

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

Das Teerpapillom bei weißen Mäusen im Zusammenhang mit einigen Eigentümlichkeiten ihrer Konstitution.

Von

D. G. Rochlin.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 14. April 1928*.)

Die geniale Intuition der philosophisch denkenden Ärzte des Altertums schuf den Begriff der Dyskrasien; doch dem damaligen Stand der Wissenschaft nach ließ sich die Richtigkeit dieser Auffassung nur spekulativ beweisen. Neue Lehren verdrängten diesen Gedanken und erst nach einem langen Zeitabschnitt der Vergessenheit tauchte er wieder auf. Mit der modernen Auffassung der Konstitution kehrt die Wissenschaft von heute, gestützt auf klinische Erfahrungen und experimentelle Ergebnisse, zum Ursprung dieses Gedankens zurück.

Auch im Krebsproblem, wie in so vielen anderen Gebieten, wurde die alte Lehre von den Dyskrasien als rein spekulativ, durch andere Auffassungen, die sich auf neue Tatsachen stützten, verdrängt. Mit der Entwicklung der pathologisch-anatomischen Untersuchungen eroberte sich diese Methodik immer weitere Kreise, und das Verständnis für krankhafte Vorgänge glaubte man in der morphologischen Forschung finden zu können. Allerdings gestatten morphologische Kennzeichen, eine Krebsgeschwulst von einer Geschwulst anderer Art zu unterscheiden. Doch dadurch ist das Krebsproblem als solches noch bei weitem nicht gelöst. Ein histologisch auf das genaueste untersuchtes Präparat einer Krebsgeschwulst gibt uns keinen Aufschluß über die Bedingungen, bei denen eine normale Zelle mehr oder weniger autonom wird und sich in eine Krebszelle verwandelt.

Die großen Erfolge der ursächlichen Forschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten weckten den Gedanken, daß auch für den Krebs ein lebendiger Erreger vorhanden sein müsse. Noch bis heute werden die Untersuchungen in dieser Richtung fortgesetzt (*F. Blumenthal, H. Auler, P. Meyer*), doch die Mehrzahl der Forscher ist sich jetzt darüber einig, daß es keinen spezifischen Krebserreger gibt (s. *G. W. Schorr, C. Sternberg u. a.*).

Die Klinik und die experimentelle Pathologie weisen mit aller Bestimmtheit auf eine ganze Reihe krebserzeugender Einflüsse hin. Chronische Geschwürbildungen, Arsen, Teer, Paraffin, Ruß, Röntgenstrahlen, radioaktive Stoffe, wie auch andere dauernd wirkende Reize rufen bei einer gewissen Anzahl von Menschen und Tieren Krebsgeschwülste hervor.

Es sind keine Beweise vorhanden, daß die Krebszellen schon in dieser oder jener Form im Organismus vorgebildet sind. Nicht Eigentümlichkeiten im Bau der einzelnen Zellen vorausbestimmen sie zu dem sogenannten anarchistischen Wachstum, sondern Veränderungen der Umwelt, hervorgerufen sowohl durch äußere Reize (Teer, Röntgenstrahlen usw.), wie auch durch innere Vorgänge (Veränderungen des Stoffwechsels, der Dispersionsverhältnisse in den Zellkolloiden, der Ionenkonzentration usw.).

Daß die zahlreichen krebserzeugenden Schädlichkeiten immer nur bei einer gewissen Anzahl der Betroffenen und nur bei bestimmter Dauer der Einwirkung Krebs erzeugen, wurde schon erwähnt. Infolgedessen wird der Schwerpunkt des Krebsproblems vom Erreger auf die gereizte Stelle, auf das Schicksal des Reizfaktors im Organismus und auf die Art und Weise, in welcher der Organismus auf diesen Reiz reagiert, verlegt.

In den Teerpinselungsversuchen spielt die Eigentümlichkeit der zu diesem Zweck gewählten Hautstelle eine große Rolle. Eine ungenügende Resorption des Teers, bedingt durch diese oder jene Eigenschaft der Haut als Art- oder Konstitutionsmerkmal, verhindert die Bildung einer Geschwulst. Damit eine Geschwulst entstehen kann, muß der Teer in dem oder jenem Maße durch die Haut aufgesaugt werden. Diese Rolle der Haut beim Entstehen bzw. Nichtentstehen einer Teergeschwulst bringt einige Forscher auf den Gedanken, die Teergeschwulst nur als Ergebnis eines örtlichen Reizes aufzufassen und die Veränderungen in den übrigen Organen als sekundäre Erscheinungen zu bewerten.

Schorr, Lipschütz, Deelman, Kraus u. a. leugnen die Rolle, die der örtliche Reiz spielt, in keiner Weise. Sie weisen jedoch vor allem auf die Allgemeinwirkung hin, die der Teer ausübt, und in der allein die Erklärung für eine ganze Reihe sonst unerklärlicher Tatsachen zu finden ist (z. B. für die Veränderungen in der gesamten Hautdecke der Maus, obwohl nur ein ganz kleiner Teil der Haut mit Teer bestrichen wurde) (*Lipschütz*). Auch das Auftreten entfernt gelegener Geschwülste läßt sich nur durch eine allgemeine Wirkung des Teers erklären (*Schorr*).

Die von uns festgestellten charakteristischen Gewichtskurven gepinselter Mäuse wie auch nicht gepinselter Mäuse, die sich aber in einer von Teer gesättigten Atmosphäre aufgehalten hatten (s. unten), und die Tatsache, daß die Lebensdauer beider Gruppen von Mäusen verkürzt wurde, sprechen ebenfalls für eine allgemeine Wirkung des Teers.

Wenn wir das bisher noch nicht genügend erklärte Schicksal, welches der Teer im Organismus erleidet, verfolgen, müssen wir uns der Beobachtungen von *Mertens* erinnern: In die Bauchhöhle eingeführter Teer wird zum Teil nach außen ausgeschieden und ruft Ausfallen der Haare und Veränderungen in der Haut hervor. Somit entfaltet der Teer seine Wirkung von außen nach innen und auch umgekehrt, von innen nach außen.

Unabhängig von den Beobachtungen von *Mertens* weist unser Laboratorium für Krebsforschung, an dessen Spitze Prof. *Schorr* steht, auf die Rolle der Ausscheidung des Teers während des Vorganges der Krebsbildung hin (*S. Ssobolewa*).

Das Auftreten von Geschwülsten an anderen, nicht gepinselten Stellen kann in der Weise erklärt werden, daß der Teer, der beim Pinseln der Haut ins Innere dringt, zum Teil auch wieder durch die Haut ausgeschieden wird. Bei dieser Ausscheidung durch die Haut kommt es zu einer dauernden Reizung derselben an den entsprechenden Stellen. Da die entfernt gelegenen Geschwülste erst spät auftreten, kann eine langdauernde Ausscheidung, wenn auch geringster Mengen von Teer (oder gewisser seiner Bestandteile), zur Bildung einer entfernt gelegenen Geschwulst führen.

Die Tatsache, daß diese entfernt gelegenen Geschwülste zuweilen früher auftreten, als die Geschwulst an der bestrichenen Stelle, zuweilen es sogar an der bestrichenen Stelle überhaupt nicht zu einer Geschwulstbildung kommt (was wir Gelegenheit hatten zu beobachten), zwingt uns auch an eine örtliche Veranlagung gewisser Gebiete der Haut zu denken.

Die Schnelligkeit, mit der Teer aufgesaugt wird, spielt ebenfalls eine große Rolle. Eine zu rasch vonstatten gehende Aufsaugung des Teers, das Umlaufen von großen Mengen Teers oder seiner Bestandteile im Körper rufen möglicherweise eine Gesamtvergiftung hervor, besonders eine Schädigung der ausscheidenden Teile, worauf Hinweise im Schrifttum vorhanden sind (*Lipschütz, Schorr*).

Wir wiesen auf die Bedeutung der Stelle, auf welche das gegebene Reizmittel wirkt (sozusagen auf die Eingangspforte), auf die Bedeutung der Wege und der Schnelligkeit der Aufsaugung und der Ausscheidung hin. Jetzt wollen wir (nach Möglichkeit das Problem der Entstehung der Teerpapillome vereinfachend) nur die Wechselbeziehungen untersuchen, die zwischen der Reizung und dem reagierenden Organismus bestehen.

Stahr, Elsner, J. Bauer unterscheiden einen *konstitutionellen* und einen *konditionellen* Krebs. Wenn die Wirkung eines örtlichen Reizes so stark und dauernd ist, daß sogar ein wenig zum Krebs veranlagter Körper am Krebs erkrankt (was beim Röntgenkrebs der Fall ist), spricht man von einem *konditionellen* Krebs. Wenn die individuelle Veranlagung so groß ist, daß bei einem nicht den Rahmen einer physiologischen Wirkung überschreitenden Reiz, doch eine Krebsbildung auftritt, spricht man von einem *konstitutionellen* Krebs. Zu dieser Kategorie gehört der Krebs bei Individuen mit *Xeroderma pigmentosum*. Bei solchen Kranken führt ein noch durchaus *physiologischer Reiz* zur Entartung der pigmentierten Flecken und Warzen und zur Entstehung des Epithelkrebs (*Ribbert*).

Es versteht sich von selbst, daß wir in der Praxis meist mit Kombinationen beider Krebsarten zu tun haben; doch bei der Bewertung jedes einzelnen Falles ist es sehr zweckentsprechend, sich dieser Einteilung zu erinnern.

Wir werden uns derselben auch weiterhin bedienen, doch halten wir es für angezeigt, uns einige Änderungen der Bezeichnungen zu erlauben.

Die *konstitutionellen* Merkmale werden von diesen Forschern im engen Sinne des Wortes, d. h. als *genotypische* (nach Johannsen) oder *idiotypische* (nach Siemens) aufgefaßt. Die *konditionellen* Merkmale (nach Siemens — die *paratypischen*) sind nicht vererbbar, sondern erworben, bedingt durch die Umwelt, die Ernährungsverhältnisse, überstandene Krankheiten usw. In Anbetracht dessen, daß wir uns der Bezeichnung *Konditionalismus* (konditionales Denken) als philosophischen Begriffs bedienen wollen und ihn im Gegensatz zum *Kausalismus*, wie es *Verworn* vorgeschlagen hat, benutzen (*Rochlin*), wollen wir den Begriff der *Konstitution als Phänotypus* (nach Johannsen) oder als *Körperverfassung* (nach J. Bauer), also als die Gesamtheit aller idiotypischen (genotypischen) und paratypischen Merkmale auffassen. Wir streben immer bei der Analyse der konstitutionellen Merkmale die vererbbares, idiotypischen (genotypischen) Merkmale von den nicht vererbbares und erworbenen, paratypischen zu trennen.

Die Krebsarten, die ausschließlich auf Grund einer genotypisch bedingten Veranlagung entstehen, werden wir als genotypisch bedingten Krebs bezeichnen. Eine dementsprechende Prädisposition muß folglich nach gewissen Gesetzen vererbbar sein. So ist z. B. das schon erwähnte *Xeroderma pigmentosum* erblich; daher kann ein auf diesem Boden entstandener Krebs mit Recht als genotypisch bedingt aufgefaßt werden. Ein Krebs, der durch paratypische (nicht vererbbares) Merkmale bedingt wird, wird als paratypisch bedingt, kurz als paratypischer Krebs bezeichnet.

Was die Entstehung des *spontanen* Krebses anbetrifft, so ist durch die Arbeit von *Maud Slye* eine *erbliche* Veranlagung nachgewiesen worden. Im Laufe von 13 Jahren hat sie 40000 Mäuse beobachtet, von denen über 5000 an spontanen Geschwülsten erkrankten. Die Nachkommenschaft dieser am spontanen Krebs leidenden Mäuse ergab bei der Überpflanzung 100% positive Ergebnisse (nach J. Bauer).

Wie die Versuche mit Teerpinselung von *Döderlein* beweisen, können nicht veranlagte Mäuse eine veranlagte Nachkommenschaft haben und auch umgekehrt. Also sowohl die die Krebsentstehung begünstigenden, wie auch die die Krebsentstehung nicht begünstigenden Merkmale sind nicht genotypisch, sondern müssen als Modifikation, oder als paratypische Merkmale aufgefaßt werden.

Diese Versuche von *Döderlein* müssen noch geprüft werden, da wir von anderer Seite andere Angaben erhielten. So hat *Lynch* bei den Versuchen mit *Kreuzung* zweier entsprechender Linien eine bedeutende *Erhöhung der Geschwulstbildung* festgestellt. Nach der Kreuzung einer Linie der mit Teer gepinselten Albinomäuse, bei denen sich in 37% Lungenkrebs bildete, mit einer anderen Linie, die nur in 7% dasselbe aufwies, entstand eine neue Generation mit Lungenkrebs in 78,6% (s. Klin. Wochenschr. 1925. Nr. 45, S. 2164).

Jedenfalls ist die Rolle der *paratypischen Einflüsse* bei der Teerpinselung leichter zu verfolgen. Wie unsere Versuche beweisen, treten diese recht deutlich zutage.

Auf Grund unseres Materials, was aus über 200 mit Teer bestrichenen weißen Mäusen besteht, wollen wir es versuchen, die Rolle des äußeren Reizmittels (des Steinkohlenteers), vor allem aber die Rolle der konstitutionellen, besonders der *paratypischen* Faktoren, für die Entstehung des Teerpapilloms aufzuklären.

In Anbetracht der großen Bedeutung, die wir in dieser Arbeit dem *Gewicht* des Versuchstieres beilegen, mußten wir auf die Biopsie verzichten, da eine Verwundung und die Reaktion des Organismus auf dieselbe die Gewichtskurve beeinflußt hatten. Daher mußten wir uns mit *klinischen* Beobachtungen begnügen und vermerkten nur den *Zeitpunkt des Auftretens des Papilloms*, als erste Staffel bei der Entstehung des Teerkrebses. Durch bloße Palpation läßt sich schon ein sehr kleines Papillom von kaum 1—2 mm erkennen. Das weitere Wachstum dieses Gebildes zeugt deutlich dafür, daß wir es hierbei nicht mit irgendeinem anderen Vorgang, etwa mit Verklebungen des Félles zu tun haben. Da es klinisch nicht möglich ist, die Zeit der Umwandlung einer gutartigen Geschwulst in eine bösartige ohne Hilfe der mikroskopischen Untersuchung genau festzustellen, besonders die Frühstadien, haben wir in vorliegender Arbeit uns damit begnügt, nur den Zeitpunkt des Auftretens des gutartigen Papilloms zu vermerken.

Zu unseren Versuchen bedienten wir uns weißer Mäuse aus dem Laboratorium unseres Institutes. Viele von ihnen standen zueinander in diesem oder jenem verwandtschaftlichen Verhältnis. Daher haben die gewonnenen Ergebnisse über die konstitutionellen Eigenschaften, soweit sie hier Erwähnung finden, nur Bedeutung für die Mäuse unserer Zucht. Das Gewicht der Versuchstiere wurde mit einer Gewichtskurve verglichen, die auf Grund von Wägungen von 784 Vergleichsmäusen, ebenfalls unserer Zucht, gewonnen worden war.

Schriftenangaben weisen darauf hin, daß nur langdauerndes Pinseln mit Steinkohlenteer zur Bildung von Papillomen führt. Für die Mäuse unserer Zucht, wie die Versuche von G. W. Schorr und seiner Mitarbeiter beweisen, genügt zur Bildung eines Papilloms meist schon ein Pinseln im Laufe von 5—6 Monaten.

Wie wirkte die *Verlängerung der Exposition* auf die Anzahl der Mäuse, die durch Papillombildung auf Teerpinselung reagieren?

Von 70 Mäusen, die 3 mal in der Woche gepinselt wurden, und Milch und Hafer erhielten, kam es bei 49, d. h. bei 70%, zur Bildung von Papillomen. 41 Mäuse wurden im Laufe von 6—6 $\frac{1}{2}$ Monaten mit Teer gepinselt; 30 davon, also 73,2%, wiesen Papillome auf. 29 Mäuse wurden 7 $\frac{1}{2}$ —8 Monate gepinselt; 19 von diesen, d. h. 65,5%, reagierten mit Papillomen.

In den vorhergehenden Versuchen wurden 20 Mäuse 10 Monate lang mit Teer gepinselt; sie erhielten gemischte Kost: Hafer und Milch, Hafer und Wasser, oder auch Hafer, Wasser und Brot. 13 davon, also 65%, bekamen Papillome.

Diese unbedeutenden Schwankungen zeigen, daß eine Verlängerung der Exposition von 6 bis 10 Monaten keinen Einfluß auf die Anzahl der durch Papillombildung reagierenden Mäuse hat.

Um zu beweisen, daß der *Aufenthalt in einer mit Teer gesättigten Atmosphäre* allein schon eine gewisse Wirkung hat, setzten wir in denselben

Glaskästen, in welchem die von uns systematisch mit Teer gepinselten Mäuse saßen, einige Vergleichstiere dazu. Diese nicht bestrichenen Mäuse konnten auch etwas Teer auf ihr Fell bekommen, doch nur zufällig (z. B. bei Kämpfen, Spielen usw.).

Von diesen 28 Mäusen, die sich im Laufe von 24 Monaten zusammen mit den gepinselten befanden, zeigte *keine einzige* Papillombildung. Doch die recht große Sterblichkeit dieser Mäuse, die großen Schwankungen und die im allgemeinen im Vergleich zu den Vergleichstieren viel niedrigere Gewichtskurve, das Verschieben des Höchstgewichtes auf ein späteres Alter — Erscheinungen, die auch bei den gepinselten Mäusen beobachtet werden —, weisen auf eine *Allgemeinwirkung des Teers* hin, die durch den Aufenthalt in der mit Teer gesättigten Atmosphäre bedingt ist.

Wie verhalten sich die Mäuse bei *Unterbrechungen des Pinselns*, d. h. wenn dieselbe Anzahl von Pinselungen nicht fortlaufend ausgeführt wird, sondern *mit Pausen* von mehr oder weniger langer Dauer?

Unsere diesbezüglichen Versuche machten wir an Mäusen im Alter, welches unseren Beobachtungen nach (s. unten) den größten Prozentsatz an positiven Ergebnissen in betreff der Papillombildung aufweist.

Reihe 8. Ernährung bestand aus Milch und Hafer. 6 Männchen im Alter von etwa 6 Monaten wurden im Laufe eines halben Jahres gepinselt, und zwar nach einer 4monatigen Pinselung wurde 2 Monate pausiert, dann wieder 2 Monate lang gepinselt. Der Versuch dauerte $12\frac{1}{2}$ Monate, gerechnet vom Beginn der Pinselung bis zum Tode der letzten Maus.

Ein kleines Papillom zeigte sich nach 9monatiger Beobachtung bei einer Maus. Fortschreitende Gewichtsabnahme wurde bei 2 Mäusen festgestellt; sie sind im 6. Monat vom Beginn der Pinselung zugrunde gegangen. Im 10. Monat gingen noch 2 Mäuse ein, davon die eine mit dem Papillom. Nach $12\frac{1}{2}$ Monaten krepieren auch die letzten 2.

Reihe 16 A. Ernährung mit Milch und Hafer. 8 Weibchen im Alter von 4—6 Monaten wurden im ganzen 5 Monate lang gepinselt, und zwar anfänglich 2 Monate, dann $2\frac{1}{2}$ Monat Pause und wieder 3 Monate Pinselung. Der Versuch dauerte $13\frac{1}{2}$ Monat.

Ein Papillom bildete sich nur bei einer Maus im 8. Monat der Beobachtung; es kam bald zu einer Geschwürsbildung und fortschreitenden Infiltration. 2 Mäuse gingen unter Erscheinungen einer fortschreitenden Gewichtsabnahme ein: die eine nach 3monatiger, die zweite nach 4monatiger Beobachtung. Eine Maus krepierte nach 9 Monaten, die vierte mit dem Papillom nach 10 Monaten und die beiden letzten nach 12 und $13\frac{1}{2}$ Monat vom Beginn der Beobachtung.

Somit kam es bei den 14 Mäusen dieser Versuchsanordnung nur bei 2, d. h. bei 14,3% zur Bildung von Papillomen, während bei Mäusen, die dieselbe Kost erhielten, doch fortlaufend gepinselt wurden, Papillome in 70% der Fälle auftraten. Nimmt man zum Vergleich nur die Mäuse ein und desselben Alters, so ist der Unterschied noch größer, da im Alter von 4—6 Monaten fast 100% aller Mäuse (bei dieser Kost) durch Papillombildung reagierten. *Das Pinseln mit langen Unterbrechungen hat den*

Prozentsatz der Papillombildung bedeutend herabgesetzt, doch nicht vollständig jegliche Papillombildung unmöglich gemacht. Möglicherweise setzte die Pause zu spät ein, nachdem schon eine Gewichtsabnahme begonnen hatte. Die Unterbrechung in der Pinselung hat die *Allgemeinwirkung* des Teers *nicht abgeschwächt*; das sieht man an der fortlaufenden Gewichtsabnahme, dem frühen Tod einiger und der verkürzten Lebensdauer der übrigen Mäuse; sie lebten alle nicht mehr als 18—19½ Monat.

Neben den Versuchen, bei welchen wir das Reizmittel so oder anders anwandten, stellten wir noch eine Reihe von Versuchen an, durch welche wir die *Rolle der Konstitution*, speziell der *paratypischen* Anteile aufzuklären suchten.

Haben die *Ernährungsverhältnisse* einen Einfluß auf die Entstehung des Teerpapilloms?

Unsere Versuche (s. die vorhergehende Arbeit) hatten folgendes Ergebnis: Von den 70 Mäusen, die eine *nahrhafte Kost* genossen (Milch und Hafer), bekamen Papillome 49, d. h. **70%**. Von den 76 Mäusen, die eine *minderwertige Kost* erhielten (Wasser und Hafer), bekamen Papillome nur 23, d. h. **30,3%**. Hieraus sehen wir, daß eine nahrhafte Kost die Zahl der Papillombildungen nach Teerpinselung mehr als verdoppelt.

Der Einfluß der Nahrung tritt noch deutlicher in bezug auf die Entstehung entfernt gelegener Papillome (nicht an der gepinselten Stelle) zutage. Von den Mäusen, die Milch und Hafer erhielten, wiesen **25,7%** entfernte Papillome auf, während von den Mäusen, die nur Wasser und Hafer erhielten, nur in **1,3%** ein entfernt gelegenes Papillom zu entdecken war.

Diese Versuche beweisen, daß *eine reichliche Nahrung das Auftreten von Papillomen sowohl an der gepinselten Stelle, besonders aber an der entfernt gelegenen begünstigt*.

Haben *Altersunterschiede* einen Einfluß auf das Auftreten von Teerpapillomen?

Die beiliegende Kurve zeigt, in welchem Alter die Versuchstiere standen und wann nach Beginn der Teerpinselung die meisten Papillome auftraten (s. Abb. 1).

Von den Mäusen, die Milch und Hafer erhielten, reagierten die 4 monatigen Mäuse in 100% durch Papillombildung; 7—7½ monatige in 80%; 8monatige in 60,9%; 9monatige in 50% und 12monatige in 33,3%.

Wir glauben, es ist beachtenswert, daß mit dem zunehmenden Alter, gleichzeitig mit dem Abnehmen der Regenerationskraft

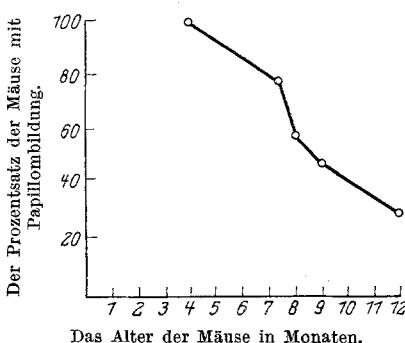


Abb. 1. Das Alter der Mäuse zu Beginn des Versuchs und die Anzahl der Mäuse mit Papillombildung in Prozenten.

des Organismus die Maus auch im geringeren Maße fähig ist, durch Papillombildung auf die andauernde Teerpinselung zu reagieren.

Also im Alter von 4—12 Monaten reagieren die Mäuse (bei der angegebenen Kost), *mit dem zunehmenden Alter seltener durch Papillombildung, aber häufiger durch Entkräftigung und Abzehrung*, die sie rasch zum Tode führen.

Junge Mäuse im Alter bis $2-2\frac{1}{2}$ Monate reagieren ebenso wie alte, d. h. sie kommen leicht um ohne Papillombildung, indem sie fortschreitend an Gewicht abnehmen.

Aus dem eben Gesagten ergibt es sich, daß der Einfluß der *Ernährung und des Alters* der Mäuse durchaus in Betracht gezogen werden muß, wenn man die Entstehungsbedingungen des Teerpapilloms aufzuklären versucht.

Bedient man sich zur Feststellung dieser oder jener Eigentümlichkeit der Konstitution der Reaktion des Organismus auf Atropin oder Pilocarpin usw., könnte man mit demselben Erfolg *die Reaktion des Organismus der Maus auf das Pinseln mit Teer* verwerten. Als Indikator in dieser Beziehung diente mir die Gewichtskurve der Maus.

Das Abwiegen der gepinselten Mäuse bietet die Möglichkeit, 2 Gruppen von Mäusen zu unterscheiden, die eine voneinander *abweichende Gewichtskurve* aufwiesen und in *verschiedener Weise* auf das Pinseln mit Teer reagierten.

Für die *eine* dieser Gruppen ist die Tatsache charakteristisch, daß nach dem 10.—12. Monat ihres Lebens ihr *Gewicht allmählich noch zunimmt*, so daß sie ihren Gewichtshöhepunkt erst in einem späteren Alter als die Vergleichstiere erreichen, und zwar in einem Alter, in welchem die Vergleichstiere schon Alterserscheinungen und speziell Gewichtsabnahme aufweisen. Somit haben wir die Möglichkeit, uns der Teerpinselung als eines Reizmittels bedienend, eine gewisse Gruppe von Mäusen abzusondern, die über eine *Fähigkeit dauernder Gewichtszunahme verfügt*.

Bei der *zweiten* Gruppe der gepinselten Mäuse reicht das Gewicht im Gegenteil *nicht* bis zur Norm heran. Die Wachstumsenergie dieser Mäuse wird augenscheinlich *früh* kinetisiert. Sehr früh, zuweilen sogar sofort tritt *Gewichtsabnahme* ein, und zwar nicht allmählich wie bei den Vergleichstieren, sondern jäh abstürzend. Diese Mäuse gehen in den ersten Monaten nach Beginn der Pinselung unter Erscheinungen völliger Entkräftigung und Abzehrung ein.

Sind die konstitutionellen Eigentümlichkeiten, die die beiden Gruppen kennzeichnen, *genotypische* oder *paratypische*?

Weiter oben haben wir darauf hingewiesen, daß das Alter und die Ernährungsbedingungen einen Einfluß auf die Widerstandsfähigkeit, die Lebensdauer und die Fähigkeit, durch Papillombildung auf die

dauernde Teerpinselung zu reagieren, ausüben. Die Eigentümlichkeiten der Konstitution, die durch eine lange fortgesetzte Diät im Organismus der Maus zustande kommen, gehören zu den paratypischen Merkmalen.

Die den verschiedenen Altersstufen eigentümlichen Merkmale können sowohl durch genotypische wie auch durch paratypische Faktoren bedingt werden. Im Laufe des ganzen Lebens geht ein beständiger Umbau, eine gewisse Umstimmung im Organismus vonstatten. Es verändern sich die Körperverhältnisse, der Habitus, die Resistenzfähigkeit der einzelnen Systeme und folglich auch die Krankheitsbereitschaft. Diese den verschiedenen Altersstufen eigentümlichen Erscheinungen hängen einerseits von der Zugehörigkeit zu einer bestimmten Klasse, Art, Gattung, Stammbaum usw. ab, sind also genotypischer Natur. Andererseits spielen auch paratypische Faktoren eine große Rolle, wodurch z. B. ein frühes oder spätes Altern bedingt wird. Es genügt hierbei auf den Einfluß der Umwelt, der Domestikation, der Ernährung, der Anzahl der Schwangerschaften usw. hinzuweisen.

Nehmen wir als *Indikator* zur Bestimmung der jeweiligen Konstitution der Maus die *Reaktion* ihres Organismus auf das Teerpinseln an, so fassen wir den Begriff der Konstitution als *Phaenotyp*, als Gesamtheit der genotypischen und paratypischen Faktoren auf.

Wir sind der Ansicht, daß neben den genotypischen Faktoren auch die paratypischen eine große Rolle spielen. Die Feststellung der Rolle der paratypischen Faktoren ist von großer praktischer Bedeutung, da dadurch die Möglichkeit gegeben ist durch verhütende und behandelnde Maßnahmen eingreifen zu können.

Doch nicht nur die verschieden lange Lebensdauer und der Charakter der Gewichtskurve weisen auf das Vorhandensein zweier Konstitutionsarten unter den Mäusen hin. Es erweist sich ferner, daß *Mäuse, die auf die Teerpinselung durch zunehmende Gewichtsabnahme reagieren, zu keiner Papillom- oder sonstigen Geschwulstbildung fähig sind*.

Diese Tatsache kann nicht dadurch erklärt werden, daß diese Mäuse zu früh eingehen, bevor sich ein Papillom entwickeln kann. Viele Mäuse lebten 5—6—7—8 Monate nach Beginn der Teerpinselung, also eine genügende Frist (s. die entsprechende Kurve in meiner vorhergehenden Arbeit), die zur Papillombildung erforderlich ist.

Papillome und überhaupt Geschwulstbildungen werden nur bei widerstandsfähigen (was Lebensdauer anbetrifft) Mäusen beobachtet, die über die Fähigkeit einer andauernden Gewichtszunahme verfügen. Je länger der Versuch dauert d. h. je länger die gepinselten Mäuse leben, um so größer ist die Zahl der Papillombildung unter diesen lebensfähigen Mäusen.

Unsere systematischen Wägungen ermöglichten uns schon recht früh, meist im 4. oder 5. Monat (zuweilen sogar noch früher, jedenfalls

nicht später als im 7. Monat) diese oder jene Maus ihrer Konstitution nach zu bestimmen.

Soweit wir zu unseren Versuchen nicht alte Mäuse nahmen, kam es, wie das aus Abb. 2 zu ersehen ist, anfänglich zu einer Gewichtszunahme, die 2—3, zuweilen auch 4 Monat andauerte — das ist der *erste Anstieg*.

Darauf tritt eine Zeit der Gewichtsabnahme ein, die bei der widerstandsfähigen Maus 1—2 Monate währt (s. Abb. 2). Bei den nicht widerstandsfähigen Mäusen dauert sie viel länger, bis zum Tode fort, wobei noch andere Erscheinungen der Entkräftung sichtbar werden. (Vergl. Abb. 4.)

Weiterhin (s. Abb. 2) tritt bei den widerstandsfähigen Mäusen, trotz fort dauernder Teerpinselung, eine zweite Periode der Gewichtszunahme auf. Dieser zweite Anstieg geht der Papillombildung voraus und gibt uns

die Möglichkeit das baldige Erscheinen des selben vorauszusagen.

Ältere Mäuse weisen meist den ersten Anstieg der Gewichtskurve nicht auf. Ihr Gewicht fällt meist zu Beginn des Versuches im Laufe von 1—2 Monaten, dann steigt es wieder und erst darauf zeigt sich das Papillom.

Beim Pinseln der jungen und auch der reifen Mäuse, die auf *minderwertige* Kost gesetzt sind (Hafer und Wasser, resp. destilliertes Wasser), tritt sofort eine Gewichtsabnahme ein, die etwa 1 Monat anhält (s. auf Abb. 3 die Durchschnittswerte der Reihe 23, die durch eine fortlaufende Linie bezeichnet sind).

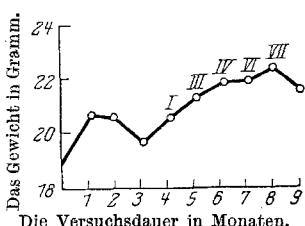
Abb. 2. Die Gewichtskurve und der Zeitpunkt des Auftretens der Papillome. Reihe C: Sieben 5 bis 6monatige Männchen wurden im Laufe von 8 Monaten gepinselt. Die römischen Zahlen bezeichnen die Anzahl der Mäuse mit Papillombildung.

Diese Gewichtsabnahme ist hauptsächlich durch die Überführung der Mäuse auf eine *minderwertige* Kost bedingt. In den nächsten Monaten stieg meist ihr Gewicht wieder und unterschied sich späterhin in keiner Weise von der oben beschriebenen Gewichtskurve, d. h. es kam ebenfalls anfänglich zu einer Gewichtsabnahme; dann kam der Anstieg, dem bald darauf die Papillombildung folgte (s. Abb. 2).

Bei den dem Teer gegenüber nicht widerstandsfähigen Mäusen beobachtet man entweder eine sofort einsetzende Gewichtsabnahme, oder sie tritt nach einem Anstieg von sehr kurzer Dauer auf (s. Abb. 4).

Bei den nicht widerstandsfähigen Mäusen, die Hafer und Wasser, resp. destilliertes Wasser erhielten, war kein zweiter Anstieg der Gewichtskurve zu sehen (s. Abb. 3. Die Gewichtskurven der früh zugrunde gegangenen Mäuse sind durch eine punktierte Linie bezeichnet). Für einige Mäuse war schon die erste Gewichtsabnahme katastrophal und führte die Maus zum Tode (s. Abb. 3).

Verfolgen wir die weiteren Gewichtsschwankungen, so sehen wir, daß nach dem letzten Anstieg wieder ein Abfall der Kurve zu beobachten ist. Zuweilen



fiel diese Gewichtsabnahme mit der Ulceration des Papilloms zusammen, zuweilen lagen klinische Hinweise darauf vor, daß das Papillom bösartig entartete. Doch ohne Biopsie (auf die wir verzichten mußten, um die Gewichtskurve, vielleicht sogar den Verlauf des Prozesses und die Lebensdauer nicht zu stören) fehlt uns das beweisende Material, um diese Gewichtsabnahme in befriedigender Weise zu erklären.

Das Auftreten von Papillomen könnte man vielleicht auf den ersten Blick durch eine Unfähigkeit des Organismus, sich den gegebenen Verhältnissen anzupassen, erklären; doch ist eine so einfache Erklärung hier nicht am Platze, entspricht auch nicht den Tatsachen.

Wir sahen schon, daß die nichtwiderstandsfähigen, dem Teer gegenüber sich nicht anpassenden Mäuse zugrunde gehen, ohne Papillome zu bilden und dabei stark an Gewicht abnehmen. Die widerstandsfähigen Mäuse dagegen (wird der Versuch nur genügend lange fortgesetzt) reagieren fast alle durch Papillombildung. *Eine Maus, bei der es zur Papillombildung kommt, lebt bedeutend länger als eine Maus, die kein Papillom aufzuweisen hat.* Bei unseren Versuchen konnten wir nachweisen, daß die Lebensdauer der gepinselten Mäuse, die Milch und Hafer erhielten, und *kein* Papillom zeigten, durchschnittlich 14,5 Monate betrug, während die Lebensdauer der Mäuse, bei denen Papillome auftraten (entweder an der gepinselten oder an anderen entfernt gelegenen Stellen), sich bis auf 19,6 Monate erstreckte. Es handelt sich also um einen Unterschied von fast 35%.

Somit ist die Papillombildung durchaus nicht der schlimmste Ausgang für den Organismus. Bei der Bedingung, daß die Teerpinselung stattfindet, ist die Papillombildung einer von den Indikatoren der Anpassungsfähigkeit des Organismus.

Daß das Papillom späterhin zu einer Krebsgeschwulst entartet, die zum Parasiten ihres Wirtes wird, verändert die Sachlage in keiner Weise, beweist aber nur, daß die Anpassungsfähigkeit des gegebenen Organismus eben nur eine bedingte ist.

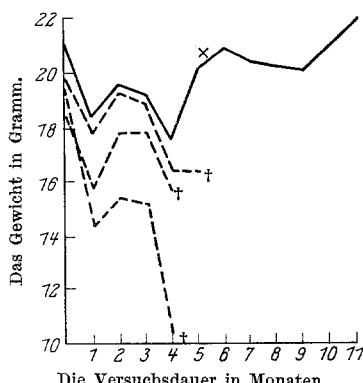


Abb. 3. Serie 23. 8–9monatige Weibchen wurden im Laufe von 8 Monaten gepinselt. Die Kost bestand aus Hafer und destilliertem Wasser. Die fortlaufende Linie bezeichnet das Mittelgewicht. × bezeichnet den Zeitpunkt des Auftretens der Papillome. Die punktierte Linie bezeichnet die Gewichtskurve der früh, ohne Papillombildung, zugrunde gegangenen Mäuse. + bezeichnet den Zeitpunkt des Todes.

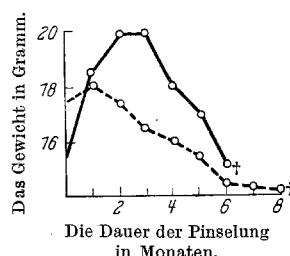


Abb. 4. Die Gewichtskurve zweier nicht widerstandsfähiger Mäuse aus der Reihe 5. Die Kost bestand aus Hafer und Milch.

In Übereinstimmung mit dieser Auffassung befinden sich auch folgende Hinweise von *Schiller*; er hat ebenfalls beobachtet, daß Mäuse in gutem Ernährungszustand und bei gutem Gewicht häufiger am Teerkrebs erkranken als Mäuse in herabgesetztem Ernährungszustand. Durch Arsengaben in Mengen, die den allgemeinen Ernährungszustand des Organismus hoben, konnte *Schiller* bei den gepinselten Mäusen auch ein gesteigertes Wachstum der Geschwulst nachweisen.

Wir ziehen also den Schluß, daß gewisse konstitutionelle Eigentümlichkeiten das Auftreten von Teerpapillomen begünstigen: das sind guternährte Mäuse, die über die Fähigkeit einer andauernden Gewichtszunahme verfügen. Wir weisen dabei auf gewisse Analogien in der Pathologie des Menschen hin, die schon im Altertum von den Anhängern der humoralen Theorie bemerkt wurden. Die Ärzte des Altertums waren der Ansicht, daß am Krebs eher starke, dicke, vollblütige Menschen, die zum breiten Typus gehören, erkranken. Seinerzeit haben *Beneke* und in letzter Zeit besonders *Aschner* und auch andere Forscher auf die Richtigkeit dieser Auffassung hingewiesen.

Zusammenfassung.

1. *Verlängerung der Expositionszeit.* Die Verlängerung der Dauer der Teerpinselung von 6 bis 10 Monaten hat keinen Einfluß auf die Anzahl der mit Papillombildung reagierenden Mäuse.

2. *Die Bedeutung der mit Teer gesättigten Atmosphäre.* Der Aufenthalt in einer mit Teer gesättigten Atmosphäre führt nicht zur Papillombildung, doch wird dadurch die Gewichtskurve beeinflußt und die Lebensdauer verkürzt.

3. *Die Allgemeinwirkung des Teers.* Die Allgemeinwirkung des Teers äußerst sich in einer veränderten Gewichtskurve und verkürzten Lebensdauer. Sie läßt sich in gleicher Weise an Mäusen, die ununterbrochen gepinselt werden (d. h. 3mal in der Woche im Laufe von 6 bis 8—10 Monaten), als auch an Mäusen, die mit Unterbrechungen von 2 bis $2\frac{1}{2}$ Monat gepinselt wurden, ja sogar an Mäusen, die sich nur in einer mit Teer gesättigten Atmosphäre aufhielten, nachweisen.

4. *Das Pinseln mit Unterbrechungen.* Die Unterbrechungen setzen den Prozentsatz der Papillombildungen bedeutend herab.

5. *Die Bedeutung des Alters.* Von den mit Hafer und Milch ernährten Mäusen gaben die 4 Monate alten die größte positive Ausbeute; mit zunehmendem Alter (bis 12 Monate) sank der Hundertsatz entsprechend.

6. *Die Reaktion des Organismus auf das Teerpinseln als Indikator der Konstitution.* Es gibt 2 Gruppen von Mäusen, die sich voneinander sowohl durch die Gewichtskurve, als auch durch die Fähigkeit, auf Teerpinselung mit Papillombildung zu reagieren, unterscheiden. Die widerstandsfähige Gruppe besitzt die Fähigkeit zu einer andauernden Ge-

wichtszunahme und reagiert mit Papillombildung. Für die nicht widerstandsfähige Gruppe sind fortschreitende Gewichtsabnahme, früher Tod und die Unfähigkeit des Organismus auf die Teerpinselung durch Papillombildung zu reagieren, kennzeichnend.

7. Die Eigentümlichkeiten der Gewichtskurve der widerstandsfähigen Mäuse. Nach einer kurzen Zeit der Gewichtsabnahme (Allgemeinwirkung des Teers ?) kommt es zu einem Anstieg der Kurve, obwohl die Teerpinselung fortgesetzt wird. Nach diesem Anstieg folgt die Papillombildung.

8. Das Papillom als Indikator der bedingten Anpassungsfähigkeit des Organismus in gegebenen Verhältnissen. Der frühe Tod unter Erscheinungen der Entkräftung und Abzehrung der Mäuse, die zu keiner Papillombildung fähig sind, und das Auftreten von Papillomen nur bei den verhältnismäßig lange lebenden Mäusen, deren Gewicht trotz fortlaufender Teerpinselung ansteigt, gestattet uns in der Papillombildung einen Indikator für eine gewisse Widerstandsfähigkeit und bedingten Anpassungsmöglichkeit des Körpers gegebenen Verhältnissen gegenüber, zu sehen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ Aschner, B., Die Konstitution der Frau. 1924. — ² Bauer, J., Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. 1924. — ³ Bauer, J., Krebs und Konstitution. Die Krebskrankheit. 1925. — ⁴ Döderlein, G., Der Teerkrebs der weißen Maus. Zeitschr. f. Krebsforsch. **23**. 1926. — ⁵ Elsner, H., Tumorgewachstum und endokrines System. Zeitschr. f. Krebsforsch. **23**. 1926. — ⁶ Kraus, R., Ergebnisse der experimentellen Geschwulstforschung. Die Krebskrankheit. 1925. — ⁷ Lipschütz, B., Untersuchungen über die Entstehung des experimentellen Teercarcinoms der Maus. Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. 1924. — ⁸ Maresch, R., Morphologie und Ätiologie des Carcinoms. Die Krebskrankheit 1925. — ⁹ Mertens, V. E., Über einige Wirkungen von paracutan angewandtem Teer. Zeitschr. f. Krebsforsch. **23**. 1926. — ¹⁰ Paulsen, J., Konstitution und Krebs. Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. 1924. — ¹¹ Ribbert, H., Das Carcinom des Menschen. 1911. — ¹² Rochlin, D. G., Versuch der Methodologie der medizinischen Wissenschaften. (Russisch.) 1922. — ¹³ Schiller, W., Über den Einfluß des Arsenals auf das Carcinom. Zeitschr. f. Krebsforsch. **23**. 1926. — ¹⁴ Schorr, G. W., Bac. tumefaciens Blumenthal und die Krebskrankheit des Menschen. (Russisch.) Vračebnaja gazeta 1925, Nr. 17—18. — ¹⁵ Schorr, G. W., Zur Frage über den experimentellen Krebs. (Russisch.) Žurnal dlja usoveršenstvovaniija vračej 1924, Nr. 7—8. — ¹⁶ Ssobolewa, N. G., Die Spontantumoren der weißen Maus. (Russisch.) Vestnik rentgenologii i radiologii **5**, H. 2—3. 1927.
-