

Aus dem Institut für Allgemeine Pathologie der Königl. Universität in Modena.
Direktor: Prof. *E. Centanni.*)

Über die Beziehungen zwischen gewächsbildender Wirkung des Teers und Gewächs-Immunität.

Von
Vincenzo Biseeglie.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Mai 1928.)

Die Frage, ob sich in Tieren unter der Wirkung des Teers ein gewisser Grad antineoplastischer Immunität entwickle, wurde von verschiedenen Forschern und unter etwas verschiedenen experimentellen Verhältnissen studiert. Die von mannigfachen Seiten gezeitigten Ergebnisse waren jedoch widersprechend, so daß eine Beleuchtung der Frage bei dem gegenwärtigen Stand nicht möglich ist. Bei der Beurteilung der auf diesem Gebiete gemachten Versuche ist doch zu bemerken, daß die von den einzelnen Forschern angewandten Versuchsarten öfters nicht vollkommen übereinstimmend waren; und hierin liegt mit größter Wahrscheinlichkeit ein Grund der Verschiedenheit der Ergebnisse. Das allgemeine Problem, ob man unter dem geschwulstbildenden Reize des Teers im Organismus einen Zustand von Gewächsimmunität hervorrufen kann, wurde unter verschiedenen Gesichtspunkten untersucht, und zwar hat man folgende Nachforschungen durchgeführt: a) ob die Gegenwart von Teergewächsen auf einer beliebigen Hautstelle imstande ist, dem Tiere einen Zustand von Immunität gegen die Bildung einer anderen Teergeschwulst auf einer anderen Hautstelle zu verleihen; b) ob die Teerpinselung bereits vor dem dadurch zur Erscheinung gebrachten Gewächs fähig ist, eine Immunität gegen das Auftreten einer Teergeschwulst an einer anderen Hautstelle zu gewähren; c) ob die Impfung mit Teergeschwülsten in Tieren eine Immunität gegen das Erscheinen von Teerblastomen hervorruft; d) ob die Wirkung des Teers im Organismus eine Widerstandsfähigkeit gegen die Impfung von überpflanzbaren Gewächsen anregt; e) ob die Impfung mit Gewächsbrei oder mit embryonalen Geweben Immunität gegen die Teergeschwulst verleiht.

Das Studium dieser verschiedenen Seiten derselben Frage hat zu keinen schlußfolgernden Ergebnissen geführt und die Zweifel und Un-

sicherheiten, die das Gebiet der Gewächsimmunität beherrschen, fallen auf dieses Problem selbst zurück, weil uns noch die genaue Kenntnis des letzten und entscheidenden gewächsbildenden Faktors fehlen, — obwohl die in den letzten Zeiten angestrebten Versuche uns ihn vermuten lassen — gegen den die Immunität sich richten sollte und der seinerseits wiederum ihr Erzeuger wäre. Und daher muß man aus dem Worte Gewächsimmunität vorläufig nur die Bedeutung einer Widerstandsfähigkeit in weitem und allgemeinem Sinne gegen das Angehen oder die Entwicklung eines Gewächses beimessen.

Murray hat Versuche angestellt, ob die Teerpinselung von Hautstellen in einer gewissen Entfernung von anderen, bereits vorher behandelten, das Auftreten einer neuen Teergeschwulst hervorzurufen vermöge und hat beobachtet, daß an den neuen Pinselungsflächen kein neues Blastom entsteht. Ebenfalls nach *Murray* bewirkt der Teer in Mäusen, die Träger von übertragbaren Gewächsen sind, nur ausnahmsweise das Erscheinen von neuen Geschwülsten. Ferner bei gleichzeitiger Verwendung von verschiedenen Teerpräparaten an verschiedenen Hautstellen der Maus, können mehrere Primärgeschwülste entstehen; aber nach dem Verfasser kann auch in diesem Falle eine gegenseitige Beeinflussung vorkommen, insofern eines von diesen Gewächsen einen zeitlichen oder endgültigen Entwicklungsstillstand haben kann.

Sachs und *Takenomata*, ausgehend von dem Grundsatz, daß sowohl infolge Überpflanzung von Spontangewächsen wie bei Bildung von Krebszellen, eine erworbene Immunität als Ausdruck der Reaktion des Organismus entstehen kann, haben untersuchen wollen, ob während der Teerpinselungen eine Zunahme der Widerstandsfähigkeit stattfindet. Zu diesem Zwecke bedienten sich die Verfasser des Ehrlichschen Carcinoms, auf Mäuse überpflanzt, die der Wirkung des Teers ausgesetzt waren. Die Dauer der Teerpinselung war bei den einzelnen Tiergruppen verschieden; gewöhnlich dauerte diese ungefähr 70 Tage. *Sachs* und *Takenomata* haben so feststellen können, daß in den mit Teer behandelten Mäusen eine gewisse Immunität gegen eine folgende Impfung mit dem Carcinom auftritt. Sie haben in der Tat beobachtet, daß unter 21 mit Teer behandelten Mäusen 8 negative Impfungen zeigten, während bei 20 Normalmäusen nur ein negativer Fall zu verzeichnen war. Diese Immunität wäre also weder vollständig noch regelmäßig. Bezüglich des Entstehungsmechanismus dieser durch Teer bewirkten Immunität machten *Sachs* und *Takenomata* die Annahme, daß entweder die Teerpinselung als solche der aktive Agens der Immunität sei oder der Teer primär und verhältnismäßig schnell die Umwandlung zum Gewächs hervorrufe, die dann im Organismus die Verteidigungsvorgänge auslöse. Im Sinne dieser zweiten Annahme glauben die Verfasser, daß der schwache Immunitätszustand der Tiere darauf zurückzuführen sei, daß in den ersten An-

wendungszeiten des Teers die Bildung von Krebszellen nur in den ersten Anfängen sein kann und somit eine leichte Widerstandserhöhung bedinge, die im Vergleiche zum stark virulenten Überpflanzungsmaterial kaum merklich ist.

Ähnliche Ergebnisse wie *Sachs* und *Takenomata* hat *Glingani* erhalten. Dieser hat bei den mit Teer vorbehandelten und nachträglich mit Krebs beimpften Mäusen eine viel langsamere Entwicklung der Geschwulst als bei den Vergleichstieren und in einigen Fällen Mangel des Angehens des Gewächses selbst beobachtet.

Diese Ergebnisse, welche für einen durch die Wirkung des Teers hervorgerufenen Immunitätszustand sowohl gegen das Auftreten eines nachträglichen Teerkrebses als auch gegen die Impfung des verpflanzbaren Krebses sprechen, stimmen mit denen von *Parodi*, *Truffi*, *Maisin* und *Murphy* und *Polettini* erhaltenen schwer überein, wenn auch die Versuchsanordnung dieser Forscher öfters unter manchen Gesichtspunkten von denen der vorangehenden Beobachter verschieden waren.

Parodi hat bei einer Maus, die in der Sakralgegend ein Teersarkom aufwies, nach einer 2. Behandlungsperiode an der Nackengegend, das Auftreten eines Carcinoms beobachtet. Derselbe Verfasser konnte bei Mäusen nach Entfernung der warzigen oder carcinomatösen, durch Teer hervorgerufenen Neubildung, und bei neuerlichen Teerpinselungen der Tiere in einigen derselben das Auftreten von Warzen und Carcinomen beobachten. *Parodi* konnte gleichfalls, indem er eine Gruppe von Mäusen, die schon durch 60—70 Tage an der Sakralgegend mit Teer vorbehandelt waren, wo jedoch keine Neubildung aufgetreten war, neuerdings an der Nackengegend mit Teer bepinselte, die Erscheinung von warzigen Bildungen feststellen. Nun hat er auch Tiere der Teerwirkung ausgesetzt, bei denen mit negativem Ergebnis die Überpflanzung von Warzen mit beginnender bösartiger Umbildung ausgeführt worden war, und konnte in gleicher Weise wie bei den Vergleichstieren das Auftreten von warzigen Bildungen beobachten.

Endlich hat *Parodi* in weiteren Versuchen auch die Entwicklung und das Wachstum der Teergeschwulst auf 2 verschiedenen, nacheinander gereizten Zonen der Haut ebendesselben Tieres studiert. Von 26 Mäusen hat *Parodi* in 17 Fällen die Entwicklung eines Krebses erreicht und von diesen zeigte sich die Geschwulst in 16 Fällen nur an einem Herde und nur in 1 Falle an 2 Herden. Das könnte als Beweis dienen, daß in der Mehrzahl der Fälle der an verschiedenen Stellen angebrachte geschwulstbildende Reiz nur an einem Punkte die Entstehung eines Krebses verursacht.

Truffi befolgte dieselbe Versuchsanordnung und konnte die Ergebnisse *Parodi*s bestätigen. Dieser Verfasser hat nun die Mäuse ungefähr 100 Tage an der Lenden-sakralgegend mit Teer bepinselt und warzige Bildungen erhalten; hierauf hat er die Tiere an der Nackengegend mit Teer behandelt und in diesen Zonen schon nach 63—67 Tagen die Entstehung von Warzen beobachten können. Diese warzigen Gebilde verwandelten sich sowohl in der Sakral- als auch in der Nackengegend bald in wirkliche Carcinome. *Truffi* glaubt nun nach den Ergebnissen seiner Versuche jene von *Murray* nicht annehmen und jene von *Parodi* bestätigen zu können. Nach diesen 2 Verfassern nun erzeugt der auf einer Hautstelle der Maus angebrachte Reiz des Teers keinen Immunitätszustand, sondern ruft eher eine ausgesprochene Empfindlichkeit der übrigen Hautfläche zur Bildung eines neuen Gewächses hervor, die sich gegen eine folgende Teerbehandlung an einer anderen Stelle durch

eine Abkürzung der Inkubationszeit äußert. Diese erhöhte Empfindlichkeit, die der Teer hervorbringt, ist nach den Forschern nicht leicht gut individualisierbaren Gründen zuzuschreiben. Nichtsdestoweniger glauben sie, daß wahrscheinlich die wiederholten Teerbehandlungen mit der Zeit solche Veränderungen im Organismus der Maus hervorrufen können, daß die Widerstandsfähigkeit gegen die gewächserzeugende Wirkung des Teers vermindert wird.

Polettini hat ebenfalls beobachten können, daß eine Vorbehandlung mit Teer die Empfindlichkeit der Mäuse für Impfung mit Teergewächsen in dem Sinne verändert, daß dieselbe eine günstige Wirkung auf das Angehen der Transplantate ausübt. Man muß jedoch vor Augen halten, daß *Polettini* in einigen Versuchen beobachten konnte, daß die Impfungen mit Teergeschwulst, welche anfangs bei den vorbehandelten Tieren positive Ergebnisse hatten, einige Zeit nachher sich rückbildeten und daß bei Wiederaufnahme der Teerbehandlung auch bei den nicht vorbehandelten Vergleichsmäusen die ursprünglichen Geschwulstimpfungen zur Entwicklung kamen. Dies beweist, daß, wenn sich unter der Reizwirkung des Teers eine größere Empfänglichkeit gegen Gewächse einstellt, diese nicht stabil sondern vorübergehend ist.

Maisin, *Murphy* und *Maisin* haben dieselbe Versuchsanordnung durchgeführt und beobachtet, daß der Teer und einige seiner Destillationsprodukte bei weißen Mäusen, 3½ Monate bis 15 Tage aufgepinselt, eine größere Empfänglichkeit für das Adenocarcinom hervorrufen, so daß die Zahl der positiven Impfungen und der Wachstumsindex bei den mit Teer behandelten Mäusen deutlich größer war als bei den Vergleichsmäusen. Auch die Prozentzahl der Tiere mit inneren Metastasen war bei den Teermäusen bedeutend höher als bei den Vergleichstieren. Nach *Murphy* und *Maisin* verlieren die natürlich gegen die Überpflanzung immunisierten und durch eine vergebliche Gewächsimpfung als solche befundenen Mäuse durch die Wirkung des Teers in der Mehrzahl der Fälle diese Immunität, während die Vergleichstiere sie vollständig bewahren.

Schließlich sollen *Maisin* und *van der Vyver* bei Versuchen, eine gewisse Immunität gegen den Teerkrebs hervorzurufen, beobachtet haben, daß man sowohl bei wiederholter Impfung von Milzzellenaufschwemmungen als auch bei Überpflanzung von Teergeschwulstbröckeln wie von spontanen Brustdrüsen gewächsen und folgender Teerpinselung durch 4 Monate bei allen überlebenden Tieren eine Geschwulstentwicklung erhält. Wenn jedoch die Vaccinebehandlung der Tiere während der Teerpinselung ausgeführt wird, würde man eine gewisse, wenn auch nicht sehr ausgesprochene Widerstandsfähigkeit gegen die Entwicklung der Teergeschwulst beobachten.

Sehr weitläufige Versuche über die Immunisierung gegen die Metastasenbildung der Teergeschwulst wurden von *Fibiger* und *Moeller* gemacht. Sie haben 293 Mäuse der Teerpinselung unterzogen, von denen 137 als Vergleichstiere dienten und nur diese Behandlung erhielten, während 156 Mäuse subcutan mit vielfachen Impfungen mit keimfreier Aufschwemmung einer Mäuseembryonalhaut behandelt wurden. Die Verfasser haben unter den Vergleichstieren 102 und unter den behandelten 127 krebsige Mäuse beobachtet; das wäre ein Verhältnis von 81% bei den behandelten Mäusen und von 74,4% bei den Vergleichsmäusen. Daraus ginge hervor, daß die homologe embryonale Haut keinen Einfluß auf die Entwicklung der Teergeschwulst ausübt. Im Gegenteil jedoch fand man bei den behandelten krebsigen Mäusen 29,9% mit Metastasenbildungen, während von den Vergleichstieren 57,8% Metastasen zeigten. Die Behandlung mit homologer Embryonalhaut hat sowohl die Zahl der Metastasen als auch ihre Größe vermindert, da man unter 127 behandelten Mäusen nur bei 16 mit unbewaffnetem Auge Metastasen beobachten konnte, während unter 102 Vergleichstieren 34 mit Metastasen gefunden wurden. Daraus schließen

Fibiger und *Moeller*, daß man durch Behandlung mit normalen homologen lebenden Geweben einen gewissen Grad von Widerstandsfähigkeit gegen die Metastasenbildung erzeugen kann.

Aus den bis jetzt angeführten Versuchen ersieht man, daß bei den mit Teer behandelten Tieren das Eintreten eines Immunitätszustandes sowohl gegen eine neue Teergeschwulst wie ein überpflanzbares Gewächs noch lange nicht von allen Forschern angenommen, sondern von vielen sogar hartnäckig geleugnet wird. Nach diesen würde durch die Teerbehandlung im Gegenteil eine größere Empfindlichkeit gegen das Gewächs selbst auftreten. Wenn man jedoch alle Versuche der Forscher richtig in Erwägung zieht, so könnte man vielleicht die Beobachtung machen, daß dieser Widerspruch in den Ergebnissen mehr scheinbar als wirklich ist. Denn wenn man die Wirkung, die der Teer nicht als solcher, sondern als Ursache der Wucherungsvorgänge ausübt, betrachtet, so verbietet das nicht die Annahme, daß die durch Teer hervorgerufenen Neubildungen, wenn sie teilweise oder im ganzen vom Organismus aufgesaugt werden, einen gewissen Grad antineoplastischer Resistenz erzeugen können; wo jedoch der Teer nur als giftiger Stoff wirkt, wird niemals diese Folgeerscheinung eintreten können. Wie bekannt, geht schon aus den ersten Versuchen von *Jensen* hervor, daß um bei den Tieren eine Immunität hervorzurufen, notwendigerweise das Gewächs resorbiert werden muß und daß das einmal gegen die Gewächsimpfung unempfindlich befundene Tier seinen Immunitätszustand durch wiederholte Impfungen von Gewächsmaterial steigern kann. Andererseits ist es unverständlich, warum die durch Teer hervorgerufenen Neubildungen nicht einen bestimmten Grad von Immunität gegen andere Gewächse verleihen können, wenn man die Anschauungen und Versuche *Ehrlichs* über die Panimmunität und jene neuen von *Caspari* und anderen über die gekreuzte Immunität zwischen Carcinom, Sarkom und Chondrom vor Augen hält.

Bei einer derartigen Auffassung der Frage könnte es vielleicht teilweise gelingen, die Gegensätze zwischen den verschiedenen Forschern zu erklären. So könnte man annehmen, daß in den Fällen, wo der Teer für kurze Zeit angewendet wurde, so daß er noch keine Wucherungserscheinungen hervorzurufen vermochte, und daß in jenen Fällen, wo zwar Teerneubildungen auftraten, diese jedoch den Weg der bösartigen Wucherung fortsetzten und nicht aufgesaugt wurden, dieser nicht imstande sein wird, einen gewissen Immunitätszustand zu verleihen. Dort jedoch, wo der Teer hinreichend lang angewendet wurde, d. h. bis zum Auftreten von Wucherungserscheinungen, und diese teilweise oder vollkommen resorbiert wurden, kann man im Tiere eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegen das Einnisten einer neuen Gewächsbildung erzielen. Andererseits können auch die homologen Embryonal-

gewebe, wie die Versuche *Fibigers* und *Möllers* bei den Teertieren beweisen, einen gewissen Grad von Immunität, wenn auch nicht gegen die Teerprimärgeschwulst, so doch gegen die Metastasenbildung hervorruhen.

Nun angesichts der sich widersprechenden Ergebnisse und die oben erwähnten Anschauungen berücksichtigend, habe ich versucht, ob man in den gewissen, genau festgestellten, Versuchsbedingungen, mit Teer einen Immunitätszustand gegen eine sukzessive Tumoringpfung erzeugen kann. In meiner ersten Versuchsreihe wollte ich das Verhalten der für kurze Zeit mit Teer gegen die Tumoringpfung behandelten Tiere, d. h. noch bevor in denselben Wucherungsprozesse auftraten, beobachten. In der zweiten Versuchsreihe habe ich das Verhalten gegen die Geschwulstimpfung der auf lange Zeit mit Teer behandelten Tiere, d. h. bis zum Auftreten von Wucherungserscheinungen, studiert. Zwischen der Beendigung der Teerbehandlung und der darauffolgenden Tumoringpfung wurde ein Zeitraum eingeschaltet um den unter der Wirkung des Teers gewucherten Geweben eventuell zu gestatten, eine immunisierende Wirkung zu entfalten.

Zu den Versuchen wurden weiße Mäuse verwendet; der dazu gebrauchte Teer kam aus München; das eingimpfte Gewächs war das Mäuse-Adenocarcinom, welches bei den in unserem Institute gezüchteten Mäusen 100% positive Impfungen gibt. Die Teerpinselungen wurden an der Intrascapulargegend und die darauffolgende Blastomeinimpfung an der Sakralgegend ausgeführt. Der angewendete Teer hatte für die Mäuse nur eine geringe Giftwirkung, da infolge Teervergiftung nur 8,5% der Tiere eingingen. Als nicht der Teerwirkung ausgesetzte Vergleichstiere habe ich Tiere von ungefähr gleichem Alter wie die Versuchstiere verwendet, um vom Alter abhängige Schwankungen der Angehensfähigkeit des Adenocarcinoms zu vermeiden. Zu den Versuchen wurden 67 Mäuse verwendet. Die Teerpinselungen wurden jeden 2. Tag ausgeführt.





























I. Versuchsreihe.

15 Mäuse wurden auf 16 Tage (8 Pinselungen) an der Intrascapulargegend mit Teer behandelt. Sämtliche Tiere, die einen nach der 2., die anderen nach der 4. Pinselung, zeigten Haarschwund an der behandelten Stelle, der jedoch bei einigen Tieren nicht anhaltend war, da er nach einigen Tagen verschwand und wieder mehr oder weniger dichtes Haar wuchs. Die der Teerpinselung ausgesetzten Hautzonen waren verdickt. Nur ein einziges Tier dieser Versuchsreihe ging am 10. Tage ein. An dem der letzten Teerpinselung folgenden Tage wurde diesen Tieren und anderen 14 Normalmäusen, ungefähr desselben Alters, als Kontrolle das Mäuseadenocarcinom eingimpft. Der eingimpfte Tumor geht bei allen Tieren (vorbehandelten wie normalen) in gleicher Weise an. Die Latenzzeit zwischen der Neoplasmaimpfung und dem Erscheinen des Geschwulstknötchens dauerte bei den Kontrollen 4—8 Tage. Bei den vorbehandelten Tieren war selbige um einige Tage länger, so daß bei 5 Teermäusen der Tumor am 11.—15. Tage auftrat. Andererseits konnte ich bezüglich der Wucherungsintensität der Neoplasie keine genauen

Unterschiede zwischen beiden Mäuseserien beobachten. Nur bei 2 vorbehandelten Mäusen habe ich eine Carcinomentwicklung gesehen, die die der Kontrollen merklich übertraf. Dies könnte aber mit größter Wahrscheinlichkeit auf individuellen Faktoren und nicht auf einem besonderen durch Teer hervorgerufenen Empfänglichkeitszustand des Tieres beruhen. Folgende Tabelle zeigt das Versuchsprotokoll:

A = Angehen; L.Z. = Latenzzeit. Das Tumordiagramm = T.D., 15 Tage nach Erscheinen des Tumors aufgenommen, ist um $\frac{2}{3}$ verkleinert.

Tabelle 1.

Kontrollmäuse				Teermäuse			
Nr.	A.	L. Z.	T. D.	Nr.	A.	L. Z.	T. D.
1	pos.	5 Tage		1	pos.	6 Tage	
2	"	4 "		2	"	6 "	
3	"	4 "		3	"	8 "	
4	"	7 "		4	"	7 "	
5	"	6 "		5	"	12 "	
6	"	6 "		6	"	9 "	
7	"	8 "		7	"	15 "	
8	"	8 "		8	"	13 "	
9	"	6 "		9	"	11 "	
10	"	4 "		10	"	5 "	
11	"	4 "		11	"	8 "	
12	"	7 "		12	"	13 "	
13	"	6 "		13	"	7 "	
14	"	6 "		14	"	9 "	

Daraus geht nun hervor, daß der auf kurze Zeit auf der Haut der Maus angebrachte Teer nicht imstande ist, im Organismus einen gewissen Immunitätszustand gegen das Angehen einer epithelialen Neubildung hervorzurufen. Infolgedessen ist der Teer als solcher, noch bevor er Gewächerserscheinungen hervorrufen konnte, nicht imstande, die Emp-

fänglichkeit des Tieres gegen die Einimpfung der Geschwulst herabzusetzen.

II. Versuchsreihe.

20 Mäuse werden gleich jenen der I. Versuchsreihe zwischen den Schulterblättern lange Zeit hindurch jeden 2. Tag mit Teer bepinselt. Die Erscheinungen, welche man an der mit Teer behandelten Stelle beobachten konnte, bestanden in den ersten Tagen in einem Haarschwund, der bei einigen Mäusen nach einiger Zeit verschwand, da wieder reichlich Haar wuchs. Mit dem Hinausziehen der Teerpinselungen trat bei allen Tieren an den behandelten Stellen wiederum ein Haarschwund auf. Bei allen Tieren wurde die Teerpinselung am 92. Tage aufgehoben, d. h. sobald bei ihnen sich Hautwucherungen zeigten. Von dieser Reihe von Teermäusen sind 2 Tiere in den ersten 20 Behandlungstagen eingegangen. Im Augenblick der Beendigung der Teerbehandlung konnte ich makroskopisch keine sicheren Neubildungen beobachten. 15 Tage nach Beendigung der Teerbehandlung wurde diesen Tieren und 18 normalen Vergleichsmäusen, ungefähr desselben Alters, in der Sakralgegend das Adenocarcinom eingepfht. Die mit dieser Reihe erhaltenen Ergebnisse waren von denen der I. Versuchsreihe vollkommen verschieden, denn die Hundertzahl der positiven Impfungen, welche bei den Normalmäusen wie gewöhnlich 100 % betrug, war in den für längere Zeit der Teerwirkung ausgesetzten Mäusen nur 72 %. Dies ist ein bedeutender Unterschied, wenn man die hohe Virulenz des überpflanzten Carcinoms bedenkt. Andererseits war bei den Teermäusen, bei denen die Impfung positiv war, die Latenzzeit zwischen der Geschwulsteinimpfung und dem Auftreten der Neubildung fast in allen Fällen weitaus länger als jene der Normalmäuse. Denn während bei diesen die Latenzzeit höchstens 8 Tage dauerte, schwankte sie bei fast allen Teermäusen zwischen 13 und 18 Tagen. Bei 2 Mäusen entwickelte sich die Geschwulst, die sich histologisch als ein gewöhnliches Adenocarcinom erwies, sogar erst nach 29 Tagen. Nur bei 3 Mäusen war die Latenzzeit gleich der der normalen Tiere. Außerdem war die Entwicklungskraft und Üppigkeit der eingepfhten Neubildungen bei den Teermäusen viel weniger lebhaft als bei den in den Normalmäusen eingepfhten. Folgende Tabelle 2 zeigt das Versuchsergebnis. Die Bezeichnungen entsprechen denen der vorhergehenden Tabelle.

Daraus geht nun hervor, daß es möglich ist nach einer hinreichend langen Teerbehandlung der Mäuse, d. h. bis jene sichere Wucherungsvorgänge hervorgerufen hat, in den Tieren, wenn man eine gewisse Zeit nach Beendigung der Teerbehandlung abwartet, einen gewissen Grad von Immunität gegen eine folgende Krebseinimpfung zu erreichen, die sich durch eine geringere Prozentzahl der positiven Ergebnisse und in den Fällen, in denen die Geschwulst angeht, durch eine längere Latenzzeit und eine verminderte Wucherungskraft des Gewächses äußert.

Besprechung.

Die Erklärung der erhaltenen Ergebnisse und ihres Entstehungsmechanismus ist sicher nicht leicht. Hält man jedoch die Ergebnisse vor Augen, die auf dem Gebiete der Gewächsimmunität behauptet worden sind, so wird es vielleicht möglich sein, sich in irgendeiner Weise über die erlangten Ergebnisse Rechenschaft zu geben. Seit den Versuchen

Tabelle 2.

Kontrollmäuse				Teermäuse			
Nr.	A.	L. Z.	G. D.	Nr.	A.	L. Z.	G. D.
1	pos.	6 Tage		1	pos.	16 Tage	
2	"	5 "		2	neg.		
3	"	5 "		3	pos.	14 "	
4	"	8 "		4	"	7 "	
5	"	8 "		5	neg.		
6	"	4 "		6	pos.	15 "	
7	"	6 "		7	"	13 "	
8	"	5 "		8	"	13 "	
9	"	5 "		9	"	18 "	
10	"	8 "		10	neg.		
11	"	7 "		11	"		
12	"	6 "		12	pos.	7 "	
13	"	6 "		13	"	29 "	
14	"	6 "		14	neg.		
15	"	4 "		15	pos.	8 "	
16	"	4 "		16	"	15 "	
17	"	5 "		17	"	27 "	
18	"	7 "		18	"	12 "	

von *Jensen* und *Ehrlich* ist man zur Kenntnis gelangt, daß es möglich ist, im Tiere durch Behandlung mit schwach virulentem und daher zur Erzeugung eines Gewächses unfähigem Krebsmaterial einen Immunitätszustand hervorzurufen, der es gegen eine Nachimpfung mit virulen-

tem Geschwulstmaterial schützt und daß betreffs der Spezifität eine Immunität gegen Neoplasien verschiedener Art (Carcinome, Sarkome, Chondrome) entstehen kann, weshalb *Ehrlich* von einer Panimmunität spricht.

Außerdem sollte aus einer großen Versuchsreihe hervorgehen, daß zur Erzeugung der Immunität kein Geschwulstmaterial notwendig ist, sondern auch normale und embryonale Gewebe genügen (*Bashford, Murray, Cramer, Haaland* u. a.).

Itami soll sogar eine Beziehung zwischen Immunisationskraft der Gewebe gegen das übertragbare Carcinom der Maus oder der Ratte und embryonale Herkunft dieser Gewebe gefunden haben. Dieser Verfasser hat eine Reihe embryonaler Gewebe studiert und soll beobachtet haben, daß es zur Bildung eines Immunitätszustandes aktivere Gewebe (wie die fötale und erwachsene Haut, die Brustdrüse, die Leber, die Lunge das Blut, das lymphatische Gewebe usw.) und weniger oder gar nicht aktive (wie das Gehirn, die Schilddrüse, der Knorpel, die quergestreiften Muskeln usw.) gibt.

Es kommt jedoch stets darauf an, möge es sich um Gewächs- oder normale Gewebe handeln, daß das Impfungsmaterial lebend ist. Alle Versuche, die mit in verschiedener Weise getöteten Geweben gemacht wurden, haben entweder negative Ergebnisse gezeitigt oder solche mit einem viel niedrigeren Erfolgsgrad als jene mit lebenden Geweben. *Caspari* und seine Mitarbeiter haben in den letzten Jahren eine Reihe von Versuchen über die Gewächsimmunität gemacht. Nach ihm würde die Gewächsimmunität auf Abbauerscheinungen der Zellen unter Befreiung besonderer Stoffe beruhen, die er Nekrohormone nennt. Die Bildung dieser Nekrohormone würde eintreten, sowohl wenn dem Organismus an Zellen reiches Material, das der Nekrose anheimfällt, zugeführt wird, als auch, wenn die Zellen des Organismus selbst zerstört werden.

Aus den zahlreichen von *Caspari* und seinen Mitarbeitern gemachten Versuchen ergab sich, daß die Eigenschaft einer negativen Impfung Immunität zu erzeugen um so ausgesprochener ist, je größer die Virulenz des eingimpften Gewächses ist. Jedoch diese Beziehung zwischen Virulenz der Geschwulst und der von ihr hervorgerufenen Immunität ist nicht unmittelbar, sondern mittelbar, insofern sie auf der mit dem Wachstum parallel einhergehenden Nekrose des eingimpften Gewächsgewebes beruht (*Caspari* und *Schwarz*). Die Abbauprodukte des Geschwulstgewebes — die Nekrohormone — sollen bei ihrem Eintritt in den Kreislauf diese immunisierende Wirkung hervorbringen. Diese immunisierenden Stoffe können nicht nur von den Proteinen, sondern, wie *Rondoni* gezeigt hat, auch von den Lipoiden des Gewächses abstammen.

Verschieden waren sowohl die physikalischen wie chemischen Mittel, die angewandt wurden, um den Gewächsbrei in ein möglichst stark

immunisierendes Material zu verwandeln. Ohne auf diese Frage, die nicht in den Bereich dieser Arbeit gehört, näher einzugehen, will ich nur einige Versuche von *Murphy* und *Caspari* erwähnen, die von einem gewissen Standpunkte aus meinen gegenwärtigen Versuchen gleichen. Versuche dieser Verfasser haben ergeben, daß es, wenn man die Tiere der Wirkung der Röntgenstrahlen aussetzt, Immunität zu erzeugen gelingen kann; damit jedoch ein solcher Widerstandszustand eintritt, ist ein langer Zeitraum notwendig. Auch um mit Teer einen Immunitätszustand zu erreichen, bedarf es ebenfalls ziemlich langer Zeit.

Wenn man nun die Ergebnisse meiner angeführten Versuche zu deuten trachtet und vor Augen hält, daß a) zur Erzeugung eines Immunitätszustandes gegen Gewächse notwendiger Weise vom Organismus Gewächsgewebe resorbiert werden muß und daß b) auch die unter der Wirkung des Teers gewucherten und im Anfangsstadium einer bösartigen Umwandlung stehenden Gewebe vom Organismus aufgesaugt werden können, kann man folgende Anschauungen äußern; der Teer als solcher, nur einige Male auf der Haut der Tiere angewendet, ist nicht fähig den Widerstand dieser gegen eine folgende Krebsimpfung zu erhöhen. Wenn aber unter der Wirkung des Teers sich die ersten Wucherungsvorgänge zu entwickeln und sich Zellen geringer Bösartigkeit zu bilden beginnen, so ist es möglich, daß aus diesen Gebilden sich Stoffe befreien können, die sich im Organismus verbreiten und eine gewisse Gewächsimmunität erzeugen. Mit hinreichend lang angewendetem Teer würde also im Organismus ein Gewebe schwacher Bösartigkeit oder ein entdifferenziertes und sich regenerierendes Gewebe entstehen, das infolge seiner Resorption eine Vaccinewirkung entfalten würde. Jedenfalls, um diese durch die Teerpinselung hervorgerufene Vaccinewirkung überraschen zu können, muß obgenannte Pinselung, sobald diese bereits Wucherungserscheinungen hervorgerufen hat, unterbrochen werden. Daß der Teer in dieser Weise und nicht durch eine allgemeine auf den Organismus ausgeübte Tätigkeit wirkt, kann man von der Tatsache ableiten, daß dieser in den ersten Tagen seiner Anwendung nicht die Widerstandsfähigkeit des Tieres gegen die darauf folgende Krebsimpfung zu erhöhen imstande ist.

Die negativen Ergebnisse jener Forscher, die ebenfalls lange Zeit hindurch die Teerpinselung fortgesetzt haben, kann man vielleicht dadurch erklären, indem man bedenkt, daß zwischen Beendigung der Teerpinselung und der darauffolgenden Geschwulsteinimpfung oder der neuen Teerbehandlung, ein allzu kurzer Zeitraum eingeschalten wurde, als daß die aus den im Organismus neugebildeten Zellen sich freimachenden Stoffe Zeit gehabt hätten, ihre Wirkung auf den Gesamtorganismus auszuüben.

Schlußfolgerung.

Die gemachten Versuche kann man folgender Weise zusammenfassen: Die auf kurze Zeit der Teerwirkung ausgesetzten Mäuse (16 Tage = 8 Pinselungen) sind für das Angehen des Adenocarcinoms ebenso empfänglich wie normale Mäuse. Die Latenzzeit zwischen der Einimpfung der Neubildung und dem Auftreten der Geschwulst ist in der Mehrzahl der Fälle in beiden Tierreihen gleich. Nur in einigen behandelten Tieren war diese Latenzzeit um einige Tage länger. Die Wachstumskraft der Geschwulst war für beide Mäusegruppen von gleicher Stärke. In den lange Zeit hindurch (3 Monate) der Wirkung des Teers, d. h. bis zum Auftreten von Wucherungsvorgängen, ausgesetzten Mäusen, die 15 Tage nach Beendigung der Teerbehandlung, mit dem Adenocarcinom beimpft wurden, war die Prozentzahl der positiven Ergebnisse 72%, im Vergleich zu 100% der Vergleichsmäuse. In der Mehrzahl der behandelten Mäuse, bei denen die Krebsimpfung positiv gewesen war, war die Latenzzeit bis zum Erscheinen des Gewächses ausgesprochen länger als jene der Vergleichstiere. Ebenso war bei diesen Tieren die Wucherungskraft der Geschwülste geringer als jene der den Vergleichsmäusen eingeimpften Gewächse.

Das kann uns auf den Gedanken bringen, daß der Teer, wenn er auch als solcher keinen Immunitätszustand gegen das Angehen einer Neubildung hervorzubringen vermag, nichtsdestoweniger, wenn es ihm Wucherungsvorgänge zu erzeugen gelingt, nicht unmittelbar, sondern mittelbar mittels der schutzwirkenden Stoffe, die sich unter seiner Wirkung von den neugebildeten Zellen freimachen, einen gewissen Immunitätszustand zur Entstehung bringen kann.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Bashford, R. F.*, Scientific report on the investigations of the Imperial of the Cancer Research Fund II (1905); III (1908). — ² *Caspari, W.*, Betrachtungen über das Krebsproblem besonders vom Standpunkte der Immunität. *Z. Krebsforsch* **19**, 74 (1923); siehe auch in *Z. Krebsforsch* die Arbeiten *Casparis* und Mitarbeiter. — ³ *Ehrlich, P.*, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. Leipzig 1909. — ⁴ *Fibiger, J.*, et *P. Moeller*, Recherches sur l'immunisation contre la formation des metastases du cancer experimental du goudron. *C. r. Soc. Biol.* **96**, 1463 (1927). — ⁵ *Glingani, A.*, Azioni oncogene ed oncotrofiche delle pennelazioni di catrame. *Rass. Clin.-Scien. dell-Ist. Biochim. ital.* **3**, Nr 1 (1925). — ⁶ *Itami, S.*, Further investigations on the immunising power of normal mouse Tissues against transplantable carcinoma. *J. Canc. Res.* **10**, 115 (1926). — ⁷ *Maisin, J.*, Action générale du goudron dans le cancer expérimental. Congrès international du cancer, Strasbourg 1923. — ⁸ *Maisin, J.*, und *van der Vyver*, Influence d'injections répétées d'extraits de tumeur du goudron sur l'évolution des tumeurs du goudron chez la souris blanche. *C. r. Soc. Biol.* **94**, 772 (1926). — ⁹ *Murray, J. A.*, Resistance primitive et secondaire à la production du cancer du goudron. Congrès international du cancer, Strasbourg 1923. — ¹⁰ *Parodi, U.*, Sulla produzione sperimentale del carcinoma da catrame. *Pathologica* (Genova)

1923, 569. — ¹¹ *Parodi, U.*, Sulla produzione sperimentale del carcinoma da catrame. Pathologica (Genova) **1923**, 604. — ¹² *Parodi, U.*, Sulla produzione sperimentale del carcinoma da catrame. Pathologica (Genova) **1924**, 175. — ¹³ *Parodi, U.*, Sulle modalità di reazione allo stimolo oncogeno del catrame di due zone di tegumento successivamente trattate. Boll. Soc. Biol. sper. **1** (1926). — ¹⁴ *Polettini, B.*, Sul cancro sperimentale da catrame nel topo bianco. IV. Pathologica (Genova) **1925**, 15. — ¹⁵ *Polettini, B.*, Sul cancro sperimentale da catrame nel topo bianco. IV. Pathologica (Genova) **1925**, 289. — ¹⁶ *Rondoni, Z.* Krebsforsch **25** (1927). — ¹⁷ *Sachs, H.*, und *N. Takenomata*, Über die Reaktionsfähigkeit des Organismus bei der experimentellen Geschwulsterzeugung durch Teer. Dtsch. med. Wschr. **49**, 1224 (1923). — ¹⁸ *Sachs, H.*, Immunità neoplastica e tentativi di sierodiagnosi. S. 243 in Neoplasmi. Ist. Sieroterap. Milanese 1926. — ¹⁹ *Truffi, M.*, Produzioni di tumori da catrame sul topo in zone successivamente trattate. Riforma med. **40**, 985 (1924). — ²⁰ *Truffi, M.*, Tumori umani e sperimentali da agenti chimici. S. 47 in Neoplasmi Ist. Sieroterap. Milanese 1926.
