

(Aus dem Laboratorium für allgemeine Biologie des Staatsinstitutes für Röntgenologie und Radiologie in Leningrad. — Direktor: Prof. *M. I. Nemenow.*)

## Über den Einfluß der Ernährung auf die Entstehung der Papillome, auf die Gewichtskurve und die Lebensdauer der Teermäuse.

Von

**D. G. Rochlin.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. April 1928.)

Die vorliegende Arbeit ist ein Versuch, die Bedeutung einiger Ernährungsbedingungen auf die Entstehung der Steinkohlenteerpapillome bei den weißen Mäusen aufzuklären. Gleichzeitig wurde die Gewichtskurve und die Lebensdauer dieser Mäuse berücksichtigt. Es wird hierbei nur der Einfluß einer reichlichen oder einer minderwertigen Kost in Betracht gezogen, wobei diese Bezeichnungen sich auf die Art nicht die Menge bezieht, da in allen Fällen die Mäuse die ihnen vorgelegte Speise nie vollständig verzehrten. Die von uns gewonnenen Ergebnisse verdienen einige Beachtung, da die verschiedene Kost, die sie bekamen, einen bestimmten Einfluß auf die Entstehung von Papillomen, auf die Gewichtskurve und die Lebensdauer der mit Teer gepinselten Mäuse ausübten.

Schon im Altertum haben die Ärzte die Menschen je nach ihrer Konstitution in 2 Gruppen („Längstyp“ und „Quertyp“) geteilt. Zur ersten gehörten die mageren, schwächen, blutarmen, schlanken Menschen, die häufig der Tuberkulose zum Opfer fielen. Zur zweiten gehörten die kräftigen, dicken, vollblütigen, „breiten“ Menschen, bei denen Krebs-erkrankungen häufig beobachtet wurden. In letzter Zeit wird wieder auf die Bedeutung dieser Umstände besonders von *Aschner* ausdrücklich hingewiesen. Auch die Pathologen haben schon längst bemerkt, daß beim Krebs der Speiseröhre (in entsprechenden Fällen ist die Ernährung des Kranken selbstverständlich ungenügend) das Krebsgewebe in verhältnismäßig geringen Mengen gebildet wird und Metastasen nicht oft sind. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei verhältnismäßig gut ernährten Krebskranken, bei denen die Lokalisation der Krebsgeschwulst die Ernährung nicht wesentlich behindert (*Freund* und *Kaminer*).

Auch *Galenus* hat schon auf den Einfluß einer unzweckmäßigen Ernährung auf die Entwicklung des Krebses hingewiesen. Doch noch bis heute sind sich die Internisten nicht darüber einig, welche Diät für Krebskranken am rationellsten ist. Einige empfehlen eine Hungerkur, andere wiederum meinen, daß nur die Eiweißzufuhr beschränkt werden muß, während Fette und Kohlenhydrate in reichlichen Mengen genossen werden können; doch gibt es auch Ärzte, die genau das Gegenteil behaupten (nach *Ludwig*). Daher ist es äußerst wünschenswert dieser Frage nach Möglichkeit näher zu treten.

Eine der medizinischen Preisaufgaben der Berliner Universität fürs laufende Jahr lautet: „Läßt sich das Angehen und das Wachstum von Impfmetastasen beim Tercarcinom durch Ernährungsmaßnahmen beeinflussen?“

Experimentelle Beobachtungen über die Wirkung von Eiweiß, Fetten, Kohlehydraten und Salzen auf den Erfolg der *Impfung* mit spontanem Adenocarcinom haben noch keine eindeutigen Ergebnisse gehabt (*Ludwig*).

Über die Wirkung der lipoidarmen Kost haben *S. Bernstein* und *H. Elias* unlängst eine entsprechende Arbeit veröffentlicht. Sie verglichen die Ergebnisse mit der *Verimpfung* des Adenocarcinoms bei normalernährten weißen Mäusen mit solchen, die eine cholesterin- und lecithinarme Kost bekamen. Es erwies sich, daß bei *lipoidärmer Kost das Carcinomwachstum außerordentlich gehemmt wird*.

Die Ausschaltung von Vitaminen aus der Nahrung der Individuen, bei denen die Impfung schon zu einer Geschwulstbildung geführt hatte, übte keinen Einfluß auf das weitere Wachstum dieser Geschwulst aus (*Ludwig*).

Dafür konnte *Ludwig* durch eine entsprechende *vitaminlose Kost*, die 10—12 Tage *vor* der Impfung und eben so viel Tage *nach* der Impfung, verabfolgt wurde, nachweisen, daß bei 60 auf diese Weise ernährten Mäusen in keinem einzigen Fall die Impfung gelang; während bei normaler Kost in 57 von 60 Fällen eine Impfgeschwulst erzielt werden konnte.

Die amerikanischen Forscher *Burrows*, *Jorstad* und *Ernst* haben bei ihren Untersuchungen an Gewebskulturen auch beobachten können, daß der Krebs das Ergebnis einer Störung des Vitamingleichgewichts ist. Sie sprechen die Vermutung aus, daß der Krebs durch *übermäßige Speicherung des Vitamins B*, oder durch das *Verschwinden* des wachstumshemmenden *Vitamins A* aus gewissen Gebieten eines Gewebes entsteht.

Doch *Passey* hat folgende Beobachtung gemacht: Mäuse, die eine an Vitaminen reiche Kost bekamen, unterschieden sich wesentlich *nicht* von denjenigen ebenfalls *gepinselten* Mäusen, die eine vitaminenarme Kost erhielten (nach *Ludwig*).

Was den Einfluß einzelner Anteile der Nahrung auf die Entstehung des *Teerkrebses* anbetrifft, so möchten wir noch auf die Angaben

von *Borst* hinweisen, daß *Fett* und *Cholesterin* das Entstehen von *Krebsgeschwülsten* begünstigen.

*Die Lebensdauer und die Gewichtskurve normaler weißer Mäuse.*

In Anbetracht dessen, daß wir den Einfluß der Ernährung nicht nur auf die Entstehung von Teerpapillomen verfolgen wollten, sondern auch die Lebensdauer und die Gewichtskurve der Mäuse in Betracht zogen, mußten wir vor allem diese Verhältnisse bei den *normalen* Mäusen unseres Laboratoriums feststellen.

Die *durchschnittliche Lebensdauer* von 30 Mäusen, die sich *nicht fortpflanzten* (in allen unseren Versuchen mit Teerapplikation wurden die Männchen getrennt von den Weibchen gehalten) und unsere *übliche* Kost erhielten (dem Hafer wurde entweder Vollmilch oder häufiger verdünnte Milch zugesetzt) betrug etwa  $2\frac{1}{4}$  Jahr. 25% gingen im Alter von 18—22 Monaten ein und ungefähr ebenfalls 25% erreichten das für unsere Mäuse *höchste Alter von  $2\frac{1}{2}$ — $2\frac{3}{4}$  Jahren.*

Die beiliegende Kurve ist auf Grund der von uns an 789 Mäusen vorgenommenen Wägungen aufgezeichnet. Darunter waren 434 Männchen und 355 nicht trächtige Weibchen im Alter von 2—24 Monaten (s. Abb. 1).

Diese Männchen und Weibchen saßen zusammen in großen Glaskästen und erhielten die oben erwähnte *übliche* Kost (Hafer und verdünnte Milch, selten Vollmilch). Gewogen wurde auf Hornwagen. Die Maus wurde in einen Leinwand-sack gesteckt, dann wurde das Gewicht der Maus mit dem Sack und das des Sacks gesondert bestimmt (wobei es bald auffiel, daß nach einer gewissen Anzahl von Wägungen das Gewicht des Sacks um  $\frac{1}{4}$  g zunahm, da die Mäuse „vor Schreck“ sich naß machten). Alle Wägungen wurden vor der Fütterung der Mäuse vorgenommen. Die Wägungen wurden mit einer Genauigkeit bis zu  $\frac{1}{4}$  g ausgeführt.

Wie aus Kurve zu ersehen ist, ist das Gewicht der Männchen etwas höher, als das der Weibchen. Die Männchen erreichen ihr Höchstgewicht im Alter von 9—10 Monaten, die Weibchen im Alter von 8—9 Monaten. Späterhin sinkt das Gewicht der Männchen und Weibchen ziemlich allmählich (s. Abb. 1).

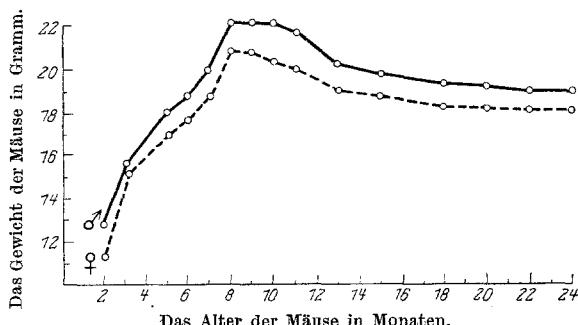


Abb. 1. Das Gewicht der Vergleichs-Männchen und -Weibchen im Alter von 2—24 Monaten.

Im 15.—16. Monat nimmt die Fortpflanzung bedeutend ab, doch gebären einige Weibchen noch gesunde Junge im Alter von 20—24 Monaten. Bei der Paarung von Weibchen im Alter von 24—28 Monaten mit jungen Männchen im Alter von 6—8 Monaten tritt keine Schwangerschaft auf. Auch bei der Paarung von alten Männchen im Alter von 25 Monaten und mehr mit jungen Weibchen kommt es zu keiner Trächtigkeit.

Das Ausfallen der Haare (auch ein Zeichen des Alterns) beginnt bei manchen Mäusen schon mit dem 13.—14. Monat.

Im 15.—16. Monat ist das Ausfallen der Haare bei der Mehrzahl, im Alter von 18—19 Monaten schon bei allen zu bemerken.

Bei verbesserter Ernährung, und zwar Hafer und Vollmilch, erreichten die Mäuse ein höheres Gewicht, das etwa um 2—3 g die oben erwähnte Größe überstieg. Ihr Höchstgewicht behielten diese Mäuse nicht 2—2 $\frac{1}{2}$  Monate bei, wie diejenigen Mäuse unseres Laboratoriums, die eine übliche (schwächere) Kost erhielten, sondern 4—5 Monate, also bis zu ihrem 12.—13. Monat. Auch die Alterserscheinungen traten etwas später auf, die Lebensdauer nahm um ein wenig zu, doch lebte keine einzige Maus mehr als 2 $\frac{3}{4}$  Jahre.

Wurde die *Nahrung* im Vergleich zur üblichen (s. oben) Kost *verschlechtert*, erhielten die Mäuse Hafer und Wasser, resp. destilliertes Wasser, sank die Gewichtskurve eine zeitlang (s. Abb. 2).

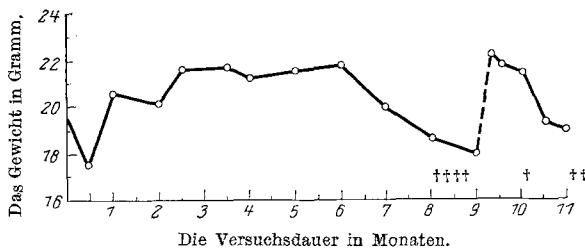


Abb. 2. Die Gewichtskurve und die Lebensdauer von 8 Vergleichsmännchen (die nicht gepinselt wurden) und die Hafer und destilliertes Wasser erhielten. Das Alter der Mäuse zu Beginn des Versuchs 5 $\frac{1}{2}$  Monate.

Diese Gewichtsabnahme (meist 10—12 %) dauerte 2—4—5 Wochen. Darauf stieg die Gewichtskurve zuweilen stufenförmig an, und die Mäuse erreichten ihr ursprüngliches Gewicht. Dann stieg das Gewicht auch weiterhin, soweit diese Mäuse ihrem Alter nach überhaupt noch einer Gewichtszunahme fähig waren. Das Höchstgewicht dieser Mäuse, die Hafer und Wasser erhielten, war fast dasselbe, wie der übrigen Mäuse bei üblicher Kost. Doch trifft das nur für geschlechtsreife (3—4monatige und ältere) Mäuse zu, die von der gewöhnlichen Laboratoriumskost auf Hafer und Wasser gesetzt wurden. Jüngere Mäuse, die auf diese

Hafer-Wasserkost übergeführt wurden, nahmen nur wenig an Gewicht zu, und ein Teil der Mäuse, deren Gewicht besonders stark hinter der Norm zurückblieb, ging bald zugrunde.

Nachdem die Mäuse, die Hafer und Wasser, resp. destilliertes Wasser erhielten, ihr Höchstgewicht erreicht hatten, verblieben sie  $3-3\frac{1}{2}$  Monat auf dieser Höhe. Darauf fiel die Gewichtskurve *steil* ab, nicht so allmählich, wie das bei Mäusen, die gute Kost (Hafer und verdünnte Milch, besonders Vollmilch) erhalten, der Fall ist. Für viele Mäuse war dieser Gewichtssturz katastrophal. Im Laufe von 1—2 Monaten verloren sie 20—30% ihres Gewichts und gingen unter Erscheinungen der vollen Entkräftung und Abzehrung ein. Zuweilen war das Sterben so groß (z. B. in einer Beobachtung starben im Laufe von 3 Wochen 4 Mäuse d. h. 50% s. Abb. 2), daß es notwendig erschien die Überlebenden zeitweilig, auf 1 Woche, auf verbesserte Kost (Hafer und Vollmilch) zu setzen. Das hatte eine so große Gewichtszunahme zur Folge, daß sogar das früher erreichte Höchstgewicht überstiegen wurde. Späterhin wurden diese Mäuse wieder auf Hafer und destilliertes Wasser gesetzt; ihr Gewicht sank abermals, und bald gingen sie alle ein. Bis zum 18. Monat blieb nur eine der 8 Mäuse dieser Reihe am Leben. In diesem Alter sterben von den Laboratoriumsmäusen, die eine übliche Kost genießen, nicht mehr als 10—20%.

Bei einer und derselben Kost zeigten die in geschlechtlicher Enthaltsamkeit lebenden Männchen etwas größeres Körpergewicht und verspätete Rückbildungerscheinungen, als diejenigen, die geschlechtlich tätig waren. Bei den Weibchen konnte man keinen wesentlichen Gewichtsunterschied feststellen.

Diese Beobachtungen, die an nicht gepinselten Mäusen gemacht wurden, müssen beachtet werden bei der Bewertung der Ergebnisse bei geteerten Mäusen, die sich unter gleichen Ernährungsverhältnissen befanden.

*Die Wirkung der Pinselung mit Steinkohlenteer auf Mäuse, die mit Hafer und Milch gefüttert wurden.*

Der Versuch wurde an 10 Reihen von Mäusen ausgeführt. Die Gesamtzahl der Mäuse betrug 70; jede Reihe bestand durchschnittlich aus 5—8 Mäusen. In jedem Glaskasten saßen Mäuse gleichen Geschlechts und gleichen Alters beisammen. Ein kleiner Teil der Rückenhaut, etwa 1 qcm, wurde regelmäßig 3 mal in der Woche mit Teer gepinselt. Der Teer wurde in dünner, fast nicht ausfließender Schicht mit einem Glasstäbchen auf die geschorene Haut aufgetragen.

Von den 70 Mäusen, die Hafer und Vollmilch erhielten, zeigten 49 d. h. 70% *Papillombildung* sowohl an der bestrichenen Stelle, als auch an anderen Stellen. Papillome nur an der gepinselten Stelle wiesen 42 Mäuse, d. h. 60% auf.

Die Papillome an der gepinselten Stelle (im Gegensatz zu den entfernt gelegenen Geschwüsten) traten bei 40 Mäusen im Verlauf der ersten 9 Monate auf, nur bei 2 Mäusen erschienen sie später.

Wie aus Abb. 3 ersichtlich, traten die Papillome bei den Mäusen, die Hafer und Milch erhielten, in der weitaus größten Anzahl der Fälle im Laufe der ersten 7 Monate der Versuchsdauer auf, besonders zahlreich waren sie im 6.—7. Monat.

Über die Bedeutung der Dauer der Teerpinselung und des Alters der Mäuse s. meine nachstehende Arbeit.

Die Anzahl der Papillome an der *gepinselten* Stelle hängt nicht vom Geschlecht der Maus ab (s. weiter unten über das Auftreten von *entfernt* gelegenen Geschwülsten).

Die gepinselten Mäuse erreichen nicht das Höchstgewicht, welches für die

Vergleichstiere im Alter von 8—10—13 Monaten bei derselben Kost die Norm ist. Doch bleibt die Gewichtskurve der gepinselten Tiere länger als die der Vergleichstiere (etwa bis zum 17. Monat) auf verhältnismäßig hohen Werten. Wahrscheinlich läßt sich diese Tatsache durch das Eingehen der schwächeren Individuen (Teervergiftung) und das Überleben der Kräftigeren erklären.

Die Gewichtskurve der gepinselten Weibchen hält sich auf viel niedrigeren Zahlen, als die der Männchen. Dieser Unterschied tritt bei den gepinselten Mäusen viel deutlicher zu Tage, als bei den Vergleichstieren.

Die Lebensdauer der gepinselten Mäuse wird bedeutend *verkürzt* (s. unten). Diese Verkürzung der Lebensdauer und die obenerwähnten Veränderungen der Gewichtskurve glauben wir der Allgemeinwirkung des Steinkohlenteers zuschreiben zu müssen.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß *die Mäuse, bei denen Papillome an der gepinselten oder an den entfernt gelegenen Stellen auftreten, verhältnismäßig länger leben* (im Durchschnitt 19,6 Monate), als *die Mäuse, bei denen es nicht zur Papillombildung kommt* und die durchschnittlich mit 14,5 Monaten eingehen.

Die Bedeutung dieser Tatsache besprechen wir in der nachstehenden Arbeit.

Entfernt gelegene Papillome (nicht an den mit Teer gepinselten Stellen) konnten wir an unserem Material bei 18 Mäusen (25%) beobachten. Sie traten bei *Weibchen doppelt so häufig* auf, als bei Männchen. Die entfernt gelegenen Papillome bilden sich verhältnismäßig spät. Nur

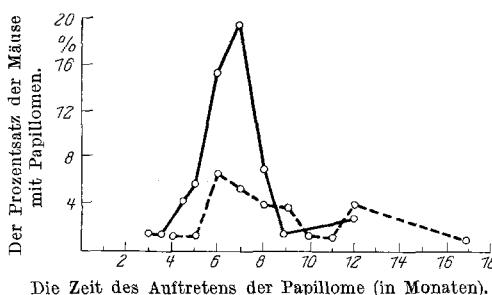


Abb. 3. Die Anzahl der Mäuse mit Papillombildung an der gepinselten Stelle und der Zeitpunkt des Auftretens der Papillome. Die fortlaufende Linie bezeichnet die Mäuse, die Hafer und Milch erhielten, die punktierte die Mäuse, die Hafer und Wasser (resp. destilliertes Wasser) erhielten.

in einem Fall konnte so ein entfernt gelegenes Papillom zum Schluß des 7. Monats entdeckt werden. Meist dauert es viel länger, etwa bis zum 11.—12. Monat, vom Beginn der Pinselung gerechnet. Einmal trat ein entfernt gelegenes Papillom erst nach 19 Monaten auf.

Von den oben erwähnten 18 Mäusen konnten bei 5 Mäusen 2—3 entfernt gelegene Papillome nachgewiesen werden. Bei 3 Männchen und 2 Weibchen mit entfernt gelegenen Papillomen war an der bestrichenen Stelle nichts besonderes zu sehen (das Ausfallen der Haare und eine leichte Dermatitis abgerechnet). Was die Lokalisation anbetrifft, so saßen diese Papillome (in 11 Fällen) am Rücken, in der Nähe der Pfoten. In 3 Fällen lagen sie am Halse in der Nähe des Ohres. In 4 Fällen, bei Weibchen, in der Nähe der Brustdrüsen. An anderen Stellen waren sie nur in vereinzelten Fällen zu finden.

*Die Wirkung der Pinselung mit Steinkohlenteer auf Mäuse, die Hafer und Wasser erhielten.*

Von den 37 Mäusen, die Hafer und Leitungswasser erhielten, zeigten nur 9, d. h. 24,3% Papillombildung, während sie bei Mäusen mit besserer Kost (Hafer und Milch) in 70% der Fälle auftraten.

Bei Wasserkostmäusen bildeten sich die Papillome *später*, als bei Mäusen mit Milchkost.

Nur bei 3 Mäusen von diesen 9 traten die Papillome im 6. Monat auf, bei 2 im 8., bei 3 im 12. und bei einer sogar erst im 17. Monat. Auf Abb. 3 sind diese Ergebnisse gemeinsam mit den Ergebnissen an Mäusen, die Hafer und destilliertes Wasser erhielten, eingezzeichnet.

Bemerkenswert ist es, daß von den Mäusen, die auf Wasserkost saßen, in den ersten 6 Monaten schon  $\frac{1}{3}$  einging. Besonders schwer reagieren *junge* Mäuse im Alter bis 6 Monaten und besonders bis 4 Monaten auf die Verschlechterung der Kost. Mäuse im Alter von 8—9 Monaten und mehr unterscheiden sich, was Lebensdauer anbetrifft, nur wenig von den Mäusen, die Hafer und Milch erhalten (s. Abb. 4).

Wie in den vorhergehenden Versuchen, ist auch hier die *durchschnittliche Lebensdauer der Mäuse, die Papillombildung zeigen, größer, als die der Mäuse ohne Papillome*.

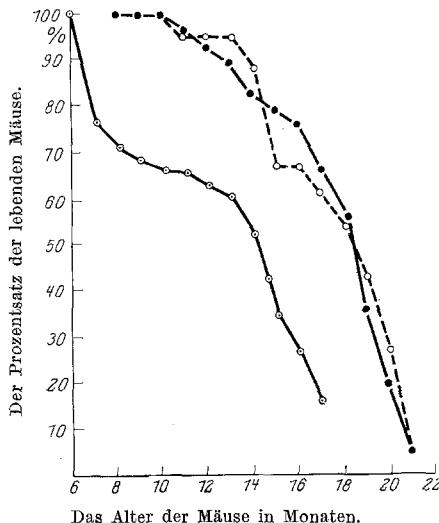


Abb. 4. Die Lebensdauer der gepinselten Mäuse. ○—○ = 4—6 monatige Mäuse, die Wasser erhielten. — — — = 8—9 monatige Mäuse, die Wasser erhielten. ●—● = Mäuse, die Milch erhielten.

Von den Mäusen, die Hafer und Wasser erhielten, zeigte *keine einzige ein entfernt gelegenes Papillom.*

*Die Wirkung der Pinselung mit Steinkohlenteer auf Mäuse, die Hafer und destilliertes Wasser erhielten.*

Von den 39 Mäusen, die dieser Ernährung unterworfen wurden, traten bei 14 Mäusen, d. h. bei 35,9% Papillome auf.

Wie im vorhergehenden Versuch, ließ sich auch hier ein großes Sterben der jungen Mäuse beobachten. Im Laufe der ersten 6 Monate gingen 14 Mäuse ein, was 35,9% ausmacht.

Auch in diesen Versuchen war die *Lebensdauer* der Papillom-mäuse größer, als bei den Mäusen, die keine Papillome aufzuweisen hatten.

Der Zeitpunkt des ersten Auftretens der Papillome war ziemlich derselbe, wie bei der vorhergehenden Versuchsanordnung (siehe Abb. 3).

Ein *entfernt gelegenes Papillom* (an der Schnauze) zeigte sich im 14. Monat bei *einer* Maus, bei der an der gepinselten Stelle keine Geschwulst nachweisbar war.

*Schlussfolgerungen.*

1. Die Lebensdauer der Mäuse, die mit Steinkohlenteer gepinselt werden, ist bedeutend verkürzt, auch das Höchstgewicht ist viel niedriger als bei den Vergleichstieren.

2. Bei Verschlechterung der Kost (Hafer und Wasser, resp. destilliertes Wasser — statt Hafer und Milch) kommt es zu einem großen Sterben, besonders unter den jungen Mäusen, die schon in den ersten Monaten nach Beginn des Versuchs eingehen.

3. Von den 70 Mäusen, die Hafer und Milch erhielten, zeigten 70% Papillombildung.

4. Von den 76 Mäusen, die Hafer und Wasser, resp. destilliertes Wasser erhielten, zeigten nur 30,3% Papillombildung.

Bei Mäusen, die eine verschlechterte Kost erhielten, traten die Papillome etwas später auf.

6. Bei Mäusen, die Milch und Hafer erhielten, kam es in 18 Fällen zur Bildung von entfernt gelegenen Papillomen; bei Mäusen, die Wasser und Hafer erhielten, nur in einem einzigen Fall.

7. Unabhängig vom Charakter der Ernährung ist die Lebensdauer der Mäuse, die auf Teepinselung Papillombildung zeigen, größer, als bei den Mäusen, die keine Papillome aufzuweisen haben.

**Literaturverzeichnis.**

- <sup>1</sup> *Aschner, B.*, Die Konstitution der Frau. 1924. — <sup>2</sup> *Bernstein, S.*, und *H. Elias*, Lipoide und Carcinomwachstum. Zeitschr. f. Krebsforsch. **26**, H. 1. 1927. — <sup>3</sup> *Borst, M.*, Krebszeugung durch lokale Reize bei gleichzeitiger Cholesterinfütterung. Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. 1924. — <sup>4</sup> *Burrows, M. T., L. H. Jorstad* und *E. C. Ernst*, Journ. of the Americ. med. assoc. **2**, 87. 1926; ref. nach Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **35**, H. 1. — <sup>5</sup> *Freund, E.*, und *G. Kaminer*, Biochemische Grundlagen der Disposition für Carcinom. 1925. — <sup>6</sup> *Ludwig, F.*, Über den Einfluß der Ernährung auf das Wachstum des Mäusecarcinoms und Rattensarkoms. Zeitschr. f. Krebsforsch. **23**. 1926.
-