

(Mitteilung aus der Urologischen Klinik der Kgl. Ung. Pázmány-Péter-Universität
in Budapest. — Direktor: ö. o. Prof. Dr. *Géza von Illyés*.)

Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Krebsdisposition¹).

Von

Dr. Jenö von Borza, und Dr. Béla Melly,
Assistent der Klinik, Int. der Klinik.

(Eingegangen am 17. April 1926.)

In den letzten Jahren haben sich die Experimentalpathologen sehr viel mit dem Problem des Teercarcinoms befaßt. Nach den ersten ermutigenden Mitteilungen, vorwiegend von japanischen Forschern *Jamagiwa, Ichikawa, Tsutsui* usw., kam es zu einer regen Tätigkeit in der neuen, viel versprechenden Richtung. Nach und nach erschienen die wertvollen Mitteilungen von *Fibiger, Deelmann, Bierich, Bloch* und *Dreifuß* usw., welche die Frage des experimentellen Krebses in mächtigen Schritten weiterbrachten. Der günstige Ausfall der Versuche ging so weit, daß die letztgenannten Autoren bei jedem mit Teer bepinselten Versuchstiere krebsige Hautwucherungen erzeugen konnten und selbst die Zeit der nötigen Teerbehandlung immer kürzer und kürzer wurde.

Während *Jamagiwa* an Hasen bloß in 5,8% Cancroid erzeugen konnte und nur in 9,1% atypische Epithelwucherungen fand, berichten *Deelmann, Jordan, Bierich* usw. über 100 proz. Erfolge.

Die Forscher der späteren Periode, die sich schon vom Fieber der schönen Erfolge frei machen konnten, strebten die gewonnenen Ergebnisse objektiver zu verwerten, und es erschienen besonders im Jahre 1925 Mitteilungen, in welchen festgestellt wurde, daß der Versuch nur in einem gewissen Prozentsatz positiv wird oder auch gänzlich negativ ausfallen kann. Es scheint, als ob die 100 proz. Ergebnisse dadurch entstanden wären, daß ein Teil der Versuchstiere während der Behandlung zugrunde ging und die Statistiken ungeachtet dessen aus den übrigbleibenden zusammengestellt wurden.

Mertens fand bei 16 weißen Mäusen nur 1 Carcinom. *Sternberg*, der 31 Mäuse bepinselte, konnte nach 6monatiger Behandlung bloß 3 Carcinome erzeugen. Von den Tieren gingen 7 nach 3—4wöchiger,

1) Vortrag, gehalten in der Budapestere Kgl. Ärztegesellschaft am 18. II. 1926.

9 nach 1—4monatiger und 7 nach 5—10monatiger Behandlung zu grunde. *Teutschländer* hatte 16% Carcinome nach 4monatiger Behandlung. *Buschke* und *Langer* hatten ein ganz negatives Ergebnis. *Renaud*, der 51 Mäuse behandelte, hat auch keinen Krebs erzeugen können. *Renaud* wiederholte sein Experiment, und es glückte ihm, trotz 17 monatiger Behandlung an 130 Mäusen nicht, atypisches Wachstum zu erzeugen.

M. Borst und *G. Döderlein* hatten 50 Versuchstiere und fanden bei 17 Mäusen makroskopische Hautveränderungen. 12 der Mäuse überlebten die 4monatige Behandlung; von diesen zeigten 3 auch nach 5 Monaten keine Veränderungen; bei einer zeigten sich nach 4,5 Monaten und bei einer nach 6 Monaten krebsige Hautveränderungen mit Polymorphie der Zellen, aber geringer Beteiligung der tieferen Gewebe und ohne Metastasen. Nach diesen eigenen Erfahrungen können sie sich die Erfolge *Bangs*, der, bei 77 Mäusen nach 4monatiger Behandlung und 6monatiger Lebensdauer, in 75% Krebse erhielt, kaum erklären.

Erwähnenswert sind die Versuche von *Domagk*, dessen Versuchstiere, die er vor der Bepinselung mit Röntgenstrahlen behandelte, größtenteils carcinomatös wurden, wogegen die unbestrahlten Krebse nur in 4—5% aufwiesen.

Melly und *Ornstein* haben sich im Jahre 1923 mit dem Teerexperiment beschäftigt. Sie haben folgendes als Resümee ihrer Arbeit zusammengefaßt: Es gelingt ungefähr in 10%, nach fortgesetzter Teerbepinselung Carcinome zu erzeugen; sie behaupten aber gegenüber *Deelmann*, *Jordan* usw., die eine jede makroskopische Veränderung als ein sicheres Zeichen der künftigen krebsigen Entartung auffassen, daß nur die breitbasigen Epitheliome sich zu Carcinomen entwickeln können, die gestielten aber von der Haut der behandelten Tiere oft spurlos verschwinden. Da selbst die breitbasigen Epitheliome nicht immer zu Carcinomen werden, mußten sie an eine gewisse Rasse-Familien individuelle Lokaldisposition denken, um die refraktären Fälle erklären zu können.

Von höchster Bedeutung wäre es, die Grundbestandteile der so genannten Krebsdisposition zu erkennen, da kein Zweifel besteht, daß es eine Disposition zum Carcinom gibt.

Wie viele Arbeiter sind in den Paraffin-Anilin-Werkstätten denselben Schädigungen ausgesetzt — und doch erkrankt nur ein kleiner Bruchteil der Arbeiter an dem Leiden. Neben den chronischen Reizen muß also auch im Organismus eine wichtige Komponente verborgen sein, welche die Entartung der Epithelzellen ermöglicht. Auch kann die Wichtigkeit des Lebensalters nicht geleugnet werden, ebenso ist auch eine gewisse Vererbarkeit anzuerkennen.

Auffallend häufig werden Krebse in manchen Ländern und Gegenden gefunden. In Italien fallen auf 1 000 000 Einwohner 675 Krebse, dagegen in der Schweiz 1259 und in den österreichischen Alpenländern 1283. Der weitaus größere Teil der italienischen Krebserkrankungen fällt auf Oberitalien und verschont die Bewohner der südlichen, weniger kultivierten Teile.

Benecke stellt die Merkmale der zu Krebs Disponierten in folgendem zusammen: Gut entwickeltes Knochensystem, phlegmatischer Charakter, frühzeitige Verkalkung der Rippenknorpel, starke Herzmuskulatur, weite Arterien, enge Arteria pulm., kleine Lungen, große Leber usw. Diese meist gut genährten Patienten zeigen zugleich große Resistenz gegen Tuberkulose. Nach *Martius* erkranken die Neurastheniker selten an Krebs.

Es ist bekannt, daß die Konstitution mit dem Blutdrüsensystem in enger Verbindung steht. *Hart* und *Keith* behaupten, daß die konstitutionellen Eigenschaften sich durch Vermittlung der inneren Sekretion entwickeln. Betrachten wir das Alter der krebsig erkrankten Individuen, so ist es auffallend, daß die bösartigen Geschwülste größtentheils zur Zeit entstehen, wenn der Organismus infolge der Hypo- bzw. Hyperfunktion einzelner Blutdrüsen großen inneren Veränderungen unterworfen ist. Selbst dem Laien sind z. B. die mächtigen somatischen und psychischen Veränderungen der Klimax wohl bekannt. Diese offensichtliche Umstimmung des Organismus weist auf große innere Veränderung hin. Da diese Veränderung beim Weibe in kürzerer Zeit und unter heftigeren Symptomen verläuft, ist sie viel ausgeprägter als beim männlichen Geschlecht.

Seit längerer Zeit erschien es wahrscheinlich, daß ein Verhältnis zwischen Krebs und Störung der inneren Sekretion besteht.

Robertson und *Burnett* spritzten Hypophysenextrakt in Ratten ein, die vorher mit virulentem Carcinom geimpft waren, teils in die Geschwulst, teils in die entfernt liegenden Körperteile. Sie fanden das Wachstum der Krebse dadurch beschleunigt. *Korentschevsky* fand dagegen bei den Implantationsversuchen mit Ratten und Mäusen, die eine gleichzeitige Pituitrinbehandlung erhielten, keine Veränderungen.

Walker und *Wittingham* sahen regressive Erscheinungen infolge von Hypophysenbehandlung bei implantierten Mäusetumoren in 5 Fällen. Nach 6—15 Einspritzungen wurde die Geschwulst weicher und kleiner und zeigte Zerfall nebst starken Blutungen. Die 13 Vergleichstiere boten keine dieser Zeichen dar.

Auler exstirpierte je eine Nebenniere bei 10 Ratten die mit virulentem Carcinom vorher geimpft wurden, und sah das Wachstum der Geschwülste in den ersten 8—10 Tagen. Ob sie sich in der Tat weiter entwickelten oder, wie er es auch für möglich hielt, sich nur

durch Ödem vergrößerten, konnte er nicht feststellen. Nach 10—14 Tagen exulcerierten die Geschwülste zentral, und ihr Rand hob sich von der gesunden Umgebung scharf ab. Die Geschwüre heilten bald zu. In 2 Fällen entstand keine Ulceration. Bei der Sektion war die zentrale Tumormasse zerfallen und durch eine schmale Kapsel von unveränderten Zellen zusammengehalten. In 5 Fällen, wo der primäre Tumor ebenfalls zerfiel, entwickelten sich bald rasch wachsende Metastasen in den Axillardrüsen. Bessere Resultate erzielte er, wenn auch die übriggebliebene Nebenniere durch Nadelstiche geschädigt wurde, doch gingen die Tiere daran schnell zugrunde. 2 Ratten, bei denen er die Nebenniere beiderseitig entfernte, gingen nach 18 bzw. 21 Stunden zugrunde. Er nimmt an, daß die Rückbildung dieser Tumore, dadurch entstand, daß die Operation eine Verminderung der Sympathikotonie und dadurch eine Gefäßerweiterung hervorrief und somit die Durchblutung der einzelnen Organe und so auch die der Gewächse erhöht wurde.

Engel impfte 100 weiße Mäuse mit dem hochvirulenten Jensenschen Krebs und behandelte sie mit *Abderhaldens* Optonen. Er kam zu folgendem Resultate: Hypophysenopton beschleunigt die Entwicklung der Geschwülste; ungünstig ist das Opton der Schilddrüse, besonders aber das des Thymus. Hoden- und Eierstockpräparate übten auf den Krebs keine besondere Wirkung aus. Seiner Ansicht nach verhindern manche Drüsensextrakte die Entstehung der Neubildungen, während andere dieselbe beschleunigen, einige sind aber indifferent.

L. Seel war bisher der einzige Forscher, der die Teerbepinselung mit Inkreten kombiniert benützte. Von 22 Mäusen spritzte er bei 11 wöchentlich Pituglandol, neben der üblichen Teerbehandlung. Nach mehreren Monaten sah er Epitheliome an den bepinselten Hautpartien entstehen. Bei den mit Pituglandol behandelten Mäusen war das Wachstum der gut- und bösartigen Zellbildungen bedeutend langsamer. An Kontrolltieren sah er häufiger bösartige Geschwülste als an den mit Pituglandol behandelten.

Die Transplantationsmethode erscheint uns zur Erforschung der Krebsdisposition nicht besonders geeignet, da bei dieser Methode aus hochvirulenten Geschwülsten gewonnener Brei oder Gewebsstückchen dem Versuchstier eingeimpft werden und die Zellen des Tumors dem Organismus fremd bleiben und nur als Parasiten auf dem neuen Nährboden leben. Nie treten sie mit den übrigen Zellen und Säften des Körpers in engere Verbindung. Die Zeit aber des Versuches ist sehr kurz, und die entstandenen Geschwülste erreichen ihre höchste Ausbreitung schnell, um dann sogleich in Zerfall über zugehen.

Für viel geeigneter halten wir zu diesem Zwecke das Teercarcinom, bei welchem die Geschwulstzellen Sprößlinge der eigenen Epithelien

sind und die entstandenen Geschwülste mit dem Organismus in engstem Zusammenhange stehen und denselben Einflüssen der inneren Reize unterworfen sind wie die übrigen Zellen des Organismus.

Die Disposition zu Krebs wäre nach unserer Ansicht in zwei Komponenten zu teilen: die erste wäre die schon lange bekannte Annahme *Cohnheims* bezüglich der verirrten Keime und die zweite der ungünstige Umsturz des Hormongleichgewichtes.

Die erste Komponente kann geerbt oder erworben sein. Als geerbt kann sie betrachtet werden, wenn sich bei der embryonalen Entwicklung der Gewebe mehr Zellen bilden, als zur Bildung der betreffenden Organe erforderlich wären. Diese überflüssigen Zellgruppen nehmen am Aufbau des Organsystems nicht teil und üben auch später keine nützliche Tätigkeit aus. Dies geschieht in der Zeit, wo sich die Keimblätter abgesondert hatten und die Bildung der Organe beginnt. Besonders häufig treffen wir diese Zellgruppen an Orifizien-Keimblatteneinstülpungen und dort, wo sich die Zellen verschiedener Keimblätter treffen. Erworben ist diese Komponente, wenn die Zellengewebe chronisch durch physikalische, chemische oder mechanische Einwirkungen geschädigt werden. Auf die materiellen Verluste reagieren die Zellen durch lebhafte Regeneration. Da diese Regeneration oft in Überfluß geschieht, werden manche Zellen oder Zellgruppen aus den Geweben ausgestoßen und behalten, als weniger differenzierte Zellen, ihre grenzlose Wachstumbereitschaft im schlummernden Zustande bzw. werden sie in der Ausübung dieser durch gewisse Gegenwirkung verhindert.

Die zweite Komponente wäre der Umsturz des endokrinen Gleichgewichtes. Die Hormone sorgen für die Gesamtentwicklung der einzelnen Gewebe und spielen eine wichtige Rolle im Regeln der Lebenserscheinungen der fernliegenden Zellen. Zu Beginn der embryonalen Entwicklung, wo die Vermehrung der Zellen zur Bildung der Gewebe und Organe den höchsten Grad erreicht, besitzt der Fetus noch keine Blutdrüsen, kann auch seine Entwicklung durch die eigenen Hormone noch nicht beeinflussen. Da aber zur richtigen Entwicklung Hormone unentbehrlich sind, treten Änderungen im Endokrinsystem der Mutter auf. Es ändert sich die Funktion der Schilddrüse, der Hypophyse, der Nebenniere usw. In der Hypophyse kommt es zu einer solchen makro- und mikroskopischen Veränderung, daß aus dem histologischen Bilde die Schwangerschaft zweifellos festgestellt werden kann. Die Wirkung dieser Veränderungen kann an der Mutter nachgewiesen werden. Infolge der Hypophysenwirkung zeigt die Mutter akromegaloide Symptome, durch Hypofunktion der Nebenniere werden Pigmentierungen sichtbar, und die Wirkung der gesteigerten Schilddrüsenfunktion ist in den häufigen Palpitationen wahrzunehmen. Im Interesse des

wachsenden Fetus wird die Harmonie des mütterlichen Blutdrüsensystems umgestimmt.

Einleuchtend demonstriert der akromegalische Riesenwuchs den Zusammenhang zwischen innerer Sekretion und Zellvermehrung, und das Bild der Hypophysenzwerge ist auch gut bekannt. Wenn die Zellvermehrung des ganzen Organismus den Blutdrüsen unterworfen erscheint, kann die wichtige Rolle des Ausfalles einzelner Hormone oder die ungünstige Kombination derselben bei der Entstehung der Neubildungen kaum bestritten werden. Es erscheint sogar als sehr wahrscheinlich, daß die mit übermäßiger Vermehrungsfähigkeit versehenen primitiven Zellen durch die Hormonwirkung in Schach gehalten werden. Wird die Harmonie gestört, so steht nichts mehr im Wege, daß sich die Zellen, ihrem ursprünglichen Charakter nachgebend, grenzenlos vermehren. Oder aber kann diese Vermehrung als direkte Folge der Hormonstörung aufgefaßt werden.

Die Regeneration der Zellen geschieht stets den erlittenen Verlusten entsprechend. Die basale Schicht der Haut ersetzt mit ihrer ununterbrochener Vermehrung den natürlichen Verlust der oberen Schichten, sie ist aber imstande, wenn nötig, auch größere Verluste zu decken.

Durch die Teerbepinselung werden die Epithelzellen der Haut und der Haarbälge langdauernd gereizt, und es gehen dadurch viele Zellen zugrunde. Die Reaktion besteht aus Zellvermehrung und starker Hyperkeratose. Durch die lebhafte Regeneration entstehen auch Zellen mit exzessiver Vermehrungsfähigkeit, doch bleibt die Regeneration unter Kontrolle von noch unbekannten Faktoren zwischen scharf gezeichneten Grenzen. In der ersten Periode der Teerbepinselung, die die gutartigen Follikuloeipitheliome erzeugt, finden wir auch mächtige Zellvermehrung. Doch werden die Zellen mit primitiver Vermehrungsfähigkeit von der Widerstandskraft des Bindegewebes unterdrückt. Die überflüssigen Zellen aber, die im Aufbau der Gewebe keine Rolle spielen, können als Ausgangspunkte zur Entstehung bösartiger Gewächse dienen, wenn ein ungünstiger Umsturz der Hormone eintritt.

Diesen Gedankengang bestrebten wir durch unsere Experimente zu stützen. Wir dachten nicht, daß es uns gelingen wird, durch Einspritzung einzelner Hormone die Hormonverhältnisse unserer Versuchstiere in eine gewisse Richtung umzustimmen, da die komplizierte chemische Wirkungsweise der Inkrete noch recht wenig bekannt ist. Wir betrachteten unser Vorgehen bloß als einen groben chemischen Insult, was aber geeignet sein sollte, die Harmonie der Sekretion stetig auf gleiche Weise zu stören. Da es uns bekannt ist, daß die Drüsen der inneren Sekretion in ihrer Funktion miteinander in engem Zusammenhang stehen und einander, bis zu einen gewissen Grade, ersetzen oder

auszugleichen vermögen, muß angenommen werden, daß die Verabreichung eines Hormones auf die übrigen Blutdrüsen nicht gleichgültig bleiben kann.

Am 15. Juni 1925 begannen wir den Versuch, mit 35 weißen Mäusen, in 5 Gruppen eingeteilt. Neben den üblichen Teerbepinselungen, welche vorsichtig mit 1—2 wöchigen Unterbrechungen gemacht wurden, wurde den Tieren der Gruppe 1 Adrenalin, der 2. Glanduitrin, der 3. Testiculin, der 4. Extractum thyreoideae wöchentlich 2—3 mal eingespritzt, womöglich weit entfernt von der bepinselten Hautoberfläche. Die Gruppe 5 erhielt als Kontrolle nur Teerbepinselungen. Wir bestrebten die Dosen der Hormone womöglich groß zu bemessen, doch mußten die Dosen später vermindert werden, da die Tiere, die die Teerbehandlung sonst gut vertrugen, durch die Einspritzungen bald stark in Anspruch genommen wurden. Man soll also bei der Dosierung vorsichtig vorgehen und zeitweise 8—10 tägige Pausen einfügen. Durch diese Behandlungsweise gelang es uns, 27 von unseren 35 Mäusen durch die ganze Zeit des Versuches lebendig und in gutem Zustande zu erhalten. Um die makroskopischen Beobachtungen in jedem Falle durch histologische Untersuchungen bestätigen zu können, wurden die Mäuse mit ulcerösen Tumoren mittels Äthers getötet und zwecks histologischer Bearbeitung konserviert. Nach 5 wöchiger Behandlung zeigten sich die ersten Epitheliome, welche makroskopisch den sogenannten Follikuloepitheliomen ähnlich waren, wir sahen sogar die ersten gestielten Epitheliome bei der Gruppe 5, die nur Teerbehandlung erhielt. Im weiteren Verlaufe zeigten sich aber bedeutende Unterschiede. Am 22. IX. (14 Wochen) waren in der Gruppe 1 und 4 schon typische exulcerierte Carcinome sichtbar, wogegen die gestielten Epitheliome der Gruppe 5, vom Stiel abgelöst, spurlos verschwanden. Am 10. X. (17 Wochen) hatten wir bei der Gruppe 1—3 und 4 große typische carcinomatöse Geschwüre. Die Gruppe 5 wies zu derselben Zeit immer nur noch Epitheliome auf. Bei der Gruppe 2 waren die Epitheliome noch kleiner als bei der Gruppe 5. An den Mäusen, die der kombinierten Teer-Hormonbehandlung unterworfen waren, sahen wir nach und nach Carcinome erscheinen, und vom 19. X. angefangen entwickelten sich selbst an den Mäusen der Gruppe 2 fast ausnahmslos Carcinome. In der Gruppe 5 erschien das Carcinom erst nach dem 22. XI., also erst nach 23 Wochen.

Die Neubildungen der mit Hormonen behandelten Tiere wiesen makroskopisch auch bedeutende Unterschiede gegenüber denen der Vergleichsgruppe auf. Die Basis der Geschwülste war immer besonders breit, und der basal knorpelharte Tumor hob sich stark über die Oberfläche der Haut, die Geschwülste sprossen in wenigen Tagen bis zu Haselnußgröße hervor, waren bald ulceriert, und es wurde das typische Bild des kraterartigen, carcinomatösen Geschwüres mit wallartigen

Rändern sichtbar. Von dem serös-blutig durchtränkten Inneren des Geschwüres konnte ein blutiger dicker Brei ausgepreßt werden, gleich einer Krebsmilch.

Die Krebse der Kontrollgruppe hatten weniger breite Basis, wuchsen bedeutend langsamer, hatten mehr zähe, nicht so saftige Konsistenz, und der Zerfall derselben trat erst nach längerem Bestehen ein und blieb nur oberflächlich.

In dem Folgenden fassen wir die histologischen Ergebnisse gruppenweise zusammen:

Gruppe 1 (adrenalin).

Nr. 6. Neben starker Hyperkeratose steht die Vermehrung der Epithelzellen im Vordergrunde. Die nach der Tiefe wuchernden Epithelmassen infiltrieren das Fettgewebe und brechen auch die Fasern der Hautmuskulatur durch. Zahllose Mitosen, darunter viele atypische. Ausgesprochene Anaplasie. Stellenweise Leukocytenhaufen in den zerfallenen Teilen der Geschwulst.

Nr. 14. Die Verhornung ist nur in den zentralen, meist degenerierten, mit Leukocyten gefüllten Teilen zu sehen. An den Rändern weichen die Zellen bedeutend voneinander an Form und Größe ab. Recht viele mitotische Zellen durchsetzen das Fett- und das Bindegewebe.

Nr. 15. In die Tiefe wuchernde Epithelmassen mit bedeutender Anaplasie; mäßige Verhornung. In anderen Abschnitten zahlreiche Epithelwucherung, deren Zellen den Zellen der Talgdrüsen ähnlich scheinen. Diese Wucherung zeigt auch keine scharfen Grenzen dem Fettgewebe gegenüber. An manchen Stellen finden wir über die Oberfläche ragende, nach unten scharf abgegrenzte Epithelvermehrung, durchwelt von erweiterten Capillaren. Viele Mitosen.

Nr. 25. Verzweigte, miteinander durch breite Maschen zusammenhängende, in die Tiefe dringende Epithelwucherung. An manchen Stellen erweiterte Hornzysten. Viele Mitosen.

Nr. 26. Neben gutartiger nach der Oberfläche zuneigender Epithelvermehrung sind an einer Stelle tiefwuchernde Epithelmassen zu finden mit verdickten Verzweigungen und Hornperlen in derselben. Viele Mitosen; deutliche Anaplasie.

Bei den histologischen Befunden der Gruppe 1 sehen wir, daß die Verhornung durch die üppige Zellproduktion zurückgedrängt wird. Die Geschwulstzellen dringen infiltrierend in die tieferen Schichten, zeigen deutliche Anaplasie, und wir finden nebst vielen mehrkernigen Riesenzellen lebhafte Mitosen, darunter oft atypische. Die Tumoren zeigen den höchsten Grad der histologischen Bösartigkeit.

Gruppe 2 (glanduitrin).

Nr. 9. Tiefwuchernde, atypische Epithelpföpfe mit Hornperlen, welche in dem Bindegewebe von rundzelliger Infiltration umgeben sind. Viele Mitosen.

Nr. 13. Fächerartig in die Tiefe wuchernde Epithelmassen mit verdickten Ausläufern, unter ihnen einige erweiterte Hornzysten. An manchen Stellen zerfallene Krebsnester mit ausgesprochener Anaplasie. Viele Mitosen.

Nr. 17. Die tiefen Schichten sind durch die mächtige, losen Zusammenhang zeigende, Epithelwucherung durchwelt; die Geschwulstzellen durchwuchern selbst die Hautmuskulatur. Zahllose Mitosen, bedeutende Anaplasie. Die Zellen haben ihren Epithelcharakter fast gänzlich verloren, stellenweise einige Hornperlen.

Nr. 24. Die das Bindegewebe infiltrierende Epithelwucherung umzingelt die großen zirkulären Hornperlen und verbreitet sich mit verdickten Seitenästen nach allen Richtungen. Viele Mitosen. Anaplasie.

Nr. 10. Gewebeartig zusammenhängende tiefwuchernde Epithelpfröpfe, welche ausgesprochene Anaplasie zeigen, mit vielen Mitosen und mit Zeichen mäßigen Zerfalls.

Die Geschwülste der Gruppe 2 entsprechen den zellreichen bösartigen, tiefwuchernden Hornkrebsen und zeigen deutliche Anaplasie und rege Zellvermehrung.

Gruppe 3 (testiculin).

Nr. 1. Dieses Gewächs konnte nur in Teilen histologisch untersucht werden, da das Tier nach seinem Tode von seinen Genossen stark zerbissen wurde. Makroskopisch war aber die Geschwulst zweifellos Carcinom, und zwar eins der bösartigsten.

Nr. 4. Fächerartig in die Tiefe wuchernde Epithelmassen, die die Hautmuskulatur auch durchbrechen. Stellenweise zerfallene Partien. Ausgesprochene Anaplasie. Sehr viele Mitosen.

Nr. 7. Neben den mäßigen Veränderungen der Deckepithelien steht die grenzenlose Wucherung der Talgdrüsen im Vordergrunde, welche ohne scharfe Grenzen in das Fettgewebe übergeht.

Nr. 12. Die bedeutende atypische Anaplasie zeigenden, tiefwuchernden Epithelmassen brechen durch die Hautmuskulatur. Recht viele Mitosen, oft atypische. Mäßige Verhornung.

Nr. 16. Die tiefwuchernden Epithelmassen sind größtenteils in Zerfall begriffen und zeigen ausgesprochene Anaplasie mit zahllosen Mitosen.

Nr. 18. An vielen Stellen zerfallene, die Muskulatur durchsetzende atypische Epithelwucherung. Deutliche Anaplasie, viele Mitosen, hier und da Hornperlen.

Bei den Gewächsen der Gruppe 3 können sämtliche Zeichen der Bösartigkeit im histologischen Bilde nachgewiesen werden. Charakterisierend sind die Wucherung in die Tiefe, die vielen Mitosen, die ausgesprochene Anaplasie und in einigen Fällen der rasche Zerfall.

Gruppe 4 (thyreoidin).

Nr. 5. Größtenteils zerfallene, die tieferen Schichten vernichtende, Epithelwucherungen durchdringen auch die Hautmuskulatur. Ausgeprägte Anaplasie. Vielkernige Zellen, Riesenzellen, zahllose Mitosen.

Nr. 11. Die Epithelwucherung liegt um die Hornperlen und dringt mit fächerartig verzweigten verdickten Pfröpfen in die Tiefe. Anaplasie, viele Mitosen, erweiterte Horncysten.

Nr. 19. Tiefwuchernde atypische Epithelmassen mit rundlichen Hornperlen; sehr viele Mitosen.

In dieser Gruppe zeigte Nr. 5 den stärksten Grad der Bösartigkeit, diese Geschwulst war den in der Gruppe 1 gefundenen sehr bösartigen Geschwülsten ähnlich.

Gruppe 5 (controll).

Nr. 20. Tiefwuchernde, starke Verhornung zeigende Epithelwucherung infiltriert das Bindegewebe und umschließt die großen erweiterten Horncysten. Mitosen in mäßiger Zahl.

Nr. 22. Neben mäßigen Veränderungen der Deckepithelien war an einer Stelle eine circumscripta, aus den Talgdrüsen stammende atypische Wucherung zu finden, welche gegen das Fettgewebe keine scharfen Grenzen hatte.

Nr. 23. Mächtig erweiterte Horncysten von Epithelproliferation umgeben, welche die Muskulatur durchbrechen; mäßige Anaplasie.

Die anderen Fälle der Vergleichsgruppe zeigten keine krebsigen Veränderungen.

Die Tumoren dieser Gruppe sind durch die erweiterten Horncysten und mächtige Hornmassen gekennzeichnet, welche auch den größten Teil der Geschwulstmasse bildeten. Im allgemeinen zeigten diese Geschwülste viel geringeren Grad der Bösartigkeit, besonders was die Anaplasie der Zellen betrifft. Der Unterschied zwischen den einzelnen Geschwulstzellen an Form und Größe war weniger ausgeprägt, die Mitosen waren auch in viel geringerer Zahl als bei den Hormongeschwülsten vorhanden.

In den ersten Wochen der Behandlung haben wir 8 Mäuse verloren. Diese wurden nur so kurze Zeit behandelt, daß wir sie nicht mitrechnen können. Dagegen überlebten die 7 Kontrolltiere viel längere Zeit (volle 6 Monate) die Behandlung als die Tiere der Hormongruppen. Wir haben also von den Kontrollmäusen keine verloren. Von 35 Mäusen wurden 28 mit Teer und Hormonen behandelt. Davon blieben 20 bis Ende des Versuches am Leben, und es entstanden bei 19 derselben Carcinome, was einer Prozentzahl von 95 entspricht. In der Kontrollgruppe stehen gegen 3 Carcinome 4 refraktäre Fälle. Es gelang uns also in dieser Gruppe nur in 43% der Fälle Krebs zu erzeugen obgleich diese Tiere noch länger als die Hormonmäuse mit Teer behandelt wurden.

Die Carcinome der kombiniert behandelten Mäuse, den ausschließlich mit Teer bepinselten gegenüber, haben folgende Unterschiede gezeigt. Bei den mit Adrenalin, Testiculin und Extract. thyreoideae behandelten Mäusen entstehen Teercarcinome in bedeutend kürzerer Zeit, etwas später, doch immerhin früher als bei der einfachen Teerbepinselung, bei den mit Glanduitrin behandelten Mäusen. Die Merkmale der Bösartigkeit sind viel ausgeprägter als beim Teercarcinom, da der größte Teil des Teercarcinoms aus Hornmassen besteht und große Hornretentionscysten aufweist, wogegen den Hauptbestandteil der Hormongeschwülste die atypisch gewucherten Epithelzellen bilden, welche alle Zeichen der Bösartigkeit an sich haben. (Anaplasie, atypische Mitosen, Riesenzellen, vielkernige Zellen usw.) Beim Teercarcinom ist die Zellvermehrung gering neben den großen Hornmassen. Die Hormoncarcinome stehen viel näher zu den malignen Tumoren der Menschen als die reinen Teercarcinome.

Daß bei unseren Untersuchungen die von vielen Untersuchern betonte Stammesdisposition keine Rolle spielte, kann dadurch bewiesen werden, daß die Mäuse, welche *Melly* und *Ornstein* im 1. Path. Institut mit Teer behandelten, aus derselben Zucht stammten, aus welcher wir auch unsere

Versuchstiere bezogen. Die Genannten hatten nach 6 monatiger Be-pinselung bloß in 10% Krebse erhalten, welche auch durch enorme Ver-hornung gekennzeichnet waren. Durch die Hormoninjektionen ist es uns aber gelungen, an Mäusen desselben Stammes in 2,5 Monaten Krebse zu erzeugen.

Obzwar das gesamte Ergebnis unserer Untersuchungen nur auf einer geringen Anzahl von Versuchstieren beruht und so zu einer prozentuellen Berechnung ungeeignet erscheint, kann nicht geleugnet werden, daß bei der Darreichung von Hormonen die Tiere zur Ent-stehung des Krebses weitaus empfindlicher gemacht wurden. Von den 5 refraktären Fällen fallen 4 auf die Vergleichsgruppe, und so steht 1 negativer Fall von den 20 Hormonmäusen gegenüber 4 negativen Fällen der 7 Vergleichstiere. Noch viel beweisender ist der qualitative Unter-schied der gewonnenen Gewächse, der unseren Ausgangspunkt, daß der ungünstige Umsturz des endokrinen Gleichgewichtes eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Krebses spielt, auch unterstützte. Welche Hormone oder welche Veränderungen der Blutdrüsen, die Hypo- oder Hyperfunktion derselben, die größte Verantwortung in der Ent-stehung der Carcinome tragen, soll die Aufgabe der zukünftigen dies-bezüglichen Untersuchungen bleiben.

Wir mußten den Nachweis der histologischen Veränderungen, die die einzelnen Drüsen während der Behandlung erlitten, einstweilen schuldig bleiben, da diese zeitraubende Arbeit die Veröffentlichung unserer bisherigen Ergebnisse sehr verzögert hätte. Wir hoffen aber, daß unsere Arbeit bei manchen Forschern auch Widerhall finden wird und die in dieser Richtung gleichzeitig mehrfach durchgeföhrten Unter-suchungen manch Interessantes ans Licht bringen werden. Wir setzen unsere begonnenen Versuche auch fort, in der Hoffnung, daß wir dem-nächst mit neuen Angaben die Richtigkeit unserer bisherigen Er-gbnisse werden bestätigen können.
