

(Aus dem histologischen Institut der Universität Smolensk.)

## Das 10. experimentelle Zink-Teratom.

### II. Mitteilung.

Von

Prof. I. Michalowsky.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Mai 1929.)

In meiner, im Virchow-Archiv, 267 (1927) erschienenen Arbeit: „Eine experimentelle Erzeugung teratoider Geschwülste der Hoden beim Hahn“, beschrieb ich 9 Teratomfälle, die durch Einspritzung von 5proz. Zincum chloratum in die Hoden der Hähne erzeugt worden waren. Die Methode und die Versuchsbedingungen sind in dem eben erwähnten Aufsatz ziemlich ausführlich angegeben, so daß ich diese hier nicht nochmals zu beschreiben brauche. Ich erlaube mir nur einige Umstände in kurzen Worten zu berühren, die sowohl mit meiner früheren wie auch mit der vorliegenden Mitteilung in unmittelbarer Beziehung stehen.

Wir sind zwar noch sehr weit davon, einen 100proz. Erfolg erreicht zu haben. Wenn es aber möglich war, unter 40 operierten Tieren, d. h. 80 Hoden, in 7 Fällen die Bildung teratoider Geschwülste zu erzielen, so ist das doch ein so hoher Prozentsatz, daß alle Annahmen von einer „zufälligen“ Entstehung der Geschwülste, glaube ich, zurückgewiesen werden müssen, da sie ganz offenbar den Tatsachen widersprechen. Daraus folgt der Schluß, daß durch Einführung einer 5proz. Lösung von Zn Cl in die Hoden der Hähne teratoide Geschwülste erzeugt werden können.

Wie die nötigen Bedingungen zur Steigerung positiver Ergebnisse sind, das wissen wir noch nicht. Vorläufig weiß ich nur einen Umstand, der in diesem Vorgang eine wichtige Rolle zu spielen scheint, es ist nämlich der funktionelle Zustand des Organs. Es sprechen nämlich die Tatsachen dafür, daß für die Erzeugung eines wünschenswerten Erfolges der Hoden sich auf der Höhe seiner Tätigkeit, d. h. zur Zeit der Frühlingssamenbildung, befinden muß. Ferner ist es nicht überflüssig, die Zeitfolge in der Entwicklung einzelner Gewebe dieser Geschwulst-art zu erwähnen, die durch höchst rasches und stürmisches Wachstum auffallen. Erinnern wir uns hier, daß das erste Teratom, welches 560 g

wog und sich schwerer als der Geschwulstträger selbst erwies, im Laufe von nur  $4\frac{1}{2}$  Monaten dieses Gewicht erreichte.

In allen unseren Fällen ohne Ausnahme erschien mit der größten Gesetzmäßigkeit zuerst das Epithelgewebe, ihm folgte das Bindegewebe mit stark ausgesprochener Neigung zur Bildung von Knorpelinseln, von denen stellenweise Knochenbildung erfolgte. Das nächste Stadium in der Gewebeentwicklung war die Ausbildung glatten, dann quergestreiften Muskel- und Nervengewebes. Zur Begründung (nicht allzu großer) diene die Beobachtung, daß einzelne quergestreifte Muskelfasern von embryonalem Typus an Inseln vollausgebildeten Hyalinknorpels angrenzten. Niemals gelang es, myoblastische Fasern in der Nähe von Knorpel nachzuweisen, der aus noch nicht fertigen Knorpelzellen bestanden hätte. Die glatten Muskelfasern treten später auf als epitheliale Gebilde, aber früher als gestreifte Muskulatur. Das Muskelgewebe hatte Neigung zur Gruppierung um die drüsenähnlichen Epithelwucherungen bzw. um die Knorpelnester herum.

Auf Grund dieser Beobachtungen kam ich zu der Annahme einer chemischen Zusammenwirkung zwischen den Geweben bei ihrer Ausbildung und einer „Anziehungskraft der Gewebe“. Vielleicht ist der letzte Ausdruck nicht ganz treffend, aber, wenn auch in übertragenem Sinne, drückt er doch einen ganz bestimmten Gedanken aus.

Ich erlaube mir eine kleine Erläuterung. Sowie das Mesenchym des Embryo erst nach der ersten Anlage des Ekto- und Entoderms auftritt, und Knorpelbildungen niemals früher als epitheliale entstehen, sehen wir auch in unseren Fällen, bei den experimentell erzeugten Teratomen, etwas Entsprechendes, was sich mit auffallender Gesetzmäßigkeit vollzieht. Es schien zwar, als sollte, bei der Teratombildung, wenn die die Gewebsbildung regelnden Kräfte völlig fehlen, noch vor der Entstehung der epithelialen Gruppen genügend Bindegewebe vorhanden sei, die die Fähigkeit besäßen, sich in Hyalininseln umzuwandeln und diese letzten einer endochondralen Knochenbildung ausgesetzt werden könnten. Doch bei der sorgfältigsten Untersuchung der sehr jungen Teratome konnten wir niemals eine Störung in der oben erwähnten Zeitfolge nachweisen.

In dem verwichenen Jahre habe ich infolge von mir unabhängigen Umständen nur eine sehr geringe Anzahl von Operationen ausgeführt, nämlich 12, wobei alle Versuche auf Grund der oben geschilderten Erwägungen zur Zeit der Frühlingssamenbildung angestellt wurden. Da wir früher höchst große Mißerfolge hatten, d. h. unter 200 operierten Tieren gar keine Andeutung auf eine Teratomentstehung feststellen konnten, so verfahren wir jetzt nolens volens sehr vorsichtig, indem wir unseren Zeitraum offenbar als bestpassenden auf einen Monat beschränkten. Das war die eine von den Erwägungen. Die zweite war nur der

Wunsch, die Richtigkeit der Annahme eines biologischen Optimums bei der Geschwulstentstehung zu überprüfen, welches offenbar die Zeit der Frühlingssamenbildung zu sein scheint. Ich glaube das Ziel teilweise erreicht zu haben, weil unter 12 Versuchsfällen ein Teratom hervorgerufen wurde. Anfangs hatte ich nicht die Absicht, diesen Fall zu beschreiben, denn er konnte auf den ersten Blick nichts Neues zu dem hinzufügen, was in dem von mir angeführten Aufsatz schon gesagt wurde. Wenn wir schon über 9 experimentelle Teratome verfügen, so hat die Erzeugung der 10. Geschwulst nur eine Gradbedeutung. Aber später änderte ich diesen Gesichtspunkt, und zwar aus folgenden Gründen. Erstens kommen spontane Teratome bei den Hähnen so selten vor, daß jede von solchen Geschwülsten, die zufällig in die Hand eines For-



Abb. 1. Makroskopisches Aussehen des 10. Zn-Teratoms.

schers gelangt, kaum unveröffentlicht bliebe. Erinnern wir uns dessen, daß nach *Kohrs* Angaben, abgesehen von seinem Fall, nur zweimal Spontanteratome in den Hoden von Hähnen beschrieben worden sind. Das Teratom dieses Forschers bildet den 3. Fall. Daraus folgt, daß ein experimentell erzeugtes Teratom um so mehr der Beschreibung wert ist. Zweitens unterschied sich unsere 10. Geschwulst von allen früheren, was erst nach der sorgfältigsten Untersuchung nachgewiesen wurde. Unter 12 operierten Tieren fand man bei einem 1 $\frac{1}{2}$  Monate nach der Operation geschlachteten Tiere eine große Geschwulst im rechten Hoden (Abb. 1). Die Größe der Neubildung = 10  $\times$  6 cm. Das Gewicht = 82 g. Sehr feste Konsistenz. Die erste Probeuntersuchung zeigte uns, daß wir es in diesem Fall mit einem gleichartigen Teratom zu tun haben wie in den früheren Versuchen.

Es war aber notwendig, sie nochmals und trotz ihrer Größe sorgfältigst zu untersuchen, schon um die Stelle zu finden, wo die Hodengewebe in die Geschwulst übergehen. Dieser Übergang wurde auch schließlich gefunden und zeigte keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den früheren Befunden. Aber gerade bei der sorgfältigen Untersuchung von Zentimeter zu Zentimeter fiel die erstaunlich große Menge von Knorpelnestern und die nicht geringere Zahl von in Knochenbildung begriffenen Knorpelzellen auf. Ich habe noch niemals ein derartiges Übermaß von sich in Knochen umwandelnden Knorpeln zu sehen



Abb. 2. Gruppe von Inseln des Hyalinknorpels, von welchen die eine im Zustande der enchondralen Osteogenese. Leitz. Objekt. 3. Ok. 4. Mikrophoto.

bekommen (Abb. 2 und 3). Dieser Vorgang verlief offenbar so rasch und stürmisch, daß auf der ganzen Ausdehnung der Geschwulst nicht nur in jedem Schnitte, sondern fast in jedem Gesichtsfeld bei schwacher Vergrößerung ein Bild endochondraler Knochenbildung zu finden war. Epitheliale drüsenähnliche Gebilde kamen im Vergleich mit den früheren Teratomen höchst selten vor. An vielen Stellen ist schon beginnender Zerfall sichtbar. Die Geschwulst erreichte offenbar ihre höchste Entwicklungsgrenze und fing an sich zurückzubilden. Merkwürdig ist auch, daß trotz sorgfältigsten Suchens nirgends eine einzige quergestreifte Muskelfaser oder auch eine Nervenzelle nachzuweisen war. Doch wurden glatte Muskelfasern gefunden. Sonst war nichts Auffallendes in diesem Teratom vorhanden (Abb. 4).

Vielleicht wäre es vorsichtiger, mich nur auf die Feststellung der experimentellen Erzeugung der 10. Geschwulst zu beschränken, ich möchte aber diese Geschwulst zum Beweise des Gedankens ansehen, den ich in meiner vorhergehenden Arbeit geäußert und auch am Anfang dieses Artikels erwähnt habe.

In dem vorliegenden Falle haben wir es mit einem auffallend raschen Wachstum des Teratoms zu tun. Berücksichtigen wir, daß der Anfang

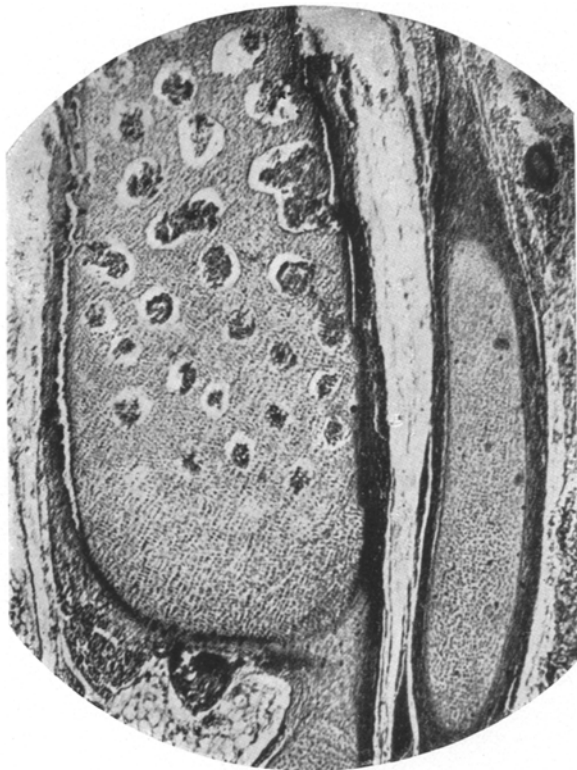


Abb. 3. Der von Gefäßen durchwucherte Hyalinknorpel. Leitz. Objekt. 3. Ok. 4. Mikrophoto.

der „Rückdifferenzierung“ der pluripotenten samenbildenden Bestandteile auf die 2. bis 3. Woche nach der Operation fällt (s. Virchows Arch., 267, 41), mit anderen Worten, wenn man diesen Zeitpunkt für den Beginn der Geschwulstentstehung annimmt, so vollzog sich das weitere Wachstum bis zum Stadium, wo die Geschwulst unter das Mikrotommesser kam, im Verlaufe von rund 3—4 Wochen. Im Laufe dieses kurzen Zeitraumes erreichte die Geschwulst ihren größten Umfang, wog 80 g, erlitt einen Entwicklungszyklus der drüsenähnlichen Gebilde, Knorpel und gab eine ungeheuer große Zahl von endochondralen Knochen. Zu-

gleich traten schon erste Zerfallserscheinungen auf. Es kam nicht zur Bildung von quergestreiften Muskelfasern und Nervengeweben. Dürfte man daraus nicht schließen, daß das stürmische Wachstum und die Umwandlung der bindegeweblichen Teile den Vorgang der weiteren Redifferenzierung völlig verdrängt haben? Dasjenige eigenartige „Gewebeleichgewicht“, das in unseren vorhergehenden Fällen beobachtet wurde, ist hier zugunsten des Bindegewebes mit seinen Abkömmlingen gestört, welches die chemische Funktion sowohl des ihm zeitlich vorangehenden Epithelgewebes wie auch des ihm nachfolgenden Muskelgewebes verändert hatte. Infolge einer höchst raschen Knorpelbildung



Abb. 4. Ein schwer erklärbares Gebilde. Einige Ähnlichkeit mit der inneren Auskleidung des Muskelmagens bei den Vögeln. Leitz. Objekt. 3. Ok. 4. Mikrophoto.

und der davon ausgehenden Knochenbildung veränderten sich die Bedingungen der chemischen Einwirkung des Knorpelgewebes auf das Muskelgewebe, das erst erscheinen sollte, weshalb es zur Bildung der quergestreiften Muskulatur nicht kam und die ganze Geschwulst keine einzige quergestreifte Faser aufwies.

Dieses außerordentlich stürmische Geschwulstwachstum, das hauptsächlich in der Richtung der Knorpelbildung mit deren größten Verknöcherungsneigung geschah, konnte auch die Einwirkungsbedingungen des Knorpelgewebes auf die Teile verändern, aus denen Muskelfasern entstehen sollten. Schließlich wissen wir ja noch gar nichts davon, was liegt zugrunde, oder anders gesagt, was ist die nächste Ursache der

Umwandlung irgendeiner Mesenchymzelle in die differenzierbarere Knorpelzelle. Wenn wir nur die Frage der Verknöcherungsursachen berühren wollen, so stellt es sich heraus, daß wir auch hier noch in demselben Dunkel sind wie vorher. Es genügt, auf die vor einigen Monaten erschienene Arbeit von *Erich Hintzsche* aus dem Laboratorium von *Stieve* hinzuweisen, um sich davon zu überzeugen, wie wenig wir noch davon wissen, auf welche Weise das Knorpelgewebe durch Knochengewebe ersetzt wird. Gegenwärtig weist *Hintzsche* auf vier Theorien hin, die zur Aufklärung dieses Vorganges herangezogen werden können:

a) Die Knochenbildung geschieht ohne Mitwirkung irgendwelcher anderer Einflüsse durch Selbstdifferenzierung des Gewebes, sie ist also vererbt.

b) Die Knochenbildung geschieht unter dem Einfluß bestimmt gerichteter (besonders mechanischer) Beanspruchung des Gewebes.

c) Die Knochenbildung ist ein physikalisch-chemischer Vorgang, an dem vielleicht Zellen aktiv (durch Hormonbildung) teilhaben.

d) Die Knochenbildung geschieht bei Stillstand oder Rückgang der Vascularisation in einem nicht mehr wachsenden Gewebe oder infolge örtlicher Ernährungsstörung<sup>1</sup>.

Das Aufzählen der eben erwähnten Theorien beweist deutlich, daß wir hinsichtlich dieser Frage eigentlich nur Theorien besitzen und darüber nicht hinausgehen. Hätten wir zu unserer Verfügung auch nur einen einzigen Versuch, welcher uns bewiese, daß durch Einführung dieses oder jenes chemischen Stoffes eine Entwicklungs- und Wachstumsförderung des Gewebes erzielt werden könnte, so würde solch ein Versuch ein Übergewicht dieser oder jener Theorie geben. Solange wir aber solch einen Versuch nicht besitzen, wird es wohl erlaubt sein, uns in dem oben erwähnten Sinne auszusprechen.

Jedem ist bekannt, daß der Gedanke des Gewebegleichgewichts ebenso alt wie die pathologische Anatomie ist. Ich wage es durchaus nicht, den von mir beschriebenen Fall des experimentell erzeugten Teratoms, das in seiner Entwicklung von dem uns schon bekannten Typus abweicht, als „Beweis“ meiner Ansichten anzusehen, ich will nur die Gedanken äußern, auf die mich das Studium dieser Geschwulst geführt hat, und auch die Frage stellen: dürften wir vielleicht nicht diesen Fall als mittelbaren Beweis für den Gedanken der chemischen Gewebekorrelation ansehen? Hat das nicht das Genie von *Virchow* und *Bichat* vorausgesehen? Sollten wir nicht, ohne die Bedeutung der Zelle herabzusetzen, einen größeren Wert auf die Gewebe als biochemische Systeme legen und in dieser Richtung Versuche vornehmen, deren rechte Zeit schon gekommen ist und die auf ihren *Virchow* und *Bichat* warten? Dann würden auch die Fragen der Onkologie überhaupt und bösartiger Geschwülste besonders, aber auch viele andere Probleme der Knochenbildung von der Stelle rücken, an der sie zur Zeit stehen.

<sup>1</sup> Angeführt nach *Hintzsche*.