

(Aus der Abteilung für Geschwulstforschung der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité, Berlin. Direktor: Geh.-Rat Professor Dr. *F. Sauerbruch*.)

Die Bedeutung von Sexualstörungen für die Entstehung von Geschwülsten.

Von

F. Sauerbruch und **E. Knake**.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Juli 1936.)

In der Auffassung des Geschwulstproblems ist ein grundsätzlicher Wandel eingetreten. Die älteren, meist von Anatomen und Pathologen aufgebauten Carcinomtheorien¹ sahen in der Krebskrankheit eine örtliche Veränderung, die erst später durch Zerfall und Resorption den Körper im allgemeinen schädigt. Versprengte embryonale Zellverbände oder durch Entzündung und Trauma abgeschnürte Epithelien galten als die Anfänge der Geschwulst. Ihr Wachstum sollte durch „anaplastische“ und „kataplastische“ Umformungen der Zellen gesichert sein. Der anatomische Gedanke beherrschte die Carcinomforschung, oft unter Vernachlässigung allgemein-pathologischer Störungen des Gesamtorganismus.

Diese einseitige Betrachtungsweise wurde unter dem Einfluß der jungen experimentellen Biologie als unzulänglich empfunden. Forscher auf allen Spezialgebieten begannen, das Krebsproblem unter ihren besonderen Gesichtspunkten zu betrachten. Biochemie, Kolloidchemie und Energiestoffwechsel der Geschwulst selbst, der einzelnen Organe und des ganzen Organismus wurden untersucht und ihre Beziehungen zur Krebskrankheit geprüft. Die Anschauung, daß Bakterien, Parasiten oder ein Virus Tumoren hervorrufen, hat Anhänger und Gegner gefunden. Die von den Klinikern immer wieder erwogene Frage der Erbllichkeit des Krebses wurde durch ausgedehnte Züchtungsexperimente krebskranker Mäusestämme gestützt. Der Nachweis der Genetiker, daß Gen-Mutationen Voraussetzung für Entstehung und dauernden Fortbestand neuartiger Zellen bilden, hat auch für die Krebsforschung eine von vielen Seiten aufgegriffene Anregung gebracht. Die Abhängigkeit des Wachstums von Einflüssen des Nervensystems und der innersekretorischen Drüsen wurde ebenfalls zum Geschwulstproblem in Beziehung gesetzt. Andere wiederum untersuchten, ob Produkte des Zellzerfalles oder pflanzliche Wuchsstoffe ungehemmtes

¹ Wir verstehen in dieser Arbeit unter Carcinom und Krebs, soweit es sich nicht um eine spezielle histologische Diagnose handelt, die bösartige Geschwulst im allgemeinen.

und ungeordnetes Wachstum anzuregen vermögen. Selbst die Schädigung des Körpers durch Umwelteinflüsse (Ernährung, Atmung usf.) wurde auf ihre etwaige Bedeutung für gehäuftes Auftreten von Tumoren beachtet.

Alle diese Forschungsrichtungen haben zweifellos wertvolle Einblicke in den Ablauf gesunden und krankhaften Gewebswachstums gebracht und so mittelbar auch das Geschwulstproblem gefördert. Der Gedankenkreis des Arztes wurde erweitert und vom Anatomischen zum Biologischen verschoben. Bildung und Wachstum der Tumoren wurden wieder im Zusammenhang mit den gesamten Lebensvorgängen betrachtet.

Bei aller Anerkennung dieser wertvollen Bereicherung von biologischer Methodik und Erkenntnis vermißt der Arzt in den Grundgedanken vieler Arbeiten klinisches Verständnis für die *Krebskrankheit*, das sich aus praktischer Erfahrung am Menschen ergibt.

Uns Ärzten kann der Vorwurf nicht erspart bleiben, daß wir viel-sagende eigene Beobachtungen an einer gewaltigen Zahl von Kranken für die Klärung des Geschwulstproblems nur ungenügend ausnützen. Das Krebsleiden, wie es sich in Vorgeschichte, Ablauf und begleitenden allgemeinen Körperveränderungen offenbart, wird nur von wenigen zur Deutung der Zusammenhänge herangezogen. Meistens beschränkt sich der Arzt auf den Ausbau therapeutischer Maßnahmen, die sich nach wie vor auf alte anatomische Vorstellungen stützen. Denn ob die Geschwulst durch Elektrokoagulation, Messer oder Strahlen zerstört und entfernt wird, stets liegt solcher Behandlung die Anschauung zugrunde, daß die Krebskrankheit ein örtlich begrenztes und hier angreifbares Leiden ist.

Aber wir verstehen heute wieder die Wichtigkeit der inneren Körperverfassung für die Carcinomentstehung und wissen, daß sie von der durch Vererbung, Umwelt, Lebensstil, Beruf und gewissen Vorkrankheiten bestimmten Eigenart des Kranken abhängig ist. Die Kliniker haben Recht und Pflicht, mehr als es bisher geschah ihre Beobachtungen und Gedanken für die Klärung des Krebsproblems auszuwerten und, wenn möglich, sie zu den Ergebnissen experimenteller Forschung in Beziehung zu setzen.

Unter den vielen klinischen Erfahrungen steht eine einfache Tatsache im Vordergrund. Sie ist alt, kaum bestritten, aber überblendet von bestechenden Ergebnissen experimenteller Arbeiten. „Keine klinische Tatsache steht so fest wie die, daß der Krebs (im engeren Sinne) eine Krankheit des höheren Alters ist, und keine ist so auffallend“ (*Rössle*¹). „Soviel ist aber gewiß, daß ohne nachdrücklichste Berücksichtigung der Altersdisposition die Enträtselung des carcinomatösen

¹ *Rössle*, Münch. med. Wschr. 1904, 1330.

Leidens nicht gelingen wird“ (*Beneke*¹). Dieses Gesetz, daß der Krebs „vom statistischen Standpunkt aus eine Funktion des Alters, vom biologischen der Senescenz“ ist (*Bashford*²), wird auch durch Ausnahmen nicht abgeschwächt, wie sie Krebserkrankung bei Jugendlichen bildet. Freilich kann man mit ihnen die Anschauung einiger hervorragender Krebsforscher kaum vereinbaren: *Fibiger*, *Levin* u. a. schreiben dem höheren Lebensalter nur insofern eine Bedeutung zu, als im Laufe der Jahre die Exposition des Körpers für chronische Reize immer länger und damit gefährvoller wird.

Gerade die Krebserkrankung Jugendlicher zeigt, daß eine Bewertung des Alters in rein zeitlichem Sinne den klinischen Zusammenhängen nicht gerecht wird. Bedeutungsvoll für die Geschwulstentstehung ist die Verfassung, in der sich der alternde Organismus befindet. Stoffwechseländerungen und Abbau des Gewebes, Unzulänglichkeiten und Ausfall mannigfaltiger Funktionen bereiten ihn für die Krebsentstehung vor. Man darf daran denken, daß diese Mängel des Alters unter besonderen Umständen in gedämpfter Form auch schon in einem jungen Körper auftreten und damit den Boden für Geschwulstentwicklung schaffen können.

Es ist eine schwierige Aufgabe, die Altersvorgänge klinisch und biologisch zu erfassen.

Rückbildungen an übergeordneten Systemen wie den Blutgefäßen, an Herz und Hirn³, dem Zentralnervensystem^{4, 5}, oder Funktionsausfall einzelner Gewebe wie des Blutbindegewebsapparates⁶ sollen die Altersvorgänge im Gesamtorganismus auslösen. Zwar sprechen morphologische Kennzeichen tatsächlich dafür, daß die Organe ungleichmäßig älter werden⁷; der Arzt wird aber kaum das Wesen des Alterns in solchen Teilerscheinungen erfassen wollen. Für ihn ist das Eindrucksvollste die Totalität des Vorganges. Der Mensch erschlappt im ganzen. Spannkraft und Leistungsfähigkeit lassen nach. Unzulänglichkeit und schließlich Ausfall von Funktionen sind überall zu spüren und dementsprechend anatomische Veränderungen festzustellen. Solche allgemeinen Störungen dürfen nach dem heutigen Stande der Kenntnis mit hormonalen Korrelationsabwegigkeiten in Zusammenhang gebracht werden. Säfteänderungen dieser Art^{8, 9, 10} beeinflussen den ganzen Organismus und rufen alle die Teilveränderungen hervor, die das Altern pathologisch-anatomisch und klinisch kennzeichnen. Sie sind für den

¹ *Beneke*, Die Altersdisposition. Marburg 1879. — ² *Bashford*, Berl. klin. Wschr. 1909. — ³ *Ribbert*, Der Tod aus Altersschwäche. Bonn 1908. — ⁴ *Mühlmann*, Über die Ursache des Alterns. Wiesbaden 1900. — ⁵ *Harms*, Fortschr. naturwiss. Forsch. 11, 189 (1922). — ⁶ *Teilhaver*, Lebensalter und Carcinom. Wien 1933. — ⁷ *Rössle*, l. c. S. 1393. — ⁸ *Lorand*, Das Altern. Leipzig 1910. — ⁹ *Engel*, Dtsch. med. Wschr. 1925. — ¹⁰ *Elsner*, Z. Krebsforsch. 23, 28 (1926); Krebsentstehung und endokrines System. Berlin 1926.

Arzt wie für den experimentellen Biologen der Art und dem Grade nach im einzelnen freilich kaum erfaßbar.

Für den alternden Menschen selbst tritt unter den mannigfaltigen Störungen, die sich langsam und unbemerkt in seinem Körper vollziehen, ein Erlebnis in den Vordergrund: Das Nachlassen der Sexualfunktion wird als die überzeugendste Manifestation des Alterns empfunden. Und mit Recht. Das Gesetz allen Lebens offenbart sich in Zeugung, Entwicklung, Höhepunkt, Abbau und Tod. Seine Kontinuität ist an Sexualität gebunden. Auch das Schicksal des Individuums, sein Werden, Altern und Vergehen, dürfte der gleichen Kraftquelle entspringen und sich mit ihr erschöpfen. Mit dem Versiegen der Sexualität wird das Individuum für die Art wertlos; sein Leben nähert sich dem Ende; der Mensch altert. — Diese weiterschauende Auffassung des Arztes kann auch durch die ablehnende Stellungnahme der Forschung¹, die der Sexualfunktion im Prozesse des Alterns keine beherrschende Rolle zubilligt, kaum beeinflußt werden.

Vielerlei Beobachtungen über Sexualinsuffizienz bei jugendlichen Krebskranken schufen in uns die Vorstellung, daß bei ihnen eine Altersdisposition in diesem erweiterten und besonderen Sinne besteht. Mancherlei Störungen wechselnden Grades können dem geschickten und mit seinen Patienten vertrauten Arzt kaum entgehen. Zuweilen stellten wir anatomische Abweichungen der Sexualorgane fest²; so z. B. mehrfach bei jungen Männern Kryptorchismus, Hypospadie oder Atrophie der Hoden. Noch häufiger fanden sich funktionelle Störungen im Sinne einer dauernden oder vorübergehenden Impotenz. Bei weiblichen Krebskranken trifft man gelegentlich Infantilismus oder Hypoplasie des Genitales und der Brüste; noch häufiger aber Abweichungen funktioneller Art: verspätete Menarche, Ausbleiben der Periode, mangelnde Libido, Frigidität, Kinderlosigkeit trotz mehrjähriger Ehe. Am überzeugendsten durch seine Häufigkeit ist das Zusammentreffen von Sexualabwegigkeiten mit Geschwülsten der Mamma bei jungen Frauen; aber auch Tumoren an anderen Organen, z. B. der Schilddrüse, am Rectum, kommen unter diesen Bedingungen vor.

Diese Zusammenhänge treten oft erst nach eingehender Untersuchung und verständnisvoll erfaßter Vorgeschichte ans Licht. Trotzdem haben die Zusammenhänge zwischen Carcinom und Sexualität

¹ *Hirsch*, Das Altern und Sterben des Menschen. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von Bethe, Bergmann, Emden, Ellinger **17**, 768 (1926).

² Dieser klinischen Beobachtung würde die Feststellung *Rössles* nicht widersprechen, daß in der Zoospermie bei geschwulstkranken und geschwulstfreien Männern gleichen Alters kein Unterschied besteht, da diese nur *eine* Bedingung vollwertiger Sexualfunktion abgibt. [*Rössle*, Erg. Path. **18**, 751 (1917)].

schon hier und da ärztliche, häufiger experimentelle Beachtung gefunden¹.

Bereits um die Jahrhundertwende sprach ein Kliniker, *Beatson*²), die Überzeugung aus, daß zwischen Sexualdrüsen und Tumoren der weiblichen Brust, vielleicht auch denen anderer Organe, engste Beziehungen bestehen. — Die etwas überraschende Vorstellung, daß die Keimdrüsen krebsbegünstigende Eigenschaften haben, ist weit verbreitet³. Sie wird damit begründet, daß Tumoren im höchsten Lebensalter, bei völligem Ausfall der Sexualfunktion, einen verhältnismäßig gutartigen Charakter haben. Eine weitere scheinbare Stütze findet diese Anschauung in der neueren Feststellung amerikanischer Autoren⁴, daß gewisse Teerfraktionen zugleich krebserzeugende und brunsterregende Eigenschaften haben und daß bestimmte cancerogene Kohlenwasserstoffe in ihrer chemischen Konstitution den natürlichen Sexualhormonen nahestehen. Vielleicht darf man aber die Zusammenhänge richtiger dahin deuten, daß die Sexualhormone erst durch leichte Abweichungen in ihrer Zusammensetzung schädigende Eigenschaften erwerben; durch Änderungen im Aufbau, wie sie z. B. die Altersumstellung der Keimdrüsenfunktion mit sich bringen dürfte.

Einen originellen gedanklichen Beitrag zu diesen Zusammenhängen hat *Moszkowicz*⁵ geliefert. Er geht davon aus, daß in jedem Individuum ursprünglich beide Geschlechter angelegt sind. Im Laufe des Embryonallebens wird bei normaler Entwicklung die eine Geschlechtskomponente weitgehend unterdrückt. Erst zur Zeit der sexuellen Involution gewinnt sie wieder an Bedeutung. Das Zellprotoplasma, das nach *Goldschmidt* stets und überall eine sexuelle Spannung besitzt, steht während dieser Jahre unter doppeltem und antagonistischem Einfluß. Nach *Moszkowicz* ist das die wesentliche Bedingung für die Entstehung bösartiger Geschwülste. — Diese Gedankengänge erhielten eine gewisse Stütze dadurch, daß es gelang, unter besonders zusammengesetzten Bedingungen^{6,7} an erblich nicht belasteten Tieren durch große Dosen von heterosexuellem Hormon Tumoren zu erzeugen.

Die experimentelle Forschung brachte noch weitere Einblicke in die Zusammenhänge zwischen Sexualität und Krebsentstehung.

So haben uns Untersuchungen von *Loeb*⁸, *Cori*⁹, *Murray*¹⁰, *Lacassagne*¹¹

¹ Literatur siehe bei *B. Fischer-Wasels*; im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **14**II, 1715ff (1927). — ² *Beatson*, Brit. med. J. **1901**, 1145 u. 1504. — ³ Z. B. *Teilhafer*, Lebensalter und Carcinom. Wien 1933. — ⁴ *Cook, Hieger, Kennaway* and *Mayneford*, Proc. roy. Soc. (B) **111**, 455 u. 485 (1932). — *Cook* u. *Dodds*, Nature (Lond.) **1933**, **131**, 205. — ⁵ *Moszkowicz*, Med. Klin. **1931**, 690. — ⁶ *Jeziński*, Endocrinologie **15**, 250 (1935). — ⁷ *Lacassagne*, C. r. Soc. Biol. Paris **121**, 607 (1936). — ⁸ *Loeb*, J. of med. Res. **40**, 477 (1919); J. amer. med. Assoc. **104**, 1597 (1935). — ⁹ *Cori*, J. of exper. Med. **45** (1927). — ¹⁰ *Murray*, Science N. Y. **66**, 600 (1927). — ¹¹ *Lacassagne*, C. r. Acad. Sci. Paris **195**, 629 (1932); C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 427 (1933); **115**, 937 (1934); **122**, 183 (1936); Paris méd. **1935**, 233.

u. a. überzeugende Beweise dafür erbracht, daß auch im Tierversuch Krebsentstehung und -entwicklung durch Eingriffe am Sexualapparat beeinflußt werden können. Die Autoren verwandten Tierstämme, die auf erblicher Grundlage eine angeborene Neigung zur Krebserkrankung besaßen. An ihnen zeigte sich z. B., daß durch frühzeitige Kastration das Auftreten erblich bedingter Tumoren verhindert, verzögert oder zahlenmäßig herabgesetzt werden kann. — Bei diesen Mäusestämmen bleiben die männlichen Tiere gewöhnlich von der Erkrankung verschont. Durch Kastration und reichliche Injektionen von weiblichem Sexualhormon können aber auch bei ihnen Brustkrebs in nennenswerter Zahl hervorgerufen werden. Bei einem anderen, gleichfalls hereditär belasteten Stamm wurden die weiblichen Mitglieder durch Behandlung mit Follikulin in bemerkenswertem Maße gegen die erbliche Erkrankung geschützt¹.

Weitere Untersuchungen zum gleichen Thema wurden angestellt in der Art, daß der krebszeugende Reiz der Teer-, Arsen- oder Indolapplikation mit Eingriffen am Sexualapparat verbunden wurde²⁻⁸. In diesen Experimenten ergab sich z. B., daß die Kastration die Krebsbereitschaft so stark herabsetzt, daß auch eine an sich noch nicht ausreichende chronische Vergiftung mit den oben genannten Stoffen zur Geschwulstentstehung führt.

Alle diese Experimente⁹ sprechen also deutlich dafür, daß ein, wenn auch noch unklarer, Zusammenhang zwischen Krebsentstehung und Sexualfunktion gegeben ist.

Die oben erwähnten eindrucksvollen klinischen Beobachtungen drängten danach, erneut, aber in anderer Fragestellung und deswegen mit besonderer Methodik diese Zusammenhänge zu untersuchen.

Unsere Experimente unterscheiden sich grundsätzlich von früheren durch die Auswahl der Versuchstiere. Man benutzte bisher Tiere, die durch erbliche Anlage eine besondere Bereitschaft zur Krebsbildung besitzen; oder man erzeugte durch chronische Vergiftung mit Teer, Arsen oder Indol künstlich Neigung zur Geschwulstentstehung. Bei solchen Tieren wurde dann der Einfluß von experimentellen Änderungen der Genitalfunktion geprüft.

¹ Cramer u. Horning, Lancet **1936**, Nr 5866. — ² Karnicki, Z. Krebsforsch. **35** (1932). — ³ Parodi, Boll. Soc. ital. Biol. sper. **2**, 437 (1927). — ⁴ Maisin, Desmedt u. Jacquemin, C. r. Soc. Biol. Paris **94**, 769 (1926). — ⁵ Maurizio u. Debiassi, Monit. ostetr.-ginec. **5**, 321 (1933). — ⁶ Borst, Endokrinol. **14**, 85 (1935). — ⁷ Pierson, Z. Krebsforsch. **41**, 103 (1935). — ⁸ Korteweg, Verh. 1. intern. Kongr. Kampf Krebs **2**, 742 (1933). — ⁹ Zahlreiche Experimente prüfen den Einfluß der Kastration oder überreichlich zugeführter Sexualhormone auf Impftumoren. Aber solche Untersuchungen sind für die Frage der Krebsentstehung von vornherein belanglos; sie können hier übergangen werden.

Man versteht, daß bei einer solchen Versuchsanordnung das Auftreten eines Carcinoms nur sehr bedingt als Folge der abgeänderten Sexualverhältnisse angesehen werden kann. Angeborene oder erworbene Geschwulstdisposition hätte wahrscheinlich schon an sich, ohne Beeinflussung der Sexualität, zur Tumorbildung geführt, wenn auch zeitlich oder zahlenmäßig in anderer Weise. *Uns kam es darauf an, zu untersuchen, ob Störungen der Sexualfunktion allein Anstoß zur Geschwulstbildung geben können.* Wir benutzten darum ausschließlich Tiere, die weder durch Vererbung noch durch künstliche Vorbehandlung eine besondere Krebsbereitschaft besaßen. Neben der Beeinflussung der Sexualverhältnisse wurden nur Entzündungen durch harmlose Mittel angeregt; Mittel, die allein gebraucht unseres Wissens bisher niemals zur Tumorentwicklung führten¹. Wir benutzten:

Einmalige Injektion von Rattenembryonalbrei unter die Rückenhaut.

Ein bis zweimal wöchentliche Injektion von 1 Tropfen Cholesterin in gallensauren Salzen gelöst², bei männlichen Tieren ins Ohr, bei weiblichen in die Brustdrüse.

Ein bis zweimal wöchentliche Injektion eines Tropfens Milchsäure ($1\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{4}$ %) ins Ohr, in die Brustdrüse oder in die Nackenhaut.

Offenhalten einer kleinen Hautwunde am Rücken durch 1—2mal wöchentliches Kratzen mit dem scharfen Löffel und Betupfen mit Argemum nitricum.

Um den Gang unserer Versuche noch eindeutiger zu gestalten, verwandten wir nicht Mäuse, sondern Ratten, weil sie nur in der geringen Zahl von $1\frac{1}{2}$ % an Spontanumoren erkranken.

Jede der vier Behandlungsgruppen bestand zur Hälfte aus männlichen, zur anderen Hälfte aus weiblichen Tieren. Sie waren zu Beginn des Versuches ausgewachsen und etwa 140 g schwer. Vorwiegend hatten wir Albinoratten, aber auch einzelne bunte waren im Versuch. Die Tiere wurden einzeln in Glaskäfigen gehalten und bekamen gutes, gemischtes Futter mit reichlicher Beigabe von Grünzeug.

Die Versuchsratten wurden zu Beginn der Experimente kastriert. Kontrolltiere in gleicher Zahl und Art unterwarfen wir denselben Reizbehandlungen. Die Kastration dagegen wurde bei ihnen nicht ausgeführt.

Jede Behandlungsgruppe bestand durchschnittlich aus 10 Versuchs- und 10 Kontrolltieren. Es waren im ganzen 40 Versuchs- und 40 Kontrollratten in Beobachtung. Die Untersuchungen erstrecken sich bei den einzelnen Gruppen auf einen Zeitraum zwischen 1 und 2 Jahren. Die Sterblichkeit während der Versuchsdauer war gering und wohl kaum höher als normal. Zum Abschluß der Experimente wurden auch die überlebenden Ratten, nämlich 51 Tiere, getötet und sezirt.

Zweifellos ist der bruske Eingriff operativer Kastration nicht mit der natürlichen Altersinvolution der Sexualdrüsen zu vergleichen,

¹ Auf die einzige uns bekannte Ausnahme, eine Beobachtung von *Askanazy*, kommen wir noch zurück.

² 4,650 g desoxycholsaures Natrium; 4,650 g NaCl; 0,120 g Cholesterin; 500 ccm H₂O.

die langsam einsetzt und sich allmählich steigert. Während dieses Vorganges verlieren Gewebe und Organe die bisherige normale Steuerung; sie stehen von nun an unter dem unausgeglichenen hormonalen Einfluß, der den Unregelmäßigkeiten und Unstimmigkeiten im Geschlechts-cyclus, den Auf- und Niederschwankungen bis zum endgültigen Versiegen der Geschlechtsfunktion zugrunde liegt. Die operative Kastration ahmt diese Verhältnisse nur im allergrößten Sinne nach. Darum erschien es uns wünschenswert, die Versuchsreihen an kastrierten Einzeltieren durch entsprechende Experimente an langlebenden¹ Parabiosepaaren zu ergänzen. Diese zu einer Einheit verwachsenen Tiere erfahren auch, und zwar in sehr mannigfaltiger Weise, Störungen ihrer Sexualität². Durch Kombination verschiedener Geschlechter oder durch Verbindung eines kastrierten mit einem nicht kastrierten Tier entstehen Atrophien, Degenerationen, Kompensationen und Hypertrophien der Sexualdrüsen. Selbstverständlich sind auch diese Versuchsumstände nur bedingt mit den natürlichen Verhältnissen bei Mensch und Tier zu vergleichen. Aber bei Parabiosetieren kommt die sexuelle Umstellung wenigstens allmählich und auf biologischem Wege zustande, als Reaktion eines lebenden Organismus auf zwar unphysiologische, aber doch im Körper selbst entspringende Vorgänge. Darum erschienen sie uns für die experimentelle Nachprüfung unseres Gedankens geeignet.

Die Tatsache, daß Parabiosetiere nach einiger Zeit des Zusammenlebens eine hochgradige Schädigung der Milz erfahren³ ⁴, bestärkte uns in dieser Vorstellung. Erfahrungen der Krebsforschung sprechen dafür, daß eine gesunde Milz für die Krebsabwehr von Bedeutung ist.

Freilich hat der bisherige Ausfall unserer Versuche diese Erwartung nicht voll bestätigt insofern, als auch hier nur bei kastrierten Tieren Tumoren auftraten. — Wir hatten 20 langlebige Parabiosepaare im Versuch. Von ihnen erfuhren drei keine weitere Behandlung. Zwei Paaren wurde einmalig Rattenembryonalbrei und acht Paaren regelmäßig Cholesterin injiziert. An sieben wurde der Kratzversuch durchgeführt.

Diese 20 Paare waren unter allen denkbaren Kombinationen zusammengestellt worden. Wir bildeten sowohl gleichgeschlechtliche wie verschiedengeschlechtliche Paare. Bei einigen wurde kein Partner, bei anderen 1 Tier, bei wieder anderen beide kastriert. Die kastrierte Ratte war teils weiblich, teils männlich.

Fünf von diesen Parabiosepaaren lebten nur ein halbes Jahr lang. Sechs starben nach dreiviertel bis eineinhalb Jahren. Im Gegensatz

¹ Sauerbruch u. Knake, *Klin. Wschr.* **1936**, 884. — ² Literatur siehe bei Möller-Christensen, *Acta path. scand.* (Kobenh.) **9**, H. 1 (1932); ibidem Supplement **22** (1935). — ³ Sauerbruch u. Knake, l. c. — ⁴ Aus dieser Überlegung heraus verwandten Brüda u. Pfeiffer Parabioseratten für ihre Untersuchungen über die heterologe Tumortransplantation. [*Z. exper. Med.* **68** (1929).]

zu den Einzeltieren wurden bei Versuchsabschluß die überlebenden Parabiosepaare nicht getötet. Zur Zeit leben noch 9 Paare, davon eins seit eineinhalb Jahren, 6 Paare seit 13 Monaten, eins seit 12 Monaten und 1 Paar seit dreiviertel Jahren.

Die veränderten Sexualverhältnisse, wie sie durch Kastration oder Parabiosierung herbeigeführt wurden, sind also die wesentliche Bedingung, deren Bedeutung für die Krebsentstehung untersucht werden sollte. Außer dieser experimentellen Veränderung wurden keine krebserzeugenden Reize angewandt, und es bestand auch keine ererbte Tumordisposition bei den benutzten Ratten. Wenn sich trotzdem unter diesen künstlich geschaffenen Verhältnissen Geschwülste bildeten, so darf man ihre Entstehung zu den durch die Kastration hervorgerufenen Körperveränderungen in Beziehung setzen.

Die Versuchsergebnisse sind eindeutig:

Sämtliche nichtkastrierte Kontrolltiere blieben bis auf eins tumorfrei. Der injizierte Embryonalbrei wurde in Übereinstimmung mit den Experimenten anderer Autoren bei allen Tieren im Verlauf einiger Wochen oder Monate resorbiert¹. Die Injektionsstellen von Cholesterin und Milchsäure wie auch die Kratzstellen zeigten fast stets nur geringe entzündliche Reaktion und Narbenbildung. Auch an anderen Körperstellen entstanden keine gut- oder bösartigen Neubildungen.

Dagegen bildeten sich bei 5 kastrierten Einzeltieren und bei 2 kastrierten Parabiosepaaren bösartige Tumoren², die in 3 Fällen metastasierten.

¹ Eine Ausnahme bildet nur eine Beobachtung von *Askanazy* (Wien. med. Wschr. 1909, 2518 u. 2578). Er implantierte einer Ratte einen Teil eines Rattenfetus unter die Bauchhaut und einen anderen Teil in die Niere. Nach 2¹/₄ Jahren veränderte sich das Aussehen des Teratoids, das am ersten Implantationsort entstanden war. Eine Probeexcision ergab ein Sarkom neben Resten des Teratoids. *Askanazy* betont selbst die lange Zeitspanne, die zwischen Versuchsbeginn und der Feststellung des Tumors liegt. Die maligne Entartung darf in unserem Sinne wohl zwanglos mit der inzwischen eingetretenen Senilität des Tieres in Zusammenhang gebracht werden. (Ratten haben eine durchschnittliche Lebensdauer von etwa 3 Jahren — *Korschelt*, Altern und Sterben bei Pflanzen und Tieren. Im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von Bethe, Bergmann, Embden, Ellinger 17, 717 (1926).] Wir sehen in diesem Experiment daher eher eine Bestätigung unserer Anschauungen.

² Ausgewachsene Laboratoriumsratten haben durchschnittlich in 1/2% der Tiere Spontantumoren (*Jaffé*, Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin 1931, S. 740). *Bullock*, *Dunning* u. *Curtis* beobachteten zwar bei künstlich mit Taenieniern verseuchten Ratten Spontantumoren bei etwa 30% der Tiere [*Amer. J. Canc.* 21, 554 (1934)]. Andere Untersucher betonen aber die Seltenheit der Tumorentwicklung nach gewöhnlicher Taenieninfektion, *Brumpt* [*Ann. de Parasit.* 12, 130 (1934)] fand sie nur in 0,13%. Wir sahen bei unseren Ratten Cysticercen nicht selten, aber stets ohne Neubildungen. Die Versuchstiere, bei denen Tumoren entstanden, waren frei von ihnen.

Die histologische Diagnose wurde von Professor *Rössle* und in dessen Abwesenheit von Professor *Hamperl* gestellt.

Weibliche Ratte Nr. 32, weiß, kastriert am 16. XI. 1934. Regelmäßige Injektionen von Cholesterinlösung in die rechte untere Brustdrüse, bis zum Todestage 59 mal. Exitus am 23. VI. 1935. — Knapp pflaumen-großer Primärtumor im Mesenterium des Dünndarms an seinem Übergang in den Dickdarm. Einbruch der Geschwulst in den Darm. Zahlreiche Metastasen in den Lymphdrüsen entlang der Wirbelsäule, neben der V. cava, in der Thymus und in den Lungen. — Histologische Diagnose (*Rössle*): Großzelliges Rundzellensarkom mit ausgedehnten hämorrhagischen Zonen (Abb. 1 und 2).

Männliche Ratte Nr. 56, weiß, kastriert am 17. XI. 1934. Kratzversuch bis zum Todestage 54 mal. Exitus am 4. VI. 1935. Primärtumor an der gleichen Stelle wie bei Nr. 32, haselnußgroß. Zahlreiche Metastasen in Netz und Thymus. — Histologische Diagnose (*Rössle*): Großzelliges Rundzellensarkom (Abb. 3 und 4, S. 234).

Männliche Ratte Nr. 2, weiß, kastriert am 12. VII. 1934. Injektion von Rattenembryonalbrei¹ in Ringerlösung aufgeschwemmt links am Rücken subcutan. An der Injektionsstelle bestand bis zum April 1936 eine walnußgroße knorpelig-harte Vorwölbung mit höckriger Oberfläche. Seit dieser Zeit bildeten sich cystisch-hämorrhagische Partien neben den festen Bestandteilen der Geschwulst aus. Sie wurde zeitweise hühner-eigroß, perforierte und ging auf die ursprüngliche Größe zurück. Probe-excision am 20. V. 1936. — Histologische Diagnose (*Rössle*): Verhornendes Plattenepithelcarcinom neben Resten des ehemaligen Teratoids. — Exitus am 24. V. 1936. Keine Metastasen (Abb. 5 und 6, S. 235).

Ratte Nr. 40, männlich, kastriert am 16. XI. 1934. Cholesterininjektionen ins Ohr 111 mal. Getötet am 18. VI. 1936. Lunge stark hyperämisch, durchsetzt von hirsekorngroßen und etwas größeren derben, nicht prominierenden Knötchen. Daneben, nicht deutlich von der übrigen Lunge abgegrenzt, größere Bezirke von solider, mäßig weicher Konsistenz und gelblich-grauem Aussehen. — Histologische Diagnose (*Hamperl*): Carcinom (Abb. 7, S. 236).

Männliche Ratte Nr. 53, kastriert am 31. X. 1934. Kratzversuch 111 mal. Getötet am 18. VI. 1936. Ganze Lunge entzündlich verändert. Ein großer Lappen von kompakter, mäßig derber Beschaffenheit und graugelber Farbe. — Histologische Diagnose (*Hamperl*): Carcinom (Abb. 8, S. 236).

Männliche Ratte Nr. 61, nicht kastriert. Kratzversuch 111 mal. Getötet am 18. VI. 1936. Lunge in den oberen Partien bis auf einige alte Blutungen normal, im unteren Teil durchsetzt von soliden, ziem-

¹ Stets wurde von demselben Brei einer gleichen Zahl von Versuchs- und Kontrolltieren injiziert.

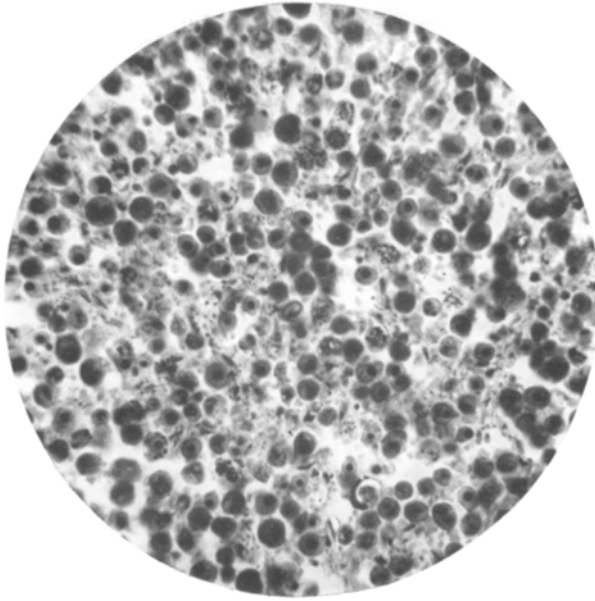


Abb. 1. Primärtumor.

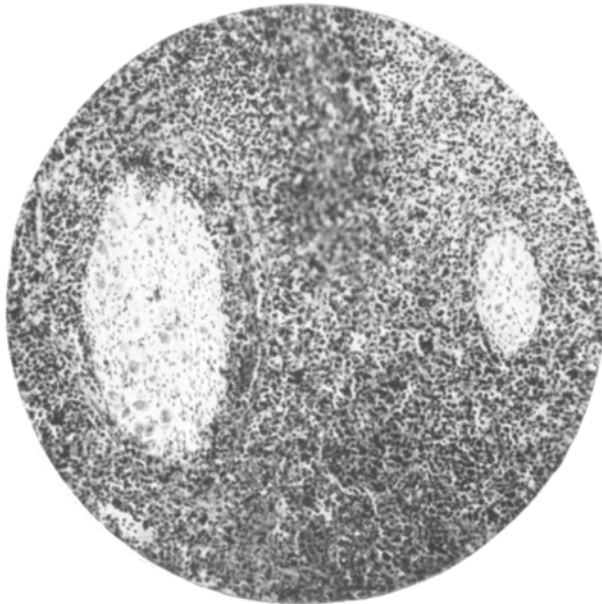


Abb. 2. Metastase in Lymphknoten neben der Wirbelsäule.



Abb. 3. Primärtumor.

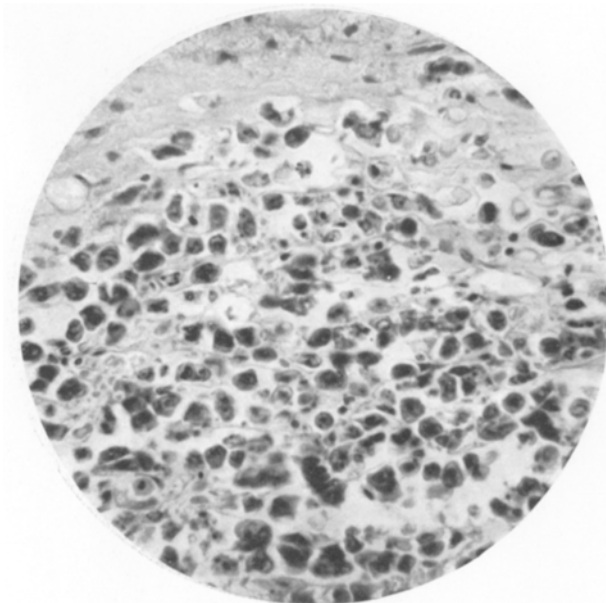


Abb. 4. Metastase im Netz.

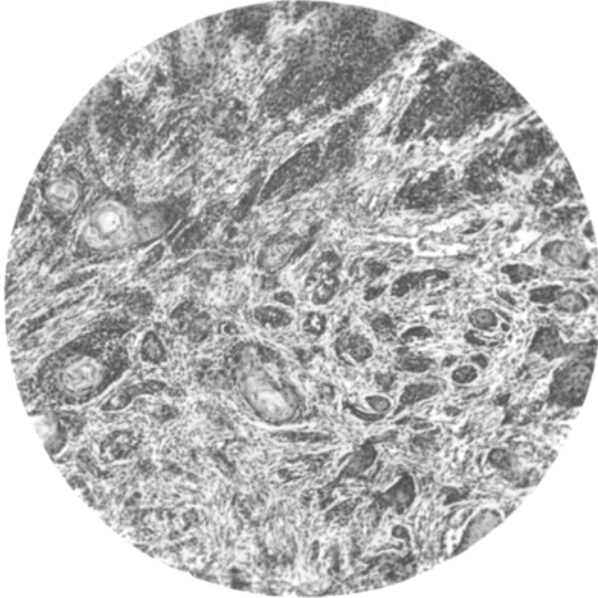


Abb. 5.

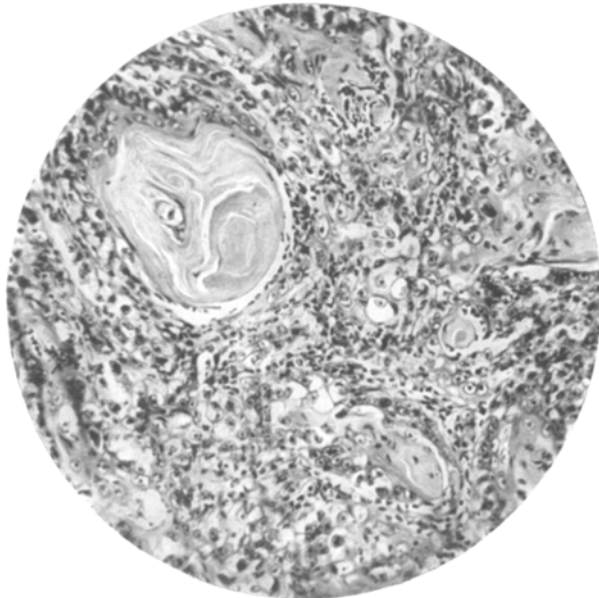


Abb. 6.

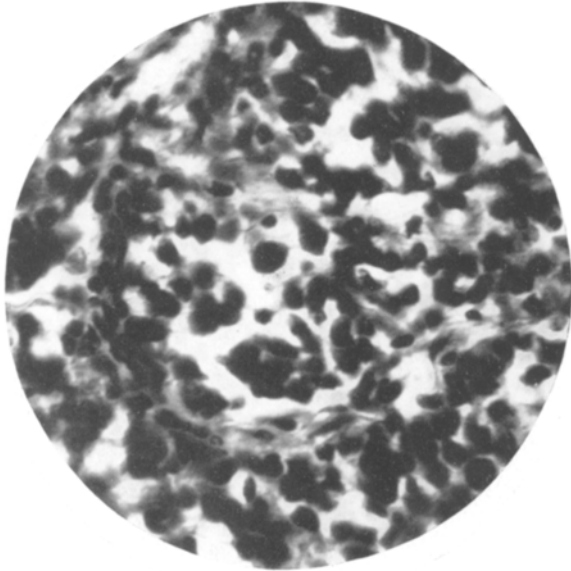


Abb. 7.

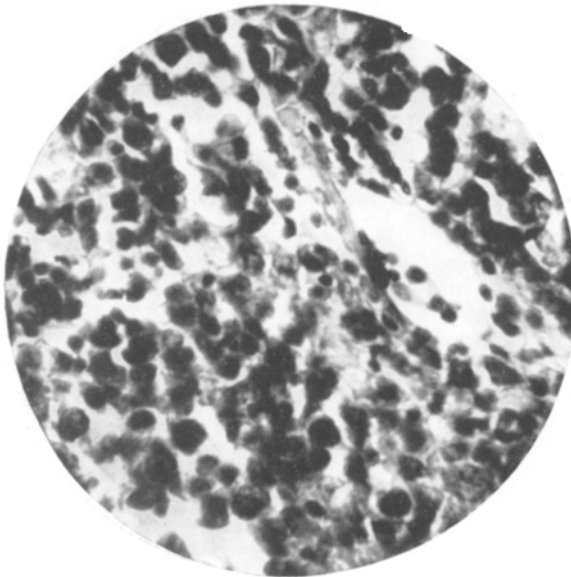


Abb. 8.

lich weichen, graurot gefärbten Gewebspartien. — Histologische Diagnose (*Hamperl*): Carcinom (Abb. 9).

Parabiose Nr. 125, beide Tiere weiblich, beide kastriert. Geschwister, schwarzweiß. Parabiose und Kastration am 13. II. 1935. Ständiges Wohlergehen. Bis zum Tage des völlig unerwarteten Todes am 4. I. 1936 Kratzversuch bei beiden 89mal. Walnußgroßer Primärtumor bei der linken Ratte an der gleichen Stelle wie bei der Ratte Nr. 32 und 56. An dem gleichen Ort haselnußgroßer Tumor bei der rechten Ratte. Beide

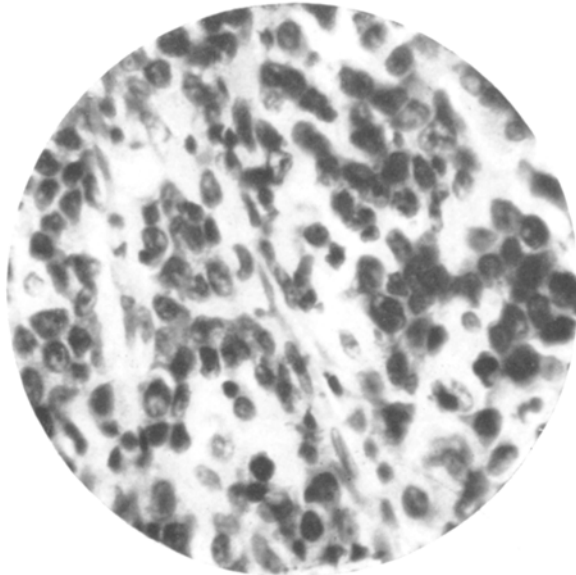


Abb. 9.

Tiere übersät von unzähligen Metastasen, die Netz, Mesenterium und Thymus durchsetzen. — Histologische Diagnose (*Rössle*): Lymphoblastensarkom, Typ des Tumors bei beiden Tieren derselbe (Abb. 10 und Abb. 11, S. 238).

Parabiose Nr. 232, beide weiß, beide weiblich. Linkes Tier vollständig, rechtes einseitig kastriert. Kastration und Parabiose am 22. X. 1935. Keine weitere Behandlung. Seit Januar 1936 wurde im Bauch der linken Ratte eine haselnußgroße, feste, etwas höckrige Geschwulst palpirt, die langsam wuchs. Probelaparatomie am 15. V. 1936. Im Netz zwischen Magen und Milz lag eine kleinwalnußgroße, derbe, etwas höckrige Geschwulst. Beim Einschneiden ergab sich, daß sie zum Teil verkäst war. Das Netz wurde an der Basis des Tumors abgebunden und die Geschwulst abgetragen. Ein kleiner Stumpf blieb zurück. — Man nimmt vorläufig an, daß außer dem entzündlichen

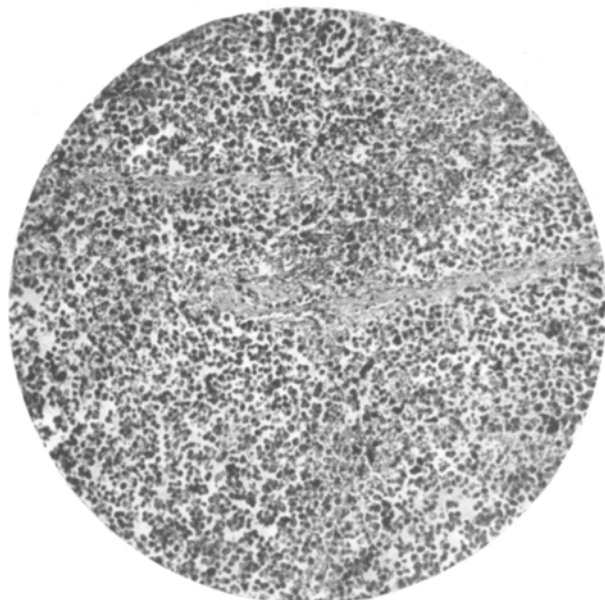


Abb. 10. Primärtumor bei der linken Ratte.

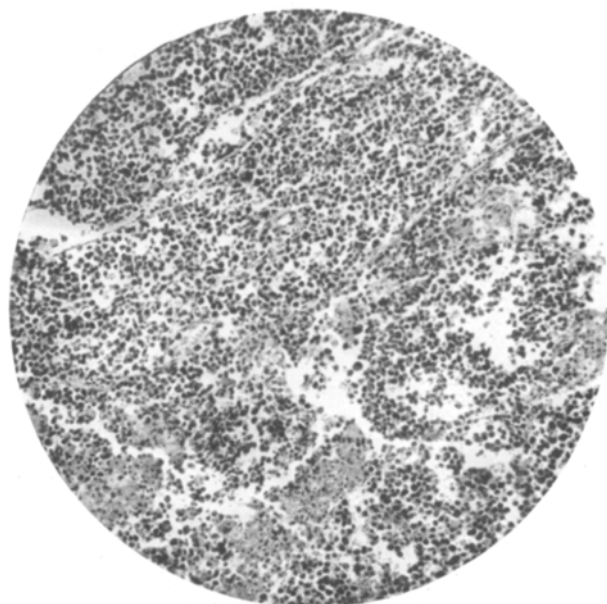


Abb. 11. Thymusmetastase bei der rechten Ratte.

Granulom in der Geschwulst ein maligner Tumor von ungewöhnlicher Struktur vorliegt. Die endgültige Diagnose soll von weiteren Untersuchungen abhängig gemacht werden (das Paar lebt zur Zeit noch). Vorläufige vorbehaltliche Diagnose: Peritonealcarcinom? (Rössle).

Das Gesamtergebnis unserer Versuche ist eindeutig. Ihr Ziel war die Klärung der Frage, ob in den Körpern kastrierter Tiere Veränderungen auftreten können, die die Geschwulstentstehung begünstigen. Unsere Beobachtungen sprechen dafür. Die angewandten Reize führten bei den Kontrolltieren nur einmal zur Tumorentwicklung. Bei ihnen war die Sexualfunktion ungestört. Bei den kastrierten Versuchstieren bildeten sich dagegen unter der gleichen Behandlung 7 mal bösartige Geschwülste.

Die Deutung dieses Ergebnisses im einzelnen ist schwierig, um so mehr als die Tumoren nur einmal an der Stelle des gesetzten Reizes auftraten. Man darf aber annehmen, daß die allgemeine Reaktion auf die örtliche Behandlung bei den kastrierten Tieren mit ihrer grundlegenden Umstellung aller Körperfunktionen genügte, um Geschwulstbildung hervorzurufen.

Die experimentelle Bestätigung unserer Vermutung, daß Störungen der Sexualität eine wichtige Bedingung für die Tumorentwicklung abgeben, soll gewiß nicht zur Überschätzung dieser Zusammenhänge führen. Ausschlaggebend für Geschwulstentstehung sind nach unserer Auffassung Störungen im Stoffwechsel und allen Lebensvorgängen der Zellen. Große, vielleicht größte Bedeutung für die Steuerung des Gewebslebens hat das endokrine System. Die innersekretorischen Drüsen beherrschen sich untereinander durch gegenseitige Beeinflussung und Abhängigkeit. Wird ihr Gleichgewicht auf irgendeine Weise gestört, so entstehen im Gewebe Unregelmäßigkeiten und Unruhe. Das Hinzutreten weiterer Belastungen örtlicher oder allgemeiner Natur, z. B. durch entzündliche Vorgänge, kann dann möglicherweise Geschwulstbildung auslösen. — Diese Vorstellung von den Bedingungen der Krebsentstehung macht es verständlich, daß *im alternden Körper naturgemäß, und beim Jugendlichen unter bestimmten Verhältnissen* durch Störungen in der Sexualfunktion diese besondere Bereitschaft zur Krebsentstehung gegeben ist.