Carcinom) in der Nähe von Teercancroidherden bei Mäusen verhält sich der Stärke des Wachstums von Teercancroid indirekt proportional. Ob man diese indirekte Proportionalität als eine Art Resistenzzunahme betrachten darf, kann man noch nicht entscheiden.

3. Nach der Exstirpation des angegangenen Impfcarcinoms (andersartigen Carcinom) in verschiedenen Zeiträumen nach der Impfung aus-

geführte Teerpinselung bei Mäusen weist fast keine Resistenzzunahme auf. Bei den impfnegativen Mäusen (trotz der wiederholten Transplantation) entsteht auch Teercancroid, jedoch der Prozentsatz der Entstehung von Teercancroid fällt niedriger aus als bei Kontrolle.

Zum Schluß sei es unsere angenehme Pflicht, für die Unterstützung unserer Studie der Japanischen Gesellschaft für Krebsforschung, dem Gedenkfund zur 300jähr. Feier von Tōshōgu (Tokugawa-Iyeyasu) und der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften unseren herzlichen Dank auszusprechen.
