

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität in Oslo.  
Vorstand: Prof. Dr. med. *K. E. Schreiner*.)

## Über präcanceröse Gefäßveränderungen.

Von

**Leiv Kreyberg,**

Prosektor am Institut.

Mit 23 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. März 1929.)

### Inhaltsverzeichnis.

- A. Übersicht und Problemstellung (S. 368).
- B. Experimenteller Teil (S. 388).
  - Einleitung (S. 388).
    - Frühere Beobachtungen (S. 388).
    - Methodik (S. 390).
    - Die normale Gefäßversorgung der Mäusehaut (S. 391).
  - Hauptversuche (S. 394).
    - Das Verhalten der Gefäße im 1. Einpinselungsmonat (S. 395).
      - Der Nachweis der Teerhyperämie (S. 395).
        - Carminversuche (S. 395).
        - Versuche mit Tuscheeinspritzung (S. 397).
      - Das Auftreten der Teerhyperämie und ihre Dauer (S. 400).
      - Die Art und Beschaffenheit der Teerhyperämie (S. 403).
    - Das Verhalten der Gefäße unmittelbar vor und während der Tumorbildung (S. 408).
      - Übersicht (S. 408).
      - Über den Zeitpunkt des Auftretens der Ektasien, ihre Art und Beschaffenheit und ihre Beziehung zu den Geschwülsten (S. 409).
      - Über das Auftreten der Thromben (S. 414).
      - Anhang: Über die lokale celluläre Reaktion von seiten des Blutes und Bindegewebes im vorliegenden Material (S. 416).
  - Über Versuche mit anderen Hyperämie verursachenden Einwirkungen (S. 418).
    - Versuche mit Spiritus sinapis (S. 418).
      - Kurzdauernde Versuche mit 20proz. Spiritus sinapis (S. 419).
      - Langdauernde Versuche mit 20proz. Spiritus sinapis (S. 420).
      - Langdauernde Versuche mit 5proz. Spiritus sinapis (S. 422).
    - Versuche über die Einwirkungen durch Applikation mit warmem Wasser (S. 424).
      - Versuche mit Wasser 55—60° (S. 424).
      - Versuche mit Wasser 60—65° (S. 425).
  - Zusammenfassung der Ergebnisse des experimentellen Teiles (S. 426).
- C. Allgemeine Erörterungen (S. 427).
  - Schriftennachweis (S. 439).

## A. Übersicht und Problemstellung.

### I.

Es ist in den letzten Jahren gelungen, durch verschiedene Mittel künstlich krebsartige Gewebsbildungen zu erzeugen, so durch gewisse Parasiten (*Fibiger* 1913), Teer und einen Teil von Teerderivaten (*Yamagiwa*, *Ichikawa* 1915, 1916, *Tsutsui* 1918 u. a.), Röntgenstrahlen (*Bloch* 1923, *Jonkhoff* 1927), Radium (*Daels*, *Baeten* 1926), ultraviolettes Licht (*Findlay* 1928), Arsenik (*Leitch*, *Kennaway* 1922, *Raposo* 1928), Kalilauge und Salzsäure (*Narat* 1925) und schließlich durch die Anwendung des Thermokauters (*Bang* 1925).

Ein und dasselbe Mittel kann gegenüber einer Tierart wirksam sein, gegenüber einer anderen aber vollständig unwirksam. Die Geschwulst aber wird, wenn sie überhaupt zur Entwicklung kommt, immer die gleiche. Sie scheint aber doch von der Art des Tieres und der Lage des Prozesses abhängig zu sein. Ob man nun das eine oder andere Mittel in Anwendung bringt, die Geschwulst, die man bei Mäusen in der Haut durch Bestreichen mit Teer hervorbringt, kann in keiner Weise weder durch ihr Aussehen noch durch ihren Charakter von denen unterschieden werden, deren Entstehen durch Thermokauter, Licht-, Radium- oder Röntgenstrahlen bewirkt wird, oder von denen, die „spontan“ zur Entwicklung gelangen.

Die Krebsforschung hat in den letzten Jahren, wie man sehen wird, bei der Erklärung der Genese der Geschwülste immer mehr und mehr eine „Reiztheorie“ in den Vordergrund gerückt.

*Durch die verschiedensten äußeren Einwirkungen auf das Gewebe wird schließlich die gleiche Reaktion veranlaßt — aus der normalen Zelle wird eine Krebszelle erzeugt. Aber worin besteht nun die Reizeinwirkung, das will sagen, wo greift die auslösende Ursache an? Trifft die Einwirkung die Epithelzelle direkt, so daß plötzlich eine neue Zellart gebildet wird, oder wenn man will: eine Mutation entsteht? Oder entstehen durch Veränderungen im umgebenden Milieu Bedingungen, welche die Epithelzelle zwingen, allmählich und unwiederruflich ihren Stoffwechsel umzustimmen? Oder wirkt ein Komplex von verschiedenen Faktoren zusammen, aber mit verschiedenem Angriffspunkt?*

Mit der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zur Lösung dieser grundlegenden Fragen gegeben werden. Bevor ich aber dazu übergehe, meinen Gedankengang und den Plan für meine eigenen Versuche darzulegen, will ich zunächst in einer kurzen Übersicht die Tatsachen anführen, die für mich von Interesse gewesen sind. Eine vollständige Wiedergabe des Krebsproblems von heutzutage liegt außerhalb des Rahmens dieser Arbeit. Ich will nur auf einige Tatsachen eingehen, die die Probleme direkt betreffen, mit denen ich mich beschäftigt habe.

## II.

Keines der oben angeführten Mittel zur Erzeugung von experimentellem Tierkrebs kann sich bezüglich der praktischen Bedeutung mit dem Teer messen. Seine Anwendbarkeit wurde zum ersten Male von *Yamagiwa* und *Ichikawa* dargetan, die im Jahre 1914 die Mitteilung machten, daß es ihnen geglückt sei, durch wiederholte örtliche Teerpinselungen an den Ohren von Kaninchen Papillome zu erzeugen. Und 1 Jahr nachher berichteten sie über die ersten 3 „Cancroide“, die bei den so behandelten Tieren zur Entstehung gelangt waren. Der Weltkrieg drängte in der ersten Zeit diese so bedeutungsvollen Befunde in den Hintergrund. Aber im Laufe der letzten 8 Jahre war der Teerkrebs Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, und heute liegt über dieses Thema bereits eine imponierende Literatur vor.

In geschichtlicher Beziehung ist die Frage ausführlich von *Fibiger* und *Bang* (1921) und *Bang* (1924) behandelt. Weiterhin gab *W.H. Woglom* im Jahre 1926 eine wertvolle Übersicht über das zu dieser Zeit vorliegende Schrifttum. Man hat im Teer ein krebserzeugendes Mittel, das bei Anwendung bei Mäusen und Kaninchen mit großer Sicherheit wirkt und ein außerordentlich zweckmäßiges und, man möchte sagen, unbegrenztes Material zu unserer Verfügung stellt. Die Geschwülste entstehen auf der Haut, wobei die einzelnen Stadien der Entwicklung beobachtet werden können, und zwar Schritt für Schritt, und wo auch die Möglichkeit besteht, Eingriffe in den meist zweckmäßigen Zeitpunkten vorzunehmen. In dieser Verbindung möge auch eine Eigenart der Teergeschwülste hervorgehoben werden, welche diese im besonderen Grade zu einem geeigneten Untersuchungsmaterial gemacht hat, nämlich die, daß die meisten, möglicherweise alle, vom Epithel ausgehen (*Roussy, Leroux, Peyre* 1922, *Kreyberg* 1925). Der Begriff Krebs umfaßt im weitesten Umfang, wie bekannt, eine Reihe Bildungen, die möglicherweise nur gewisse gemeinsame Berührungspunkte haben. Im Carcinom — dem Epithelkrebs — tritt inzwischen das Problem in seiner reinsten und klarsten Form hervor. Schließlich, und das ist nicht am wenigsten wichtig, zeigt der Teerkrebs bei den Tieren ätiologisch, klinisch und anatomisch ein Bild, das ein genaues Abbild einer wohlbekannten Krebsart beim Menschen ist.

Bei einer Reihe von Krebsarten, möglicherweise bei allen, findet man in der Periode, bevor sich die eigentliche bösartige Geschwulst zeigt, lokale Gewebsveränderungen, die allerdings nicht spezifisch, doch aber erkennbar sind. Diese Veränderungen, die man als präcancerös bezeichnet, sind in erster Linie durch Abänderungen der Wachstumsbedingungen der Zellen charakterisiert, was in regressiven und insbesondere progressiven Prozessen zum Ausdruck kommt. Es ist vorläufig nicht mit Bestimmtheit zu sagen, welche Rolle man den prä-



selung, und *Lipschütz* (1923) verlegt das Auftreten der Papillome in den Zeitraum vom 85.—125. Tage. Wenn man auf die wechselnde Einpinselungstechnik der verschiedenen Untersucher Rücksicht nimmt, weiterhin auf die Verschiedenheit in der Zusammensetzung des Teers, auf die individuellen Verhältnisse bei den Versuchstieren und endlich auf die nicht einheitliche Beurteilung des Zeitpunktes bezüglich des ersten Anzeichens der Entwicklung der Papillome, zeigen die gefundenen Zahlen eine überraschende Gleichmäßigkeit. *Bei der Anwendung einer zweckmäßigen Technik kann man damit rechnen, daß die ersten Anzeichen von Warzen und Papillomen bei mit Teer gepinselten Mäusen am Schlusse des 2. Monats zu finden sind, eine Massenentwicklung derselben aber erst im 3. und 4. Monat.*

Untersucht man in entsprechender Weise den Zeitpunkt für das Auftreten des Carcinoms, wird die Verschiedenheit in den Zahlen der verschiedenen Untersucher etwas größer unter anderem deshalb, weil die Forderungen für die Begründung der Diagnose „Carcinom“ etwas verschieden gestellt werden. Wenn man Infiltration von Muskulatur und Nervenscheiden, evtl. Metastasen, zur Begründung der Diagnose einer bösartigen Geschwulst für nötig hält, so ist es klar, daß die Geschwulst dann erst später diagnostiziert werden kann. Im großen und ganzen kann man sagen, *daß die ersten Carcinome im 4. Monat nach Beginn der Einpinselung erwartet werden können, und daß die Hauptmasse von ihnen zwischen dem 6. und 8. Monat auftritt.* Man muß hervorheben, daß in dem gepinselten Hautgebiet neben progressiven Prozessen regelmäßig auch regressive beobachtet werden können, welche sogar zur Zerstörung der Epidermis mit Geschwürsbildung führen können.

Wie erwähnt, sind nicht mehr als 2—3 Einpinselungen nötig, um eine nachweisbare Verdickung der Epidermis zu erzeugen. Wird die Behandlung an diesem Zeitpunkt unterbrochen, so bildet sich die Epithelentwicklung allmählich zurück, ohne irgendwelche Folgen für die Nachzeit zu hinterlassen. Pinselt man aber ungefähr einen Monat hindurch, wird die Epithelwucherung ganz bedeutend sein. Aber in der Regel wird auch eine derartig lange Behandlung keine weiteren Folgen haben. Um Geschwülste zu erzeugen, muß die Teerbehandlung eine gewisse *Mindestzeit* gedauert haben. *Bang* (1922) führt folgende Tabelle vor, die trotz der kleinen Zahlen doch allem Anschein nach ein ziemlich richtiges Bild von diesen Verhältnissen gibt.

|  |                     |
|--|---------------------|
| Einpinselung während 1 Monat bei 14 Mäusen | 0 Carcinombildungen |
| „ „ 2 „ „ 16 „                             | 3 „                 |
| „ „ 3 „ „ 13 „                             | 9 „                 |
| „ „ 4 „ „ 12 „                             | 12 „                |

Diese Mindestzeit bezeichnet *Bang* (1924) als „Einwirkungszeit“.

Bei Untersuchung von Versuchsreihen mit wechselnder Einpinselungszeit treten auch einzelne andere eigentümlichen Verhältnisse hervor.

Setzt man die Einpinselung einen Zeitraum hindurch fort, der gerade die Mindestzeit überschreitet, so kann es geschehen, daß ein Tier nach Abschluß der Pinselung eine raue und verdickte Haut zeigt, aber doch eine Haut ohne Gewächsentwicklung. Im Laufe von einem oder mehreren Monaten können sich aber innerhalb des gepinselten Gebietes Warzen Papillome, ja sogar Carcinome entwickeln, ohne daß das Tier neuen äußeren Einwirkungen ausgesetzt war. Diese Erscheinung, daß sich ein Gewächs längere Zeit nach Abschluß der Einpinselung, also nach einer gewissen Latenzperiode, entwickelt, ist bezüglich der Teergeschwülste in besonderem Maße von *Bang* (1922) und *Leitch* (1922) behandelt. Der Ausdruck Latenzzeit wird auch in dieser Arbeit gebraucht werden, aber in einer etwas anderen Bedeutung, wie es *Bang* tut. Ich will in Übereinstimmung mit *Wolbach* (1909) unter Latenzzeit *die Zeit verstehen, die von dem Augenblicke an verstreicht, wo die direkte Applikation von der carcinomerzeugenden Einwirkung auf das Gewebe aufhört, bis zum Zeitpunkte, in dem die bösartige Geschwulst beobachtet werden kann.* Es ist nämlich wohl möglich, daß die Zellen zu diesem Zeitpunkt, wo die direkte Einwirkung aufhört, noch nicht „maligne“ sind, Verhältnisse, worauf ich später noch zurückkommen werde. *Bang* macht weiterhin darauf aufmerksam, daß man die Latenzperiode durch fortgesetzte Pinselung verkürzen kann (1924).

Diese Verhältnisse sind nicht nur bemerkenswerte Tatsachen, die sich am experimentell erzeugten Teerkrebs bei Tieren beobachten lassen, sondern sie finden sich auch als auffallende Erscheinungen in der Klinik gewisser menschlicher Krebsformen und zwar gerade bei diesen Krebsformen, deren auslösende Ursachen man kennt, wie beim Röntgen-, Ruß-, Briketten-, Paraffin- und Anilin- sowie auch Narbenkrebs. Sowohl theoretisch als auch praktisch ist es von größter Bedeutung, auf die außerordentlich lange Latenzzeit aufmerksam zu sein, die man gelegentlich beobachten kann. Einzelne Betrachtungen von *Curling* (1866) vor mehr als 60 Jahren sind für diese Frage von so großer Bedeutung, daß sie es verdienen, hier wiedergegeben zu werden:

„It appears that the seeds of this malady (Schornsteinfegerkrebs) are sown in early life, but in general do not germinate until they have remained for some time dormant in the system. What is the permanent effect on the scrotum produced by soot, which thus renders it in certain individuals so peculiarly susceptible of a cancerous action at some distant point, we cannot explain; but that soot, though the exciting cause of the disease, may in some instances be a remote one, is known by several striking facts.“ (S. 597.)

Was nun die Cytologie der Krebszelle betrifft, so kann man mit einmal darauf hinweisen, daß ihr keine irgendwelchen besonderen Kennzeichen zukommen, die es möglich machen, diese Zelle als solche mikroskopisch mit Hilfe unserer jetzigen Technik zu erkennen. Die krebsige Natur kann man am infiltrativen Wachstum erkennen, die ihre Zellen auf-

zeigen, ohne aber morphologisch im besonderen charakterisiert zu sein. Selbst Geschwülste, die von einem und demselben Gewebe (Epithel) ausgehen und unter ein und derselben Einwirkung (Teer) und unter möglichst einheitlichen äußeren Umständen erzeugt worden sind, zeigen sehr große Verschiedenheiten sowohl was die biologischen als auch die morphologischen Eigenschaften betrifft. (*Kreyberg* 1925).

Wenn Krebs bei lebenden Tieren durch eine unserer bekannten Methoden erzeugt wird, werden sowohl die Epithelzellen als auch ihre Umgebungen mehr oder minder den Einwirkungen der schädlichen Einflüsse ausgesetzt. Wir wissen z. B., daß sowohl Licht als Radium und Röntgenstrahlen eine starke direkte Einwirkung auf die Zellen ausüben, ob sich diese nun als differenzierte Gewebszellen in der Gewebskultur, als einzellige Organismen oder als Teile mehrzelliger Tiere entwickeln. Andererseits aber wissen wir auch, daß ebendieselben Strahlenarten bedeutende Reaktionen in der Umgebung der Zellen hervorrufen, d. h. im lebenden, mehrzelligen Organismus. Bezüglich der anderen krebserzeugenden Einflüsse liegen einzelne ähnliche Beobachtungen vor. Nach all dem könnte es als rationell erscheinen, den Versuch zu machen, die verschiedenen Gewebsbestandteile zu sondern und sie für sich allein den genannten Einwirkungen auszusetzen. Große Hoffnungen haben daher die Geschwulstforscher auf die Technik der Gewebskultur gesetzt, die von *Harrison* angegeben und von *Burrows*, *Carrel*, *Ebeling* und *Fischer* weiter ausgebildet worden ist. Bis jetzt ist diese Technik hauptsächlich bei Erforschung der Sarkome, insbesondere der filtrierbaren Hühnersarkome in Anwendung gebracht worden. Erst im Jahre 1927 gelang es *Fischer*, die Technik auch für die Carcinomkultur auszuarbeiten. Man hat den Gewebskulturen Teer, Arsenik und Indol beigesetzt, und zwar nicht so sehr, um den speziellen Einfluß dieser Stoffe auf die Zellen untersuchen zu können, als um zu versuchen, Krebs *in vitro* zu erzeugen. Es scheint auch mit Hilfe einiger dieser Präparate gelungen zu sein, Makrophagen und Milzzellen von Hühnerembryo derartig zu beeinflussen, daß die Kulturen nach Einimpfung auf Tiere Geschwülste erzeugt haben, die eine Übereinstimmung mit dem filtrierbaren Hühnersarkom von *Rous* gezeigt haben. (*Fischer* 1926 Arsentumor, *Laser* 1927 Teertumor.) So lehrreich diese Beobachtungen auch wären, so bleibt das Problem — Carcinombildung *in vitro* — doch noch ungelöst. Und wenn auch diese Versuche eines Tages gelingen sollten, so muß man bedenken, daß man die Epithelzelle einer starken Umweltveränderung außer der gleichzeitigen Einwirkung des spezifischen Agens ausgesetzt hat. Die Bedingungen für die Epithelzelle im Glase ohne Einfluß von Seite der Gefäße, Nerven und anderer, die Gewebsteile beeinflussender Kräfte und ohne Durchströmung mit Gewebsflüssigkeit, die ständig erneuert wird, sind in Wirklichkeit

kaum einfacher als im Organismus. Es wird doch die Frage aufzuwerfen sein, ob man doch nicht trotz alledem dem Wesen der *Krebsbildung* bei einem Studium der Gewebe in deren physiologischem Zusammenhang im Organismus ebenso nahe kommen kann wie „im Glas“.

Was inzwischen die Technik der Gewebeskulturen wahrscheinlich zur Geschwulstforschung beitragen können wird, sind insbesondere Aufklärungen bezüglich der Biologie der manifesten, bösartigen Zellen. Doch ist die Forschung hier noch im Anfangsstadium und die Beobachtungen wenig nachuntersucht und zum Teil auch einander widersprechend. Einzelne Beobachtungen von dem größten Interesse sind doch als gesichert anzusehen. Es hat den Anschein, daß, während normale Fibroblasten und Epithelzellen nicht einmal in einem homologen Plasma allein unbegrenzte Zeit lebend erhalten werden können, die Carcinomzellen die Eigenschaft besitzen, sogar in einer heterologen Plasma alle die zum weiteren Wachstum nötigen Stoffe erzeugen zu können (*Fischer 1928<sup>1</sup>*).

*Warburg* (1926, 1928) und seine Mitarbeiter haben in einer Reihe von Jahren den Zuckerstoffwechsel der bösartigen Zellen untersucht. Diese Forscher haben nachgewiesen, daß sich die Krebszellen die Glykose außer durch Atmung durch Milchsäuregärung zunutze machen und das selbst bei reichlicher Zufuhr an Sauerstoff. Normale Zellen zeigen diesen Stoffwechsel nur unter Erstickungseinwirkungen, bei Sauerstoffmangel. Unter Rücksichtnahme darauf hat *Warburg* die Vermutung ausgesprochen, daß Krebs in einem Gewebe entsteht, wo die Sauerstoffzufuhr gestört ist, oder wie er sich selbst ausdrückt: „Diese Auffassung setzt an Stelle des unbestimmten Begriffs „Reiz“ den bestimmten Begriff „Sauerstoffmangel“ (*Warburg, Posener, Negelein, 1924, S. 329*). Auf Grund der Untersuchungen *Bakkers* (1927) haben doch auch Exsudatleukocyten einen Stoffwechsel, der große Ähnlichkeiten mit dem der Krebszellen aufweist. Diese Fragen brauchen zu ihrer Lösung doch noch eine bedeutende Forschungsarbeit.

Versucht man einen Teil der wichtigsten und wesentlichen Eigenschaften der Krebszelle zusammenzufassen, so ist folgendes zu bemerken:

Die Krebszelle stammt von einer normalen Zelle, hat aber einen von dieser unwiderruflich abgeänderten Stoffwechsel. Die Krebszelle hat die Eigenschaft, infiltrierend zu wachsen und auch nach autoplastischer Überpflanzung weiter zu leben und sich zu vermehren. Sie kann in vitro eine unbegrenzte Zeit in Plasma allein gezüchtet werden und hat weiterhin die Eigenschaft, auch aus heterologem Plasma alle zum weiteren Wachstum und Vermehrung nötigen Stoffe hervorzubringen. Ihr abgeänderter Stoffwechsel wird an die Tochterzellen wie eine erbliche Eigenschaft übertragen. Die Krebszelle hat keine irgendwelche cytologischen Charakterzüge, die befähigt wären,



sie mit unserem jetzigen Hilfsmittel, also mit Hilfe des Mikroskops, als solche zu erkennen. Sie entsteht im Leben als Folge einer Reihe der verschiedenartigsten äußeren Einflüsse. Häufigst, wahrscheinlich immer, kommt sie in einem Gewebe zur Entwicklung, das in kürzerer oder längerer Zeit der Sitz für lokale Abänderungen der Lebensbedingungen der Zelle war. Oft wird die Krebszelle sich als solche erst nach langer Zeit zeigen, beim Menschen erst nach Jahrzehnten, nachdem die krebs-erzeugende Einwirkung direkt auf das Gewebe zu wirken aufgehört hat.

Diese Tatsachen muß man sich ständig vor Augen halten, wenn man sich eine Meinung über die Art und Beschaffenheit der Vorgänge machen will, die schließlich zur Bildung der Krebszelle führen.

### III.

Hält man sich die hauptsächlichsten Züge der Hautveränderungen vor Augen, die im Anschluß an eine Teerpinselung der Haut bei Mäusen und Kaninchen entstehen, so wird man merken, daß hauptsächlich zwei Veränderungen sehr eigentümlich und auffallend sind, nämlich *die Epithelwucherungen* und *die Krebsbildung* selbst. Da es bis jetzt nicht klar ist, in welcher Ausdehnung diese in einem Abhängigkeitsverhältnis zu einander stehen, so will ich in der nun folgenden Erörterung, soweit unser mangelhaftes Wissen es erlaubt, diese Punkte soweit als möglich getrennt zu behandeln versuchen. Bei der Erörterung einiger der vielen, zur Erklärung der Krebszellenentstehung aufgestellten Hypothesen ist diese Absicht doch nur in geringem Maße durchführbar. Einige Forscher suchen nämlich direkt zu einem Verständnis der cellulären Probleme zu gelangen, andere begnügen sich damit, klarzulegen, welch äußere Umstände vorhanden sein müssen, so daß die einen oder die anderen unbekannten Abänderungen in der Zelle auftreten, was das eigentliche Krebsproblem ausmacht. Einige sehen in der Entstehung der Krebszelle die Folge einer primären Zellenveränderung. Andere wiederum suchen die Erklärung in einer abnormalen Entwicklung der Vorgänge, die sonst, unter normalen Verhältnissen, das Wachstum und die Vermehrung der Zellen regeln, mit einer allmählich vor sich gehenden Anpassung der Zellen an die neuen Lebensbedingungen zur Folge. Und wieder andere meinen, daß die Krebszelle eine normale Zelle ist, die nur auf Grund gewisser neuer Lebensbedingungen reversibel ihren Stoffwechsel ändert.

Man könnte sich also denken, daß die auslösende und treibende Ursache ihren Angriffspunkt in der Epithelzelle selbst hat oder in den sie umgebenden Flüssigkeiten, Geweben oder Zellen, oder evtl. in den sie versorgenden Nerven oder Gefäßen.

Arnold (1879), Cornil (1886) und insbesondere Hansemann (1890) hefteten sich an die Befunde von unregelmäßigen Mitosen in den Geschwülsten und haben die

Aufmerksamkeit auf den chromosomalen Apparat hingelenkt. Später machten *Aichel* (1911) und insbesondere *Boveri* (1914) auf diese Tatsachen aufmerksam. *Boveri* legte weniger Gewicht auf die Mitosen als auf den abnormalen Chromosomengehalt. Diese Anschauungen waren aber doch mehr das Ergebnis theoretischer Überlegungen als das von Beobachtungen und Versuchen. *Farmer*, *Moore* und *Walker* (1904) erweckten durch ihren Bericht über Funde von Reduktionsteilungen in Geschwulstmaterial Aufsehen; doch ihre Beobachtungen wurden nicht bekräftigt und konnten der Kritik (*Winiwarter* 1907) nicht standhalten. Ein ähnliches Geschick erlitt die von *Klebs* (1889) und *Bashford* und *Murray* (1904) vermutete Konjugation zwischen Leukocyten und Epithelzellen, evtl. zwischen Epithelzellen untereinander.

Im großen und ganzen kann man wohl sagen, daß bis jetzt das Studium der Teilungsvorgänge in den Geschwulstzellen und ihrer Chromosomenverhältnisse kein besonders wertvolles Material zum Verständnis des Wesens der Krebsbildung gebracht hat. Das gleiche betrifft auch die anderen Strukturen der Zellen und ihre Differenzierungsprodukte. Man hat ihren Bestand an Mitochondrien und ihren Golgi-Apparat untersucht, sowie ihr Verhalten gegenüber Vitalfärbungen und ihre Inhaltsstoffe, wie Fett und Glykogen. Aber, wie erwähnt, konnte man bis jetzt keine typischen Abweichungen oder Eigentümlichkeiten von der normalen Zelle nachweisen.

*Menetrier* (1899, 1926) hebt hervor, daß langdauernde Reizvorgänge eine Veränderung des Epithels verursachen, welche besteht aus einer „réduction du type cellulaire et la perte des apparences de différenciation fonctionnelle; en même temps, et tandis qu'un grand nombre des éléments paraissent avoir succombé, ceux qui subsistent semblent en revanche surtout pourvus de propriétés végétatives énergiques“ (1926, S. 419).

Nach *Champy* und *Vasiliu* (1923) entsteht ein Carcinom dort, wo eine ständige Zerstörung von Zellen einen ausgesprochen regenerativen Vorgang hervorruft. Das Zeitmaß der Regeneration nimmt immer zu, bis es eine Geschwindigkeit erlangt, die sie über die Kontrolle der normalen regelnden Kräfte hinausführt. Diese Verfasser versuchen aber doch nicht zu erklären, worin die normalen regelnden Kräfte bestehen.

Auf Grund der Untersuchungen *Loebs* über künstliche Parthenogenese wurde die Aufmerksamkeit auf Zellipode hingelenkt. *Loeb* meinte, daß die mitotischen Teilungen der Eizelle unter der künstlichen Parthenogenese durch eine Zustandsänderung der Lipode verursacht werden. *Roussy* (1922) deutete, ohne eigentlich eine neue Krebstheorie aufstellen zu wollen, unter Bezugnahme auf diese Verhältnisse an, daß in „pathologie tumorale, le stimulant formatif, cherché en vain par les morphologistes dans un agent figuré, est peut-être de nature physico-chimique“. Unsere Kenntnisse betreffs der Lipode der Zellen und betreffs ihrer anderen organischen und anorganischen Bestandteile sind doch vorläufig sehr begrenzt. Die Ursache liegt in erster Linie in einer mangelhaften Untersuchungstechnik. Man hat z. B. bis jetzt nicht die Chemie und Physiologie der Krebszellen, sondern nur die des Krebs-

gewebes untersucht. Die Geschwulststücke, die einer Analyse unterzogen worden sind, haben neben den Krebszellen auch Gerüst mit größerer oder geringerer Einlagerung fixer Gewebszellen oder Wanderzellen enthalten, die entweder vom Gewebe selbst stammen oder durch die Blutgefäße hingeführt worden sind. Erst bei Untersuchungen von den in vitro reingezüchteten verschiedenartigen Zelltypen bekommt man ein zuverlässiges Arbeitsfeld. Ein anderes Moment ist auch von wesentlicher Bedeutung, nämlich, daß die meisten Untersuchungen an voll entwickelten bösartigen Geschwülsten vorgenommen worden sind. Man kann daher auch nicht wissen, welche Veränderungen eine Folge des abgeänderten Stoffwechsels der Krebszelle sind, und welche Veränderungen denselben herbeigeführt haben. Einen Einblick in den ursächlichen Zusammenhang der verschiedenen Vorgänge kann man erst dann bekommen, wenn man sie in einer ungestörten Reihe von Entwicklungsstufen beobachten kann. Und eine der bedeutungsvollsten Eigenarten der Entdeckung des experimentellen Teerkrebses ist gerade die, daß er uns ein reiches Material dieser Art gibt. Aber ob man sich nun an die Lipide, Oberflächenkräfte, elektrischen Vorgänge, oder allgemein ausgedrückt, an die physikalisch-chemischen Faktoren heftet, so hat man doch nichts anderes als Annahmen, deren Wert nur darin liegt, daß sie ein Arbeitsfeld für nähere Untersuchungen innerhalb eines großen und gerade unbekannten Gebietes abgeben können. In welcher Weise diese Untersuchungen zur Ergründung des Krebsproblems beitragen, wird die Zukunft zeigen.

Nachdem sich die Auffassung *Cohnheims*, daß die Krebskrankheit eine spätere Manifestation angeborener zelliger Anlagen sei, infolge der wachsenden Kenntnis bezüglich des krebserzeugenden Einflusses äußerer örtlicher Einflüsse als unhaltbar erwies, kam *Ribbert* (1904, 1914) mit seiner Theorie, die die Rolle des Bindegewebes betraf. Sie war ein weiterer Ausbau der grundlegenden Gedanken *Thierschs*, (1865) über das gestörte Gleichgewicht zwischen Bindegewebe und Epithel. Nach *Ribbert* sind die Bedingungen für die Krebsbildung darin gelegen, daß das Bindegewebe unter chronischen Entzündungen bei gegebener Gelegenheit Epithelzellen ausschaltet, die von ihrer natürlichen Umgebung losgemacht, die Anlage zur Teilung und Entwicklung entfalten können, welche ja zu ihren ursprünglichen Eigenschaften gehört. Die Veränderungen im Bindegewebe, die *Ribbert* anführt, erklären aber nicht, daß die Epithelzelle infiltrierend wächst, sondern nur, daß das infiltrative Wachstum der Krebszelle erleichtert wird.

Wie oben angedeutet, haben einzelne Forscher den Prozeß, der die Cancerzelle schafft, in eine gewisse Verbindung mit Leukocyten gebracht. In Form der alten Kopulationsideen ist dieser Gedanke wahrscheinlich von allen verlassen. Doch haben die Untersuchungen der

letzten Zeit wiederum die Aufmerksamkeit auf die Blutzellen in Verbindung mit dem Krebsproblem in gesteigertem Maße wachgerufen.

*Carrel* (1925) hat nämlich nachgewiesen, daß beim Hühnersarkom *Rous'* gerade die Makrophagen die Träger der treibenden Kräfte sind. Normale „Monocyten“ können damit infiziert werden und sie weiterführen, während die Fibroblasten keine Bedeutung für die Überführung haben. Nach *Maximow* (1928) soll man in dieser Verbindung von Makrophagen sprechen und nicht von Monocyten, da die Lymphocyten des Blutes neben den eigentlichen Monocyten möglicherweise auch eine Rolle spielen. Diese Tatsachen haben ihren Einfluß auf die Stellungnahme einiger Forscher zum Krebsproblem ausgeübt (*Erdmann* 1927, *Hagen* 1927, *Sokoloff* 1927). Man muß an dieser Stelle hervorheben, daß man hier im wesentlichen an filtrierbaren Hühnersarkomen die Untersuchung vorgenommen hat, und man muß vorläufig, trotz alledem, eine gewisse Vorsicht üben, wenn man aus diesem speziellen Material Schlüsse allgemeiner Natur ziehen will. Es zeigt sich übrigens auch, daß die Verhältnisse beim Rattensarkom ganz andere sind. *Carrel* (1927<sup>1, 2, 3</sup>) untersuchte so das Sarkom der Crocker Foundation Nr. 10 und fand, daß die tragenden Kräfte hier in den Fibroblasten lagen. Vorläufig wissen wir also, daß die Makrophagen bei den filtrierbaren Hühnersarkomen eine wesentliche Rolle spielen. Aber die Rolle der Blutzellen bei der Entstehung und weiteren Entwicklung der Säugetiergeschwülste, insbesondere der der Carcinome, ist im Augenblick unbekannt.

Im Jahre 1925 kam *Burrows* mit seiner phantasievollen „cellcrowding“ Theorie (*Burrows, Johnston* 1925), nach welcher der Krebs eine Folge einer Zellenanhäufung in einem Gebiete ist, wo die Blutzufuhr verzögert ist. Gleichzeitig wird die Bedeutung der Vitamine für das Wachstum und Teilung der Zellen hervorgehoben.

Ohne sich in allen Einzelheiten der Lehre *Burrows* anzuschließen, hat doch eine Reihe von Forschern wie *Erdmann* (l. c.), *Hagen* (l. c.) und *Jorstad* (1926) von ihrer Hervorhebung der Bedeutung der Vitamine und evtl. der wachstumerzeugenden Stoffe Notiz genommen.

Auffassungen, die ähnlich den *Burrows'* sind, wurden von *Caspari* (1927) ausgesprochen. Auch er rechnet mit Stoffen, die in Gewebsextrakten zur Entstehung kommen, oder bei Auflösung von totem Zellenmaterial, wie Nekrohormonen, welche in gewissen Konzentrationen schädlich auf lebende Zellen wirken, und in anderen die Faktoren begünstigen, welche den Zellenteilungsmechanismus auslösen. Das Vorhandensein der Nekrohormone erklärt das beschleunigte Teilungstempo, ist aber doch nicht genügend, um Krebs hervorzurufen. Dazu sind auch Kreislaufstörungen mit Sauerstoffmangel nötig und darin schließt sich *Caspari* im großen und ganzen der Theorie *Warburgs* an.

Wachstumerzeugende, formativ wirkende Stoffe spielen im großen und ganzen eine bedeutende Rolle in der Erörterung des Krebsproblems von heutzutage. Es kann daher zweckmäßig sein, gleich hier darauf näher einzugehen. Wenn man z. B. einem Küchlein täglich Nahrung gibt, und das Tier frißt und wächst, so regt man nicht das Wachstum an, sondern man macht dasselbe möglich. Gibt man dem Küchlein eine bestimmte, unzureichende Nahrung, kann es vielleicht eine längere Zeit hindurch leben, aber das Wachstum hört im großen und ganzen auf. Bringt man so aufs neue den einen oder anderen fehlenden Stoff in die Nahrung und das Tier beginnt wieder zu wachsen, so hat man auch nicht hier das Wachstum anregen können, sondern es nur

ermöglicht. Das gleiche Verhältnis haben wir auch bei den Zellen. Züchtet man Fibroblasten nur im Plasma, werden die Zellen eine verhältnismäßig kurze Zeit leben und dann zugrunde gehen. Bringt man Embryoextrakt oder Proteosen in die Kultur und wechselt diese oft genug, kann man die Fibroblasten unbegrenzte Zeit hindurch lebend erhalten und wachsen sehen. Man hat auch hier keine irgendwelche wachstumserregende Stoffe zugesetzt, aber man hat das Wachstum ermöglicht, man hat den Zellen eine entsprechende Nahrung gegeben, wie dies im Beispiele mit dem Küchlein der Fall war. Soll ein Stoff als wachstumserregend bezeichnet werden, so muß man verlangen, daß der Stoff das Teilungszeitmaß der Zellen beschleunigt, wenn die Zellen schon unter den denkbar besten Bedingungen leben. Ob es überhaupt wachstumsfördernde Einflüsse in diesem Sinne gibt, wissen wir augenblicklich nicht. Ihr Vorhandensein wird von vielen Forschern angenommen, ist aber nicht vollständig bewiesen. Versuche, diese Fragen durch Experimente bei höherstehenden Tieren an lokalen Stellen zu lösen, sind unzweckmäßig. Dazu sind die Verhältnisse zu verwickelt. Wenn man nach dem einen oder anderen Eingriffe lokal gesteigertes Wachstum erhält, so kann die Ursache ebensogut darin liegen, daß ein hemmender Einfluß außer Funktion gesetzt worden ist oder daß ein erforderlicher Faktor sekundär ausgelöst oder entstanden ist, als darin, daß die Zellen individuell beeinflußt worden sind. Zur Erklärung dieser Fragen kann man Hilfe von Seite der Gewebeskulturtechnik erwarten. Es sind inzwischen bis jetzt nicht viele Versuche auf diesem Gebiete ausgeführt worden, die einer Kritik standhalten. Und in den Fällen, wo das Wachstum der Zellen in vitro bei Vorhandensein der denkbar besten Bedingungen doch zuzunehmen scheint, ist diese Beschleunigung ganz vorübergehend (*Fischer* 1928<sup>2</sup>). Wie schwierig es ist, diese Verhältnisse zu beurteilen, zeigen die Versuche *Handowskys* (1923) mit einem Histaminzusatz zu einer Kultur von Protozoen. Bei diesen Versuchen schien es, als ob gewisse Konzentrationen von Histamin auf diese Organismen formativ wirken würden. Die richtige Erklärung ist aber doch die, daß das Histamin auch in der angewandten Konzentration giftig wirkte und daß die wenigst lebensfähigen Individuen untergingen und als Nahrung für die lebensfähigen dienten. Das Histamin hob zwar die Ausbeute der Kultur und trieb das Wachstum an, wenn man die Verhältnisse allgemein betrachtet wie ein Viehzüchter; aber die primäre Histaminwirkung war nicht ein Anreiz zum Wachstum, sondern eine Einwirkung, die für einen Teil der Individuen tödlich war. Es ist nichts im Wege, daß eine ähnliche Erklärung bei den anscheinend lokalen wachstumserregenden Einflüssen auf das Gewebe höherstehender Tiere nach Einwirkung des einen oder anderen wirksamen Prinzipes Anwendung finden kann. Die Nekrohormone sind möglicherweise nur

Stoffe, die notwendig sind, um das Nährsubstrat der verschiedenen Zellen vollständig zu machen. Diese Überlegungen betreffen nicht nur die formativ wirkenden Stoffe, sondern im gleichen Maße auch andere Einwirkungen, denen man eine solche Wirkung zugemutet hat, wie Radium und Röntgenstrahlen (*Holzknacht, Pordes 1924, Czepa 1924*).

Es dürfte schon bereits klar sein, daß meine Bestrebungen, in dieser Darlegung die 2 Vorgänge: Wachstumszunahme und Krebsbildung, auseinander zu halten, sich nur in geringem Grade haben durchführen lassen. Schwieriger noch wird es bei der Beschreibung der Rolle, die das Nerven- und Gefäßsystem spielt. Wie aus dem folgenden hervorgeht, sind dazu auch diese 2 Systeme so eng miteinander verknüpft, daß es unmöglich ist, sie getrennt abzuhandeln.

In einem mehrzelligen Organismus ist selbstverständlich jeder kleine Teil des Individuums vom Ernährungszustande des ganzen Individuums abhängig. Kommt es zu einem Mangel in der Nahrungszufuhr — zu einem Hungerzustand —, leidet der Organismus als ganzes, die einzelnen Teile aber in sehr verschiedenem Grade (*Schultz 1904, 1906*). Andererseits aber kann ein reichlicher Überschuß an Nahrungsstoffen bis zu einem gewissen Grade von einem gesteigerten Wachstum des Individuums, und zwar in seiner Ganzheit, gefolgt sein, insbesondere aber in einzelnen Geweben, deren Aufgabe unter anderem darin besteht, als Ablagerungsstellen für die Nahrungsstoffe zu dienen. Weiterhin kann die Zufuhr einzelner, einfacher anorganischer Stoffe, wie Arsen und Phosphor, gewissermaßen das Wachstum des Individuums beeinflussen. Aber auch dies ist von einer gewissen Organ- oder Gewebsveranlagung abhängig. Wohl bekannt ist z. B. der besondere Einfluß von Arsen auf die Epidermis und die Haare. Noch bedeutendere Veränderungen in der Entwicklung des Organismus werden von gewissen organischen Verbindungen, den Hormonstoffen hervorgerufen, die von bestimmten Zellgruppen im Individuum selbst hervorgebracht werden. Aber auch hier wird man neben den mehr allgemeinen Einwirkungen den Einfluß einer besonderen Lokaleinwirkung finden. Setzt man z. B. bei einem Tier die Haut und die Uterusschleimhaut der gleichen äußeren Einwirkung A aus, so kommt betreffs der Haut nur A zur Wirkung, betreffs der Uterusschleimhaut aber A + ein Ovarialsekret, und dieser letztere Faktor macht ein neues Moment neben den rein lokalen Verschiedenheiten in den Geweben aus. Schließlich sind noch die Vitamine zu erwähnen, deren chemische Struktur und eigentliche Wirkungsweise noch ziemlich unbekannt ist. Wir wissen vorläufig am meisten von den Folgewirkungen des völligen oder partiellen Mangels an Vitaminzufuhr; aber die Bedeutung einer gesteigerten Zufuhr oder evtl. einer Zufuhr von Vitaminen in übermäßigen, gegenseitig wechselnden Verhältnissen ist noch wenig bekannt. Wenn man, wie in dieser Be-

trachtung, versucht, gewisse Seiten von den lokalen Wachstumsproblemen zu beleuchten, muß man neben den überwiegenden örtlichen Einflüssen auch an die Einwirkungen allgemeiner Art denken.

Man kann im normalen Organismus bei Erwachsenen beobachten, wie sich die Zellen in unserem Deckepithel nur in dem Ausmaße teilen, wie es notwendig ist, Gewebsverbrauch zu ersetzen. Kommt es inzwischen zu einem Verlust von Geweben, so wird die Anzahl der Teilungen vermehrt, und das Epithel wächst rasch über die Wundflächen hinaus, bis diese bedeckt sind. Hiernach nehmen die Epithelzellen wiederum das alte Zeitmaß in der Zellteilung an. Weiterhin sieht man das Deckepithel reichlichere Zellteilungen im Anschluß an gewisse äußere und innere Einwirkungen, wie Druck, Entzündung und Giftstoffe (Arsen), aufweisen. Nach Abschluß dieser Einwirkungen, wenn es nicht zu einer dauernden Veränderung des darunterliegenden Gewebes gekommen ist, kehren die ursprünglichen Zustände zurück. Entfernt man weiterhin unter Beobachtung der notwendigen Vorsichtsmaßregeln ein kleines Stück vom Epithelgewebe und bringt es auf ein zweckmäßiges Nährmedium, so besteht die Möglichkeit, daß die Epithelzellen eine unbegrenzte Zeit hindurch wachsen und sich teilen können. Durch Verletzung, Druckeinwirkung, Entzündung oder Auspflanzung erhalten die Epithelzellen keine neuen Eigenschaften; aber ihre Lebensbedingungen werden verändert. In diesen Fällen entwickeln die Zellen nur ihre Anlage zum Wachstum und zur Teilung in höherem Grade als sie es im unbeeinflussten, normalen Organismus tun, in welchem in der einen oder anderen Weise die Verhältnisse reguliert werden.

Die Bedeutung des Nervensystems für die Erhaltung und weitere Ausbildung von verschiedenen Organbestandteilen, wie Drüsen- und Muskelzellen sowie Sinnesapparate, ist wohl bekannt. Man sieht, wie gesteigerter Gebrauch als Folge funktioneller Einwirkungen durch das Nervensystem die Muskelzellen zum gesteigerten Wachstum anregt, und wie andererseits beim Wegfall dieser Einwirkungen in Form von Verminderung oder Aufhebung der Funktion dieselben Teile atrophieren, ja sogar ganz schwinden. In gewissen Organen und Geweben besteht jedenfalls eine innige Verbindung zwischen funktionellen Einflüssen und Ernährungsvorgängen, wenn auch dieser Zusammenhang in seinem Wesen und seiner Wirkungsweise nicht völlig geklärt ist.

Viel unklarer ist inzwischen das Verhältnis zwischen dem Nervensystem und den teilungsfähigen, undifferenzierten Bindegewebs- und Deckepithelzellen. Stehen auch diese unter dem Einflusse des Nervensystems? Gibt es trophische und direkt wachstumsregelnde Nerven? Man hat diese Fragen von verschiedenen Seiten zu lösen versucht. Der Einfluß des Nervensystems bei regenerativen Vorgängen, insbesondere bei Amphibien, ist Jahrzehnte Gegenstand experimenteller

Studien gewesen. (*J. Loeb* 1897, *Schaper* 1898, *Rubin* 1903, *Goldstein* 1904, *Nußbaum* 1908, *Goldfarb* 1909, *Wolff* 1911, *Goldfarb* 1911, *Schotté* 1922, 1923, *Weiß* 1925.) Die letztgenannten Forscher behaupten, daß die Heilung einer Wunde, die Bildung eines überhäuteten Amputationsstumpfes vom Nervensystem vollkommen unabhängig ist. Die Regeneration der Organe (der Extremitäten bei Tritonen) ist dagegen von der Verbindung mit dem sympathischen Nervensystem abhängig. Auch bei den höher stehenden Tierarten, wo die Organregeneration nur eine kleine oder gar keine Rolle spielt, scheint die ganz einfache Wundheilung von Verbindung mit dem Nervensystem vollkommen unabhängig zu sein. Das Epithel wächst über das zweckmäßige Nahrungssubstrat hinaus, das die Wundfläche darstellt, und auch das Granulationsgewebe hat seinerseits Anlage zu überflüssigem Wachstum, solange die Oberfläche unbedeckt ist. Aber im Augenblick, wo die Epitheldecke wieder hergestellt ist, besteht in der Regel ein gewisser Gleichgewichtszustand zwischen den Anteilen, und die Wucherung beider Teile hört auf über das hinaus zu gehen, was nötig ist, um den status quo zu erhalten. Es ist kein Anzeichen davon da, daß ein direkter nervöser Einfluß oder das Aufhören des nervösen Einflusses beschleunigte Teilung der Epithel- und Bindegewebszellen auslöst, wenn auch dies denkbar wäre; es ist aber auch kein Anhaltspunkt dafür da, was im übrigen auch schwer vorstellbar ist, daß der Übergang derselben Gewebe zu einem normalen Teilungszeitmaß von direktem Einfluß auf die Zellen abhängig sein sollte. Diese Verhältnisse erscheinen vielleicht noch unmittelbarer und klarer, wenn man Epithel auf eine granulierende Wundfläche überpflanzt. Sowohl aus theoretischen als aus praktischen Gründen ist es von großer Bedeutung, festzulegen, daß eine geordnete und harmonische Gewebsbildung, wie man sie bei der Wundheilung findet, ohne nachweisbaren, direkten Einfluß des Nervensystems auf die Zellen vor sich geht. Das ist um so wichtiger, als die Gewebsarten, die hier in Funktion treten, das Deckepithel und das Bindegewebe, gerade die Gewebe sind, die den Ausgangspunkt für die meisten bösartigen Gewächse darstellen.

Das sympathische Nervensystem nimmt in vielen Beziehungen eine Sonderstellung ein. Sein Einfluß auf die Organregeneration bei Amphibien wurde bereits erwähnt. Aber auch gewisse Wachstums- und Regenerationsvorgänge bei warmblutigen Tieren wurden in Beziehung zum Sympathicus gebracht. Eine Reihe von Beispielen, welche außerdem eine mehr spezielle Bedeutung für die weitere Darstellung haben, werden hier Erwähnung finden.

Durchschneidet man bei Kaninchen den Halssympathicus, so entsteht im Laufe von wenigen Minuten eine starke Erweiterung der Blutgefäße des Ohres auf der operierten Seite (*Cl. Bernard* 1852). Sowohl



die Arterien als auch die Capillaren bekommen indessen nach *Krogh* (1924) ihren Tonus im Laufe von wenigen Tagen zurück. Es stellen sich aber doch Nachwirkungen in Form einer gewissen Labilität im Regulierungsmechanismus der Gefäße ein; ja, es kann sogar ein hyperämischer Zustand Monate hindurch bestehen bleiben. Hin und wieder verursacht die Resektion des Halssympathicus beim Kaninchen trophische Störungen im Gewebe des Ohres. Aber die Berichte bezüglich der Art und Beschaffenheit dieser Störungen stimmen nicht immer überein. Während *Cl. Bernard*, *Ollier* (1863), *Virchow* (1871) und *Cohnheim* (1877) in den Ohren nach der Sympathicusdurchschneidung keine Wachstumsveränderungen nachweisen konnten, führen *Schiff* (cit. nach *Mayer*), *Stirling* (1876), *Mayer* (1879), *Pye-Smith* (1887) und *Saalfeld* (1901) an, daß die Haare kräftiger wuchsen. Weiterhin glaubten *Stirling* und *Bidder* (1874) auch gesehen zu haben, daß die Ohren bei Tieren, die jung operiert wurden, auf der operierten Seite länger wurden. Welche Umstände bei den verschiedenen Untersuchern die abweichenden Befunde hervorbringen, ist nicht immer leicht abzutun. Vielleicht liegen Verschiedenheiten im Verlauf der Nervenfasern vor, möglicherweise individuelle Verschiedenheiten bezüglich der Wiederherstellung des Gefäßtonus. Weiterhin muß man immer mit einer Regeneration der Nerven in den Fällen rechnen, wo man die Nerven durchschnitten hat, ohne das Ganglion zu entfernen. Die angewandte Methodik ist nicht immer aus den Berichten ersichtlich. Die Wundheilung nach solchen Versuchen wurde von *Danilewski* (1883), *Liek* (1902) u. a. untersucht. *Liek* nahm auf Grund seiner Versuche an, daß der schnellere Defektersatz auf der Seite der Sympathicusresektion auf der durch diese hervorgerufenen arteriellen Hyperämie beruht. Auch *Roux* (1881) hatte früher darauf aufmerksam gemacht, daß möglicherweise die trophischen Störungen im Anschluß an Durchschneiden des Sympathicus auf die darauf folgenden Gefäßstörungen in Form von gesteigerter oder verminderter Blutzufuhr zu den Geweben zurückzuführen sind. Abgesehen von den eigentlichen Sympathicusfasern muß man auch damit rechnen, daß die gefäß-erweiternden Fasern, die in den sensiblen Bahnen verlaufen, einen trophischen Einfluß haben. Die Kenntnisse über diese und über evtl. lokale vasomotorische Reflexe sind inzwischen noch sehr stark begrenzt. Sicherlich ist, daß vorläufig kein anatomisches Substrat für evtl. trophische Nerven, die zu den Gewebszellen ziehen, nachgewiesen ist. Die meisten Forscher glauben, daß die nervösen, trophischen Einflüsse durch die Gefäße vermittelt werden.

Der offenbare Einfluß des Nervensystems auf die Aufrechterhaltung von hochorganisierten funktionellen Einheiten wie Muskeln und Drüsen und seine Rolle bei einer Reihe von mehr verwickelten regenerativen Vorgängen hat bewirkt, daß einzelne in Krebs den Ausdruck einer

abnormen Regeneration gesehen und den Versuch gemacht haben, seine Erklärung in der Annahme zu suchen, daß Störungen in der Nervenversorgung der Gewebe vorliegen. (*Marshall 1889, Debove 1906, Engel 1923.*) Die meisten dieser Vorstellungen sind doch wesentlich spekulativer Natur. Daß das bösartige Gewächs keine anderen Nerven enthält als diejenigen, welche im infiltrierten Gewebe lagen, und daß Metastasen und Transplantate ohne Nerven wachsen, beweist nichts betreffs der Rolle des Nervensystems für die Entstehung der Geschwülste. Weiterhin bringen auch Untersuchungen über das Wachstum der Transplantate in einem Gewebe, wo die nervösen Verhältnisse in verschiedener Weise abgeändert sind, in keiner Weise irgendwelches Licht in diese Frage. Was immer in dieser Verbindung von Bedeutung ist, nämlich zu erfahren, ob die Nerven etwas mit dem Entstehen des Krebses zu tun haben, hat man inzwischen nicht gut vor der Entdeckung des experimentellen Teerkrebses erforschen können. Daher ist auch die Anzahl der Untersuchungen, die nach diesen Richtlinien ausgeführt worden sind, sehr bescheiden.

*Cramer (1925)* machte folgende Versuche. Bei 20 Mäusen wurde am Rücken ein Hautstück von den Maßen  $2 \times 1,5$  cm vollkommen von seiner Umgebung losgemacht und in der gleichen Stellung wieder angenäht. In einer anderen Reihe von 23 Tieren wurde in gleicher Weise ein Hautstück losgemacht, das aber in einem Ausmaße von 3—4 mm mit der Haut in Verbindung blieb und nachher wieder festgenäht wurde. Nachdem nach 2 Wochen die Wunden verheilt waren, wurden diese Stellen 2mal wöchentlich mit Teer gepinselt. Es wurde einerseits im Zentrum des operierten Gebietes gepinselt und zur Kontrolle noch auf der gesunden Haut am Nacken. Nach 9 Monaten hatten 12 der überlebenden Tiere Geschwülste, während 5 ein negatives Ergebnis zeigten. Alle 12 hatten Geschwülste auf der ursprünglich normalen Hautstelle, und nur 5 von ihnen auch auf der operierten. *Cramer* zieht aus diesen Versuchen den Schluß, daß es ist „clear indication that in the process of chronic irritation, which leads eventually to the development of cancer, the presence of an efficient nervous control is an important factor“. *Cramer* nimmt keine Rücksicht auf die ziemlich starken Verletzungen der Gefäße des autoplastisch transplantierten Hautteiles und auf die danach folgenden Veränderungen in den Ernährungsverhältnissen der Haut.

*Ichikawa und Kotzareff (1925)* haben sich dieser Frage auf einem anderen Wege genähert. Sie haben bei Kaninchen die Nerven, die das Ohr versorgen, auf der einen Seite durchschnitten und studierten die Folgewirkungen dieses Eingriffes auf das Wachstum und die Entwicklung der Teergeschwülste. Das andere, normale Ohr diente zum Vergleich. Die Untersuchungen ergaben, daß die Resektion der Nervi auriculares einen hemmenden und die Resektion des Sympathicus einen fördernden Einfluß auf das Wachstum der Teergeschwülste zu haben scheinen. *Rémond, Bernardbeig und Sendrail (1925)* kamen bei gleicher Versuchsanordnung im großen und ganzen zu dem gleichen Ergebnisse und wiesen auf die eventuelle Rolle hin, die dabei die vasculären Reaktionen spielen. Dasselbe gilt auch für die Untersuchungen *Tsunodas (1927)*, der außerdem das Verhalten des Epithels bei einseitiger Durchschneidung der verschiedenen Zungennerven mit nachfolgender subepithelialer Einspritzung von Teer studierte. Er arbeitete mit 30 Versuchstieren in 5 Gruppen, wobei die Versuche von 30—110 Tagen dauerten. In der

1. Gruppe wurden alle Nerven durchschnitten, in der 2. nur der Halssympathicus, in der 3. die motorischen und sensiblen Nerven, in der 4. nur die sensiblen und in der 5. nur der N. hypoglossus. Die Tiere der 1. und 2. Gruppe zeigten eine deutliche Epithelwucherung auf der nervenlosen Seite. In den Gruppen 3—5 war das Verhältnis umgekehrt; auf der operierten Seite kam es hier zu regressiven Epithelveränderungen und zu einer reichlichen Bindegewebsneubildung. Der Verf. hielt es für sehr wahrscheinlich, daß die durch die Störung der Vasomotoren verursachte Hyperämie und im Anschluß daran die Veränderung des Stoffumsatzes eine große Rolle spielen. *Lorin-Epstein* und *Bondartschuck* (1927) suchten dem störenden Einfluß dieser Komplikation dadurch auszuweichen, daß sie einige Monate warteten, bis die Hyperämie, die durch die Sympathicusresektion erzeugt wurde, wieder zurückgegangen war. Aber auch dann blieb, wie diese Forscher richtig anführen, ein gewisser labiler Zustand zurück, der sich in Neigung zu Hyperämie äußerte.

*Es kann also als sicher angesehen werden, daß die Versuche, die zur Aufklärung der Rolle des Nervensystems in der Krebsentwicklung angestellt wurden, zu keinem eindeutigen und klaren Ergebnisse geführt haben. Immer greift ein Moment von Seite des Gefäßsystems komplizierend ein; und wie Verf. früher (1928) hervorgehoben hat, können die Folgewirkungen, die man bei mit Teer behandelten Mäusen und Kaninchen im Anschluß an Veränderungen der Nervenversorgung beobachtet hat, ebensogut als Folgewirkungen von gleichzeitig hervorgerufenen Änderungen in der Blutzufuhr erklärt werden.*

Daß Verminderung der Blutzufuhr einen besonders schädlichen Einfluß auf das Wachstum und die Funktion der Gewebe und Organe hat, ist wohl bekannt und leicht verständlich. Weniger klar ist das umgekehrte Verhältnis. *Welchen Einfluß hat in dieser Beziehung eine lokale Überernährung?* Diese Frage ist alt, viel umstritten und noch nicht ganz gelöst. So schrieb *J. Vogel* im Jahre 1844: „Es ist längst anerkannt, daß eine fortgesetzte Kongestion das wesentliche Kausalmoment der Hypertrophie bildet“ (S. 188). Dieser Standpunkt war eine allgemein anerkannte Lehre bis gegen den Schluß des vorigen Jahrhunderts (*H. Spencer*, *E. Haeckel*), bis *Virchow*, zum Teil *Cohnheim*, insbesondere aber *Roux* mit Nachdruck auf die Bedeutung der Funktion für die Ernährung und das Wachstum der Gewebe hinwiesen.

*Haeckel* (1866) erklärte die Hypertrophie bei ständigem Gebrauch so: „Der Übungsakt selbst, die oft wiederholte Bewegung des Muskels, veranlaßt zunächst eine Veränderung in der Ernährung des Muskels, welche einen vermehrten Zufluß von Nährstoffen herbeiführt. Dadurch wächst der Muskel . . .“ (S. 213).

*Virchow* stellte seine Lehre betreffs der nutritiven und formativen Reize auf und hob hervor: „Nach der alten Vorstellung wird der Teil ernährt und verhält sich dabei mehr oder weniger passiv. Die Tätigkeit der Gefäße bestimmt seine Ernährung. Nach meiner Auffassung *ernährt er sich*. Er verhält sich durchaus aktiv“ (l. c., S. 370). Diese Lehre hat einen überaus großen Einfluß auf die medizinische Denkungsart der nachfolgenden Zeit gehabt, und immer noch beeinflusst sie mit der Macht der Überlieferung die Vorstellungen einer Reihe von Forschern, auch dann, wo sie keine Stütze in den tatsächlichen Verhältnissen hat.

*Cohnheim* hob hervor, daß, was die „eigentlichen Arbeitsorgane des Körpers...“ betraf, „daß die Elementarteile dieser Organe, soviel wir wissen, *nur dann assimilieren*, wenn sie erregt werden...“, während dagegen das gesteigerte Wachstum des Deckepithels und des Bindegewebes von der „... Größe der Zufuhr von Material, d. h. von Blut...“ abhängig ist (l. c., S. 586).

Der gleiche Standpunkt in noch mehr ausgeprägter Form wurde von *Roux* eingenommen, der glaubte, daß die gesteigerte Blutzufuhr bei einem gesteigerten Wachstum nur eine notwendige Vorbedingung und nicht die eigentliche *Causa efficiens* ist. Auch er gab zu, daß Bindegewebe und Deckepithel selbst in dem erwachsenen Organismus schon durch gesteigerte Blutzufuhr zu gesteigertem Wachstum gebracht werden können. Aber wie früher angeführt wurde, sind es ja gerade die Wachstumsverhältnisse dieser Gewebe, die die Hauptrolle beim Verständnis von dem Auftreten des Krebses spielen.

*Ribbert* (1905) glaubte, daß die Gewebsspalten erweitert werden, und daß die Zellen die Gelegenheit bekommen, wachsen und sich vermehren zu können, wenn das Gewebe unter ständiger Hyperämie im Zustand der Schwellung ist. Die Gewebsneubildung bei Entzündung dauert solange, wie die Hyperämie, die Exsudation und die Wanderung noch Entspannungen zur Folge hat. „Niemals veranlassen Reize durch direkte Einwirkung auf die Zellen deren Vermehrung. Wucherung ist die Folge davon, daß die den Zellen innewohnende Wachstumsfähigkeit auf irgendeine Weise, sei es bei der Regeneration durch die Bildung der Lücke, sei es bei der Entzündung durch die eben genannten Momente, ausgelöst wird“ (S. 59—60).

*Reinke* (1906) sieht die Hyperplasiefrage folgendermaßen an: „Wir hatten denn auch hier wieder folgende kausale Systemreihe erster Ordnung: Eine Ursache, welche die Hyperämie erzeugt durch Alteration der Gefäße, erhöhte Lymphproduktion, Erhöhung des Lymphdruckes in den Intercellularlücken der Keimschicht. Reihe zweiter Ordnung: Reaktionsfähigkeit der Zellen, Proliferationsfähigkeit derselben, Zellteilung, Wachstum der Epidermisschicht. Wie oben bemerkt, dürfte das physiologische Wachstum der Epidermis und ihrer Anhangsorgane sich von diesem experimentellen Wachstum nur graduell, nicht prinzipiell unterscheiden. Man wird daher mit Recht auch für das regelrechte physiologische Wachstum oder die „physiologische Regeneration“ der Epidermis eine periodische Hyperämie der Haut annehmen, die mit einer sehr geringen Alteration der Wandung der kleinsten Gefäße und vermehrter Lymphausscheidung verbunden ist“ (S. 275).

In letzterer Zeit hat niemand diesen Gedankengang mit größerer Folgerichtigkeit als *Ricker* (1924) durchgeführt. In einer Arbeit vom Jahre 1921 (*Ricker, Regendanz*) heißt es: „... muß die Hypothese erlaubt sein, daß auf Grund dieser Mehrzufuhr von Bildungstoffen zum Gewebe dessen Vermehrung erfolgt, mit anderen Worten, daß zwischen der auf Nervenreizung hin eintretenden Hyperämie und der Hyperplasie das Verhältnis von Ursache und Wirkung besteht...“ (S. 145). Wenn *Ricker* in dieser Verbindung von „Nervenreizung“ sprach, verstand er eine Reizung von den Nervenfasern oder Nervenendigungen, die nach seiner Meinung unlösbar mit den Gefäßwänden verknüpft

sind und die selbst nach Durchschneidung von den größeren Stämmen unberührt bleiben.

Ähnliche Betrachtungsweisen, wie sie hier genannt wurden, haben auch bei der Erklärung der pathologischen Prozesse Anwendung gefunden, die mit dem Krebsproblem eng in Verbindung stehen.

So findet *J. Heller* (1911) bei Untersuchung eines Falles von Leukoplakia praeputii, daß die Gefäße der Cutis überall erweitert sind, aber an keiner Stelle so weite und ektatische wie unter den leukokeratotischen Partien. Er nimmt an, daß infolge der Stauung ein stärkerer Austritt von ernährender Gewebsflüssigkeit erfolgt, der wieder zu einer besseren Ernährung der Basal- und Retezellen überhaupt und schließlich zur Hyperkeratose Veranlassung gibt. Und in einer späteren Arbeit (1927) erinnert derselbe Verf. an seinen Standpunkt gelegentlich der Behandlung von Onychogryphose. Ihm schließt sich auch *Benedek* (1925) an, der glaubt, daß die Entstehung der Leukokeratosis penis der Schwielenbildung (Callositas) ähnlich ist.

Die Krebsfrage wurde auch von anderen Forschern und mehr direkt in Verbindung mit vasculären Vorgängen gebracht. Die Anschauungen älterer Zeiten haben nur ein bedingtes geschichtliches Interesse. Es dürfte aber doch von Interesse sein, an dieser Stelle an den phantasievollen Erklärungsversuch *Fr. Bolls* (1876) zu erinnern, der davon ausgeht, daß der Krebs infolge von Veränderungen im „Gefäßkeimgewebe“ entsteht, wobei er die entwicklungsmechanische Bedeutung der Capillaren stark hervorhebt. Erst bei der vermehrten Kenntnis bezüglich der früheren Stadien in der Krebsentwicklung bekam man sichere Beobachtungen, auf welche man weiter bauen konnte.

*Wyss* (1906) meinte, daß Carcinom dadurch entsteht, daß die Epithelzellen ihren Charakter verändern, indem sie sich schrankenlos zu teilen beginnen. Die Ursache davon ist in der vollständig mangelnden Ernährung einer Epithelzellengruppe mit Blut zu suchen, und zwar kommt dies dadurch zustande, daß die Gefäße unter dem Epithel allmählich enger geworden und obliteriert sind. Die Epithelzellen werden genötigt, ihre Nahrung direkt aus den ihnen zunächst liegenden Zellen oder Geweben zu entnehmen und werden dadurch zu Parasiten.

*Janeway* (1910) beschrieb hyperämisch erweiterte Gefäße in jungen Stadien von Hautkrebs, die er sowohl in Präparaten als auch mit Lupe an der lebenden Haut betrachtete, und er brachte auch das Auftreten des Krebses in Verbindung mit den danach folgenden Veränderungen der Gewebsspannung.

*Wolbach* (1909) hob die Latenzzeit hervor, die zwischen der direkten Einwirkung der Röntgenstrahlen und den darauf folgenden proliferativen Prozessen liegt, und glaubte daraus schließen zu können: „that the factors responsible for the acquisition of great powers to proliferate and eventually the properties of malignancy, are those furnished by the changes in the blood supply and in the connective tissue“ (S. 446). Hier dürfte es am Platze sein, an die Bedeutung zu erinnern, die die Theorien *Warburgs*, *Casparis* und *Burrows* der verminderten Zirkulation im Gewebe für das Entstehen von Krebs zuschreiben.

*Ichikawa* und *Baum* (1924)<sup>1 2</sup> haben auf Grund ihrer methodischen Untersuchungen der Gewebsveränderungen, die auf Teerpinselung folgen, einzelne Beobachtungen gemacht, die größte Beachtung verdienen. Diese Verfasser haben die Hyperämie, die nach Teerpinselung bei Mäusen und Kaninchen folgt, hervorgehoben,

eine Hyperämie, die auch von einer Reihe anderer Verfasser, aber doch nur flüchtig beschrieben worden ist. Sie haben weiterhin bewiesen, daß Tiere, die nicht oder nur äußerst selten mit Tumorbildung nach cutaner Teerpinselung reagieren, wie Meerschweine und Ratten, auch nur eine schwache und vorübergehende Hyperämie aufzeigen. Sie heben „que les réactions vasculaires et épithéliales soient parallèles“ hervor (1924<sup>2</sup>, S. 395). Dieselben Forscher versuchten, sich die Gefäßreaktion dadurch zu erklären, daß „la dilatation des capillaires sanguins est le résultat de l'action des substances de goudron (carbol, xylol, creosote, benzine etc.) sur les nerfs périphériques des vaisseaux sanguins“ (1924<sup>1</sup>, S. 108).

Der Zweck dieser kurzen Übersicht war, zu zeigen, daß die Frage der Krebsentstehung im Augenblick von verschiedensten Seiten angegangen wird. Der Gedanke von einer direkten Wirkung der krebserzeugenden Einwirkung auf die Zellen, die später Geschwulstzellen werden, ist stark an bestimmte überlieferte Vorstellungen gebunden und weniger an wirkliche Beobachtungen. Mehr und mehr bahnen sich nun die Auffassungen den Weg, die die Erklärung in der einen oder anderen Umweltveränderung suchen. Dies brachte *Curling* (l. c. S. 596) vor längerer Zeit bei seiner Beschreibung von Schornsteinfegerkrebs zum Ausdruck: „The soot does not appear to generate epithelial cancer, but by its continued contact to produce a state of skin favourable to the development of this disease“.

Aber die Milieuveränderungen sowohl zelliger als flüssiger Art stehen im engen Zusammenhang mit der Blutversorgung des Gewebes und dem Zustand der Gefäße. Vergleicht man das mit den oben angeführten Beobachtungen und theoretischen Betrachtungen, so dürfte es als naheliegend erscheinen, anzunehmen, daß experimentelle Untersuchungen über die Anatomie und Physiologie der Gefäße im Gewebe vor der Entstehung des Krebses von Bedeutung sein dürften, und das um so mehr, als *derartige Untersuchungen, soweit mir bekannt, früher nicht ausgeführt worden sind*. Einleitend habe ich bereits erwähnt, daß man im Teerkrebs bei Mäusen ein besonders zweckmäßiges Untersuchungsmaterial hat. Ich habe mir deshalb die Aufgabe gestellt, *einen Beitrag zur Frage zu liefern, welche lokale anatomische und physiologische Veränderungen in den Hautgefäßen der weißen Mäuse als Folge von Teerpinselungen auftreten, und zwar in der Absicht, zugleich die Rolle zu untersuchen, die diese Veränderungen möglicherweise für die Entstehung der Epithelproliferation und des Krebses spielen*.

## B. Experimenteller Teil.

### *Einleitung.*

#### Frühere Beobachtungen.

*Yamagiwa* und *Ichikawa* (1916) haben bereits in ihrer 1. Mitteilung darauf aufmerksam gemacht, daß der Teer bei Kaninchen starke Reaktionen von seiten des Gefäßsystems erzeugt. „Teer ist chemisch reizendes Mittel, ruft Hyperämie hervor und verstärkt Keratose“ (S. 324). Sie glauben auch, daß diese chronisch-

entzündliche Hyperämie zu atypischem Epithelwachstum beiträgt, ohne doch die feineren Vorgänge dabei zu erklären zu versuchen.

*Dreifuss* und *Bloch* (1922) beschreiben Alopecie als erste klinische Erscheinung an der mit Teer gepinselten Haut von weißen Mäusen. Weiterhin führen sie an: Gefäße und Bindegewebe zeigen fast stets in den vorgeschrittenen Stadien oft sehr ausgesprochene Veränderungen. Bei den Gefäßen ist vor allem auffallend, die oft sehr früh einsetzende und zu maximalen Graden führende Dilatation der Capillaren. Seltener findet sich die Proliferation der Endothelien, die fast vollständigen Verschuß des Lumens zur Folge haben kann. „Ob sie eine primäre Folgeerscheinung der chemischen Einwirkung oder sekundäre Anpassung an die veränderten anatomischen und vor allem nutritiven Verhältnisse bildet, die aus der Epithelproliferation resultieren, ist nicht zu entscheiden, doch möchte ich das letztere für wahrscheinlicher halten... In dieser Epithelproliferation und zugleich in der biochemischen Umwandlung der Epithelzellen sehe ich durchaus das Primäre und Prinzipielle des ganzen Prozesses, dessen Resultat das maligne, metastasierende Carcinom bildet“ (S. 13—14). Bei der Erwähnung von den Papillomen (in Gruppe III) findet man folgende Beschreibung von dem Verhältnis der Gefäße: „Weit aus das Auffallendste stellt aber der *Gefäßreichtum* der Papillen dar. Er beherrscht stellenweise völlig das Bild. Fast durch alle Papillen ziehen sich im Stroma vielfach gewundene Gefäße hin, von jeglichem Kaliber, von einem einschichtigen platten Endothel umgeben und derartig strotzend mit Blut gefüllt, daß man Injektionspräparate vor sich zu haben glaubt. An zahlreichen Stellen, besonders an der Spitze der Papillen, ist das Bindegewebe vollständig verdrängt, und der ganze Grundstock der Papille wird durch ein solches dilatiertes Gefäß gebildet, dessen Capillarwand direkt an die Epidermis anstößt. Die Bilder erinnern teilweise an Angiokeratom. Die erweiterten, blutgefüllten Gefäße lassen sich durch den Stiel in die Tiefe der eigentlichen Cutis verfolgen. Überhaupt ist zu bemerken, daß auch außerhalb des Papilloms die Gefäße in der Cutis, zum Teil auch in der Subcutis an zahlreichen Stellen auffallend erweitert und blutreich sich darstellen“ (S. 43).

*Lipschütz* (1924) führt als erste Erscheinung in der Haut Pachydermie an, das in seinem Material (Mäusen) nach einer 8—10 Wochen dauernden Einpinselung auftrat. Bei seiner Beschreibung spricht er von einer starken Erweiterung capillarer und präcapillarer Blutgefäße sowohl in den Papillen als auch in den tieferen Coriumanteilen und selbst im Fettgewebe, in dem sie fast den Eindruck injizierter Gefäße machen.

Wie bereits erwähnt, haben *Ichikawa* und *Baum* in einer Reihe von Arbeiten mannigfache und wertvolle Beobachtungen mitgeteilt, die das Verhältnis der Gefäße bei der Teerpinselung betreffen. Diese Verhältnisse werden für die Kaninchen folgendermaßen beschrieben: „*La réaction des éléments vasculaires est très marquée. Après le premier badigeonnage, nous avons observé une dilatation remarquable des capillaires et des vaisseaux sanguins dans l'hypoderme, surtout autour de la couche basale du revêtement épithélial, et ensuite nous avons noté l'hypertrophie des cellules endothéliales et en même temps la formation des nouveaux capillaires sanguins. Après deux à trois semaines, la dilatation des capillaires sanguins est moins marquée et le nombre des nouveaux capillaires augmente beaucoup, surtout autour de la couche basale de l'épithélium. A cette période, ou plus tard, on voit que les espaces et les capillaires lymphatiques sont de plus en plus nombreux et dilatés, spécialement, autour de l'épithélium de la couche basale et surtout, autour des nouveaux bourgeons interpapillaires qui se développent rapidement*“ (1924<sup>1</sup>, S. 113). Bei den Mäusen entsteht eine ähnliche Reaktion. Diese Verhältnisse zusammen mit der Tatsache, daß Ratten und Meerschweinchen

weder mit Hyperämie noch mit Hyperplasie reagieren, werden von *Ichikawa* und *Baum* hervorgehoben: „Le manque de réaction vasculaire chez le rat et le cobaye, et l'atrophie consecutive de l'épithélium et du tissu conjonctif de la peau semblent être le facteur principal qui empêche la production tumorale chez ces animaux“ (1924<sup>2</sup>, S. 395). Wie erwähnt, bringen diese Forscher die Hyperämie bei Mäusen und Kaninchen mit einer Lähmung der peripheren Gefäßnerven in Verbindung.

### Methodik.

Wie man aus den verschiedenen Berichten ersehen kann, sind die oben erwähnten Gefäßveränderungen in gewöhnlichen Schnittpräparaten beobachtet worden. In den Versuchen, die in dem Folgenden geschildert werden, sind neben dieser Technik auch andere Untersuchungsmethoden in Anwendung gebracht worden, die nach und nach des näheren beschrieben werden. Doch sollen einzelne Tatsachen aus praktischen Gründen im vorherein angeführt werden.

Als *Versuchstiere* wurden nur weiße Mäuse gebraucht. Männchen und Weibchen wurden ungefähr in gleicher Anzahl verwendet; immer aber wurden die 2 Geschlechter getrennt gehalten. Kein einziger Versuch wurde unter einer Schwangerschaft vorgenommen. Die Tiere waren beim Beginn der Versuche von 1—9 Monate alt, also ganz junge, und auch voll entwickelte Individuen. Den Teer, der in Anwendung gebracht wurde, „Saxolinteer“ (der Fabrik „Fjeldhammer bruk“) habe ich auch immer früher seit meinen ersten Versuchen im Jahre 1924, benutzt, und habe ihn als wirksam und zweckmäßig kennengelernt.

Die Reaktion der Gefäße wurde an lebenden Tieren durch direkte Beobachtungen untersucht, teils mit binokulärem Mikroskop, und auch in Präparaten. Bei den mikroskopischen Untersuchungen der lebenden Haut habe ich es als zweckmäßig gefunden, das betreffende Gebiet mit einer 1—3proz. wässrigen Auflösung von Natriumsulfid zu bestreichen. Dadurch hält man es im großen und ganzen haarfrei und die Haut wird ziemlich durchsichtig. Das Sulfid bewirkt keine größere Beschädigung des Epithels, insbesondere dann nicht, wenn man nach der Untersuchung das Gebiet mit Hilfe eines Wattebäuschchens und warmen Wasser wäscht. Es verursacht selbst eine leichte und vorbeigehende Hyperämie, aber wie es aus den speziellen Untersuchungen hervorgehen wird, hat diese Komplikation für die anderen Beobachtungen, über die in dieser Arbeit berichtet wird, keine irgendwelche Bedeutung.

Die Präparate wurden sowohl in Form von *mikroskopischen Schnitten*, teilweise in Serien als auch in Form von *Totalpräparaten* untersucht. Die letzteren wurden in der Art und Weise hergestellt, daß nach dem Tode des Tieres die Haut abgezogen und auf einem Kork ausgespannt wurde, wobei sie dann mit Baumwolle, die mit 10proz. Formalin durchfeuchtet war, bedeckt wurde. Nach einer Fixationszeit von 6—24 Stunden wurde die ganze Haut oder ein Stück davon in 70proz. Alkohol übertragen. Zu diesem Zeitpunkte wird der Rest der Haare, falls notwendig, epiliert, geschnitten oder wegrasiert. Nachdem die Präparate in einer Reihe von Alkoholen mit steigender Stärke behandelt worden waren, wurden sie endlich in Cedernöl überführt oder via Xylol auf Glas und in Canadabalsam eingeschlossen. Die meisten Totalpräparate stammen von Tieren, bei denen eine Vitalfärbung mit Carmin vorgenommen worden ist, oder von solchen, die nach einer intravenösen Tuscheinspritzung getötet worden sind. Bei einigen Tieren wurden beide Eingriffe vorgenommen.



Die *Vitalfärbung mit Carmin* wurde mit Lithium-Carmin nach der Angabe Kiyonos (1914) ausgeführt. Die Einspritzungen wurden an den Tieren intraperitoneal in Mengen von 0,1—0,3 ccm vorgenommen, da die intravenösen Injektionen sich als zu giftig erwiesen. Die Injektion wurde einmal in 24 Stunden, im ganzen in der Regel 1—3 mal ausgeführt. Die näheren Umstände sind in den Protokollen angeführt. Das Carmin in dieser Form tritt in verschiedener Art mit den Flüssigkeiten, mit der Intercellularsubstanz und den Zellen in Verbindung, und es ist notwendig, die Wirkungsweise des Farbstoffes zu kennen, um die Präparate beurteilen zu können. Ungefähr eine Viertelstunde nach Einspritzung in die Bauchhöhle kann man beobachten, daß das Blut in den Hautgefäßen eine mehr tiefrote Farbe als gewöhnlich annimmt. Zu diesem Zeitpunkt enthält das Plasma den Farbstoff. Allmählich tritt der Farbstoff durch die Wände der kleinen Gefäße aus und die Gewebsflüssigkeit wird rot gefärbt. Man kann, wenn man die Tiere gleich nach dem Beginn der Transsudation tötet, hier und da beobachten, wie einzelne Gefäße von einer rot gefärbten Zone umgeben sind. Man wird dann beobachten können, daß der Farbstoff nicht nur aus den Capillaren austritt, sondern in großem Ausmaß aus den kleinen Venen. Bezüglich des Verhaltens der Arteriolen in dieser Beziehung kann ich mich auf Grund des vorliegenden Materiales nicht aussprechen. Da die Transsudation und dabei auch die Menge des ausgetretenen Farbstoffes von dem Zustand der lokalen Gefäße abhängig ist, hat man in der Verteilung eines solchen negativ geladenen Kolloidfarbstoffes ein Mittel dazu, innerhalb einer gewissen Grenze diesen Zustand zu beurteilen. Bei einer aktiven arteriellen Hyperämie, so wie sie sich in einem Organ unter der Funktion (Goldmann 1909), bei einer Reihe lokaler Reize (Kusnetzowsky 1925), weiterhin in früheren Stadien einer neuroparalytischen Hyperämie (Rogowicz 1885, Kusnetzowsky 1927) zeigt, finden sich in dem lokalen Gebiete bedeutend größere Farbstoffmengen als im Ruhezustand oder als evtl. unter normalen Verhältnissen. Nachdem der Farbstoff in die Gewebsflüssigkeit ausgewandert ist, wird er sich zum Teil in ihr halten und dadurch diffus die Gewebe durchtränken, teils werden sich feste Adsorptionsbindungen mit gewissen Gewebsbestandteilen, wie z. B. den kollagenen Fasern des Bindegewebes bilden, und schließlich wird er von einer Reihe der Zellen aufgenommen. Die Reaktion der Zellen gegenüber dem Farbstoffe verläuft in einer von 2 verschiedenen Weisen. Entweder wird er von den lebenden Zellen aufgenommen — er wird als Körner „gespeichert“ —, oder er wird von sterbenden oder toten Zellen, die diffus gefärbt werden, adsorbiert. Diese letztgenannte Reaktion von Seite des „System der absterbenden Zellen“ geht nach Anitschkow (1927) selbst bei sehr schwachen Konzentrationen des Farbstoffes vor sich. Einige spezielle Tatsachen dieser Technik werden bei der Beschreibung der einzelnen Versuche näher behandelt, und zwar in dem Ausmaße, wie sie für dieselben von Bedeutung sind.

Die *Tusche-Einspritzungen* sind mit unverdünntem Günther-Wagners „Perl-tusche“ vorgenommen, wobei die Tusche in eine der Schwanzvenen eingeführt wurde. Bei den verschiedenen Versuchen wurden verschiedene Tuschemengen eingespritzt. Die technischen Einzelheiten werden später geschildert und ihre Bedeutung im Anschluß an die einzelnen Versuche erwähnt werden.

### Die normale Gefäßversorgung der Mäusehaut.

Injiziert man ein paar Kubikzentimeter Tusche intravenös bei einer Maus, so werden, wie man dies in der Abb. 4 sehen kann, die größeren Gefäße wegen ihres schwarzen Inhalts bald deutlicher hervortreten. Man wird an solchen Präparaten erkennen können, daß die Haut, die

den Körper zwischen den Extremitäten deckt und die bei diesen Untersuchungen als Versuchsobjekt gebraucht wurde, die Hauptmasse ihres Blutes durch drei große Gefäßgruppen bekommt. Die eine und mächtigste kommt von der A. axillaris, die zweite von der A. ilio-lumbalis und die dritte von der A. femoralis. Von der A. axillaris gehen auf jeder Seite zwei größere Züge zur Haut. Von diesen teilt sich der erstere wiederum bald in 2 Zweige. Man bekommt dann, wie in Abb. 1 schematisch angedeutet ist, auf jeder Seite drei größere Gefäßstämme. Sie verlaufen mit ungefähr gleichem Abstand voneinander und parallel zur Höhe des Kreuzbeins. Zwischen den einzelnen findet sich ein dichtes

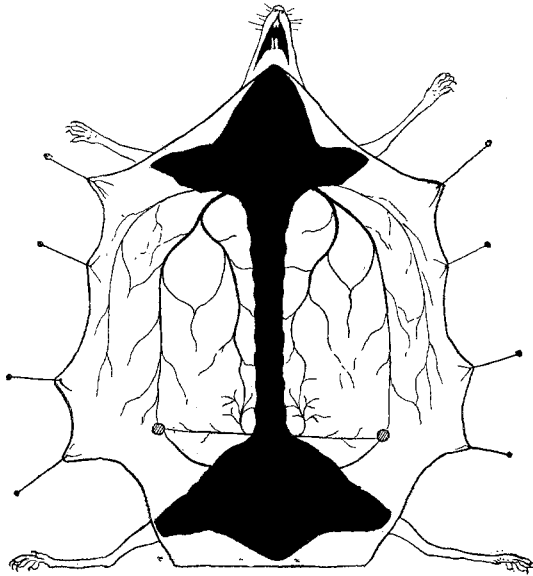


Abb. 1.

Netzwerk von Anastomosen. Von der A. ilio-lumbalis geht ein kräftiger Hautzweig ab, der, nachdem er die Bauchwandmuskulatur durchdrungen hat, sich in 2 Zweige teilt, die in einem Winkel von  $90^\circ$  zueinander verlaufen. Der kleinste und kürzeste Zweig verläuft direkt kranial und teilt sich bald fächerförmig unter Bildung zahlreicher Anastomosen, die mit den der Gegenseite, aber auch mit den oben beschriebenen der A. axillaris in Verbindung treten. Der längste Zweig verläuft gürtelförmig um den Körper herum und anastomosiert auch mit den letztgenannten Gefäßen. Schließlich kommt noch ein Zweig von der A. femoralis, die A. circumflexa abdominis, zu diesem inguinalen Anastomosengebiet hinzu. Abgesehen von diesen größeren Gefäßen bekommt die Haut auch etwas Blut durch kleine Gefäße von den segmentalen Inter-

costalarterien und ihren Homologen. Auch diese anastomisieren mit dem beschriebenen Hautnetz.

Die größten Gefäße mit ihren Anastomosen verlaufen unter dem großen Hautmuskel, der im folgenden als *Panniculus carnosus* bezeichnet wird. Die kleineren Arterien und Venen durchdringen ihn mehr und minder schief und schräg und bilden auf der Oberfläche ein neues Geflechtwerk mit zahlreichen Anastomosen. Von diesem Geflechtwerk verlaufen dann Arteriolen meistens schräg gegen die Oberfläche, wo sie sich in ein Capillarennetz auflösen. Der Verlauf der Arteriolen und der ihnen entsprechenden Venen folgt, im großen und ganzen

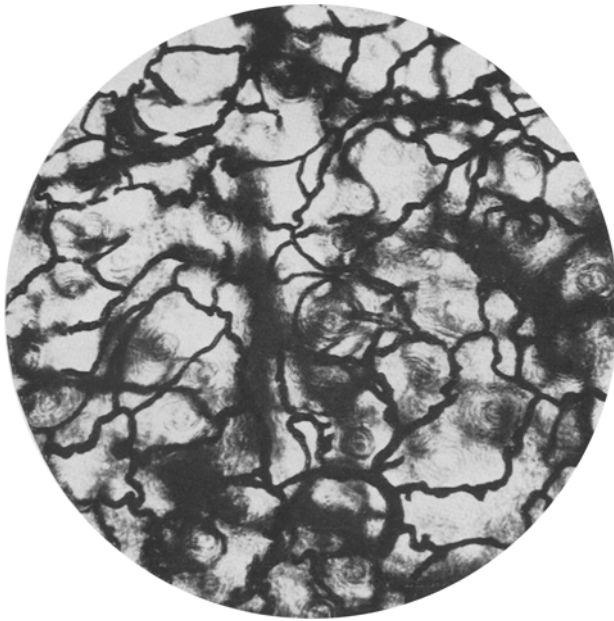


Abb. 2 zeigt das an der Oberfläche gelegene Capillarnetz, nachdem Tusche in die Gefäße injiziert worden ist. Totalpräparat. Photographie. Maßstab 114:1.

gesehen, dem Verlauf der Haare, wobei die Maschen des Capillarenetzes die einzelnen Haare evtl. Haargruppen umspinnen. Die Hauptmasse der Capillaren bildet ein zusammenhängendes Netz, das mit der Oberfläche parallel verläuft. Die Maschen machen eine weit verzweigte, kommunizierende Einheit aus (Abb. 2). Von hier aus läuft das Blut durch dünnwandige Venen an den erwähnten Plexus zurück, der auf dem *Panniculus carnosus* ruht (Abb. 3). Man hat also, im großen und ganzen genommen, drei flächenförmig verbreitete Gefäßnetze, das erste unter dem *Panniculus carnosus*, das andere über diesem, das dritte (das Capillarennetz) direkt unter der Epidermis. Die aufsteigenden

terminalen Arteriolen und die ihnen entsprechenden kleinen Venen bestehen aus Epithelröhrchen, die von einer sehr geringen Anzahl glatter Muskelfasern umgeben sind und von wenigen Zellen, auf deren Natur hier nicht eingegangen werden soll. Sowohl die anatomische Bauart als auch die Beobachtungen unter der Vitalfärbung sprechen dafür, daß die Wände dieser Gefäße in funktioneller Beziehung denen der Capillaren nahe stehen.

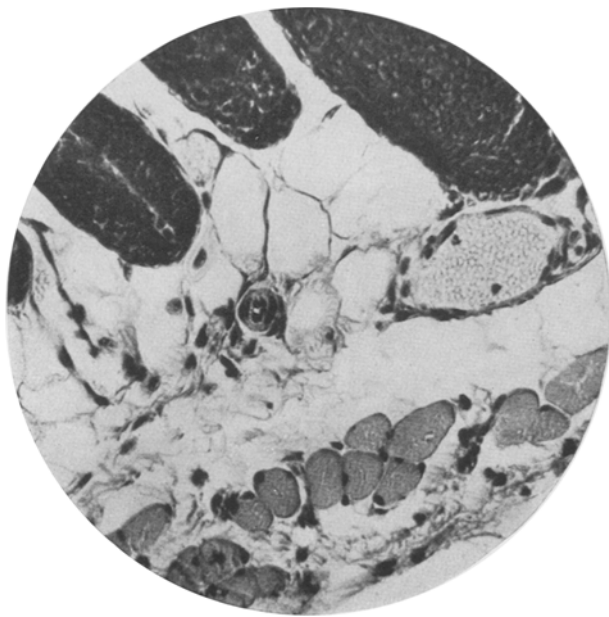


Abb. 3 zeigt den Bau der Arterien und Venen, die dem Panniculus carnosus aufliegen und von denen aus sich die terminalen Arterien und Venen verzweigen. Schnittpräparat. Photographie. Maßstab 272:1.

### ***Hauptversuche.***

Wie früher ausgeführt (S. 371), kann man bei Mäusen, die jeden zweiten Tag mit Teer gepinselt worden sind, bei entsprechend langer Dauer der Versuche erwarten, daß die ersten Geschwülste in Form von kleinen Warzen am Schluß des 2. Pinselungsmonats auftreten. Ich habe es deshalb als zweckmäßig gefunden, die vorliegende Untersuchung in 2 Hauptabschnitte einzuteilen. In dem einen will ich die Verhältnisse der Gefäße im 1. Pinselungsmonat behandeln; im nächsten werde ich versuchen, die weitere Entwicklung des Prozesses bis zur Geschwulstbildung zu verfolgen, ob nun die Geschwulstbildung im zweiten oder in einem späteren Monat zur Entwicklung kommt.

## Das Verhalten der Gefäße im ersten Einpinselungsmonat.

### Der Nachweis der Teerhyperämie.

#### *Carminversuche.*

Zunächst soll ein typisches Versuchsprotokoll wiedergegeben werden.

Maus „Inj. 3“, ♀, 9 Monate alt.

25. IV. 1927 wurden beide Seiten des Körpers mit 10proz. wässriger Auflösung von  $\text{Na}_2\text{S}$  depiliert.

26. IV. um 10 Uhr wurden 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert und die rechte Seite mit Teer gepinselt.

27. IV. Desgleichen.

28. IV. um 18 Uhr wurden 2 ccm Tusche intravenös injiziert. Sektion.

Abb. 4 zeigt eine Photographie des Präparates nach Aufhellen in Cedernöl.

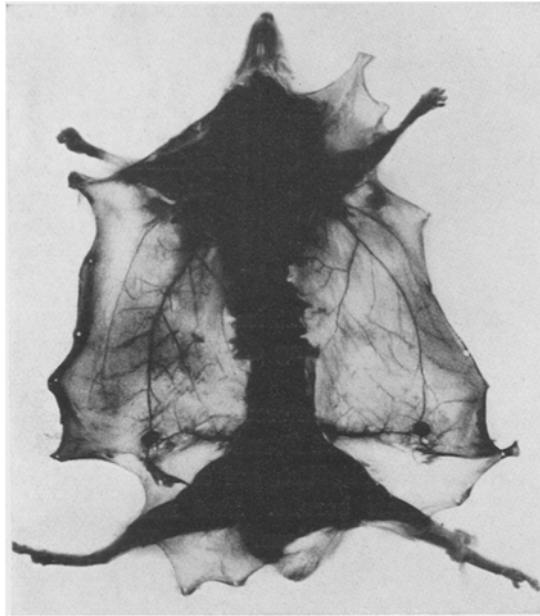


Abb. 4 zeigt ein Totalpräparat der Maus „Inj. 3“, die auf der rechten Seite mit Teer gepinselt wurde und wo 56 Stunden lang die Vitalfärbung in Anwendung gebracht worden war. Siehe Versuchsprotokoll oben. Photographie. Maßstab ungefähr 2:3.

Man sieht aus dem Bilde ohne weitere Schwierigkeiten die stärkere Farbenwirkung, die der eingepinselten Hautpartie entspricht. Die linke Seite dient als Kontrolle dafür, daß weder die Depilation selbst noch der Haarmangel etwas mit der Reaktion zu tun hat. Eine Reihe von solchen Versuchen wurden ausgeführt. Die Tab. 1 gibt eine Übersicht der Ergebnisse.

Tabelle 1.

| Maus Nr. | Anzahl der Pinselungen,<br>Pinselungsdauer |    |       | Anzahl der Carmininjektionen<br>und Dauer der<br>Vitalfärbung | Lokale<br>Reaktion |
|----------|--|----|-------|---|--------------------|
| Extra 1  | 1 Pinselung                                | in | 1 Tg. | 2 Injektionen, 96 Std.  | +                  |
| „ 2      | 1 „  | „  | 1 „   | 1 Injektion, 48 „   | +                  |
| „ 3      | 1 „  | „  | 1 „   | 1 „ 54 „  | ++                 |
| „ 4      | 1 „  | „  | 1 „   | 1 „ 54 „  | ?                  |
| Inj. 2   | 3 Pinselungen                              | „  | 3 Tg. | 2 Injektionen, 32 Std.  | schw. +            |
| „ 3      | 3 „  | „  | 3 „   | 3 „ 56 „  | ++<br>(s. Abb. 4)  |
| XVI, 1   | 5 „  | „  | 8 „   | 2 „ 72 „  | ++                 |
| XVI, 2   | 5 „  | „  | 8 „   | 2 „ 72 „  | +                  |
| XVI, 3   | 7 „  | „  | 13 „  | 2 „ 72 „  | +                  |
| XVI, 4   | 7 „  | „  | 13 „  | 2 „ 72 „  | ++                 |
| XV, 2    | 8 „  | „  | 14 „  | 1 Injektion, 24 „   | +                  |
| XVI, 5   | 8 „  | „  | 16 „  | 1 „ 48 „  | ++                 |
| XVI, 6   | 8 „  | „  | 16 „  | 1 „ 48 „  | +                  |
| XV, 3    | 9 „  | „  | 16 „  | 1 „ 24 „  | schw. +            |
| XV, 4    | 9 „  | „  | 16 „  | 2 Injektionen, 58 „   | ++                 |
| XVI, 7   | 9 „  | „  | 20 „  | 1 Injektion, 72 „   | ++                 |
| XV, 6    | 15 „                                       | „  | 21 „  | 2 Injektionen, 96 „   | ++                 |
| XVI, 9   | 10 „                                       | „  | 22 „  | 1 Injektion, 48 „   | +                  |
| XVI, 10  | 10 „                                       | „  | 22 „  | 1 „ 48 „  | ++                 |
| XV, 7    | 18 „                                       | „  | 25 „  | 1 „ 32 „  | schw. + ?          |
| XV, 8    | 18 „                                       | „  | 25 „  | 1 „ 32 „  | schw. + ?          |

Wie man daraus sieht, entsteht immer, aber in etwas wechselnder Ausdehnung eine stärkere Färbung des Gewebes in der mit Teer eingepinselten Stelle.

Bei einer *mikroskopischen* Untersuchung der Präparate wird man finden, daß in den ersten 12—24 Stunden nach der Carmineinspritzung die Reaktion nahezu ausschließlich auf einer diffusen Durchtränkung der Gewebe mit Farbstoff beruht. Erst nach längerer Einwirkung kann man ihn in Zellen nachweisen. Diese Verhältnisse sind für die Beurteilung der Präparate von einer gewissen Bedeutung. Nach einer intraperitoneal ausgeführten Carmineinspritzung werden einige Tiere sehr schwach, insbesondere wenn die Menge groß ist oder die Tiere von vornherein schwach waren. Wenn sich nun so ein Tier im Käfig zur Ruhe legt und in derselben Stellung stundenlang liegen bleibt, kann sich der Farbstoff durch das Bauchfell und durch den dünnen, muskulösen Teil der Bauchwand senken und eine falsche Reaktion im Unterhautgewebe hervorrufen. Dieser Verwicklung kann man in verschiedener Weise ausweichen. Zunächst muß man alle Tiere, die von selbst sterben, von der Versuchsreihe ausschließen; weiterhin die, welche sehr darunter leiden. Dieser Standpunkt ist in der vorliegenden Arbeit sehr genau durchgeführt worden. Weiterhin kann man die Haut des Rückens

anstatt der der Seitenteile pinseln, und das wurde auch konsequent befolgt, nachdem ich auf die oben genannte Komplikation aufmerksam geworden bin. In Tab. 1 sind die Tiere der Gruppe XVI zwischen den Schulterblättern oder am Kreuzbein eingepinselt worden, die anderen in den Seitenpartien.

Weiterhin ist der Umstand erwähnenswert, daß das Bindegewebe der Haut nach einer Pinselungsdauer von einigen Wochen örtlich verdickt wird und die Anzahl der Zellen sich oft stark vermehrt haben. Wenn man ein solches Tier vital färbt, kann man daher einen tieferen Farbenton entsprechend den eingepinselten Teilen sehen, ohne daß eine stärkere Transsudation stattgefunden hat. Die Versuchsergebnisse kann man in einem solchen Fall nicht mit Sicherheit beurteilen, ohne mit Hilfe einer mikroskopischen Betrachtung die Menge des Farbstoffes in den mit Carmin gefüllten Zellen untersucht zu haben. Während man also die Farbenreaktion mit Sicherheit nach einigen Stunden bei den Tieren beurteilen kann, die nur kurze Zeit hindurch eingepinselt worden sind, muß die Vitalfärbung wenigstens 24 Stunden oder etwas länger bei den Tieren gedauert haben, bei welchen die Einpinselung eine bedeutende Vermehrung der Bindegewebsfasern oder der Anzahl der Histio-cyten bewirkt hat. Eine Ausnahme davon machen doch die Fälle, wo einzelne oder eine kleine, wohl abgegrenzte Gruppe von Gefäßen eine stärkere Transsudation aufweisen (s. S. 413 und Abb. 15). Man kann den entsprechend tieferen Farbenton ohne Schwierigkeit von der Umgebung unterscheiden. Alle diese Versuche, die in Tab. 1 besprochen sind, wurden unter Rücksichtnahme der hier erwähnten technischen Eigentümlichkeiten vorgenommen.

Das Ergebnis dieser Versuche ist folgendes: *Immer, aber in etwas wechselnder Stärke entsteht nach Einpinselung mit Teer eine gesteigerte Transsudation, die das eingepinselte Hautgebiet betrifft.*

#### *Versuche mit Tuscheeinspritzung.*

Bei Anwendung von Tuscheeinspritzungen versuchte ich, das morphologische Bild der Gefäßveränderungen zu bekommen, die sich funktionell durch eine gesteigerte Transsudation zu erkennen gegeben haben, wie dies eben besprochen worden ist. Auch dafür soll als Beispiel eines typischen Berichts wiedergegeben werden.

Maus „XVI, 10“, ♂, 8 Wochen alt.

15. V. bis 2. VI. 1927 wurde jeden 2. Tag der Kreuzrücken mit Teer eingepinselt.

2. VI. wurde 0,1 cem Carminauflösung intraperitoneal injiziert.

4. VI. Das Tier war lebhaft und frisch. Es wurden 6 cem Tusche intravenös injiziert.

Abb. 5 zeigt eine Photographie des Totalpräparates von der Haut des Tieres.

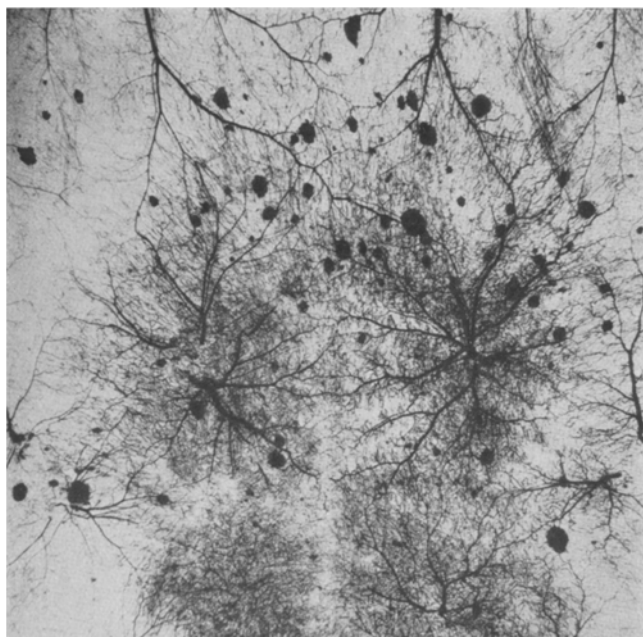


Abb. 5 zeigt die erweiterten kleinen Gefäße in dem mit Teer bepinseltem Hautgebiet der Maus „XVI, 10“. Siehe Versuchsprotokoll S.397. Tuscheinjektion. Totalpräparat. Photographie Maßstab 4:1.



Abb. 6. Detail einer Randpartie von Abb. 5. Siehe Text S. 398. Photographie. Maßstab 12:1.

Man sieht eine starke Erweiterung der kleineren Gefäße auf dem eingepinselten Gebiet. Ob auch die größeren Gefäße erweitert sind, ist schwer zu sagen. (Die schwarzen Flecken sind durch das Austreten von Tusche durch die Gefäße nach Karyorrhesis entstanden.)

Abb. 6 zeigt ein Stück der Randpartie, etwas mehr vergrößert. Hier kommt der Zustand der Gefäße innerhalb und außerhalb des gepinselten Gebietes noch besser zum Vorschein. Bei Anwendung noch stärkerer Vergrößerung kann man leicht sehen, daß in dem eingepinselten Gebiet, praktisch gesprochen, jede Capillarschlinge, im Gegensatz zu denen der umgebenden Haut, stark erweitert ist, wobei in dem letzten Gebiete nur



ganz wenige Capillaren mit Tusche gefüllt sind. Das gleiche Verhältnis findet man bei den zu- und abführenden Gefäßen. Bei genauerer Untersuchung dieses oder eines anderen Injektionspräparates gleicher Art findet man, daß die Anzahl und die Anordnung der Capillaren mit denen eines Normalpräparats übereinstimmen. Es finden sich keine sicheren Anzeichen einer Neubildung oder solche einer Änderung im Aufbau des Capillarnetzes. Eine Reihe von Versuchen der gleichen Art wurden ausgeführt und hatten immer die gleichen Ergebnisse, wenn die Einspritzung als wohl gelungen bezeichnet werden kann. Siehe Tab. 2.

Tabelle 2.

| Maus Nr. | Anzahl der Pinselungen,<br>Versuchsdauer | Injizierte Menge<br>von Tusche | Lokalreaktion          |
|----------|--|--------------------------------|------------------------|
| A 2      | 5 Pinselungen in 4 Tg.                   | 3 ccm                          | +                      |
| A 3      | 8 „ „ 7 „                                | 3 ccm                          | (s. Abb. 8)<br>schw. + |
| A 10     | 13 „ „ 12 „                              | 3 ccm                          | ++                     |
| XVI, 10  | 10 „ „ 22 „                              | 6 ccm                          | ++ (s. Abb. 5 u. 6)    |

Auch hier sind einige technische Einzelheiten erwähnenswert. Die Injektion wird, wie eben gesagt, in eine der Schwanzvenen am lebenden Tier vorgenommen. Wenn man die ersten Tropfen einspritzt, sieht man, daß augenblicklich alle Schwanzvenen gefüllt werden. Gleich nachher wird auch die Haut an der Schwanzwurzel in einem Umkreis von 2—5 mm stark grau gefärbt. Die Venen in der Nachbarschaft werden also unmittelbar gefüllt, und zwar rückläufig. Wird die Einspritzung fortgesetzt, so wird die Tusche durch die großen Venenstämme zum Herzen gebracht, durchläuft den Lungenkreislauf und wird unter dem Einfluß der Herztätigkeit weitergeführt und mit dem Blut vermischt. Im Laufe von wenigen Sekunden bis zu einer halben Minute, je nachdem die Einspritzungen mehr oder weniger rasch vorgenommen werden, bekommt das Tier Krämpfe allgemeiner Art und die Herzaktion wird unregelmäßig. Kurz nachher stirbt das Tier an Erstickung. Die injizierte Tusche, mehr oder weniger mit Blut gemischt, findet man nun sowohl im Arterien- als im Venensystem. Je langsamer die Einspritzung vorgenommen wird, desto gleichmäßiger wird die Verteilung, falls das Tier nicht stirbt, bevor eine hinreichende Tuschenmenge in die Blutbahn eingeführt worden ist. Das zweckmäßige Einspritzungszeitmaß lernt man rasch bei Übung. Die Tusche wird also nach 2 Arten in die verschiedenen Gefäße hineingebracht, teils durch den direkten Druck vom Stempel der Spritze in einen Teil der großen Venen hinein, teils durch die Herztätigkeit in die Arterien. Um den Zustand der Gefäße in Präparaten, die nach dieser Art hergestellt sind, beurteilen zu können, muß man daher als Versuchsfeld nicht eine Hautstelle wählen,

die sehr nahe der Schwanzwurzel liegt. Man riskiert nämlich, daß an dieser Stelle der direkte Druck des Spritzenstempels in besonderem Grade störende Veränderungen in den Gefäßen der Nachbarschaft bewirkt.

Weiterhin ist hier ein anderer Umstand zu erwähnen, dessen Bedeutung später näher beschrieben werden soll. Wenn bei einem warmblütigen Tier in der einen oder anderen Weise die Zufuhr des nötigen Sauerstoffes verhindert wird, erweitern sich die Capillaren der Haut und Schleimhäute stark, und diese letzteren werden cyanotisch. Im Augenblick des eintretenden Todes kann man beobachten, daß die blaue Farbe rasch in einen stark bleichen Ton übergeht. Die Capillaren haben sich nun in großem Ausmaße kontrahiert. Dasselbe geschieht auch bei den Mäusen bei der Tuscheeinspritzung. Aber an Stellen, die mit Teer gepinselt worden sind, ziehen sich die Capillaren nicht zusammen, falls die Einwirkung dieser Behandlung noch nicht aufgehört hat. Dabei entsteht in Tuschepräparaten ein Gegensatz, der noch ausgesprochener ist als der, den man bei lebenden Tieren beobachten kann.

Es ist klar, daß eine plötzliche Verdoppelung der Blutmenge eines Tieres, wie dies oft unter den beschriebenen Versuchen stattfindet, und eine gleichzeitig unter so hohem Druck vorgenommene Injektion, daß die Gefäße teils nahezu bersten, teils wirklich zerspringen, kein genaues Bild von den Zuständen in vivo geben können. Daher können nach diesen ziemlich groben Versuchen keine weiteren Folgerungen als folgende gezogen werden:

*Die Tuscheversuche zeigen, daß in dem mit Teer gepinselten Gebiet die Capillaren und die kleineren Gefäße stark erweitert sind, während ihre Anzahl und Anordnung denen bei normalen Verhältnissen entsprechen. Die Gefäße des gepinselten Gebietes nehmen nicht an der agonalen Kontraktion teil.*

*Die Carmin- und Tuschenversuche zusammen zeigen, daß die Teerpinselung der Haut bei weißen Mäusen eine starke lokale Erweiterung der kleinen Gefäße bewirkt, die von einer bedeutend gesteigerten Transsudation gefolgt ist.*

#### **Das Auftreten der Teerhyperämie und ihre Dauer.**

In dem nun folgenden Abschnitt sollen Versuche geschildert werden, die zur Aufgabe hatten, das Eintreten und die Dauer der mit Teer erzeugten Hyperämie zu zeigen. Eine direkte Beobachtung der Haut mit dem bloßen Auge oder im Mikroskop würde theoretisch die beste Untersuchungsart gewesen sein; aber eine solche ist praktisch bei diesen Versuchen nicht durchführbar. Ich habe daher auch hier die gleiche Methode wie im vorigen Abschnitt angewandt. Da nun inzwischen die Tuschemethode in ihrer Wirkung ziemlich grob ist und die Carminfärbung eine Einwirkung von ein paar Stunden bean-

spricht, bevor sich in kurzen Versuchen hinreichende Veränderungen zum Erkennen geben, so ist es klar, daß die Zahlen, die bei diesen Versuchen gefunden werden, Mindestwerte darstellen.

In Tab. 3 sind 3 Versuche zusammengestellt, die den Zeitpunkt für das Auftreten der Hyperämie zeigen.

Tabelle 3.

| Maus Nr. | Anzahl der Pinselung | Untersuchungsart  | Lokale Reaktion |
|----------|----------------------|---|-----------------|
| A 24     | 1                    | 3 ccm Tusche 1 Stunde nach der Pinselung injiziert  | ?               |
| A 23     | 1                    | 0,3 ccm Carminauflösung intraperitoneal gleichzeitig mit der Pinselung injiziert. 2 Stunden später untersucht | schw. +         |
| A 25     | 1                    | 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal 1 Std. nach der Pinselung injiziert. 2 Stunden danach untersucht      | +               |

Die Versuche zeigen, daß die Teerhyperämie unmittelbar nach der ersten Einpinselung eintritt.

Bei der Untersuchung der Dauer der Hyperämie nach einer einzelnen Einpinselung ist eine Reihe von Umständen vorhanden, die das Erlangen von genauen Untersuchungsergebnissen erschwert. Die Konsistenz des Teeres und der Zustand der Haut (z. B. ob behaart oder nackt) spielen eine Rolle für die Wirkungskdauer der Pinselung. Unterschiede bestehen auch für das Pinselungsgebiet. So können sich die Tiere am Kreuzrücken leichter als zwischen den Schulterblättern vom Teer reinigen. Diese Verhältnisse werden durch folgenden Versuch klar gemacht:

8 Mäuse wurden jeden 2. Tag am Kreuzrücken und ebenso viele zwischen den Schulterblättern eingepinselt. Die Haut wurde vorher von den Haaren freigemacht. An drei nacheinander folgenden Pinselungstagen wurde untersucht, wie viele der Tiere sich vom Teer frei gemacht und wie viele noch Reste davon an der Haut hatten. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Tabelle 4.

| Einpinselungsperiode          | Tiere, die zwisch. Schulterblätter gepinselt wurden |                | Tiere, die am Kreuzrücken gepinselt wurden |                |
|-------------------------------|---|----------------|--|----------------|
|                               | Rein  | Mit Teerresten | Rein                                       | Mit Teerresten |
| 23. V. bis 25. V.             | 4   | 4              | 8  | 0              |
| 25. V. bis 27. V.             | 5   | 3              | 8  | 0              |
| 27. V. bis 30. V.<br>(3 Tage) | 7   | 1              | 8  | 0              |

Da sich inzwischen die vorliegende Untersuchung in erster Linie damit beschäftigt, die Teerreaktionen an den Gefäßen unter Rücksichtnahme auf die Rolle derselben für die lokalen Wachstumsverhält-

nisse der Gewebe zu untersuchen, ist es von mehr untergeordneter Bedeutung, die Dauer der Hyperämie mit größerer Genauigkeit abzugrenzen, als gerade ein ungefähres Maß für sie anzugeben.

In Tab. 5 sind die Ergebnisse von 3 Versuchen wiedergegeben, die uns die Dauer der Hyperämie nach einmaliger Einpinselung mit dem in diesen Versuchen gebrauchten Teer zeigen.

Tabelle 5.

| Maus Nr.           | Anzahl der Pinselungen | Untersuchungsart   | Lokale Reaktion |
|--------------------|------------------------|--|-----------------|
| A 26               | 1                      | 0,2 ccm Carminauflösung 21 Stunden nach der Pinselung intraperitoneal injiziert. 3 Stunden danach untersucht                     | ++              |
| A 27<br>(Haarfrei) | 1                      | 0,3 ccm Carminauflösung 48 Stunden nach der Pinselung intraperitoneal injiziert. 2 ccm Tusche 2 Std. danach intravenös injiziert | schw.<br>+ (?)  |
| A 37<br>(Behaart)  | 1                      | 0,2 ccm Carminauflösung 46 Stunden nach der Pinselung intraperitoneal injiziert. 24 Stunden danach untersucht                    | +               |

Die Versuche zeigen, daß: *eine einzige Teerpinselung durchschnittlich eine lokale Hyperämie in der Dauer von ungefähr 48 Stunden hervorruft.*

Pinselt man weiterhin jeden 2. Tag, wird man, falls die Reaktion die gleiche bleibt, eine ununterbrochene Hyperämie hervorrufen. Um dies genau zu untersuchen, habe ich eine Reihe von Versuchen vorgenommen, deren wichtigste Ergebnisse in Tab. 6 zusammengestellt und graphisch in Abb. 7 wiedergegeben sind.

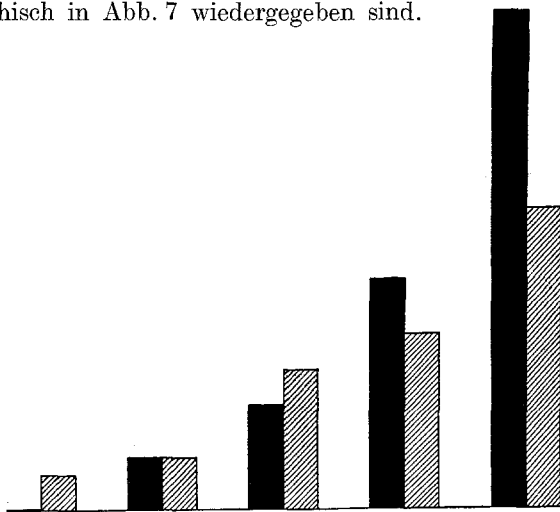


Abb. 7. Die hyperämische Nachwirkung (gestrichelt) im Vergleich mit der Dauer der vorausgehenden Pinselung (schwarz). Siehe Tab. 6. Erste Kolonne zeigt die Nachwirkung einer einzelnen Pinselung (= 48 Stunden).

Tabelle 6.

| Maus Nr.                      | Anzahl der Pinselungen und Behandlungsdauer | Tage Pause   | Untersuchungsart   | Lokale Reaktion |
|-------------------------------|---|--------------|--|-----------------|
| XIX, 5                        | 3 Pinselungen in 3 Tagen                    | 2<br>(+ 2)   | 0,2 ccm Carminauflösung intra-peritoneal injiziert. 48 Stunden später untersucht             | ++              |
| A 28<br>(Abb. 7<br>Kolonne 2) | desgl.                                      | 3            | 0,3 ccm Carminauflösung intra-peritoneal injiziert. 2 Stunden später untersucht              | s. +            |
| XIX, 10                       | 5 Pinselungen in 5 Tagen                    | 4<br>(+ 2)   | 0,15 ccm Carminauflösung intra-peritoneal injiziert. 48 Stunden später untersucht            | s. +            |
| A 29                          | 5 Pinselungen in 6 Tagen                    | 4            | 0,2 ccm Carminauflösung intra-peritoneal injiziert. 4 Stunden später 3 ccm Tusche intravenös | ++              |
| A 30<br>(Abb. 7<br>Kolonne 3) | desgl.                                      | 8            | 0,2 ccm Carminauflösung intra-peritoneal injiziert. 7 Stunden später untersucht              | s. +            |
| A 31                          | 9 Pinselungen in 13 Tagen                   | 8            | 0,3 ccm Carminauflösung intra-peritoneal injiziert. 4 Stunden später 4 ccm Tusche intravenös | s. +            |
| A 32<br>(Abb. 7<br>Kolonne 4) | desgl.                                      | 9<br>(+ 1)   | 0,3 ccm Carminauflösung intra-peritoneal injiziert. 24 Stunden später untersucht             | s. +            |
| A 33                          | 16 Pinselungen in 28 Tagen                  | 12           | 0,2 ccm Carminauflösung intra-peritoneal injiziert. 8 Stunden später untersucht              | +               |
| A 34<br>(Abb. 7<br>Kolonne 5) | desgl.                                      | 17<br>(+ 1½) | 0,2 ccm Carminauflösung intra-peritoneal injiziert. 34 Stunden später untersucht             | s. +            |

Man wird aus der Tabelle und der graphischen Darstellung sehen, daß: die *Hyperämie*, die nach wiederholten Pinselungen auftritt, von längerer Dauer ist als diejenige, welche nach einer einmaligen Pinselung auftritt, und daß die Dauer der Einpinselungszeit entspricht.

#### Die Art und Beschaffenheit der Teerhyperämie.

Die Frage betreffs des Reaktionsmechanismus der kleinen Gefäße wird im Augenblick sowohl von Anatomen und Physiologen als auch von Pathologen stark erörtert. Es liegt aber doch außerhalb des Rahmens dieser Arbeit, auf diese Frage in all ihrer Ausdehnung und Kompliziertheit einzugehen. Es sollen aber doch einige Versuche erwähnt werden, die für die Beurteilung der Folgewirkungen des Teers von Interesse sind. Außerdem sind Verhältnisse vorhanden, die darauf

hindeuten, daß das Material bei einer weiteren Bearbeitung dazu beitragen könnte, die Capillarreaktionen im allgemeinen aufzuklären.

Bereits Abb. 5 erweckt wegen der scharfen Begrenzung des injizierten Gebietes die Vermutung, daß die Teerhyperämie ein scharf begrenzter örtlicher Vorgang ist. Um das noch klarer zu machen, wurden zwei Versuche ausgeführt, deren Protokolle mit Photographien der entsprechenden Präparate wiedergegeben werden sollen.

Maus „A. 2“, ♀, 3 Monate alt.

3. IX. 1927 wurden die Haare am Rücken depiliert. Danach wurde an derselben Stelle eine Hautpartie in Form eines aufrecht stehenden Kreuzes mit Teer gepinselt.

4.—7. IX. wurde 1 mal täglich an derselben Stelle gepinselt.

7. IX. wurden 3 ccm Tusche intravenös injiziert, das Tier getötet und obduziert.

Eine Photographie des Präparates ist in Abb. 8 wiedergegeben.

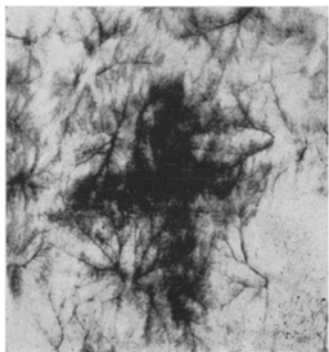


Abb. 8.

Abb. 8 zeigt den streng lokalen Charakter der Teerhyperämie (Maus „A. 2“). Siehe Versuchsprotokoll oben. Tuscheinjektion. Totalpräparat. Photographie. Maßstab ungefähr 3:2.

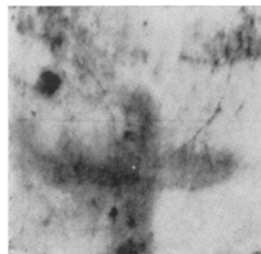


Abb. 9.

Abb. 9 zeigt den streng lokalen Charakter der Teerhyperämie (Maus „XIX, 6“). Siehe Versuchsprotokoll unten. Vitalfärbung. Totalpräparat. Photographie. Maßstab ungefähr 3:2.

Maus „XIX, 6“, ♂, 2 Monate alt.

11. X. 1927 wurden die Haare am Rücken depiliert. Danach wurde an derselben Stelle ein Hautgebiet in Form eines aufrechtstehenden Kreuzes mit Teer gepinselt.

12.—17. X. wurde 1 mal täglich an dieser Stelle gepinselt.

15.—17. X. wurden 0,2 ccm Carminauflösung 1 mal täglich injiziert.

17. X. wurde das Tier getötet. Sektion.

Eine Photographie des Präparates ist in Abb. 9 wiedergegeben.

Wie man aus den Photographien erschen kann, hält sich die Hyperämie genau an das bepinselte Gebiet. Die Grenze gegenüber der nicht gepinselten Haut ist scharf. Eine Hyperämie mit einer derartig scharfen Begrenzung muß unabhängig von jedem Spinalreflex entstanden sein, wenn auch nervöse Faktoren bei der Regulierung der lokalen Zirkulationsverhältnisse im allgemeinen beeinflussend auftreten können. Um aber die spinalen Einflüsse ganz auszuschließen, wurde eine Reihe von Pin-

selungen an Hautstellen vorgenommen, an welchen vor kürzerer oder längerer Zeit alle Nerven abgeschnitten worden waren. Dabei wurde im großen und ganzen gesehen die Methodik *Cramers* in Anwendung gebracht (s. S. 384).

Nach Enthaarung mit Hilfe einer Natriumsulfidlösung und Waschung mit 96proz. Alkohol wurde in Äthernarkose ein Hautlappen am Rücken von der Unterlage vollständig losgelöst, mit Ausnahme einer ungefähr 1 cm breiten Brücke, die in der einen der oberen Ecken gelegen war. Die Hautbrücke wurde immer so angebracht, daß der Lappen weiterhin durch eine der großen Arterien mit Blut versehen wurde (siehe Abb. 1). Hiernach wurde der Lappen wiederum mit Seide festgenäht. Nach kürzerer oder längerer Zeit wurde eine neue Operation vorgenommen und dabei die Brücke, die in der 1. Operation geschont worden war, nachträglich durchschnitten. In wechselnden Zeitabschnitten nach dieser 2. Operation wurden die Tiere mit Teer gepinselt und nach der gewöhnlichen Weise untersucht. Der Teer wurde in Form eines stehenden oder liegenden Kreuzes, evtl. auch bandförmig, sowohl am transplantierten Hautlappen als auch auf die gesunde Haut angebracht, um eine Kontrolle zu haben.

Bevor die Ergebnisse der eigentlichen Versuche geschildert werden sollen, muß auf die Blutversorgung des Hautlappens eingegangen werden, wie sie sich nach der Operation entwickelt hat. Nach dem ersten operativen Eingriff werden einige der Gefäße in der nächsten Nähe des Schnitt- randes thrombosiert, während die Hauptmasse im großen und ganzen zu funktionieren fortsetzt, was auf das außerordentlich wohl entwickelte System der Anastomosen zurückzuführen ist. Allmählich, unter dem weiteren Verlauf der Wundheilung entstehen Verbindungen zwischen den neugebildeten Gefäßen auf beiden Seiten des Wundrandes und dadurch tritt das alte Gefäßnetz des Hautlappens aufs neue in einem gewissen Grade mit den außerhalb liegenden lateralen und caudalen Abschnitten in Verbindung. Weiterhin werden kleinere Gefäße neugebildet, die von der unterliegenden Fascie in den Hautlappen emporsprießen und zu seiner Blutversorgung beitragen. Zur Zeit, wo die 2. Operation ausgeführt wird, ist der Hautlappen bei einigen der Tiere bereits hinreichend mit Hilfsverbindungen versorgt, die nicht nur sein Absterben verhindern, sondern ihn auch in Stand setzen, bis zu einem gewissen Grade die Haare zu ersetzen. Die Blutversorgung des Lappens wird doch selbstredend nach dem letzten Eingriff bedeutend geschädigt und sehr oft bekommt man dann größere oder kleinere Nekrosen, Geschwürsbildung und sekundäre Verheilung. Dort, wo größere Gefäße zu Grunde gegangen sind, wird man in der Regel ein gefäßarmes, faseriges Narbengewebe finden. Wo sich aber die großen Gefäße funktionsfähig gehalten haben, wird man auch im wesentlichen das Muster der kleinen Gefäße wiederfinden, und zwar wohlbewahrt, so wie sie sich funktionell bei Carminversuchen und morphologisch bei Tuscheninjektionen gezeigt haben.

Es soll nun ein typisches Protokoll mit einer Abbildung des entsprechenden Präparates wiedergegeben werden.

Maus „A. 21“, ♀, 3—4 Monate alt.

Am 8. III. 1928 wurden die Haare am Rücken depliert und die 1. Operation ausgeführt.

Am 19. III. wurde die 2. Operation ausgeführt.

Am 3.—7. IV. wurde ein Hautgebiet in Form eines liegenden Kreuzes mit Teer gepinselt.

Am 6. IV. wurden 0,2 cem Carminauflösung intraperitoneal injiziert (um 10 Uhr).

Am 7. IV. wurde das Tier getötet (um 10 Uhr). Sektion.

In Abb. 10 ist eine Photographie des Präparates dargestellt.

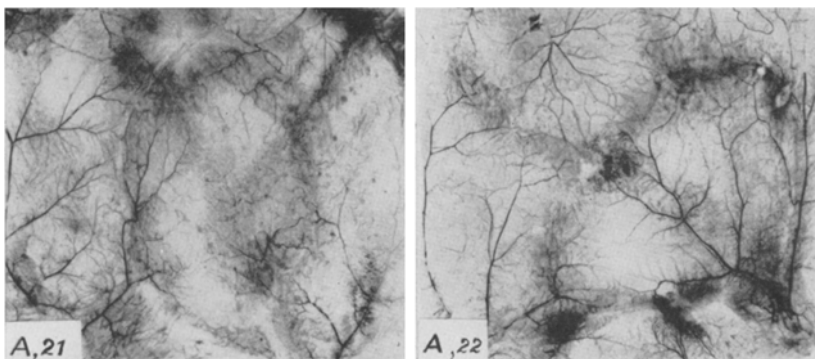


Abb. 10 zeigt die Beschaffenheit der Teerhyperämie in der autotransplantierten Haut. Siehe Versuchsprotokoll und Tab. S. 406. Man sieht, daß die ovale transplantierte Hautpartie durch einen dunkleren Rand begrenzt ist. Bei der Maus „A. 21“ tritt das liegende Kreuz und bei Maus „A. 22“ das schrägverlaufende Band scharf und deutlich hervor. Vitalfärbung. Totalpräparat. Photographie. Maßstab 1:1.

Es wurden im ganzen 10 Versuche ausgeführt, deren wichtigste Ergebnisse in Tab. 7 wiedergegeben sind.

Tabelle 7.

| Maus Nr. | Operation |          | Pinselungszeit nach der letzten Operation | Untersuchungsweise                                 |         |               | Lokale Reaktion |
|----------|-----------|----------|---|--|---------|---------------|-----------------|
|          | Erste     | Zweite   |   |  |         |               |                 |
| A 20     | 8. III.   | 19. III. | 3 bis 5 Tg.                               | In 2   | Stunden | vitalgefärbt  | ÷               |
| A 17     | 14. II.   | 7. III.  | 8 „ 11 „                                  | „ 1 1/2  | „       | „             | +               |
| A 22     | 8. III.   | 19. III. | 8 „ 12 „                                  | „ 5  | „       | „             | ++              |
|          |           |          |   |  |         |               | (s. Abb. 10)    |
| A 18     | 14. II.   | 7. III.  | 14 „ 17 „                                 | „ 17   | „       | „             | ++              |
| A 21     | 8. III.   | 19. III. | 15 „ 19 „                                 | „ 24   | „       | „             | ++              |
|          |           |          |   |  |         |               | (s. Abb. 10)    |
| A 38     | 6. IV.    | 17. IV.  | 29 „ 34 „                                 | „ 24   | „       | „             | ÷               |
| A 39     | 6. IV.    | 17. IV.  | 29 „ 34 „                                 | „ 24   | „       | „             | ÷               |
| A 40     | 6. IV.    | 17. IV.  | 38 „ 41 „                                 | „ 6  | „       | „             | schw. +         |
| A 41     | 12. IV.   | 30. IV.  | 32 „ 36 „                                 | „ 8  | „       | „             | schw. +         |
|          |           |          |   | Getötet bei 3 1/2 cem intravenöser Tuscheinjektion |         |               |                 |
| A 42     | 12. IV.   | 30. IV.  | 32 „ 37 „                                 | In 28  | Stunden | vitalgefärbt. | ÷               |
|          |           |          |   | Getötet bei 2 cem intra-venöser Tuscheinjektion    |         |               |                 |



Aus den hier geschilderten Versuchen ergibt sich folgendes: *Die vasculäre Teerreaktion entsteht auch in Gebieten, in denen alle Nerven durchschnitten worden sind. Daher muß man auch annehmen, daß diese Reaktion in keiner Weise unter dem Einfluß eines spinalen Reflexes entsteht.* Weiterhin bekommt man den Eindruck, daß nach einem Verlauf von 3—4 Wochen nach der letzten Operation die kräftige örtliche Reaktion mehr und mehr aufhört. Soweit man aus den vorliegenden Präparaten ersehen kann, hat das nicht seinen Grund darin, daß die Narbenbildung zu einer starken Einschränkung der Zahl der Gefäße geführt hat, so daß dadurch eine numerische Insuffizienz entsteht. Man muß eher die Erklärung in einer Änderung des Reaktionsvermögens der Gefäße suchen. Ob man das auf Axonreflexe oder auf eine Änderung der lokalen nervösen Teile in den Capillarwänden oder auf andere Erklärungen zurückführen will, muß vorläufig eine Auffassungssache bleiben. Beim Fortsetzen dieser Versuche könnte man vielleicht zu Ergebnissen kommen, die allgemeines Interesse beanspruchen dürften.

Wie auf S. 400 erwähnt wurde, nehmen die erweiterten kleinen Gefäße unter dem Erstickungstode nicht an der agonalen Zusammenziehung teil und diese Verhältnisse sprechen dafür, *daß der Teer in der einen oder anderen Weise, ganz oder teilweise, die zusammenziehbaren Teile der Gefäße leistungsunfähig macht.* Dafür spricht auch die Tatsache, daß es später zur Entwicklung von Telangiektasien kommt. Die Untersuchungen der letzten Zeit auf diesem Gebiete haben nämlich gezeigt, daß einer Erweiterung, ob nun die ursächlichen Einflüsse Strahlen oder Schädigungen anderer Art sind, eine Schädigung der contractilen Elemente der Gefäße vorausgeht (Siedamgrotzky 1925, Lewis 1926 u. a.).

In der Hoffnung, diese Verhältnisse näher aufklären zu können, wurden eine Reihe von Versuchen mit Adrenalin und Pituitrin ausgeführt. Da es aber nicht gelang, die technischen Schwierigkeiten zu überwinden, fielen die Versuche negativ aus. Es wurde ein Tropfen der betreffenden Lösung auf die Haut gebracht und versucht, ihn mit Hilfe einer spitzen Nadel einzupfropfen. Bei dieser Technik kam es aber doch nicht zu einer hinreichend kräftigen Reaktion, ja nicht einmal in der normalen Haut, trotzdem bei einem solchen Vorgehen beim Menschen kräftige Reaktionen auftraten. Bei Injektion denselben Stoffe zeigt es sich, daß selbst bei Anwendung der geringsten Dosen die miteingeführte Flüssigkeit eine störende Rolle spielt und daß Kontrollinjektionen mit Salzwasser ungefähr gleich starke Reaktionen hervorriefen.

Diese Versuche sprechen dafür, daß *die Wirkung des Teers auf das Gefäßsystem in erster Linie in einer stark örtlichen Schädigung des contractilen Apparates der kleinen Gefäße besteht. Diese Beschädigung ist in der Regel im 1. Monat heilbar, und nach Abschluß der Teerpinzelung*

*werden die Gefäße nach Verlauf kürzerer oder längerer Zeit durchaus wieder hergestellt.*

### **Das Verhalten der Gefäße unmittelbar vor und während der Gewächsbildung.**

#### **Übersicht.**

Auch an dieser Stelle sollen einleitend ein Versuchsprotokoll und die Bilder der hierher gehörigen Präparate wiedergegeben werden. Ich habe dazu ein Tier ausgewählt, das 2—3 Wochen nach dem Erscheinen der ersten Warze untersucht wurde.

Maus „VI, 7“, ♀, 6 Wochen alt.

Am 4. I. 1927 wurden die Haare am Rücken depiliert.

Vom 6. I. an wurde das Tier jeden 2. Tag mit Teer am Kreuzrücken gepinselt.

Am 10. IV. wurde eine einzelne, eben sichtbare Warze im gepinselten Gebiet bemerkt.

Am 25. IV. fanden sich 3 Warzen, die bei schräg auffallendem Licht als äußerst kleine helle Körper in der Haut erschienen.

Am 27. IV. um 11 Uhr wurden 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert. Um 22 Uhr 30 Minuten wurde das zu dem Zeitpunkt stark rot gefärbte Tier getötet. Sektion des Tieres wurde vorgenommen, und von dem gepinselten Gebiet wurde in gewöhnlicher Weise ein Totalpräparat hergestellt.

Abb. 11 stellt eine Zeichnung des Präparates dar.

Die zahlreichen kleinen Ringe mit und ohne Punkt in der Mitte bedeuten Haarbälge. Diese sind teilweise mehr oder minder normal, an anderen Stellen ganz verschwunden, an anderen Stellen wiederum sind sie vergrößert. An einzelnen Stellen findet man die vergrößerten Haarbälge zu kleinen Gruppen angesammelt. Die drei makroskopisch sichtbaren Warzen sind eben wohlgebildete Repräsentanten für diese. Das Präparat zeigt also sehr deutlich alle möglichen Übergänge von der gleichmäßigen diffusen Verdickung der Haut über die örtlich stärkere Hypertrophie, die sich an einzelnen Gruppen von Haarfollikeln bemerkbar macht, bis zur ausgeprägten Bildung von Warzen. Selbst bei der Anwendung einer so schwachen Vergrößerung kann man also die Vorstadien der Warzenbildung erkennen. Sogar bei dieser kleinen Vergrößerung, viel deutlicher aber kann man, wenn man eine 30 bis 50 malige Vergrößerung anwendet, an den kleinen Gefäßen eigentümliche Veränderungen beobachten. Unter Beibehaltung der gewöhnlichen Bauart, wie es scheint, sind die Capillaren, insbesondere im Bereiche der vergrößerten Haarbälge, stark erweitert, so daß ihr Volumen ein vielfaches des ursprünglichen beträgt. In der Textabb. 11 sind die erweiterten Capillaren durch einen dicken Strich gekennzeichnet. Wie man sieht, findet man dieselben auch an anderen Stellen innerhalb des gepinselten Gebietes zerstreut. Untersucht man diese Capillaren bei einer ungefähr 100fachen Vergrößerung, so wird noch eine Eigentümlichkeit sichtbar. Wie in Abb. 12 angedeutet ist, findet man in

den Gefäßen außer Blut, eine Reihe unregelmäßiger Körper von wechselnder Form und Größe. Einzelne sind so groß, daß sie ganz oder teilweise das Lumen verstopfen. Bei vital mit Carmin gefärbten Tieren, wo diese Beobachtungen gemacht wurden, haben diese Körper eine tiefrote Farbe.

Das beschriebene Präparat zeigt also eine Reihe eigentümlicher Gefäßveränderungen. Diese stehen in einem gewissen Verhältnis zu den

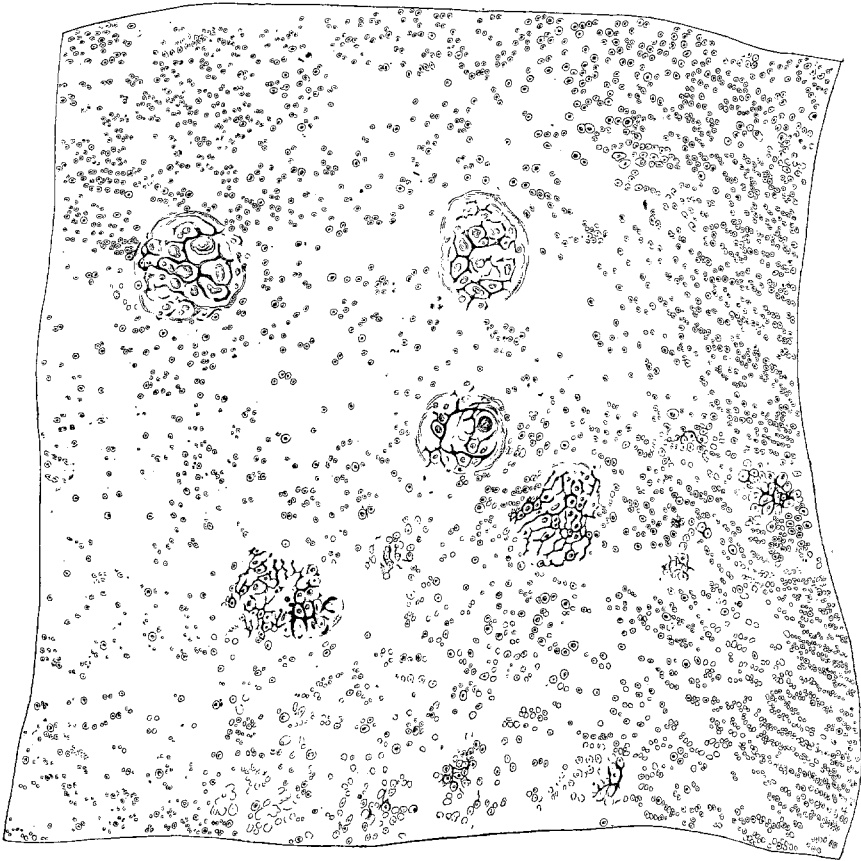


Abb. 11.

Warzen und ihren Vorläufern. Im folgenden nun soll ein Versuch gemacht werden, die Natur und Entwicklung der Gefäßveränderungen zu erklären, und, wenn möglich, ihr Verhältnis zur Geschwulstbildung klarzulegen.

**Über den Zeitpunkt des Auftretens der Erweiterungen, ihre Art und Beschaffenheit und ihre Beziehung zu den Geschwülsten.**

Um das Auftreten der Erweiterungen zeitlich zu bestimmen, wurde eine Reihe von Tieren mit Teer gepinselt und die Zustände der Gefäße

am lebenden Tier mit einem binokularen Mikroskop untersucht. 8 bis 14 Tage, nachdem die Einpinselungen eingestellt wurden, und die diffuse Blutüberfüllung etwas zurückgegangen ist, treten die Erweiterungen deutlich hervor. Ein je größerer Zeitraum nach der Einstellung der Pinselung vergeht, desto deutlicher wird der Gegensatz zwischen den erweiterten und den übrigen Gefäßen, in den sich der normale Zustand annähernd wieder einstellt. Bei der ersten Untersuchung wird man deshalb oft ausgedehntere, stark hyperämische Hautabschnitte

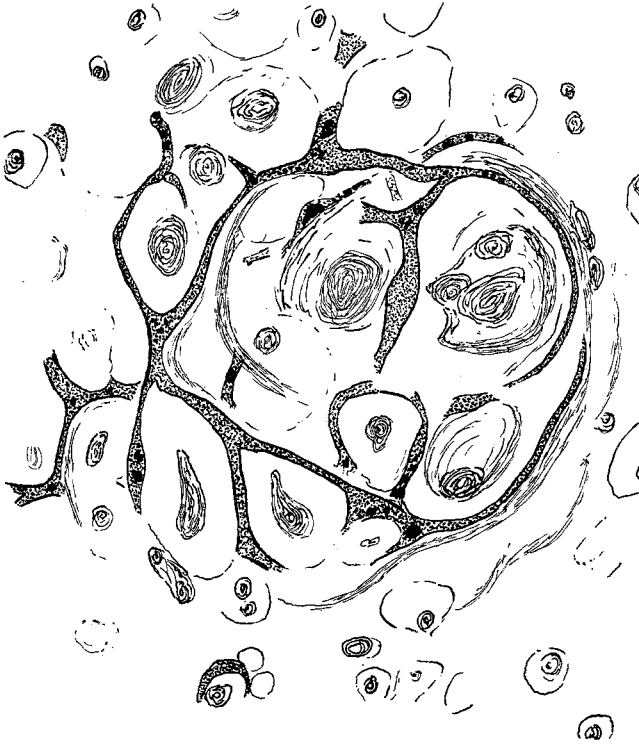


Abb. 12.

finden, die bei späteren Untersuchungen eine geringere Ausdehnung zeigen. In diesen Teilen wird man gegebenenfalls einzelne stark erweiterte, kleine Gefäße finden, die sich nur sehr langsam, teilweise nur unvollständig, dem ursprünglichen Zustande nähern, aber auch solche, bei denen die Erweiterung anhält, ja sogar nach dem Aufhören der Pinselungen zunimmt. Die Untersuchungen wurden in der Weise vorgenommen, daß einzelne Tiere in passenden Zwischenräumen (meistens in solchen von 3—6 Tagen) in bezug auf den Zustand der Capillaren mikroskopisch untersucht wurden und die Befunde aufgezeichnet

wurden. Man erhält dabei eine Reihe von Bildern, in denen die Entwicklung der Veränderungen in der einen oder anderen Richtung leicht und übersichtlich dargestellt werden kann, wie in Abb. 13 dies gezeigt worden ist. In dieser Figur beziehen sich die ovalen Figuren auf die gepinselten Gebiete. Ein kreuzförmiges Zeichen deutet auf eine mehr oder minder große Gruppe erweiterter Gefäßchen hin, während ein schwarzer Fleck die Geschwulstbildung kennzeichnet. Strichelung be-

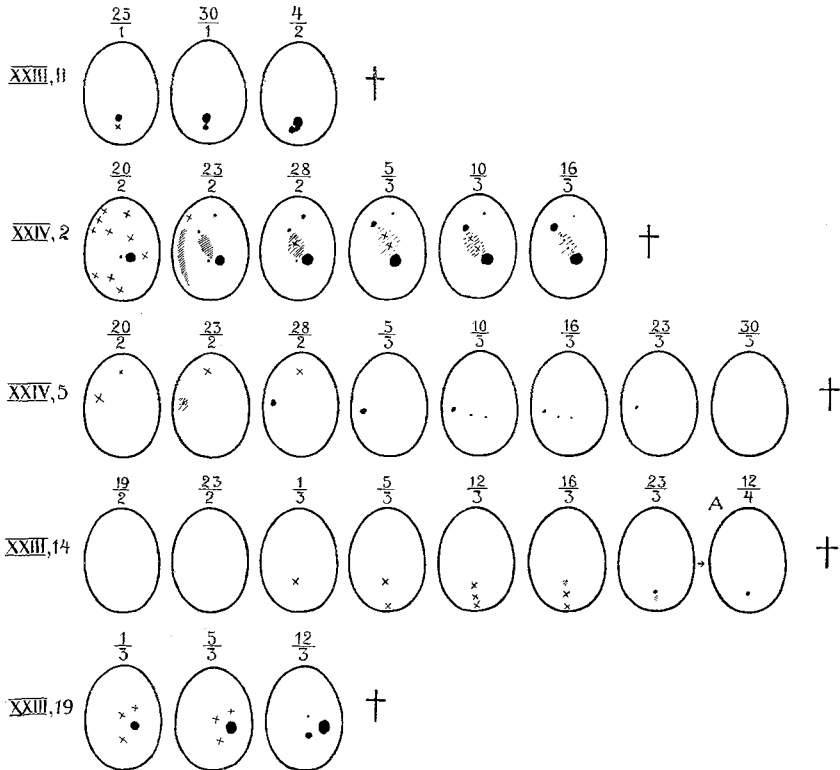


Abb. 13.

deutet ein Gebiet mit einer begrenzten, stärker diffusen Hyperämie. Ein „A“ neben der Figur weist darauf hin, daß das Tier zu dieser Zeit stark mitgenommen und abgemagert war und eine atrophische Haut hatte. Über den Figuren ist das Datum der Untersuchung angegeben.

1. Reihe, Gruppe XXV, bestand aus 16 Tieren (♂), die jeden 2. Tag in 44 Tagen (9. III. bis 23. IV. 1928) gepinselt wurden. Beim Aufhören der Pinselung wurden bei 5 der Tiere Ektasien nachgewiesen, welche bei 4 der Tiere im Laufe von 3 Wochen wieder verschwanden, bei dem 5. aber erst im Laufe von 6 Wochen. In keinem der Fälle kam es zur Geschwulstbildung. 9 Tiere waren 14 Wochen nach dem Aufhören der Pinselung noch am Leben.

2. *Reihe, Gruppe XXIII*, 1—13, bestand aus 13 Tieren (10 ♂, 3 ♀), die jeden 2. Tag in 60 Tagen (29. XI. 1927 bis 27. I. 1928) gepinselt wurden. Bei 10 Tieren wurden Ektasien nach der Einstellung der Pinselungen nachgewiesen. Bei den 9 verschwanden sie aber doch nach Verlauf verschiedener Zeiträume. Aber bei einem Tier (*Maus XXIII*, 9) bestanden sie noch, als das Tier 4 Monate später getötet wurde (s. Abb. 15). Bei einem Tier wurde eine Gruppe von ektatischen Capillaren etwa 3 Wochen nach der Einstellung der Pinselung zum erstenmal nachgewiesen und bestand noch beim Tode des Tieres 7 Wochen später. Bei einem Tiere (*Maus XXIII*, 11) fand sich bei der 1. Untersuchung eine Warze und ganz neben derselben ein Gebiet, von ungefähr 2 mm Diameter, mit Ektasien. Dementsprechend entstand eine kleine Warze, die sich allmählich mit dem ersteren vereinigte (s. Abb. 13).

3. *Reihe, Gruppe XXIV*, 1—6, bestand aus 6 Tieren (♂), die jeden 2. Tag 70 Tage hindurch (10. XII. 1927 bis 19. II. 1928) gepinselt wurden. Beim Aufhören der Pinselungen fand sich bei 2 Tieren einfache Hyperämie, bei 2 fanden sich Ektasien, die noch beim Tode der Tiere bzw. 20 und 40 Tage später bestanden, bei 1 fanden sich Ektasien, die von einer vorbeigehenden Warzenbildung nachgefolgt wurden (*Maus XXIV*, 5, s. Abb. 13), und bei 1 bestanden Ektasien, auf die eine dauernde Tumorbildung folgte (*Maus XXIV*, 2, s. Abb. 13).

4. *Serie, Gruppe XXIII*, 14—19 und *Gruppe XXIV*, 7—9, bestand aus 9 Tieren (6 ♀, 3 ♂), die jeden 2. Tag 80 Tage hindurch gepinselt wurden (*Gruppe XXIII*, 29. XI. 1927 bis 16. II. 1928, *Gruppe XXIV* 10. XII. 1927 bis 9. II. 1928). Bei der Einstellung der Pinselungen fand sich einfache Hyperämie bei 3 Tieren, bei 3 Tieren fanden sich Ektasien, die sich zurückbildeten, bei 1 Tier Ektasien, die von einer vorbeigehenden Warzenbildung nachgefolgt waren, und bei 2 Tieren bestanden Ektasien, die von einer dauernden Geschwulstbildung gefolgt waren (*Maus XXIII*, 14 und 19, s. Abb. 13). Bei *Maus XXIII*, 19 fanden sich außerdem eine größere und eine sehr kleine Warze, die schon bei der 1. Untersuchung nach Einstellung der Pinselung bemerkbar wurde.

Aus diesen hier angeführten Versuchen geht hervor: *Bestreicht man jeden 2. Tag die Haut einer weißen Maus mit Teer, so werden im Anfang des 2. Monats nach Beginn der Versuche Gefäßerweiterungen in dem bestrichenen Gebiet auftreten.* Die Ektasienbildung kann im Beginn eine umkehrbare Veränderung darstellen. Hört man mit der Einpinselung auf, so wird sich in einzelnen Gefäßen allmählich der annähernd normale Zustand einstellen, während andere Gefäße mehr oder minder erweitert bleiben. *Wird dagegen das Einpinseln weiter und lange genug fortgesetzt, so entwickeln sich die Ektasien weiter und bleiben als unausgleichbare Vorgänge Monate hindurch bestehen, vielleicht die ganze übrige Lebenszeit, wenn nicht irgendwelche komplizierenden Vorgänge hinzukommen.*

*Die Ektasien entstanden im vorliegenden Material, sowohl bei den einzelnen Individuen als auch bei ganzen Gruppen, bevor die Warzenbildung mikroskopisch nachweisbar war. Bei 6 Tieren bildeten sich Warzen (welche bei 2 wiederum von selbst verschwanden), genau an den Stellen der Haut, wo zum Teil Wochen vorher Ektasien nachgewiesen worden waren.*

Bei einer mikroskopischen Untersuchung von Frühstadien kann man in Tuschepräparaten deutlich sehen, daß die Gefäße, in denen die Ektasien auftreten, Capillaren und angrenzende kleine Venen sind.

Abb. 14 zeigt solche erweiterte Gefäße. Wenn nun die Epidermis lokal stärker zu wachsen anfängt, so kann man eine Ausbildung von Gefäßen sehen, die Zweige der erweiterten Gefäße darstellen; man hat dabei die erste Grundlage der Geschwulstbildung mit ihrem eigenen eigentümlichen Gefäßsystem vor sich. Wendet man in einem Zeitpunkt, der vor der Geschwulstbildung liegt, bei einem Tier Vitalfärbung an, bei dem sich ein oder mehrere Gebiete von Ektasienbildung finden, so wird man hin und wieder sehen, daß sich in diesen Bereichen eine reichlichere Transsudation als in der umgebenden Haut findet.

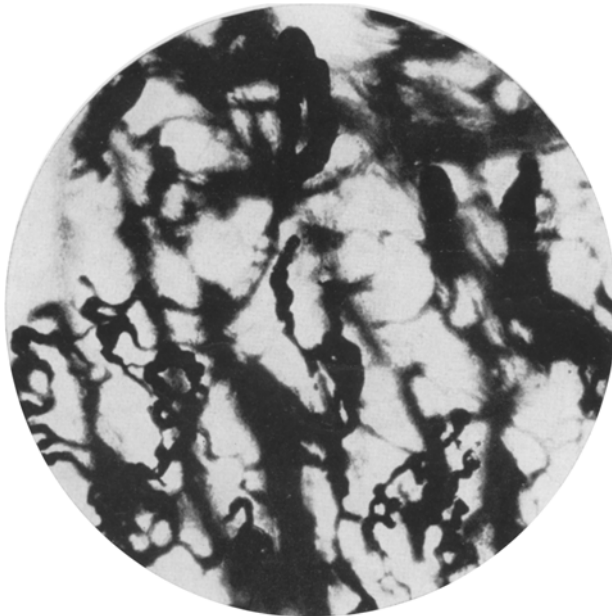


Abb. 14 zeigt Ektasien bei Maus „XXIV, 2“. Siehe Text S. 412. Tuscheinjektion. Totalpräparat. Photographie. Maßstab 124:1.

Abb. 15 zeigt eine Photographie eines Präparates von dem mit Teer gepinselten Gebiet (Maus „XXIII, 9“), wo diese Verhältnisse sehr deutlich sichtbar werden. Wie aus dem Protokollauszug (S. 412) hervorgeht, wurde dieses Tier 60 Tage hindurch gepinselt. Erst 4 Monate später wurde die Untersuchung angestellt. Bei diesem Tier wurde 3 Stunden hindurch Vitalfärbung in Anwendung gebracht.

*Eine hinreichend lange Pinselung erzeugt also nicht nur Bildung von Ektasien, sondern kann auch dauernde Gefäßveränderungen funktioneller Natur hervorbringen, die sich in Form einer gesteigerten Transsudation zeigen.*

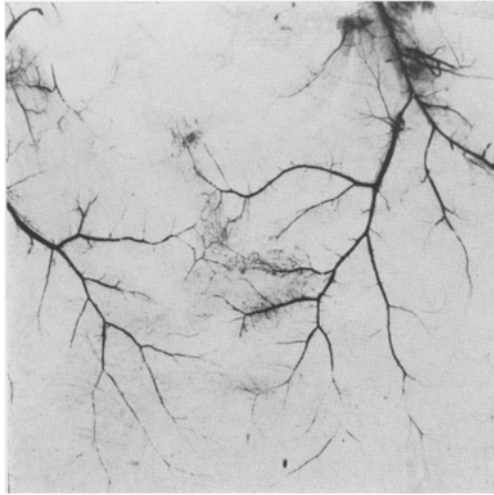


Abb. 15 zeigt Ektasien mit gesteigerter Transsudation bei der Maus „XXIII, 9“. Siehe Text S. 413. Vitalfärbung. Totalpräparat. Photographie. Maßstab ungefähr 3:2.

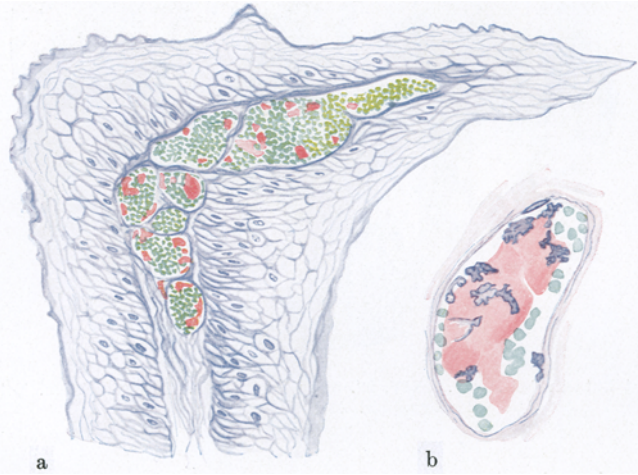


Abb. 16. Fig. a zeigt geschlängelte Gefäßchen aus einem verzweigten Papillom. Die roten nekrotischen Körper im scharfen Gegensatz zu den gut fixierten grünblauen Erythrocyten. Vergr. 300 fach. Fig. b zeigt einen „hyalinen Thrombus“ mit degenerierenden Kernresten. Außerhalb im Gefäßlumen unveränderte Erythrocyten. Vergr. 600 fach. Die beiden Präparate stammen aus Tieren, die vital mit Lithium-Carmin injiziert waren. Nach Formalin-Fixation, mit Hämatoxylin gefärbt.

#### Über das Auftreten der Thromben<sup>1</sup>.

Wie gelegentlich der Beschreibung der Gefäßveränderungen am Beginn der Geschwulstbildung bei der Maus „VI, 7“ (S. 409) erwähnt

<sup>1</sup> Hier und im folgenden werde ich der Kürze wegen das Wort „Thrombus“ für die verschiedenen, mehr oder weniger nekrotischen, intravasculären Aggregate anwenden.



wurde, fand man bei dem Tiere, bei dem Vitalfärbung in Anwendung gebracht worden war, in den erweiterten Gefäßen einige tiefrote Körper von wechselnder Form und Größe. Untersucht man ähnliche Warzen von Tieren nach Anwendung der Vitalfärbung in Schnittpräparaten, bei denen weiterhin nur eine Kernfärbung mit Hämatoxylin vorgenommen wurde, wird man finden, daß diese Körper die ungleichmäßige, diffuse Rotfärbung haben, die für absterbende und nekrotische Zellen charakteristisch ist. Untersucht man nun genügend viele Präparate, so wird man den regelmäßigen Befund erheben können, daß die Hauptmasse davon aus Anhäufungen von mehr oder minder veränderten roten Blutkörperchen und „hyalinen“ Massen besteht, denen einige Leukocyten beigemischt sind. Das spricht nicht dafür, daß

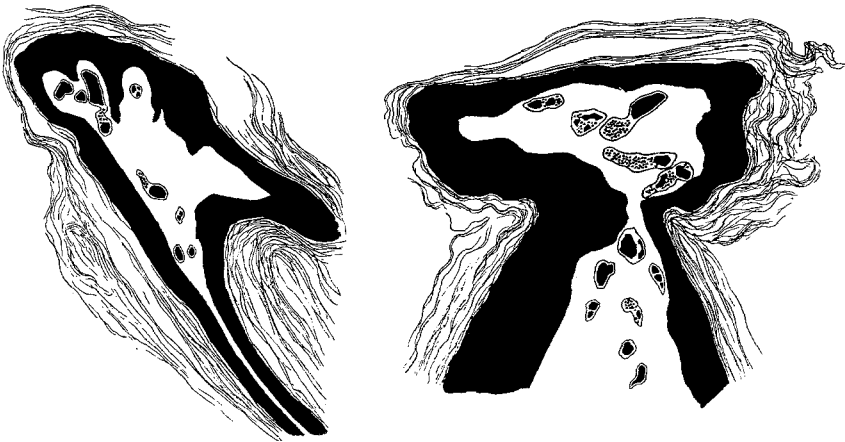


Abb. 17.

Wucherung von seiten des Gefäßendothels irgendwelche wesentliche Rolle bei der Bildung dieser Thromben spielt. Dabei ist aber nichts darüber gesagt, welche Rolle dieses Gewebe bei der Entstehung der Thromben spielt. Die Thromben findet man, wie erwähnt, in bedeutender Menge in den erweiterten Gefäßen, sowohl in als auch neben den sich entwickelnden Warzenbildungen; ihre Anzahl nimmt zu, wenn es zur Entwicklung der Geschwulst kommt, wobei natürlich bedeutende individuelle Schwankungen vorkommen. Kleine Thromben finden sich auch an anderen Stellen, zerstreut innerhalb des bestrichenen Gebietes; sie wurden aber niemals in der Haut außerhalb des gepinselten Gebietes gefunden, trotzdem daß zahlreiche Vergleichspräparate untersucht worden sind. Ihr erstes Auftreten fällt zeitlich ungefähr mit der Bildung der Erweiterungen zusammen, d. h. mit dem Beginn des 2. Pinselungsmonats.

Abb. 17 zeigt eine halbschematische Zeichnung von Schnittpräparaten mit Gefäßen, die ganz oder teilweise thrombosiert sind. Der

dichte, schwarze Streifen deutet die Verdickung der Epidermis an. Außerhalb dieser ist mit feinen Strichen das verhornte, abgestoßene Epithel angedeutet. Im Corium sind Konturen der Gefäße gezeichnet, die Blutkörperchen (Punkte) und Thromben (ganz schwarze Felder) enthalten.

**Anhang. Über die örtliche zellige Reaktion von seiten des Blutes und Bindegewebes im vorliegenden Material.**

In dem ziemlich reichhaltigen Schrifttum, das vom Teerkrebs handelt, sind die histologischen Veränderungen, die bei den gewöhnlichen Ver-

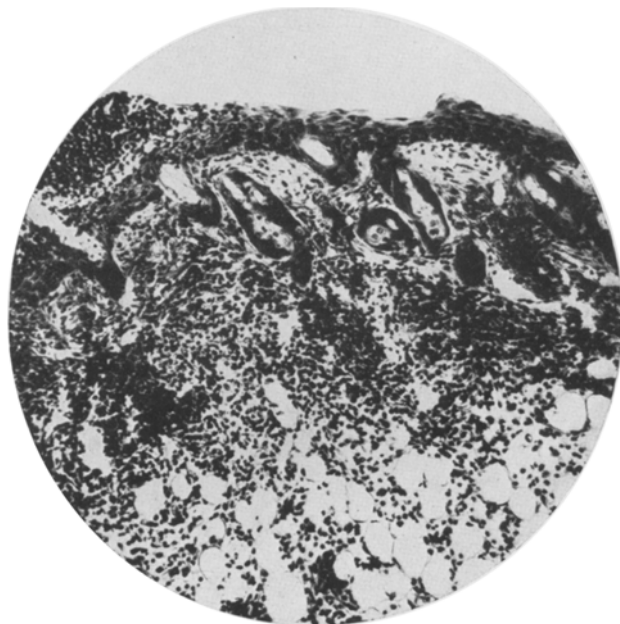


Abb. 18 zeigt reichliche Einwanderung von polymorphkernigen Leukocyten bei der Maus „A. 7“, die 2 Tage hindurch einmal täglich gepinselt wurde. Siehe Text S. 417. Schnittpreparat. Photographie. Maßstab 122:1.

suchstieren hervorgerufen werden, eingehend behandelt. Es besteht deshalb keine Veranlassung, diese Fragen hier näher zu erörtern. Aber mit Rücksicht auf die Bewertung und Beurteilung der in den Hauptversuchen gewonnenen Erfahrungen sollen doch in aller Kürze einzelne Beobachtungen hier erwähnt werden, die die celluläre Reaktion des Blutes und Bindegewebes des hier vorliegenden Materiales klarlegen.

Es wurden 10 Mäuse beiderlei Geschlechts und verschiedenen Alters ausgesucht und diese wurden 1—21 Tage hindurch gepinselt. Die eingepinselten Hautstücke wurden in 10proz. Formalin oder „Müller-Formol“ fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin und nach v. Gieson gefärbt.

Diese Untersuchungen ergaben, daß im Laufe des ersten Einpinselungstages eine Einwanderung von polymorphkernigen Leukocyten in das Corium und das subcutane Fettgewebe stattfand. Die Menge dieser Zellen war bei den einzelnen Individuen sehr verschieden, ja sogar bei einem und demselben Versuchstier war ihr Auftreten innerhalb des gepinselten Gebietes sehr wechselnd. Es hat den Anschein, als ob in der Regel Epidermisbeschädigungen in Form von Rissen und Sprüngen von einer Infiltration von polymorphkernigen Zellen (siehe Abb. 18) begleitet wurden, während bei einer unverletzten und evtl. verdickten Epidermis derartige Zellen weniger zu finden waren.

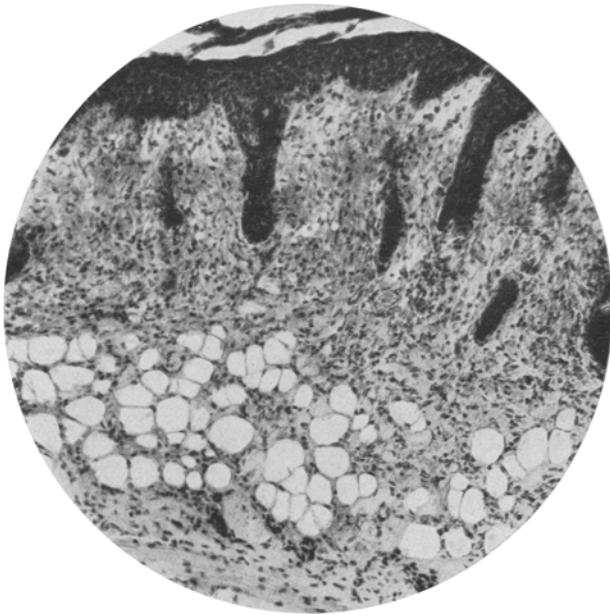


Abb. 19 zeigt „fibröses und zellreiches“ Corium und „leichte Hyperplasie“ der Epidermis bei der Maus „A. 49“, die 21 Tage hindurch jeden 2. Tag gepinselt wurde. Siehe Text S. 417. Schnittpräparat. Photographie. Maßstab 122:1.

Im Laufe der ersten 3—6 Pinselungstage begannen im allgemeinen die polymorphkernigen Zellen an Zahl abzunehmen. Das Corium und das subcutane Fettgewebe waren noch ziemlich zellreich; aber das Bild wurde allmählich mehr und mehr durch das Auftreten von rund- und ovalkernigen Zellen, auf deren Natur hier nicht weiter eingegangen werden soll, charakterisiert. Gleichzeitig mit dieser Veränderung bezüglich des Aussehens der Zellen begannen auch die Bindegewebsfibrillen im Corium an Zahl zuzunehmen. Das Corium konnte die folgende Zeit treffend als „fibrös und zellreich“ gekennzeichnet werden (Abb. 19). Parallel mit dieser Veränderung entwickelte sich eine diffuse Hyper-

plasie der Epidermis. Die Haarbälge nahmen oft am hyperplastischen Vorgang teil, zeigten aber auch oft regressive Veränderungen. Die Talgdrüsen verschwanden allmählich, wie dies auch gewöhnlich von den meisten Forschern beschrieben wird.

### ***Über Versuche mit anderen Hyperämie verursachenden Einwirkungen.***

In einer Abhandlung, deren Hauptaufgabe darin besteht, die vasculären Reaktionen nach Teerpin selungen und ihre Beziehungen zu lokalen Wachstumsverhältnissen darzulegen, ist es naheliegend, bei Anwendung der gleichen Methodik auch die Folgewirkungen anderer „Hyperämie erzeugenden“ Einwirkungen zu studieren. Es wurden auch eine Reihe derartiger Versuche ausgeführt, die hier etwas näher erwähnt werden sollen. Die Vergleichsversuche wurden mit Spiritus sinapis (20 und 5proz.) und warmem Wasser (55—60 °C und 60—65 °C) vorgenommen, wobei aber doch das Hauptgewicht auf die Versuche mit Senfspiritus gelegt wurde. Die Wahl dieses Stoffes zu den Kontrollversuchen hat verschiedenartige Gründe. Erstens hat das Senföl in der experimentellen Physiologie und Pathologie eine gewisse Überlieferung, zweitens ist es, soweit mir bekannt, bis jetzt nicht gelungen, damit Krebs zu erzeugen, und drittens wurde von einer Reihe von Forschern (Bruce 1910, Bardy 1915 u. a.) die Vermutung ausgesprochen, daß das Senföl in hervortretendem Grade sekundär durch das Nervensystem die Gefäßveränderungen hervorruft. Unter Bedachtnahme auf diese Umstände könnte man sich der Hoffnung hingeben, daß man durch Versuche mit Senfspiritus zur Klärung der Hauptfrage dieser Arbeit, auch von einer anderen Seite als durch die Teerversuche, beitragen kann. Von Röntgen- und Lichtstrahlen wurde unter Bedachtnahme auf dieselben Gesichtspunkte abgesehen. In erster Linie bewirken diese Strahlen Gefäßveränderungen, die große Ähnlichkeit mit den durch Teer erzeugten haben; weiterhin zeigen auch die histologischen Veränderungen, die sich im Anschluß an Röntgen- und Lichtstrahlen entwickeln, eine auffallende Ähnlichkeit mit denen, die nach Teerpin selungen auftreten, und endlich ist Krebs mehr oder minder das gemeinsame Endergebnis.

Die Vergleichsversuche sind aber bei langem nicht so verschiedenartig und zahlreich wie die Hauptversuche; sie zeigen aber doch, wie es hoffentlich aus dem folgenden hervorgehen wird, eine Reihe von lehrreichen Tatsachen.

#### **Versuche mit Spiritus sinapis.**

Diese Versuche wurden in 2 Reihen ausgeführt. In der einen wurde mit 20proz. Spir. sinapis (Ol. sinapis 20, Spir. conc. 80) jeden 3. Tag

gepinselt, während in der 2. Reihe 5proz. Spir. sinapis und tägliche Einpinselung in Anwendung gebracht wurde. Vor der Behandlung wurde die Haut enthaart, und zwar in der gleichen Weise und an denselben Stellen wie dies bei den Teerversuchen geschehen ist. Neben diesen beiden größeren Versuchsreihen, in denen längere Zeit hindurch gepinselt wurde, wurden auch einige kurzdauernde Versuche ausgeführt, die die Dauer der Hyperämie nach einer einzelnen Applikation zeigen sollten. Diese kurzdauernden Versuche sollen zuerst besprochen werden, im Anschluß daran diejenigen mit 20proz. und am Schlusse die Versuche mit 5proz. Spir. sinapis.

### Kurzdauernde Versuche mit 20proz. Spiritus sinapis.

Bei diesen Versuchen wurde die Haut der Tiere nicht enthaart, sondern die Haare wurden nur sehr sorgfältig kurz geschnitten. Danach wurde am Rücken ein Gebiet, das die Form eines aufrechten oder liegenden Kreuzes hatte, eingepinselt, wobei ein ganz kleiner, mit Spir. sinapis befeuchteter Wattebausch verwendet wurde. Die Breite der Striche war 3—4 mm. Das Pinseln kann bei Tieren mit kurzgeschnittenen Haaren an scharf begrenzten Gebieten vorgenommen werden, was man leicht an den feuchten Haarresten kontrollieren kann. Die 1. Stunde nach dem Einpinseln wurden die Tiere am Dach des Käfigs angebracht, damit das Verdampfen leicht vor sich gehen konnte. Gewöhnlich waren die Tiere die 1. Minute nach dem Einpinseln unruhig und sprangen hin und her; aber gleich nachher legten sie sich ruhig nieder und blieben an dieser Stelle etwa 1 Stunde. Bevor der Spiritus verdampft war, versuchten die Tiere sehr selten oder niemals sich zu reinigen, so daß dadurch der applizierte Stoff niemals verbreitet wurde.

In Tab. 8 sind die wichtigsten Ergebnisse der kurzdauernden Versuche dargestellt.

Tabelle 8.

| Maus<br>Nr. | Art und Weise der Untersuchung   | Lokale<br>Reaktion      |
|-------------|--|-------------------------|
| XX, 12      | Ein aufrechtes Kreuz am Rücken gepinselt. 15 Minuten später wurden 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert. Untersuchung $3\frac{1}{2}$ Stunden danach             | +                       |
| XX, 13      | Ein aufrechtes Kreuz am Rücken gepinselt. $3\frac{1}{2}$ Stunden danach wurden 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert. Untersuchung $3\frac{1}{2}$ Stunden danach | (s. Abb. 20)<br>schw. + |
| XX, 16      | Ein aufrechtes Kreuz am Rücken gepinselt. 0,2 ccm Carminauflösung $3\frac{1}{2}$ Stunden später intraperitoneal injiziert. Untersuchung 3 Stunden danach                     | schw. + ?               |
| XX, 15      | Ein aufrechtes Kreuz am Rücken gepinselt. 8 Stunden später wurden 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert. Untersuchung 2 Stunden danach                           | ÷                       |
| XX, 14      | Ein liegendes Kreuz am Rücken gepinselt. 16 Stunden später wurden 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert. Untersuchung 3 Stunden danach                           | ÷                       |
| XX, 17      | Ein aufrechtes Kreuz am Rücken gepinselt. 9 Stunden später wurden 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert. Untersuchung 18 Stunden danach                          | ÷                       |

Aus diesen Versuchen geht hervor: *Pinselt man die Haut weißer Mäuse einmal mit 20proz. Spir. sinapis, so entsteht eine Vergrößerung der lokalen Transsudation, die ungefähr 8 Stunden dauert.*

Abb. 20 gibt eine Photographie der Maus „XX, 12“ wieder (s. Tab. 8), Während, wie erwähnt, in Form eines 3—4 mm breiten Streifens gepinselt wurde, ist das entsprechend tiefer gefärbte Gebiet ungefähr 10 mm breit. *Die vasculäre Reaktion nach einer Senfapplikation scheint in diesen Versuchen bedeutend über das direkt gepinselte Gebiet hinauszugehen.*

#### Langdauernde Versuche mit 20proz. Spiritus sinapis.

Bei diesen Versuchen wurden mit bestimmten Zwischenräumen Untersuchungen über die Reaktion der Gefäße angestellt, hauptsächlich über die Transsudation, wobei Carmin als Indicator benutzt wurde. Weiterhin wurde das eingepinselte Gebiet gleichzeitig in Schnittpreparaten untersucht, wobei die gewöhnliche Methodik in Anwendung kam. Die histologische Untersuchung war hauptsächlich auf die mehr bedeutenden Veränderungen gerichtet. Um Zeit und Platz zu ersparen, soll hier in aller Kürze erklärt werden, was man unter den Ausdrücken versteht, die in der folgenden Beschreibung angewandt werden sollen.



Abb. 20 zeigt die vasculäre Wirkung von Senfspiritus (Maus „XX, 12“). Siehe Text S. 420 und Tab. 8. Vitalfärbung. Totalpräparat. Photographie. Maßstab 3:2.

Der Zustand der Epidermis wird entweder als „normal“, „hyperplastisch“, „atrophisch“ oder auch als „degeneriert“ gekennzeichnet. Unter „degeneriert“ versteht man eine grobe Änderung im Aussehen der Epithelzellen, die sich durch Schrumpfung, dunklere Färbung der Kerne und am häufigsten durch helle vakuolisierte Cytoplasma (siehe Abb. 21) kennzeichnet. Betreffs des Coriums wird angegeben, ob dieses „fibrös“ ist oder nicht. Unter „fibrös“ ist ein mehr kompaktes Aussehen der Fibrillenmasse des Coriums gemeint, ohne daß damit etwas über die Natur (z. B. hyaline Veränderungen) ausgesagt werden soll. Fibröse Veränderungen können dabei mit einer Abnahme der Stärke des Coriums gefolgt sein, in welchem Falle das Corium auch meistens „zellarm“ ist. Man hat dann ein narbenartiges Gewebe vor sich. Andererseits kann man die Kombination „fibröses, zellreiches“ Bindegewebe finden. Dabei wird das Corium mächtiger entwickelt sein als gewöhnlich und einen Zustand zeigen, der zwischen akuter oder subakuter

Entzündung und Narbenbildung liegt. Der Zellenbestand im Corium wird als „zellreich“, „zellarm“ oder „mittels zellreich“ bezeichnet, und nur wo sich reichliche Mengen von polymorphkernigen Leukocyten finden, soll die Natur der Zellen speziell erwähnt werden.

In Tab. 9 ist das Untersuchungsergebnis der vasculären Reaktion in dieser Versuchsreihe dargestellt.

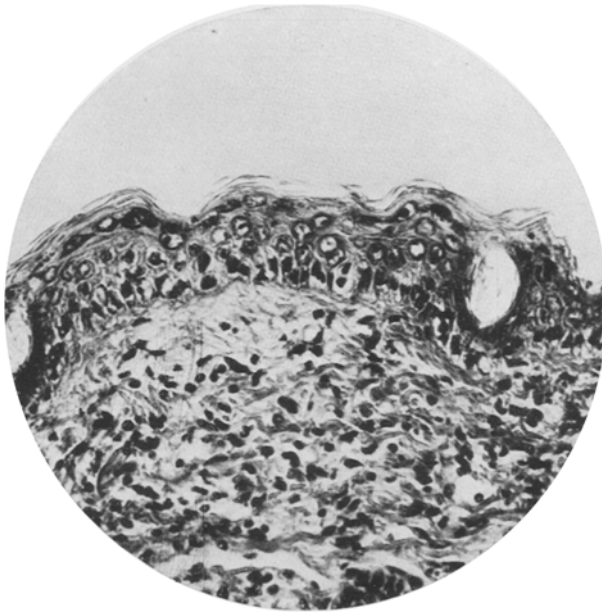


Abb. 21 zeigt degenerative Veränderungen in der Epidermis nach Pinselung mit Senfspiritus (Maus „IX, 2“). Siehe Tab. 11. Schnittpräparat. Photographie. Maßstab 260:1.

Tabelle 9.

| Maus Nr. | Pinse-<br>lungs-<br>dauer | Art und Weise der Untersuchung   | Lokale<br>Reaktion |
|----------|---------------------------|--|--------------------|
| XII b, 1 | 9 Tg.                     | 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert.<br>Untersuchung 48 Stunden später   | ÷                  |
| XII b, 2 | 18 „                      | 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert.<br>Das Tier wurde 48 Stunden danach durch intra-<br>venöse Injektion von 1 ccm Tusche getötet                         | schw. + ?          |
| XII b, 3 | 23 „                      | 2 ccm Tusche wurden intravenös injiziert   | ÷                  |
| XII b, 4 | 38 „                      | 0,2 ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert.<br>Dieselbe Behandlung nach 24 Stunden wiederholt.<br>3 ccm Tusche wurden 24 Stunden danach intra-<br>venös injiziert | ÷                  |

*Eine wochenlang hindurch fortgesetzte, jeden 3. Tag vorgenommene, regelmäßige Einpinselung der Haut weißer Mäuse mit 20proz. Spir.*

*sinapis* erzeugt keine andauernde Hyperämie, die mit der angewandten Technik nachweisbar ist.

In Tab. 10 ist das Resultat der histologischen Untersuchung zusammengestellt.

Tabelle 10.

| Maus Nr. | Einpinse-<br>lungsdauer | Histologische Veränderungen                          |  |
|----------|-------------------------|--|--|
|          |                         | in der Epidermis                                     | im Corium  |
| XII b, 1 | 9 Tage                  | Geringfügige Degeneration                            | Mittel zellreich, polymorph-<br>kernige Leukocyten |
| XII b, 2 | 18 "                    | " "  | desgl.   |
| XII b, 3 | 23 "                    | " "  | desgl.   |
| XII b, 4 | 38 "                    | Bedeutende Degeneration                              | Zellarm  |
| XII b, 5 | 50 "                    | Geringfügige Degeneration                            | Mittel zellreich                                   |
| XIV, 1   | 65 "                    | " "  | Fibrös. zellarm                                    |
| XIV, 2   | 70 "                    | " "  | Fibrös, mittel zellreich                           |
| XIV, 3   | 70 "                    | " "  | " " "  |
| XIV, 4   | 75 "                    | " "  | Fibrös, zellarm                                    |
| XIV, 5   | 81 "                    | " "  | " "  |
| XIV, 6   | 85 "                    | " "  | " "  |
| XII, 1   | 92 "                    | Geringfügige Hyperplasie,<br>geringfüg. Degeneration | Fibrös, mittel zellreich                           |
| XIV, 7   | 102 "                   | Geringfügige Degeneration                            | " " "  |
| XII, 2   | 132 "                   | Geringfügige Hyperplasie,<br>geringfüg. Degeneration | " " "  |
| XII, 3   | 134 "                   | desgl.   | " " "  |
| XII, 4   | 139 "                   | Bedeutende Degeneration                              | Fibrös, zellarm                                    |
| XII, 5   | 147 "                   | " "  | " "  |
| XII, 6   | 147 "                   | Geringfügige Hyperplasie,<br>bedeutende Degeneration | " "  |
| XII, 7   | 148 "                   | Bedeutende Degeneration                              | " "  |
| XIV, 8   | 195 "                   | Geringfügige Degeneration                            | " "  |
| XIV, 9   | 197 "                   | " "  | " "  |

Aus der histologischen Untersuchung geht hervor: Eine längere Zeit hindurch jeden 3. Tag regelmäßig vorgenommene Pinse- lung der Haut weißer Mäuse mit 20proz. *Spir. sinapis* erzeugt vom Beginn an einen degenerativen Prozeß in der Epidermis; in der ersten Zeit entwickelt sich im Corium eine akute bis subakute Entzündung mit Auftreten von polymorphkernigen Leukocyten, die bei Fortsetzung der Pinse- lung zu einer Gewebsveränderung führt, die als Fibrosis und Zellarmut — als Narbengewebe — bezeichnet werden muß; bei einzelnen Tieren entwickelt sich eine leichte Hyperplasie der Epidermis.

#### Langdauernde Versuche mit 5proz. Spiritus sinapis.

Wie früher erwähnt, wurden die Tiere bei diesen Versuchen jeden Tag gepinselt. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung sind in Tab. 11 dargestellt.



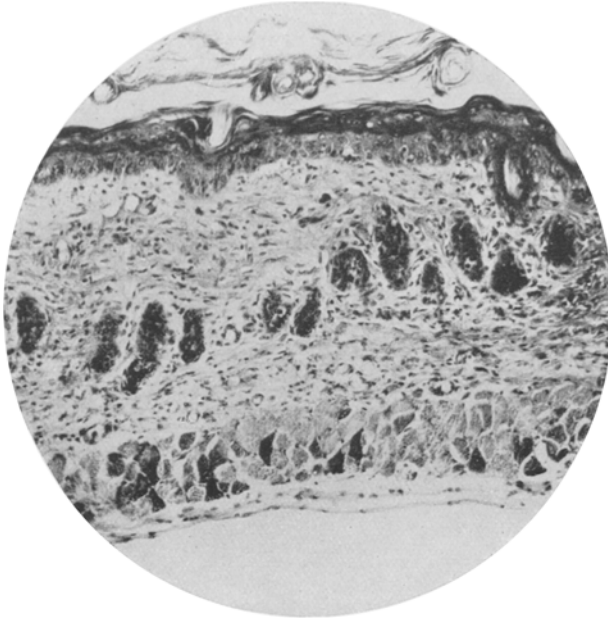


Abb. 22 zeigt „geringe Hyperplasie und geringe Degeneration“ der Epidermis und „fibröses, mittelzellreiches“ Corium (Maus „IX, 2“). Siehe Tab. 11. Schnittpräparat. Photographie. Maßstab 122:1.

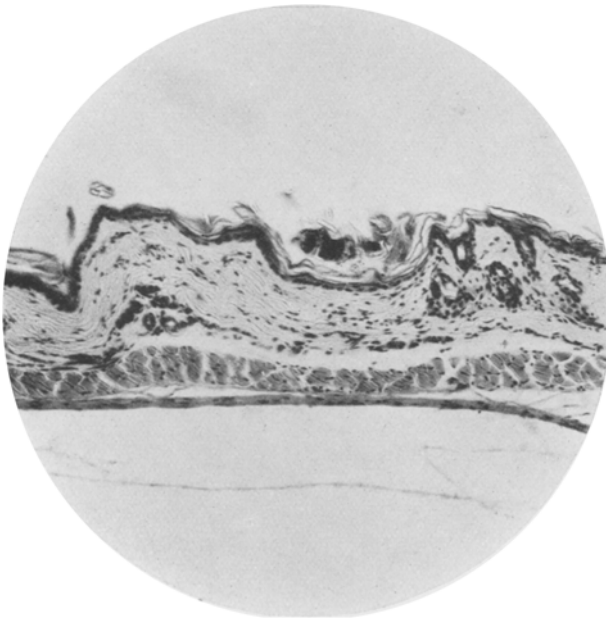


Abb. 23 zeigt „geringe Atrophie und deutliche Degeneration“ der Epidermis und „fibröses, zellarmes“ Corium (Maus „IX, 11“). Siehe Tab. 11. Schnittpräparat. Photographie. Maßstab 122:1.

Tabelle 11.

| Maus Nr.               | Einpinselungs-<br>dauer | Histologische Veränderungen                          |                          |
|------------------------|-------------------------|--|--------------------------|
|                        |                         | in der Epidermis                                     | im Corium                |
| IX, 1                  | 18 Tage                 | Geringfügige Hyperplasie,<br>geringfüg. Degeneration | Mittel zellreich         |
| IX, 2<br>(s. Abb. 22)  | 20 „                    | desgl.   | Fibrös, mittel zellreich |
| IX, 3                  | 26 „                    | Geringfügige Hyperplasie,<br>geringfüg. Degeneration | Wenig verändert          |
| IX, 4                  | 35 „                    | desgl.   | Fibrös, mittel zellreich |
| IX, 5                  | 36 „                    | Geringfügige Hyperplasie,<br>geringfüg. Degeneration | Zellreich                |
| IX, 6                  | 56 „                    | desgl.   | Fibrös, mittel zellreich |
| IX, 7                  | 56 „                    | desgl.   | „ „ „                    |
| IX, 8                  | 73 „                    | Bedeutende Atrophie, be-<br>deutende Degeneration    | Fibrös, zellarm          |
| IX, 9                  | 89 „                    | desgl.   | „ „                      |
| IX, 10                 | 105 „                   | desgl.   | „ „                      |
| IX, 11<br>(s. Abb. 23) | 109 „                   | Geringfügige Atrophie, be-<br>deutende Degeneration  | „ „                      |
| IX, 12                 | 112 „                   | desgl.   | „ „                      |
| IX, 13                 | 119 „                   | desgl.   | „ „                      |
| IX, 14                 | 120 „                   | Bedeutende Degeneration                              | „ „                      |
| IX, 15                 | 141 „                   | Geringfügige Atrophie, be-<br>deutende Degeneration  | „ „                      |

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß eine täglich vorgenommene *Pin-  
selung mit 5proz. Spir. sinapis im großen und ganzen die gleiche Folge-  
wirkung hat, als die Einpinselung mit 20proz. Spir. sinapis jeden 3. Tag.*

Einpinselungen mit stärkeren Konzentrationen, evtl. mit reinem Senföl, erzeugt stärkere akute Erscheinungen, führt aber auch rascher zu der allgemeinen Vergiftung der Versuchstiere, die man auch in den eben erwähnten Versuchen beobachten konnte. Wesentlich andere Ergebnisse werden in dieser Weise nicht erzeugt.

#### Versuche über die Einwirkungen durch Anwendung von warmem Wasser.

Diese Versuche wurden in 2 Reihen ausgeführt. In der einen wurde Wasser von der Temperatur 55—60°C in Anwendung gebracht. In der anderen betrug die Temperatur des Wassers 60—65°C. Die Haut der Mäuse wurde, wie bei den Teerversuchen, enthaart; jeden bzw. jeden 2. Tag wurde die nackte Partie mit Hilfe einer Pipette ein paar Sekunden mit Wasser von der angegebenen Temperatur berieselt.

#### Versuche mit Wasser 55—60°C.

In dieser Serie wurde die Behandlung jeden Tag ausgeführt. Es wurden auch hier Stichproben genommen, um zu sehen, wie sich die

vasculäre Reaktion verhielt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tab. 12 zusammengestellt.

Tabelle 12.

| Maus Nr. | Behandlungsdauer | Art und Weise der Untersuchung   | Lokale Reaktion |
|----------|------------------|--|-----------------|
| XI b, 2  | 15 Tage          | 0,2ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert und 48 Stunden später untersucht            | schw. + ?       |
| XI b, 3  | 18 „             | 0,2ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert und 5ccm Tuscheintravenös 48 Stunden danach | ÷               |
| XI b, 4  | 217 „            | 0,2ccm Carminauflösung intraperitoneal injiziert und 24 Stunden später untersucht            | ÷               |

Diese Versuche zeigen, daß eine regelmäßige, täglich vorgenommene Applikation von Wasser 55—60°C auf die Haut von weißen Mäusen keine andauernde Hyperämie erzeugt, die mit der gebrauchten Technik nachzuweisen ist.

Es wurden auch eine Reihe histologischer Untersuchungen ausgeführt, wobei dieselbe Technik, wie sie bei den Senfversuchen beschrieben worden ist, in Anwendung gebracht wurde. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen finden sich in Tab. 13 zusammengestellt.

Tabelle 13.

| Maus Nr. | Behandlungsdauer | Histologische Veränderungen                    |                          |
|----------|------------------|--|--------------------------|
|          |                  | in der Epidermis                               | im Corium                |
| XI b, 2  | 15 Tg.           | Geringfügige Atrophie, bedeutende Degeneration | Fibrös, mittel zellreich |
| XI, 1    | 136 „            | Leichte Hyperplasie                            | „ „ „                    |
| XI, 2    | 159 „            | Bedeutende Degeneration                        | Fibrös, zellarm          |
| XI, 3    | 201 „            | Bedeutende Atrophie, bedeutende Degeneration   | „ „                      |
| XI, 4    | 215 „            | Bedeutende Degeneration                        | „ „                      |
| XI, 6    | 216 „            | Bedeutende Atrophie, bedeutende Degeneration   | „ „                      |
| XI, 7    | 216 „            | desgl.   | „ „                      |
| XI, 8    | 216 „            | desgl.   | „ „                      |

Das Ergebnis der Versuche ist wie folgt: *Regelmäßige, tägliche Applikation von Wasser 55—60°C auf die Haut weißer Mäuse erzeugt bei einzelnen Tieren eine leichte Hyperplasie, bei den meisten, jedoch bei längerer Behandlungsdauer, eine bedeutende Atrophie und Degeneration der Epidermis. Parallel damit entwickelte sich im Corium eine progressive Sklerose mit Bildung von zellarmem, fibrösem Narbengewebe.*

#### Versuche mit Wasser 60—65°C.

Das warme Wasser wurde jeden 2. Tag appliziert. Das Resultat der histologischen Untersuchung ist in Tab. 14 zusammengestellt.

Tabelle 14.

| Maus Nr. | Behandlungsdauer | Histologische Veränderungen                         |  |
|----------|------------------|---|--|
|          |                  | in der Epidermis                                    | im Corium  |
| X, 1     | 12 Tg.           | Geringfügige Hyperplasie                            | Zellreich, mit einigen polymorphkern. Leukocyten |
| X, 2     | 49 „             | Geringfügige Hyperplasie, geringfügige Degeneration | Mittel zellreich                                 |
| X, 3     | 59 „             | Geringfügige Atrophie, geringfügige Degeneration    | Fibrös, zellarm                                  |
| X, 4     | 80 „             | Geringfügige Degeneration                           | Fibrös, mittel zellreich                         |
| X, 5     | 80 „             | „ „   | „ „ „  |
| X, 6     | 86 „             | „ „   | „ „ „  |
| X, 7     | 89 „             | Geringfügige Atrophie, geringfügige Degeneration    | Fibrös, zellarm                                  |
| X, 8     | 94 „             | desgl.  | Fibrös, mittel zellreich                         |
| X, 9     | 95 „             | Geringfügige Degeneration                           | Fibrös, zellarm                                  |
| X, 10    | 95 „             | „ „   | „ „  |
| X, 11    | 109 „            | „ „   | „ „  |
| X, 12    | 111 „            | „ „   | „ „  |
| X, 13    | 132 „            | „ „   | „ „  |
| X, 14    | 132 „            | Bedeutende Atrophie, bedeutende Degeneration        | „ „  |
| X, 15    | 147 „            | Geringfügige Degeneration                           | „ „  |
| X, 16    | 147 „            | „ „   | „ „  |
| X, 17    | 160 „            | Bedeutende Atrophie, bedeutende Degeneration        | „ „  |
| X, 18    | 178 „            | Geringfügige Degeneration                           | „ „  |
| X, 19    | 178 „            | Bedeutende Degeneration                             | „ „  |
| X, 21    | 178 „            | Bedeutende Atrophie, bedeutende Degeneration        | „ „  |

*Im großen und ganzen entstehen bei der Applikation von Wasser, 60—65°C, jeden 2. Tag die gleichen Veränderungen, die oben bei täglicher Applikation von Wasser mit der Temperatur 55—60°C beschrieben worden sind.*

#### *Zusammenfassung.*

Teerpinselung der Haut von weißen Mäusen erzeugt eine starke, scharf umschriebene Erweiterung der kleinen Gefäße mit erheblich gesteigerter Transsudation. Sie setzt unmittelbar nach der ersten Pinse- lung ein und dauert nach einmaliger Behandlung durchschnittlich 48 Stunden. Nach wiederholten Pinselungen dauert sie länger und die Nachwirkungen sind mit der Pinselungszeit proportional. Die Teerhyperämie besteht in den ersten Wochen nach der Operation mit den gleichen Erscheinungen auch auf der autoplastisch überpflanzten Haut, also ohne Abhängigkeit seitens eines spinalen Reflexes.

Teerbehandlung erzeugt eine Schädigung der contractilen Teile der Gefäße, die im 1. Pinselungsmonat ausheilbar ist. Pinselt man

jeden 2. Tag, treten zu Beginn des 2. Pinselungsmonates in dem behandelten Hautabschnitt teleangiektatische Veränderungen auf, die im vorliegenden Material vor den zuerst auftretenden Warzen mikroskopisch nachweisbar waren. Hört man mit der Pinselung auf, so nehmen die Gefäße bisweilen allmählich wieder ihren ursprünglichen Zustand an. Setzt man hingegen die Pinselungen hinreichend lange fort, so halten sich die Erweiterungen Monate hindurch, wahrscheinlich als dauernde Veränderungen. Eine genügend lange hindurch geübte Pinselung erzeugt auch hin und wieder dauernde funktionelle Veränderungen in den Gefäßen, die sich in gesteigerter Transsudation äußern.

Es konnte das Entstehen von Warzen genau an den Hautstellen nachgewiesen werden, an denen einige Wochen im voraus Ektasien beobachtet worden waren.

Außerdem entstehen in der bepinselten Haut, besonders im Bereiche der Gefäßerweiterungen und dem der Warzen, Thromben, meist zu gleicher Zeit mit dem Auftreten der Gefäßerweiterungen.

Im Laufe der ersten 24 Stunden nach Beginn der Pinselung wandern polymorphkernige Leukocyten in das Bindegewebe der Haut ein. Diese Zellen werden bald durch einkernige ersetzt, während gleichzeitig das Bindegewebe an Masse zunimmt.

Einmalige Pinselung der Haut mit 20proz. Senfspiritus ist von einer örtlich gesteigerten Transsudation gefolgt, die ungefähr 8 Stunden andauert. Diese Gefäßreaktion erstreckt sich bedeutend über das behandelte Hautgebiet hinaus. Bei weiteren Pinselungen mit diesem Stoffe, und zwar jeden 3. Tag, entsteht keine andauernde Blutüberfüllung, die man mit der in diesen Versuchen angewandten Technik nachweisen kann. Histologisch sieht man gleich nach Beginn der Versuche degenerative Veränderungen in der Epidermis und Entzündung im Corium mit Auftreten polymorphkerniger Leukocyten. Setzt man die Pinselungen fort, wird das Corium fibrös, narbenähnlich. Bei einzelnen Tieren kann eine ganz leichte Hyperplasie der Epidermis auftreten. Versuche mit täglicher Anwendung von 5proz. Senfspiritus geben grundsätzlich gleiche Ergebnisse. Dieses ist auch der Fall bei regelmäßiger Bespritzung mit warmem Wasser (55—65°C).

### C. Allgemeine Erörterungen.

Wenn man wie hier, komplizierten, in ihrem Wesen zum Teil ganz unbekannten biologischen Prozessen gegenübersteht, so wäre es mit großen Schwierigkeiten verbunden, ihr kausales Abhängigkeitsverhältnis darzulegen. Was ist Ursache, was Folgewirkung und was nur eine notwendige Voraussetzung? Wenn man überhaupt diese Fragen erörtern will — und dazu ist man genötigt, wenn aus keinem anderen Grunde als aus dem, um für die weitere Forscherarbeit Richtlinien zu

bekommen — so ist es nicht zu umgehen, daß viele Äußerungen spekulativer und hypothetischer Natur sind. Deshalb sei auch gleich hier betont, daß die nun folgenden Betrachtungen in erster Linie für eine Erörterung bestimmt sind, wobei einzelne Auffassungen konsequent vertreten werden sollen.

Der Teer erzeugt, wie erwähnt, bei Mäusen allgemeine Vergiftungserscheinungen. Diese Giftwirkung wechselt mit der Anwendung verschiedener Teerarten, wie auch die einzelnen Individuen unter den Versuchstieren etwas verschiedenartig reagieren. Bringt man aber hinreichende Mengen selbst von dem am wenigsten giftigen Teer in Anwendung, so kann man doch ohne Schwierigkeiten bei allen Tieren eine Vergiftung mit tödlichen Ausgang hervorrufen. Weiterhin wird selbst eine sehr vorsichtig vorgenommene Teerbehandlung, wenn sie nur lange genug fortgesetzt wird, mit Sicherheit degenerative Prozesse verursachen, insbesondere in parenchymatösen Organen, wo sie dann leicht nachweisbar sind. Andererseits kann man aber doch sehen, daß die Zellen in der Epidermis gerade im gepinselten Bereiche eine außerordentliche Wachstumsenergie mit rasch aufeinander folgenden Zellteilungen und Volumenzunahme aufzeigen, aber ohne dabei notwendigerweise ausgesprochene Anzeichen für degenerative Prozesse zu zeigen. Als häufigste Erklärung für diese Erscheinung wird, wie das Schrifttum zeigt, angeführt, daß der Teer direkt das Wachstum der Zellen „stimuliert“. Sie werden „gereizt“, sich zu teilen. Diese Erklärung ist aber doch ganz hypothetisch und in der Tat würde es zur Zeit schwierig sein, für sie wirkliche Haltepunkte zu finden. Wie erwähnt, wissen wir sehr wenig um formativ wirkende Einflüsse. So sagt auch *Heubner* (1926): „Ein exakter und endgültiger und unbezweifelbarer Beweis dafür, daß es Reizstoffe im echten Sinne für den Stoffwechsel normaler Zellen gibt, liegt noch nicht vor“ (S. 2), eine Äußerung, die sicherlich ein richtiges Bild vom heutigen Stand dieser Fragen gibt. Falsche Analogien mit künstlicher Parthenogenese bringen uns auch nicht der Lösung dieser Fragen näher. Da ist ja doch der Unterschied zwischen Epidermiszellen eines erwachsenen Individuums und dem reifen Ei mit seinen Entwicklungsmöglichkeiten und mehr oder minder großen Vorrat an Nahrungsstoffen zu groß. Auf jeden Fall liegt vorläufig kein Grund vor, sich mit der Annahme zufrieden zu geben, daß der Teer, der nachweisbar das Individuum in seiner Gesamtheit vergiftet und in den inneren epithelialen und blutbildenden Organen degenerative Veränderungen erzeugt, gleichzeitig den Lebensprozeß der Zellen fördern sollte, die direkt seiner Einwirkung ausgesetzt werden.

Es würde sich vielleicht lohnen, das Problem von einer anderen Seite zu betrachten, — *die Zellen in der Epidermis wachsen möglicherweise nicht wegen, sondern trotz der direkten Einwirkung*. Diese Auf-

fassung wurde auch geäußert. Unter anderem haben einzelne Forscher, wie erwähnt, das gesteigerte Wachstum als übermäßige Regeneration aufgefaßt, die ihre Ursache gerade in Schädigungen der Epidermis hat. Pinselt man aber etwas vorsichtig, so ist das aufgelegte Mißverhältnis zwischen Schädigung und Regeneration schwer zu verstehen. Der regenerative Prozeß überschreitet bei weiten das gewöhnliche Ersatzausmaß.

Worin besteht nun die erste grobe nachweisbare Lokalwirkung des Teers? Wie aus den oben angeführten Untersuchungen hervorgeht, ist es die außerordentlich starke Hyperämie, die sich direkt im Anschlusse an die erste Pinselung entwickelt. Vor dem Deutlichwerden der Hyperämie haben sich selbstverständlich eine Reihe von Stoffwechselvorgängen abgespielt, welche die Hyperämie auslösen. Ob das Primäre von einzelnen Epithelzellen freigemachte „H-Substanz“ ist (*Lewis* 1927), oder ein anderer Stoff, der bei der „Durchlässigkeitssteigerung“ in eben denselben Zellen entsteht (*Ebbecke* 1923), ein nervöser Einfluß (*Ricker*), oder eine direkte Gefäßwirkung, sind wichtige physiologische Probleme, die außerhalb des Rahmens dieser Arbeit liegen. Darauf soll auch nicht näher eingegangen werden. Dem Auftreten einer starken, lokalen Hyperämie folgt im Laufe der ersten 24 Stunden eine Zelleinwanderung in das Corium und subcutane Fettgewebe, eine zellige Reaktion, die in den ersten Tagen besonders durch Auftreten polymorphkerniger Zellen charakterisiert ist, wobei aber später Zellen mit runden und ovalen Kernen mehr in Erscheinung treten. Die Bindegewebsmasse im Corium nimmt zu und im Laufe von wenigen Tagen kann man sicherlich auch eine Hyperplasie der Epidermis nachweisen. Bei einer weiteren Entwicklung des Prozesses werden sich die Zellen im Corium bei den einzelnen Tieren und unter dem Einfluß der zufälligen Komplikationen etwas verschieden verhalten, die Hyperämie dauert aber in gleicher Stärke und anscheinend unverändert in den nachfolgenden 3—5 Wochen an, selbst in den Fällen, wo die Tiere unter dem Einfluß der allgemeinen Giftwirkungen stark hergenommen worden sind. Zu dieser Zeit zeigt die Epidermis gleichmäßige diffuse Hyperplasie, während gleichzeitig ein Teil der ektodermalen Zellen, insbesondere die Zellen der Talgdrüsen, in der Regel ein Opfer der Giftwirkung werden. Warum wachsen die Epidermiszellen ständig, warum teilen sie sich? Das Epithel zeigt in der Gewebeskultur auf reines Plasma gepfplant, eine sehr begrenzte Lebenszeit, die man nach Tagen zählen kann. Setzt man aber bestimmte Eiweißprodukte oder Zellen, die die Fähigkeit haben diese Eiweißprodukte aus dem Plasma zu bilden, so kann man die Epithelzellen wie einen Amöbenstamm eine unbegrenzte Zeit hindurch am Leben erhalten.

Man könnte nun auch daran denken, daß die eingewanderten Blutzellen eine Bedeutung für das reichliche Wachstum des Epithels in den mit

Teer gepinselten Gebiete haben. Es wurde auch früher in dieser Arbeit ein Teil dieser Theorien erwähnt, die lokale Wachstumserscheinungen mit Zellanhäufungen hauptsächlich mit einer solchen von Leukocyten, in Zusammenhang bringen. Gegenüber einem derartigen Gedankengang kann man aber folgende Einwendungen machen. Eine so ausgedehnte Epithelhyperplasie, wie sie sich im Anschluß an eine Teerpinselung entwickelt, kann man bei den Mäusen durch kein irgendwelches anderes Mittel hervorrufen. Aber die damit folgende celluläre Reaktion von Seiten des Blut- und Bindegewebsapparates ist, so weit unser histologisches Wissen bezüglich dieser Verhältnisse zur Zeit reicht, nichts Spezifisches. Ja im Gegenteil, sie ist bei den einzelnen Individuen nicht so wenig verschieden und die mannigfachen Teerpräparate haben auch eine äußerst verschiedenartige diesbezügliche Wirkung. Beck (1926), der die Frage des gegenseitigen Verhältnisses zwischen der entzündlichen Einwirkung der Teerpräparate und ihrer formativen Wirkung behandelt hat, hebt hervor, daß bei Anwendung eines neutralen Teeres, der in ausgedehntem Maße der giftigen Nebenwirkungen entbehrt, „auch mikroskopisch keinerlei Anzeichen von Entzündung mehr nachweisbar war“, und kommt zu dem Ergebnis, daß „zur Entstehung des Teercarcinoms ein Mitspiel von entzündungserregenden Reizen nicht notwendig ist“ (S. 280). Die wechselnden und, so weit man sehen kann, nicht spezifischen cellulären Veränderungen, die man bei durch Teer erzeugter Hyperplasie sehen kann, einerseits, und ähnliche, Zellreaktionen — ohne oder mit äußerst geringer Hyperplasie — nach anderen Einwirkungen andererseits, bewirken, daß es in keiner Weise bewiesen ist, daß die lokale Steigerung in der Anzahl der fixen und eingewanderten Zellen bei der Epithelhyperplasie eine Rolle spielt, wenn auch diese Möglichkeit nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden kann. Auf alle Fälle aber ist es bei der vorliegenden Sachlage nicht unnatürlich, nach einem anderen wesentlichen Faktor als notwendige Mitursache zu suchen.

Man hat hervorgehoben, daß die Epithelhyperplasie durch ganz bestimmte Stoffwechselprodukte erzeugt wird, die in besonders großen Mengen gerade unter der Wirkung des Teeres entstehen. Es ist von geringerer Bedeutung, ob man diese als spezielle Wund- oder Nekrohormone auffaßt oder als normale Stoffwechselprodukte, die bei den physiologischen Wachstumsvorgängen eine Rolle spielen dürften. Man kann dagegen aber auch hier die Einwendung geltend machen, die alle Theorien, welche auf verhältnismäßig direkter Teerwirkung aufgebaut sind, betreffen, nämlich die lange Latenzzeit vor dem Auftreten der Geschwülste. Die kann bei Mäusen  $\frac{1}{2}$  Jahr, beim Menschen Dezennien betragen.

Wenden wir uns nun der Besprechung der Hyperämie selbst zu, die vielleicht die Epithelhyperplasie ermöglicht oder auslöst, so wird



man eine Reihe von Tatsachen finden, die eine allseitige und gründliche Untersuchung dieser Frage wünschenswert machen. Zunächst muß man hervorheben, daß die *Hyperämie, die bei weißen Mäusen durch ein dazu geeignetes Teerpräparat erzeugt wird, außerordentlich stark und lang andauernd ist*. Um eben diese Tatsache in den Vordergrund zu schieben, wurden die vergleichenden Versuche mit Senfspiritus und warmem Wasser ausgeführt. Diese zeigen, wie erwähnt, daß in der Tat eine andauernde Applikation von Senfspiritus überhaupt nicht imstande ist, eine kontinuierlich andauernde Hyperämie hervorzurufen. Man kann noch mehr auffallende und stärkere Reaktionen von Seite des Gefäßsystems auch mit anderen Mitteln erzeugen. Aber die damit einhergehenden Entzündungserscheinungen, Thrombosen und Blutungen bewirken im Laufe kurzer Zeit eine noch ausgedehntere Zerstörung der Gefäße mit Ulcerationen und Bildungen von Narbengewebe. *Gerade die außerordentlich starke Fähigkeit, Hyperämie hervorzurufen, bei gleichzeitig geringer Giftwirkung charakterisiert die lokale Wirkung des Teeres bei weißen Mäusen*. Der Hyperämie geht zeitlich die Hyperplasie voraus. Die Hyperämie äußert sich in der Zeit, wo sich die hyperplastischen Prozesse entwickeln, wochenlang mit starker Intensität, ohne daß in der Regel an den Gefäßen gröbere anatomische Schädigungen auftreten, die Zirkulationsstörungen verursachen. Sie repräsentiert die meist auffallende und konstante Teerwirkung bei weißen Mäusen. Wie einleitend erwähnt wurde, hat *Ichikawa* und *Baum* auf die ausgeprägte vasculäre Teerreaktion bei weißen Mäusen und Kaninchen hingewiesen, aber auch auf den Mangel einer solchen bei Ratten und Meerschweinchen, welche letztere auch nicht mit Hyperplasie der Epidermis reagieren. Was die Kaninchen und Ratten anlangt, so konnte ich durch eigene — aber nicht veröffentlichte — Untersuchungen diese Verhältnisse durch Nachuntersuchungen bestätigen, wobei ich die gleiche Untersuchungstechnik wie in dieser Arbeit verwendete. Die Hautveränderungen, die ich durch Einwirkung von Teer bei Ratten erzeugte, erinnern in hohem Grade an die Veränderungen, die der Senfspiritus bei Mäusen hervorbringt.

Wenn man nun annimmt, daß die Hyperämie für die Entstehung der Epithelhyperplasie eine wichtige Rolle spielt, wie dürfte eine solche Annahme mit den Tatsachen in Übereinstimmung zu bringen sein, die man sonst in dieser Beziehung hat! Die Theorie soll zunächst bezüglich des Latenzproblems geprüft werden. Hier ist vor allem an die Tatsache zu erinnern, daß andauernde anatomische Gefäßveränderungen in Form von Ektasien mit andauernden funktionellen Veränderungen gekennzeichnet durch gesteigerte Transsudation — sowohl bei einzelnen Individuen als bei größeren Gruppen von Versuchstieren — in einem früheren Zeitpunkt auftreten als die Warzenbildung und auch

nach Einstellung der Teerpinselungen bestehen bleiben. Mit anderen Worten: *Die Gefäßveränderungen, die früher mit Epithelhyperplasie in Verbindung gebracht worden sind, bleiben auch nach dem Aufhören der Pinseleung bestehen.* Bei einer derartigen Auffassung ist daher auch der Begriff „biologisch maligne“ Zellen bei einem histologisch unschuldigen Aussehen überflüssig. Die Epithelzellen sind auch weiterhin „benigne“. Aber das unterliegende Gewebe ist in einer bestimmten Weise dauernd geschädigt, so daß der spezielle Hyperplasie erzeugende Zustand auch nach Aufhören der Teerpinselungen bestehen bleibt. Es konnte auch die Warzenbildung an solchen Stellen nachgewiesen werden, an denen nach Einstellung der Pinseleungen wochenlang im voraus Ekstasien nachweisbar gewesen waren. Die hier vorgebrachte Betrachtungsweise steht in keiner Weise im Gegensatz zu der von *Deelman* und seiner Schule nachgewiesenen Tatsache, daß die Warzenentwicklung in der mit Teer behandelten Haut an den Stellen stärker auftritt, die mechanisch beschädigt worden sind (*Deelman, van Erp* 1926).

Im Gegenteil, diese Tatsache dürfte möglicherweise zu einer Erklärung dieser Verhältnisse beitragen. Wie bekannt, beschädigte *Deelman* die Haut der Versuchstiere, nachdem diese so lange mit Teer gepinselt worden waren, daß die ersten Warzen entweder in Erscheinung getreten waren, oder deren Erscheinen erwartet werden konnte. Zu diesem Zeitpunkte sind, wie wir auf Grund der oben angeführten Untersuchungen wissen, die Kontraktionsfähigkeiten der kleinen Gefäße ganz aufgehoben oder für mehrere Wochen stark eingeschränkt. Bei einer Schädigung der Epidermis ist es dann den Gefäßen unmöglich, die Blutzufuhr zu diesem Gebiete durch Zusammenziehung einzuschränken. Die regenerativen Prozesse in der Epidermis entwickeln sich daher ohne hemmenden Einfluß regulatorischer Kräfte von seiten der Gefäße. Es wird in dieser Verbindung von großem Interesse sein, die Scarifikationen so lange Zeit nach Einstellen der Teerpinselungen auszuführen, bis alle Gefäßveränderungen — abgesehen von den permanenten, die man bei lebenden Tieren gewöhnlich im Mikroskop beobachten kann — zurückgegangen sind. Wird man auch dann Warzenbildungen in den Wunden nachweisen können? Würde die Warzenbildung nach Epidermisläsionen mit der Zeit seltener werden, die nach Einstellung der Pinseleungen verläuft, und in dem Zeitpunkt, in dem die Gefäße ihre Reaktionsfähigkeit zurückerhalten, ganz verschwinden, so wäre das eine Stütze für die Richtigkeit der oben erwähnten Auffassung.

Man könnte möglicherweise dagegen einwenden, daß die Hyperämie nicht die primäre Folgewirkung der Teerbehandlung ist, sondern daß sie von den zum Wachstum „gereizten“ Epithelzellen infolge des gesteigerten Bedarfs ausgelöst worden ist. Es ist wohl möglich, daß die Epithelzellen in der einen oder anderen Weise am initialen Prozeß

Anteil haben. Aber sowohl auf Grund der Erfahrungen anderer, aber auch unter Bezugnahme auf die oben angeführten Versuche wird unter der Wirkung der ständigen Hyperämie das Kontraktionsvermögen der kleinen Gefäße — hier unter dem Einfluß ständig fortgesetzter Einsenkung — mehr oder weniger geschädigt, bis es ganz aufgehoben wird und Ektasie auftritt. Die Funktionsäußerungen der Gefäße werden bei andauernder Teerbehandlung immer weniger regulierbar, sowohl was die nervösen Impulse als auch was die direkten Einwirkungen der Stoffwechselprodukte anlangt. *Die Epithelzellen werden jetzt auf keinen Fall länger aktiv, weder die Blutzufuhr steigern, noch einschränken, wenn sie das überhaupt einmal gekonnt hatten.*

Zieht man Schlüsse aus dem hier vorgeführten Gedankengang, so wird die *Epithelwucherung unter dem Einfluß der Teerbehandlung als das Ergebnis zweier in gegenteiliger Weise wirkender Kräfte erklärt. Einerseits ermöglicht zunächst die Hyperämie, vielleicht in Verbindung mit einem oder mehreren anderen Faktoren, lokal ein gesteigertes Wachstum. Andererseits werden die Zellen sowohl lokal als allgemein durch den Einfluß von Giftwirkung geschwächt.*

Die ungewöhnliche Fähigkeit des Teers, Hyperplasie zu erzeugen, sollte danach das Resultat einer günstigen Kombination einer großen, Hyperämie erzeugenden Wirkung bei gleichzeitiger geringer Giftwirkung sein.

Wie man nun die evtl. Auslösung der Hyperämie durch die Hyperplasie zu erklären versuchen wollte, ist eine Frage für sich. Hier kann man auch vorläufig nur Vermutungen äußern, die später der Gegenstand experimenteller Untersuchungen sein werden. Wie erwähnt, ist das Plasma ein unvollständiger Nährboden für Epithelzellen bei ihrer Züchtung in vitro. Dieses muß durch bestimmte Eiweißspaltprodukte ergänzt werden. Das Plasma aber enthält nach Fischer (1925) geringe Mengen von diesen Stoffen. Bei der gewöhnlichen Technik mit einem festen Kulturmedium sind aber zu wenig von diesen Stoffen vorhanden. Anders ist es in vivo, wo die Gewebsflüssigkeit ständig an den Zellen vorbeiströmt. Es ist denkbar, daß das Plasma unter normalen Kreislaufverhältnissen diese Stoffe in einer Menge enthält, die dem physiologischen Wachstum und Regeneration entspricht. Aber unter der Teerbehandlung und der dabei gesteigerten Durchblutung und Transsudation kann ihre Konzentration so groß werden, daß die Bedingungen für ein gesteigertes Wachstum des Epithels zustande kommen. Dabei können vermutlich auch die Leukocyten eine gewisse Rolle spielen. Andererseits kann man sich aber auch denken, daß der reichere Flüssigkeitsstrom leichter evtl. wachstumshemmende Stoffe wegspült. Weiter kann die Änderung der Sauerstoffzufuhr oder die der lokalen Temperatur von Bedeutung sein. Andere Möglichkeiten sind im einleitenden Übersichtskapitel erwähnt. Die Frage ist in keiner Weise neu.

Die Absicht mit diesen hier gemachten Äußerungen ist in erster Linie, die *Möglichkeit eines physiologischen Zusammenhanges zwischen Teerhyperämie und Teerhyperplasie hervorzuheben*. Berechtigt ist so ein Gedanke a priori, da das Ursachenverhältnis Hyperämie-Hyperplasie weiterhin ungelöst dasteht. Natürlich wird so ein Gedankengang, wenn man das auffallend starke Auftreten beider Prozesse bei bestimmten Tieren und den ebenso auffallenden gleichzeitigen Mangel beider Reaktionen bei anderen Tieren, und dazu noch die in dieser Arbeit beschriebenen Beobachtungen, erinnert. Daß die Hyperämie von diesen beiden Erscheinungen zuerst in Erscheinung tritt, das sagt bei Anwendung unserer noch so mangelhaften Technik nicht sehr viel. Wenn man aber an den *refraktären* Zustand der Gefäße nach einiger Dauer der Pinselungen denkt, so ist es doch berechtigt, die beiden Prozesse in diese Reihenfolge zu setzen. Weiterhin gibt diese Auffassung eine natürliche und einfache Erklärung der Tatsache, daß die lokale, irreguläre, hyperplastische Entwicklung auch andauert, nachdem das ursprüngliche aktive Agens auf das Gewebe aufgehört hat direkt zu wirken, also auf das „Latenzphänomen“.

Wie aus den in dieser Arbeit vorgeführten Untersuchungen hervorgeht, sind es die zirkulationshemmenden Wirkungen, die für die Gefäßveränderungen charakteristisch sind, welche der Bildung der bösartigen Geschwülste vorausgehen. In den Warzenanlagen werden viele Capillaren neu gebildet und mit dem Wachstum der Warzen werden diese erweitert und zu großen epithelbekleideten kavernen Sinussen umgewandelt. Selbst bei idealen Kreislaufverhältnissen wird das Blut in diesen Sinussen sehr langsam strömen und weiterhin wird die Strömungsgeschwindigkeit durch mehr oder minder große Thrombenmengen wie auch durch stärkere oder schwächere Kompression der Gefäße von seiten des umliegenden Gewebes herabgesetzt.

Das weitere Geschick der Warzen ist von verschiedenen Umständen abhängig. Wir sehen dabei von ganz außerhalb liegenden Komplikationen ab, so z. B. davon, daß die Tiere durch Kratzen oder Nagen sich selbst verletzen. Aber je nach dem Grade der Zirkulationsveränderungen sind die Entwicklungsmöglichkeiten verschiedene.

Hin und wieder werden die großen zu- und abführenden Gefäße geschädigt. Das Resultat in diesen Fällen ist Nekrose und Absterben der Warzen, wobei oft eine rasche Wundheilung nachfolgt. Ein derartiges Verhältnis der Warzen wird jeder Forscher, der über genügendes Material verfügt, beobachten können. Die andere extreme Möglichkeit ist die, daß der Blutumlauf annähernd adaequat bleibt. In diesen Fällen wird sich die Warzenbildung ungefähr unverändert verhalten oder sehr langsam entwickeln evtl. zurückgehen. Auch Warzen, die sich so verhalten, sind leicht nachzuweisen. Bei Mäusen, die mit Teer

behandelt worden sind, sieht man häufig Warzen, die ohne Veränderungen jahrelang bestehen.

Endlich besteht die Möglichkeit, daß der Blutumlauf mit Rücksicht auf alle Blutbestandteile oder nur mit Rücksicht auf einzelne relativ insuffizient ist. Um abzutun, wie diese Verhältnisse im einzelnen sich verhalten, muß man besonders darauf eingestellte Versuche ausführen. Hier ist auf den Unterschied aufmerksam zu machen, der einerseits zwischen der Zufuhr von Sauerstoff zu den Zellen und andererseits zwischen den im Plasma aufgelösten Stoffen besteht. Bei Anwendung der Vitalfärbung mit Carmin kann man sich überzeugen, daß selbst große Warzen und beginnende Carcinome bei nachweisbaren Beschädigungen von großen Gefäßbezirken trotzdem stark, ja stärker als die umliegenden Gewebe gefärbt werden können. Mit anderen Worten, die Möglichkeit für eine genügende Zufuhr von im Plasma aufgelösten Bestandteilen ist vorhanden. Anders liegen die Verhältnisse für die Sauerstoffzufuhr. Der Sauerstofftransport ist in erster Linie von der freien Durchgangsmöglichkeit für die roten Blutkörperchen abhängig. Aber in einem Teil der Warzen sind die Kreislaufverhältnisse, wie oben erwähnt, teilweise stark eingedämmt. Nicht nur ist die Strömungsgeschwindigkeit bedeutend herabgesetzt, sondern es sind auch die Bedingungen zur Erzeugung des sog. „Plasmaskimming“ vorhanden. Das hat zu bedeuten, daß man Gefäße findet, die infolge des einen oder anderen Umstandes nur Plasma führen. Die Blutkörperchen werden zurückgehalten. Es besteht also die Möglichkeit für eine bedeutende Verschiebung im Verhältnis zwischen den Nahrungsstoffen im eigentlichen Sinne einerseits und zwischen dem Gasstoffwechsel andererseits. Nun ist es aber eine bekannte Tatsache, daß gerade die Annahme einer Sauerstoffinsuffizienz oder einer Kohlensäureanreicherung den Kernpunkt in mehreren der jüngeren Krebstheorien bildet (*Warburg, Caspari, Mottram 1927*). Hier sei damit auf eine Tatsache hingewiesen, die theoretisch angenommen und experimentell nachgewiesen ist.

Es könnte naheliegen, diese Theorien weiter auszubauen. Das ist aber nicht beabsichtigt. Die Zeit ist nicht geeignet, sich an irgendeine der aufgestellten Krebstheorien anzuschließen oder sie abzuwenden, sondern nur die Tatsachen vorzuführen, die aus den angeführten Versuchen hervorgehen, daß die *Hyperplasie des Epithels zu einer Zeit auftritt, wo eine außerordentlich starke Hyperämie besteht und daß die maligne Umbildung eben in der Periode stattfindet und gerade in dem Gewabsabschnitt, der durch die größten Kreislaufstörungen ausgezeichnet ist*. Ob aber diese Tatsachen wirklich die Bedeutung haben und welche Faktoren dabei hauptsächlich die treibenden sind, das sind Fragen, die spätere Untersuchungen zu lösen haben. Eine Reihe dieser Fragen ist auch experimentell angreifbar.

Steckt in den oben vorgeführten Betrachtungen ein richtiger Kern, so kann und muß man erwarten, die Hauptlinien auch bei anderen Umständen wieder zu finden, die der Krebsbildung vorausgehen. Es liegt natürlich nahe, zuerst die Verhältnisse beim Röntgenkrebs zu untersuchen, weil dieser verhältnismäßig gut am Menschenmaterial studiert ist und sich auch experimentell an Tieren erzeugen läßt, wenn auch letzteres mit einigen Schwierigkeiten verbunden ist. Folgt man der Beschreibung der funktionellen und histologischen Veränderungen, die eine einer Röntgeneinwirkung ausgesetzten Hautstelle darbietet, so ist die große Ähnlichkeit auffallend, die zwischen diesen und denen nach Teerbehandlung besteht. Man findet bei Röntgenbehandlung primäre Gefäßreaktionen, die bei entsprechender Dosierung zur Ekstasiebildung führen. Man findet bis in die kleinsten Einzelheiten die histologischen Eigentümlichkeiten wieder, wie sie in dieser Arbeit für die präcanceröse Mäusehaut beschrieben worden sind. Auch die klinische Latenzzeit ist vorhanden. *Lenkt man weiterhin die Aufmerksamkeit auch auf die übrigen in der Einleitung vorgeführten Methoden, die zur Erzeugung von experimentellem Krebs brauchbar sind, so wird man finden, daß die wirksamen Agenzien auch in hohem Grade durch Capillarwirkungen gekennzeichnet sind.* Um diese nochmals zu nennen, sei auf die Röntgen- und Lichtstrahlen, Radium, Teer, Arsenik, starke Wärme (Thermokauterisation), Kalilauge und Salzsäure hingewiesen. Ob auch die Spiroptera Stoffe mit ausgesprochener Capillarwirkung ausscheidet, läßt sich untersuchen. Aber wir wissen hierüber vorläufig noch nichts Bestimmtes.

Beim Menschen findet man das hauptsächlichste Auftreten von Carcinomen unbekannten Ursprunges gerade in den Lebensperioden, wo sich die senilen Gefäßveränderungen geltend zu machen beginnen, und weiterhin hauptsächlich in den Organen, die während des Lebens starken Änderungen im Funktionszustand ausgesetzt worden waren, wie in der Gebärmutter, den Brustdrüsen, in der Prostata und im Magen-sack. Es dürfte von Interesse sein, die Gefäßveränderungen, die der Entwicklung spontaner Geschwülste vorausgehen, zu untersuchen, so z. B. in den senilen Milchdrüsen bei Mäusen, wobei man sich der in dieser Arbeit beschriebenen Technik bedienen könnte. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß man auf diese Weise die präcancerösen Zustände auch beim Menschen näher kennenlernen könnte, selbst in Organen, die nicht für methodische oder frühzeitige Untersuchungen zugänglich sind.

Bei einer Untersuchung von Stellen, die früher der Sitz für andere krankhafte Prozesse gewesen sind und in denen es zur Krebsentwicklung kommen kann und die auch einer Beobachtung zugänglich sind, ist es auffallend, daß sich dabei oft gerade die Gefäßveränderungen finden, die man durch die schädigende Wirkung von Teer und Röntgenstrahlen erzeugen kann. In dieser Beziehung sind zuerst Xeroderma

pigmentosum, aber auch Lupus vulgaris und erythematodes zu nennen, sowie andere Hautkrankheiten, die durch Einwirkung von Licht, Wetter, Wind und starke Hitze entstehen können, anzuführen.

Dieser Gedankengang, der in dieser kurzen Übersicht schematisch dargelegt wurde, gibt uns die Möglichkeit einer einheitlichen Betrachtung des Auftretens verschiedener Krebsformen. In der ersten Periode, in der gesteigerte Blutzufuhr besteht, werden hyperplastische Prozesse ermöglicht. In der folgenden Periode, die durch gröbere Zirkulationsstörungen gekennzeichnet ist, werden die Grundbedingungen für die Entstehung der Krebszelle selbst geschaffen.

Anstatt zu denken, wie eine Reihe von Forschern es gemacht hat, daß die höchst verschiedenen äußeren Einwirkungen die Epithelzelle direkt treffen, die dann solche Malignität später einmal aufweist, die ihr aufgedrängt worden ist — wobei Beschädigung hin und wieder Jahrzehnte im vorhinein vor sich gegangen ist —, wurde hier der Versuch gemacht, das nähere der Gewebsveränderungen zu charakterisieren, die eine Reihe von anderen Forschern als die primären aufgefaßt haben. Durch die verschiedenartigen carcinomerzeugenden Einwirkungen werden prinzipiell die gleichen Gewebsveränderungen, aber unter quantitativen Verschiedenheiten erzeugt. Bei einer Form kann das eine Moment mehr im Vordergrund stehen als bei einer anderen und dadurch entstehen die Variationen, die die Zeit und die Häufigkeit des Auftretens der Cancerzellen betreffen und die für das einzelne Mittel charakteristisch sind. Auf das, was hier ausgesprochen wurde, ist auch früher von anderen Forschern, aber in unvollständiger Weise, hingewiesen worden. Wie im Beginn dieses Abschnittes angeführt wurde, war es meine Absicht, diese Betrachtungsweise konsequent im ganzen unter Rücksichtnahme auf die experimentellen Ergebnisse durchzuführen.

Die mehr oder minder weitgehende Gültigkeit dieser Gedanken hat nicht nur theoretisch, sondern auch praktische Bedeutung. Wir gewinnen dadurch gewisse Haltepunkte für die Krebsverhütung.

Was die erste, zuerst angenommene Periode in der Krebsentwicklung betrifft, die durch gesteigerte Blutzufuhr und Hyperplasie gekennzeichnet ist, herrscht im allgemeinen Einigkeit darüber, daß das Hauptgewicht darauf gelegt werden muß, lang andauernde Reizungen zu verhindern, ob diese nun in Form von chemischen, mechanischen, aktinischen oder parasitären Schädlichkeiten wirken. Es hat für die Behandlung dieser Zustände keine Bedeutung, ob die Beschädigung die Epithelzelle selbst oder ihre Umgebung angreift. Anders verhält es sich im 2. Abschnitt der Krebsentwicklung, der in dieser Arbeit mit weitgehenden Kreislaufstörungen in Verbindung gebracht wird. Wie in der einleitend gegebenen Übersicht gezeigt wurde, haben wir experimentelle Anhaltspunkte dafür, daß die Addition von hyperämieerzeugenden Mitteln

eine kräftigere Hyperplasie erzeugt als die einzelnen Komponenten für sich allein. In gleicher Weise bestehen auch Haltepunkte dafür, daß auch eine Summation von gefäßbeschädigenden Insulten den speziellen Prozeß beschleunigt, der zur Bildung der Krebszelle führt, wenn die übrigen Bedingungen dazu vorhanden sind. Klinisch z. B. hat man Gelegenheit, zu sehen, daß an sich sonst unbedeutende Traumen in einem präcancrös veränderten Gewebe rasch zu Krebsentwicklung führen können. *Bruusgaard* (1923) hat bestimmte präcancröse Hautveränderungen bei Schiffsbauarbeitern in Verbindung mit einer gleichzeitigen Einwirkung von Teer- und Pechdämpfen, Sonne und Wind gebracht. Das Leiden gehört der Vergangenheit an und fand sich bei Zimmerleuten, die in Segelschiffswerften beschäftigt waren. Die von *Sobolewa* (1926) gemachten und hierher gehörigen Erfahrungen können in gleicher Weise erklärt werden. Durch Pinselung von weißen Mäusen mit Senföl konnte sie nicht Krebsbildungen erzeugen. Bei Einpinselungen mit Senföl und danach mit Teer wurde das Auftreten des Krebses verlangsamt oder verhindert. Bei einer Pinselung mit Teer in erster Linie und einer Nachbehandlung mit Senföl zu einer Zeit, die vor der Tumorbildung lag, wurde die Entwicklung der Tumoren beschleunigt, wenn man sie mit der Entwicklung bei Kontrolltieren verglich, die nur mit Teer gepinselt worden waren. Die Versuche ergänzen, wie man sehen kann, meine eigenen und die Resultate passen gut zu den Gesichtspunkten, die hier hervorgehoben wurden. Senföl wirkt, wie oben gezeigt wurde, nicht nur nicht hyperämieerzeugend, sondern auch gefäßbeschädigend. In der 1. Periode wirkt es daher der Teerwirkung entgegen. In der 2. Periode wird es die auch sonst — aber dann langsamer — auftretenden Gefäßbeschädigungen in ihrer Entwicklung beschleunigen.

*Das Ergebnis dieser Betrachtungen kann darin zusammengefaßt werden, daß man ebenso, wie man in den 1. Perioden das hyperämieerzeugende Agens auszuschalten sucht — welcher Natur es auch sein mag —, in der 2. Periode jedwede Einwirkung zirkulationshemmender Art auf das Gewebe vermieden werden muß.* *Theilhaber* zog im Jahre 1910 die Konsequenz von seinem Standpunkte — daß Gefäßschädigungen mit Zirkulationsstörungen die Krebsentwicklung auslösen — und empfahl, das Gewebe in der Umgebung exstirpierter, maligner Geschwülste zu hyperämieren, um Rezidive zu verhindern. Unter Rücksichtnahme auf klinische Erfahrungen empfahl *Pfahler* (1925), wobei er in der nachfolgenden Diskussion von *Lane* unterstützt wurde, die Neubildung von Capillaren in der durch Röntgenstrahlen beschädigten Haut zu fördern, um dadurch eine evtl. Entwicklung eines bösartigen Leidens zu verhindern. Auch *Caspari* (l. c.) spricht in seiner Arbeit ähnliche Gedanken aus.

Man muß aber doch in dieser Verbindung sowohl aus theoretischen wie aus praktischen Gründen einen *scharfen Unterschied zwischen prä-*



*cancrösem und cancrösem Gewebe machen.* Im ersteren Falle muß man danach trachten, die Entwicklung des Krebses hintanzuhalten, im letzteren Falle muß man zu verhindern suchen, daß sich bereits entstandene Krebszellen lebend weiter entwickeln können. *Es ist deshalb mehr als zweifelhaft, ob Maßregeln, die gegenüber dem ersten Zustande brauchbar sind, auch gegenüber dem anderen in Anwendung gebracht werden können.* Auf jeden Fall besteht die Gefahr einer Verwirrung, wenn man die prophylaktischen Maßnahmen für beide Zustände nicht streng auseinanderhält.

### Schrifttum.

- Aichel, O. (1911), Votr. Aufs. über Entwickl.mech. d. Org. Berlin. — Anitschkow, N. (1927), Sv. Läk.sällsk. Hdl. **53**, 209. — Arnold, J. (1879), Virchows Arch. **78**, 279. — Bakker, A. (1927), Klin. Wschr. **6**, 252. — Bang, F. (1922), C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 754 — (1924), Bidrag til studiet af Kraeftsygdommens Klinik og Pathogenese. Köbenhavn — (1925), Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **14**, 204. — Bardy, H. (1915), Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **32**, 198. — Bashford, E. F., J. A. Murray (1904), 1st Scientific Report Imp. Ca. Res. Fund. London. — Beck, St. (1926), Z. Krebsforschg **24**, 278. — Benedek, T. (1925), Dermat. Wschr. **81**, 1135, 1178. — Bernard, Cl. (1852), C. r. Soc. Biol. Paris **4**, 168. — Bidder, A. (1874), Zbl. Chir. **1**, 97. — Bierich, R. (1922), Klin. Wschr. **1**, 2273. — Bloch, B. (1923), Compt. rend. Congr. du cancer, Strasbourg **2**, 31. — Boll, F. (1876), Das Prinzip des Wachstums. Berlin. — Boveri, Th. (1914), Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena. — Bruce, A. N. (1910), Arch. f. exper. Path. **63**, 424. — Bruusgård, E. (1923), Acta dermato-vener. (Stockh.) **4**, 41. — Burrows, M. T., C. G. Johnston (1925), Arch. Intern. med. **36**, 293. — Carrel, A. (1925), J. amer. med. Assoc. **84**, 157 — (1927<sup>1</sup>), C. r. Soc. Biol. Paris **96**, 1119 — (1927<sup>2</sup>), Ebenda **96**, 1201 — (1927<sup>3</sup>), Ebenda **97**, 19. — Caspari, W. (1927), Arch. klin. Chir. **146**, 711. — Champy, Ch., J. Vasiliev (1923), Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **12**, 111. — Cohnheim, J. (1877), Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Berlin. — Cornil, V. (1886), Arch. de Physiol. S. 310. — Cramer, W. (1925), Brit. J. exper. Path. **6**, 71. — Curling, T. B. (1866), A practical treatise on the diseases of the testis etc. London. — Czepa, A. (1924), Strahlenther. **16**, 913. — Daels, F. Baeten G. (1926), Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **15**, 162. — Danilewski, K. (1883), Wratsch (russ.) **1882**. Ref. Zbl. Chir. **10**, 214. — Debove (1906), Presse méd. **14**, 701. — Deelman, H. T., Erp, J. T. van (1926), Z. Krebsforschg **24**, 86. — Dreifuss, W., Bloch, B. (1922), Arch. f. Dermat. **140**, 6. — Ebbecke, U. (1923), Zbl. Path. Erg.-H. zu **33**, 99. — Engel, C. S. (1923), Z. Krebsforschg **19**, 215. — Erdmann, Rh. (1927), Arch. exper. Zellforschg **3**, 368. — Farmer, J. B., Moore, J. E. S., Walker, C. E. (1904), Proc. Roy. Soc. **72**, 499. — Fibiger, J. (1913), Hosp.tid. (dän.) **56**, 417, 449, 473. — Fibiger, J., Bang, F. (1921), Det Kgl. Danske Vidensk. Selsk. Biol. Medd. **3**, 4. — Findlay, G. M. (1928), Lancet **2**, 1070. — Fischer, Alb. (1925), Tissue culture. Copenhagen — (1926), C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 1217 — (1927), Ebenda **96**, 1118 — (1928<sup>1</sup>), Z. Krebsforschg **26**, 228 — (1928<sup>2</sup>), Z. Immun.forschg **56**, 24. — Goldfarb, A. J. (1909), J. of exper. Zool. **7**, 643 — (1911), Arch. Entw.-mechan. **32**, 617. — Goldmann, E. F. (1909), Beitr. klin. Chir. **64**, 192. — Goldstein, K. (1904), Arch. Entw.mechan. **18**, 57. — Haeckel, E. (1866), Generelle Morphologie. Berlin. — Hagen, E. (1927), Arch. exper. Zellforschg **4**, 433. — Handowsky, H. (1923), Münch. med. Wschr. **70**, 1294. — Hansemann, D. (1890), Virchows Arch. **119**, 209. — Heller, J. (1911), Dermat. Z. **18**, 666 — (1927), in Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten **13**, 2. Berlin. — Heubner, W. (1926), Klin. Wschr. **5**, 1. — Holzknecht, G., Pordes, F. (1924), Strahlenther. **16**,

728. — *Ichikawa, K., Baum, S. M.* (1924<sup>1</sup>), Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **13**, 107, 257 — (1924<sup>2</sup>), Ebenda S. 386. — *Ichikawa, K., Kotzareff, A.* (1925), Ebenda **14**, 196. — *Janevay, H. H.* (1910), Z. Krebsforschg **8**, 403. — *Jonkhoff, A. R.* (1927), Ebenda **26**, 32. — *Jorstad, L. H.* (1926), J. Canc. Res. **10**, 229. — *Kiyono, K.* (1914), Die vitale Carminspeicherung. Jena. — *Klebs, E.* (1889), zit. nach J. Wolffs „Die Lehre von der Krebskrankheit“. Jena 1907. — *Kreyberg, L.* (1924), Med. Rev. (norw.) **41**, 145 — (1925), Acta path. scand. (Köbenh.) **2**, 141 — (1927), Brit. J. exper. Path. **7**, 352 — (1928), Z. Krebsforschg **26**, 191. — *Krogh, A.* (1924), Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin. — *Kusnetzowsky, N.* (1925), Z. exper. Med. **44**, 646 — (1927), Ebenda **56**, 85. — *Laser, H.* (1927), Klin. Wschr. **6**, 698. — *Leitch, A.* (1922), Brit. med. J. II, 1101. — *Leitch, A., Kennaway, E. L.* (1922), Ebenda S. 1107. — *Lewis, Th.* (1926), Hearth **13**, 153 — (1927), The blood-vessels of the human skin and their responses. London. — *Liek, E.* (1902), Arch. klin. Chir. **67**, 229. — *Lipschütz, B.* (1923), Wien. klin. Wschr. **36**, 409 — (1924), Z. Krebsforschg **21**, 50. — *Loeb, J.* (1897), Arch. Entw.-mechan. **4**, 502. — *Lorin-Epstein, M. J., Bondartschuk, A. W.* (1927), Z. Krebsforschg **25**, 464. — *Marshall, J.* (1889), Lancet S. 1045. — *Maximow, A.* (1928), Arch. exper. Zellforschg **5**, 169. — *Mayer, S.* (1879), in Hermanns „Handbuch der Physiologie“ **2**, 1. Leipzig. — *Menetrier, P.* (1899), zit. nach *Menetrier* — (1926), Cancer, Nouveau traité de médecine et de thérapeutique **13**. Paris. — *Mottram, J. C.* (1927), Lancet S. 1232. — *Narat, J. K.* (1925), J. Canc. Res. **9**, 135. — *Nussbaum, J.* (1908), Arch. Entw.-mechan. **25**, 632. — *Ollier, L.* (1863), J. de la Physiol. **6**, 106. — *Pfahler, G. E.* (1925), Amer. J. Roentgonol. **13**, 41. — *Pye-Smith, P. H.* (1887), J. of Physiol. **8**, 25. — *Raposo, S.* (1928), C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 86. — *Reinke, F.* (1906), Arch. mikrosk. Anat. **68**, 252. — *Rémond, A., Bernardbeig, J., Sendrail, M.* (1925), C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1063. — *Ribbert, H.* (1904, 1914), Geschwulstlehre. Bonn — (1905), Die Bedeutung der Entzündung. Bonn. — *Ricker, G.* (1924), Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin. — *Ricker, G., Regendanz, P.* (1921), Virchows Arch. **231**, 1. — *Rogowicz, N.* (1885), Pflügers Arch. **36**, 252. — *Roussy, G.* (1922), zit. nach *Menetrier* 1926 — (1926), Diskussion. Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **15**, 108. — *Roussy, G., Leroux, R., Peyre, E.* (1922), Presse méd. **30**, 1061. — *Roux, W.* (1881), Der Kampf der Teile im Organismus. Leipzig. — *Rubin, R.* (1903), Arch. Entw.-mechan. **16**, 21. — *Saalfeld, E.* (1901), Arch. f. Physiol. S. 429. — *Schaper, A.* (1898), Arch. Entw.-mechan. **6**, 151. — *Schotté, O.* (1922), C. r. soc. de physique et d'histoire naturelle des Genève **39**, 67, 85, 134, 137 — (1923), Ebenda **40**, 86, 100, 160. — *Schultz, E.* (1904), Arch. Entw.-mechan. **18**, 555 — (1906), Ebenda **21**, 703. — *Siedamgrotzky, K.* (1925), Strahlenther. **19**, 84. — *Sobolewa, N. G.* (1926), Vestn. Roentgenol. (russ.) **4**, 191; zit. nach Cancer Review **3**, 116 (1928). — *Sokoloff, B.* (1927), Arch. exper. Zellforschg **3**, 58. — *Stirling, W.* (1876), J. Anat. a. Physiol. **10**, 511. — *Theilhaber, A.* (1910), Z. Krebsforschg **8**, 533. — *Thiersch, C.* (1865), Der Epithelkrebs, namentlich der Haut. Leipzig. — *Tsunoda, T.* (1927), Z. Krebsforschg **25**, 423. — *Tsutsui, H.* (1918), Gann (jap.) **12**, 17. — *Virchow, R.* (1871), Die Cellularpathologie. 4. Aufl. Berlin. — *Vogel, J.* (1844), in Wagners „Handwörterbuch der Physiologie“ **2**. Braunschweig. — *Warburg, O.* (1926), Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin — (1928), Über die katalytischen Wirkungen der lebendigen Substanz. Berlin. — *Warburg, O., Posener, K., Negelein, E.* (1924), Biochem. Z. **152**, 309. — *Weiss, P.* (1925), Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.-mechan. **104**, 317. — *Winiwarter, H. v.* (1907), Arch. f. Dermat. **85**, 239. — *Woglom, W. H.* (1926), Arch. Path. a. Labor. Med. **2**, 533, 709. — *Wolbach, S. B.* (1909), J. Med. Res. **21**, 415. — *Wolff, G.* (1911), Festschrift für Rich. Hertwig. Jena: 1910; zit. nach Arch. Entw.-mechan. **32**, 527. — *Wyss, O.* (1906), Beitr. klin. Chir. **59**, 185. — *Yamagiwa, K., Ichikawa, K.* (1915), zit. nach *Yamagiwa, K., Ichikawa, K.* — (1916), Mitt. med. Fak. Tokyo **15**, 295.