

I.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen.
(Direktor: Prof. Dr. Johannes Fibiger.)

Untersuchungen über das Spiroterakarzinom der Ratte und der Maus.

Von

Johannes Fibiger.

(Hierzu Tafeln I—VI und 2 Abbildungen im Text.)

I. Ueber die Verwendbarkeit der Spiroteraübertragung als Methode zur experimentellen Karzinomerzeugung.

Die Riesenarbeit, die in der neuesten Zeit dem Studium der transplantablen Geschwülste gewidmet worden ist, hat bekanntlich Resultate von größtem Wert gegeben und mehreren Gebieten der Onkologie neues Feld eröffnet, — allein die fundamentale Frage von der Aetiologie und Pathogenese der Geschwülste ist bei dieser Arbeit ihrer Lösung nicht wesentlich näher gebracht worden.

Geschwulsttransplantationen sind mehrmals in treffender Weise als künstliche Metastasierungen bezeichnet worden, die sich von den natürlichen dadurch unterscheiden, nicht beim spontan angegriffenen, an dem primären Tumor leidenden Tier, sondern bei einem anderen Tiere aufzutreten, auf welches Teile der Muttergeschwulst auf experimentellem Wege übertragen worden sind. Von einer aus normalen Gewebszellen sich entwickelnden Tumorbildung ist bei Transplantation keine Rede, es wäre denn die seltene Entwicklung sarkomatösen Gewebes nach Ueberpflanzung von Karzinomen.

Die Ergebnisse der Transplantationsversuche lassen sich dann — streng genommen — nur beim Studium des weiteren Wachstums- und Metastasierungsverhältnisses des fertig entwickelten Geschwulstgewebes benutzen. Daß die Versuchsergebnisse ohne weiteres auf allen Gebieten, auch den spontan entstandenen, echten primären Geschwülsten gelten sollten, wäre a priori kaum wahrscheinlich, viel eher ließen sich Nichtübereinstimmungen erwarten, und daß solche Abweichungen tatsächlich bestehen und von überaus großer Bedeutung sein können, geht schon daraus hervor, daß es in den Laboratorien des „Imperial Cancer Research Funds“

nicht gelungen ist [Bashford 1913¹⁾] durch Methoden, die gegen Transplantation von Geschwulstgewebe Immunität geben, der Entwicklung spontaner Tumoren — selbst nicht bei denselben Versuchstieren — vorzubeugen.

Es ist demnach nicht nur die Erforschung der formalen und kausalen Genese des Krebses, sondern auch das Studium anderer Probleme, das auf Untersuchungen fußen muß, die erst dann rationell durchzuführen sind, wenn die willkürliche Erzeugung primärer Krebsgeschwülste in die Grenzen der Möglichkeiten gebracht worden ist. Dieses durch lange Zeit nachgestrebte Ziel zu erreichen, ist dann eine Hauptaufgabe der experimentellen Krebsforschung, wie eben bei der Diskussion über die Bedeutung der Transplantationsversuche, am stärksten vielleicht von Orth²⁾, hervorgehoben worden ist.

Als ein Beitrag zur Lösung dieser Aufgabe seien folgende Untersuchungen mitgeteilt.

In früheren Abhandlungen³⁾ wurde mitgeteilt, daß es gelungen war, in dem mit Plattenepithel bekleideten Magenabschnitte (Vormagen) der bunten Laboratoriumsratte durch Infektion derselben mit einem bei der Ratte schmarotzenden Rundwurm, dessen Entwicklung von Ei zu Larve in Zwischenwirten, Schaben (*Periplaneta americana*, *P. orientalis*, *Phyllodromia germanica*) stattfindet, — Entzündung und papilläre Geschwulstbildungen — in einzelnen Fällen zugleich echtes metastasierendes Karzinom hervorzurufen. Der Rundwurm wurde von Magister scient. Ditlevsen als eine neue⁴⁾, der Spiropteridengruppe angehörige Nematodenart bestimmt, und es wurde ihr in einer nachfolgenden, eingehenden zoologischen Beschreibung⁵⁾ der Artsname *Spiroptera neoplastica* oder *Gongylonema neoplasticum* zugeteilt. Der amerikanische Zoologe Ransom⁶⁾ hat später behauptet, daß der Parasit ohne Zweifel dem Geschlechte *Gongylonema* angehörig, und daß die Bezeichnung *Gongy-*

1) B. kl. W. 1913. Nr. 1 u. 2.

2) B. kl. W. 1905. Nr. 11 u. 12. Sitzungsber. d. Kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. 1909.

3) Zschr. f. Krebsf. 1913 u. 1914.

4) Mehrere Verfasser, z. B. Hirschfeld (Zschr. f. Krebsf. 1917. Bd. 16), haben den von mir entdeckten Parasiten mit *Filaria rhytipleritis* identifiziert. Es soll deshalb nochmals, wie in meinen ersten Abhandlungen, hervorgehoben werden, daß *Spiroptera neoplastica* eine neue, vorher nicht beschriebene Art darstellt, die mit *Filaria rhytipleritis* nicht verwechselt werden darf.

5) Mindeskrift for Japetus Steenstrup. 1914.

6) The Life History of *Gongylonema scutatum*. Journal of parasitology. Dec. 1915.

Gongylonema neoplasticum vorzuziehen sei, — eine Auffassung, welcher Magister Ditlevsen¹⁾ jetzt bereit ist, beizutreten.

Wie in früheren Berichten mitgeteilt, ist diese Nematode bei den von mir angestellten Untersuchungen erstens bei in Zuckerraffinerien in Kopenhagen eingefangenen wilden Wanderratten (*M. decumanus*) und Schaben (*P. americana*) und zweitens bei auf St. Croix eingefangenen wilden Hausratten (*M. rattus*) und Schaben (*P. americana*) nachgewiesen worden. Bei Ratten aus anderen Lokalitäten ist es dagegen mir nicht möglich gewesen, die Nematode nachzuweisen, obgleich die Untersuchungen jetzt im ganzen über 1800 Ratten (etwa 1300 dänische wilde Ratten [*M. decumanus*, *M. rattus*], etwa 500 weiße und bunte Ratten aus dänischen Laboratorien und von Verkäufern in England, Holland und Deutschland, und schließlich einzelne Exemplare der *M. rattus alexandrinus*) umfaßt haben. Auch ist es nie gelungen, die Nematode bei anderen wildlebenden Schaben hierzulande als eben bei *P. americana* aus den genannten Zuckerraffinerien anzutreffen. Da diese Raffinerien in früheren Zeiten Rohstoffe aus Dänisch-Westindien, wo die Nematode nach meinen obengenannten Untersuchungen häufig vorzukommen scheint, empfangen haben, habe ich die Vermutung ausgesprochen, daß die Nematode ursprünglich aus den dänischen westindischen Inseln in Dänemark eingeführt, und somit in der Tat eine tropische Art sei.

Diese Annahme hat durch umfassende, im niederländischen Krebsinstitut (Antoni van Leeuwenhoek-Huis) in Amsterdam von W. F. Wassink²⁾ angestellte Untersuchungen Bestätigung gefunden.

Bei Untersuchung von über 1000 wilden Ratten (so gut wie ausschließlich *M. decumanus*) aus Amsterdam wurde die *Spiroptera neoplasticum* bei keinem Tier vorgefunden. Unter 625 in Schiffen eingefangenen Ratten (*M. rattus*) fanden sich 5, deren Vormagen den Parasiten beherbergte, und diese 5 Ratten rührten aus Schiffen in südamerikanischer Fahrt her. Und schließlich fand sich der Parasit bei 16 von 40 in Surinam eingefangenen Ratten (*M. decumanus* und *M. rattus*). Bei 2 dieser Ratten enthielt der Vormagen außerdem große Papillome.

Bei Untersuchung großer Mengen von Schaben (*P. americana*, *P. orientalis*, *Phyllodromia germanica*) aus Amsterdam gelang es nur bei Schaben (*P. americana* und *orientalis*), die aus einer Zuckerraffinerie, die früher Zucker aus Westindien empfangen hatte, herrührten,

1) Ueber *Gongylonema neoplasticum* (*Spiroptera* [*Gongylonema*] *neoplasticum*) Fibiger-Ditlevsen 1914. Zbl. f. Bakt., Parasitenk. u. Infektionskrankh. 1918. Bd. 81.

2) Over Wormgezwellen in de Maag van de Rat. Nederl. Tijdschrift voor Geneesk. 1916. Nr. 13. Tweede Helft.

den Parasiten nachzuweisen. In dieser, keine Ratten beherbergenden Lokalität zeigte sich der Parasit bei Mäusen zu schmarotzen¹⁾.

Ferner wurde der Parasit bei in Paramaribo eingefangenen Schaben (*P. americana*) vorgefunden. Ratten und Schaben aus Schiffen in ost-indischer Fahrt waren dagegen nicht infiziert.

Diese Untersuchungen haben also Resultate gegeben, die dem Ausfall meiner Untersuchungen ganz und gar entsprechen, und es muß jetzt allem Zweifel enthoben sein, daß *Spiroptera neoplastica* (*Gongyloplasma neoplasticum*) in gewissen Tropenländern (Westindien, Südamerika) einheimisch ist, von wo aus sie in Schaben (*P. americana*) und Ratten (Mäusen) schmarotzend in Europa eingeführt und hier in Lokalitäten (wie Zuckerraffinerien), die den Wirtstieren günstige Lebensbedingungen bieten, gefunden wird. —

Karzinom war in meinen ersten, im Jahre 1913 veröffentlichten Versuchen²⁾ nur in 4 Fällen hervorgerufen worden, in einer späteren Arbeit³⁾ (1914) konnte ich die Beobachtung 15 neuer, auf gleiche Weise und ebenfalls bei bunten Laboratoriumsratten, erzeugter Karzinomfälle mitteilen. Im ganzen war also Karzinombildung in 19 Fällen experimentell hervorgerufen worden. In der zuletzt genannten Versuchsreihe, die 91 Ratten umfaßte, wurden bei 33 Versuchstieren ausgesprochene Entzündungserscheinungen und papilläre Umbildung des Vormagens, und bei 12 dieser 33 Ratten zugleich Karzinom nachgewiesen. Die Zahl der beobachteten Karzinomfälle war dann groß genug, um die Annahme zu berechtigen, daß Karzinombildung keine seltene, sondern viel eher eine so häufige Erscheinung bei der Spiroptera-Infektion sei, daß die Uebertragung von Spiropteren vielleicht als eine allgemein brauchbare Methode zur experimentellen Karzinomübertragung sich benutzen ließe. Diese Annahme wurde ferner bei weiteren Untersuchungen bekräftigt, im Jahre 1916 hatte ich somit das Spiroptera-Karzinom im ganzen bei 42 Ratten hervorgerufen⁴⁾.

Daß eine Methode, um bei dem experimentellen Studium des Anfanges, der Entwicklung, der Entwicklungsbedingungen usw. des Karzinoms überhaupt verwendbar zu sein, bei einer großen Zahl der Versuchstiere und innerhalb eines angemessenen Zeitraumes positiven Erfolg haben muß, braucht keine nähere Motivierung. Wenn beim benutzten Verfahren nur dann und

1) Der Vorstand des niederländischen Krebsinstituts, Prof. Dr. de Vries und Dr. Wassink, hat mir liebenswürdigst Gelegenheit gegeben, Präparate der gefundenen Spiropteren zu untersuchen.

2) B. kl. W. 1913. Académie royale des sciences et des lettres de Danemark. Ext. du bull. de l'année 1913. No. 1.

3) Zschr. f. Krebsf. 1914.

4) 16. Skandinaviske Naturforskermote i Kristiania. 10.—14. Juli 1916.

wann und nur nach dem Verlaufe sehr großer Zeiträume Karzinom erzeugt wird, ist die Brauchbarkeit der Methode stark beschränkt oder ausgeschlossen.

Es war deshalb notwendig, die Verwendbarkeit der Spiropteraübertragung durch zahlreiche Versuche nachzuprüfen, um auf diesem Wege ein sicheres Urteil über die Leistungsfähigkeit derselben und wenn möglich einen Standard zu gewinnen. Es war meine Hoffnung, eine solche Nachprüfung auch auf Untersuchungen ausländischer Institute, denen ich spiroptera-infizierte Schaben zugeschiedt hatte, zu basieren, allein meines Wissens sind keine größeren Versuchsreihen im Auslande angestellt worden, was natürlich dem Kriege zugeschrieben werden kann.

In dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Kopenhagen habe ich dann seit meinen letztveröffentlichten Mitteilungen eine beträchtlich große Zahl von neuen Versuchen ausgeführt. Da bei den ersten Untersuchungen verschiedene Umstände — wie z. B. daß Karzinom weder bei spiroptera-infizierten Wanderratten, noch bei weißen Mäusen beobachtet worden war — darauf deuten könnten, daß die Spiropterainfektion vielleicht nicht bei allen Arten oder Rassen von Ratten oder verwandten Nagetieren mit gleicher Häufigkeit Karzinombildung hervorruft, wurden für diese Versuche teils bunte¹⁾ Laboratoriumsratten verschiedener Herkunft, teils Wanderratten (*M. decumanus*) und Hausratten (*M. rattus*), sowie Bastarde von Wanderratten und bunten Laboratoriumsratten, einzelne alexandrinische Ratten (*M. rattus alexandrinus*) und weiße Laboratoriumsmäuse, wilde Hausmäuse (*M. musculus*), Waldmäuse (*M. sylvaticus*) und schließlich eine kleine Zahl von Rotmäusen (*Hypudaeus glareola*) und Tanzmäusen verwendet.

Spiroptera neoplastica (*Gongylonema neoplasticum*) wird jetzt seit etwa 7 Jahren hier im Institut gezüchtet. Als Zwischenwirt ist nicht nur die große hellbraune Schabe (*P. americana*), sondern — weil dieselbe zu diesem Zeitpunkt schwierig zuwege zu bringen und vielleicht jetzt hierzulande ausgestorben ist, nachdem die Zuckerraffinerien während des Krieges ihre Tätigkeit herabgesetzt oder unterbrochen haben — auch die weniger verwendbare *P. orientalis* benutzt worden.

Seit zwei Jahren gelingt es aber ohne Schwierigkeit, eine Zucht der *P. americana* hier im Institut durchzuführen, und diese Schabenart ist demnach fast ausschließlich für meine letzten Versuche verwendet worden. Die Spiropteren lassen sich leicht auf alle obengenannten Nagetiere übertragen und schmarotzen bei allen in dem Vormagen, in der

1) Mit dieser Bezeichnung verstehen sich sowohl in dieser als auch in den folgenden Abhandlungen stets, wo nicht anders bemerkt wird, schwarzweiße Ratten.

Speiseröhre und zugleich — wenn auch seltener — in der Schleimhaut der Zunge und der Mundhöhle.

Außerdem läßt sich die Spiroptera, wie früher mitgeteilt, auf Kaninchen, Meerschweinchen, Eichhörnchen (*Scirrhus vulgaris*) und Igel (*Erinaceus europaeus*) übertragen, bei denen sie in den mit Plattenepithel bekleideten oberen Abschnitten des Verdauungstraktus schmarotzt. Die Veränderungen sind derselben Art wie bei Ratten. Karzinombildung habe ich jedoch vorläufig nicht konstatieren können. Die Spiroptera ist aber imstande, nicht nur im obersten Teile des Verdauungskanal der Ratte zu schmarotzen. Es ist mir gelungen, sie auch auf die Vaginalschleimhaut dieser Tiere zu übertragen, wo sie sehr wohl zu gedeihen scheint, insofern als sie auch hier volle Entwicklung und Geschlechtsreife erreicht. Die Schleimhaut wird der Sitz einer desquamativen Entzündung mit beträchtlicher Epithelhyperplasie. Papillombildung und Karzinomentwicklung ist nicht beobachtet worden; vorläufig sind aber nur wenige Versuche angestellt.

Das Vermögen der Spiroptera, auf den Vormagen der Ratte einzuwirken, scheint nach den bis jetzt angestellten Untersuchungen nicht davon beeinflußt zu werden, daß zur Infektion der Ratten Spiropteren benutzt werden, die bei Mäusen schmarotzt haben. Bei 3 schwarzbunten Ratten, die durch Schaben infiziert waren, deren Spiropterainfektion allein auf Verfütterung von Exkrementen spiropterainfizierter Mäuse (weiße Laboratoriumsmäuse und Waldmäuse) beruhte, hatte sich somit Karzinom im Vormagen entwickelt.

Es wurden für die neuen Versuche alles in allem über 900 Versuchstiere verwendet. Nur ein Teil dieses großen Materials — die Untersuchungen über bunte Laboratoriumsratten und weiße Laboratoriumsmäuse — ist aber bisher so weit fertig bearbeitet worden, daß sich die Hauptresultate überblicken lassen.

Ueber die Resultate wird hier ein vorläufiger Bericht erstattet werden, die ich mit den Ergebnissen sämtlicher Versuche später zu ergänzen beabsichtige.

Für die zu besprechenden Versuche sind ausschließlich weiß- und schwarzbunte oder ganz weiße (nicht albinotische) Ratten angewandt, die einem durch mehrere Jahre hier im Institut gezüchteten Stamm angehörten. Das Alter jeder einzelnen Ratte läßt sich nicht genau angeben. Alte Tiere sind aber nur ausnahmsweise benutzt worden; am häufigsten waren es erwachsene, jüngere Tiere, deren Alter bei der Uebertragung der Spiropteren auf 4—6 Monate oder etwas mehr geschätzt werden kann. Das Gewicht betrug in der Mehrzahl der Fälle etwa 90—150 g, einige Ratten wogen weniger, eine ziemlich große Zahl 150—200 g, während nur vereinzelte ältere Tiere 210—270 g wogen. Die Spiropteren wurden in mehreren Versuchen — wie in meinen früheren — den Ratten durch Verfütterung

spiropteralhaltiger Schaben eingegeben. In den meisten Versuchen wurde aber ein anderes Verfahren benutzt, indem die Ratten mit freipräparierten Spiropteralarven, die unter dem Mikroskop der Brust- und Extremitätenmuskulatur der Schaben¹⁾ entnommen waren, gefüttert wurden. Die Larven wurden den Ratten, in einer physiologischen Chlornatriumlösung aufgeschlemmt, entweder auf einem Weißbrotfutter eingegeben, oder direkt auf der Zunge appliziert, oder — was am häufigsten der Fall war — durch eine Magensonde (wofür sich am bequemsten ein Kautschuk Katheter, Charrière Nr. 9, benutzen läßt) in den Magen eingespritzt. Als Regel wurden 100²⁾ Larven auf einmal, 2, 3 oder mehrere Male injiziert, höchstens 600—800 Larven (dies aber nur bei einigen wenigen Ratten).

Die Einspritzung freipräparierter Larven kam ursprünglich wegen zweier Ursachen zur Anwendung, teils um die einzelnen Ratten jeder Versuchsreihe mit Spiropteren in annähernd gleicher Menge zu infizieren und auf diese Weise gleichartige Versuchsbedingungen zuwege bringen zu können, teils um mit Sicherheit vorzubeugen, daß einige Ratten nur mit ganz kleinen Spiropteramengen oder vielleicht überhaupt nicht infiziert wurden. Daß in den früheren Versuchen die benutzte Fütterung mit Schaben eine schwache oder nicht gelungene Infektion bedingt haben könnte, war um so mehr wahrscheinlich, als die Zahl der in der Schabenmuskulatur hausenden Larven überaus große Schwankungen aufwies, ja selbst bei Schaben, die in beträchtlichen und gleich langen Zeiträumen mit spiroptera-infizierten Rattenexkrementen gefüttert worden waren, sehr gering sein konnte.

Es sei aus einer größeren Reihe Untersuchungen nur beispielsweise angeführt, daß die Muskulatur des Prothorax und der Extremitäten bei 4 gleichzeitig in 85 Tagen gefütterten Schaben bzw. 24, 58, 63 und 107 Larven enthielt, während sich in einem anderen Versuche von derselben Fütterungsdauer bei 4 Schaben bzw. 195, 241, 306 und 324 vorfanden. Ferner daß in einem Versuche die Muskulatur der Extremitäten bei 5 Schaben bzw. 3, 11, 43, 49 und 131, und in einem anderen Versuche von derselben Fütterungsdauer bzw. 7, 15, 25, 239 und 506 Spiropteralarven beherbergte.

Wenn zur Fütterung der Ratten Schaben verwendet werden, deren Muskeln eine so große Larvenmenge enthalten, wie in mehreren dieser Versuche der Fall war, dürfte es von vornherein sicher scheinen, daß auch eine sehr beträchtliche Menge den Vormagen der gefütterten Ratten invadierte. Es sei indessen erinnert, daß keineswegs alle in der Muskulatur gelagerten Larven — bieten sie zwar morphologisch keine größeren Abweichungen unter sich dar — als vollentwickelt und invasionsfähig betrachtet werden können, da sie nicht gleichzeitig, sondern

1) In mehreren Fällen sind die Larven in einer Lösung von 50 cg Pepsin in 10 g $\frac{1}{20}$ normaler Salzsäure auspräpariert worden, weil sie dann der Muskulatur schneller entschlüpfen (s. im folgenden).

2) Mit der Zahl 100—200—300 usw. verstehen sich nicht ganz genau 100—200—300, da bei der Präparation oft vereinzelt Larven zugrunde gehen können (s. später S. 22).

nach und nach während der Verfütterung der Rattenexkreme in die Muskulatur der Schaben aufgenommen worden sind. Die Invasionsfähigkeit aller Larven kann erst dann als absolut sicher betrachtet werden, wenn die Schaben den Ratten nur nach Verlauf eines so langen Zeitraums verfüttert werden, daß allen in der Muskulatur der Schaben aufgenommenen Larven genügende Zeit gegeben gewesen ist, um volle Entwicklung und Verkapselung zu erreichen. Dies ist aber schwierig durchzuführen, da den Schaben, falls sie überhaupt mit Spiropteren stark infiziert werden sollen, Rattenexkreme in einem so langen Zeitraum verfüttert werden müssen, daß eine große Zahl der Schaben sterben, speziell wenn *P. orientalis* verwendet wird, die einer beträchtlichen Spiropterainfektion leichter als *P. americana* unterliegt. Bei den hier zu besprechenden Untersuchungen wurden die Schaben durchweg 85—90 Tage oder längere Zeit nach dem Anfang der Verfütterung der Rattenexkreme verwendet.

Allein die der Verfütterung der Schaben anhaftende Unsicherheit wird ferner dadurch vermehrt, daß ein Teil der in der Schabemuskulatur befindlichen Larven ohne Zweifel beschädigt oder getötet wird, wenn die chitinhaltige Hautschicht der Schaben von den Ratten zerteilt und gekaut wird.

Schließlich trägt noch ein Umstand zur Vermehrung der Unsicherheit bei, nämlich, daß nicht alle der in den Vormagen hineingebrachten Larven dort verbleiben und sich weiterentwickeln. Geschieht die Fütterung mittels spiropterahaltiger Schaben, so wird oft nur eine auffallend geringe Zahl von Spiropteren kurz nach der Fütterung im Vormagen vorgefunden, und nach Verfütterung freipräparierter, vollentwickelter Larven in bestimmten Mengen läßt sich feststellen, daß sich im Vormagen der Ratte nur ein verschiedener, größerer oder kleinerer Bruchteil der einverleibten Zahl vorfindet. Auch die Speiseröhre sowie der Pharynx, die Zunge und zugleich Teile der Mundhöhle können Spiropteren enthalten, allein die Mehrzahl läßt sich nicht nachweisen und ist überhaupt nicht oder nur in einem kürzeren Zeitraum im Epithel des Vormagens gelagert gewesen. Dieses Ungemach ist unvermeidbar, sei es, daß die Spiropteren, auf einem Brotfutter untergebracht in die Mundhöhle eingelegt oder durch Katheter in den Vormagen eingespritzt werden.

Beispielsweise sei angeführt, daß die Spiropterenmenge in dem Vormagen solcher Ratten, denen durch Injektion in den Ventrikel oder durch Einführung in die Mundhöhle freie Larven eingegeben waren, sich folgendermaßen verhielt:

Bei 1 Ratte	nach 1 Tage	fanden sich im Vormagen 8	der übertragenen	100 Spir.
„ 4 Ratten	„ 2 Tagen	„ „ „ „	bzw. 9, 11, 11, 14	„ „	100 „
„ 1 Ratte	„ 3 „	„ „ „ „	„ 21	„ „	100 „
„ 1 „	„ 5 „	„ „ „ „	„ 9	„ „	100 „
„ 1 „	„ 12 „	„ „ „ „	„ 21	„ „	200 „
„ 1 „	„ 12 „	„ „ „ „	„ 36	„ „	z. 750 „
„ 1 „	„ 14 „	„ „ „ „	„ 40	„ „	z. 650 „
„ 1 „	„ 15 „	„ „ „ „	„ z. 70	„ „	z. 500 „

Die angeführten Beispiele legen dar, daß, wenn größere Larvenmengen eingegeben werden, eine zwar beträchtliche, keineswegs aber proportionell größere Zahl in dem Vormagen verbleibt.

Daß nur eine Minderzahl der übertragenen Larven im Vormagen wiedergefunden wird, ist sicher verschiedenen Ursachen zuzuschreiben. Wenn eine verhältnismäßig kleine Menge das Epithel invadiert, dürfte dies vielleicht teils dadurch bedingt sein, daß der Vormagen durch stärkere oder schwächere Kontraktionen oder auf anderem Wege auf das Eindringen der Parasiten verschieden reagiert. Auch läßt sich wohl kaum ausschließen, daß alle Larven — selbst wenn nur eingekapselte und anscheinend vollreife Exemplare bei der Präparation ausgewählt werden — nicht in gleichem Maße fähig sind, das Epithel zu invadieren. Die Spiropterenmenge des Vormagens wird aber bei einer Anzahl der Ratten ferner dadurch reduziert, daß eine größere oder kleinere Menge der ursprünglich ins Epithel eingedrungenen nach kürzerer oder längerer Zeit dasselbe wieder verläßt. Daß eine derartige spätere Auswanderung stattfinden kann, ist in früheren Abhandlungen¹⁾ festgestellt worden; daß ihr eine größere Bedeutung beizumessen ist, wird im folgenden nähere Besprechung finden.

Die Verwendung auspräparierter Larven für die Spiropterainfektion der Ratten hat also den Erwartungen nicht entsprochen. Es ist allerdings möglich — wie aus den Tabellen hervorgeht — durch dieses Verfahren den Ratten eine Infektion mit zahlreichen Spiropteren beizubringen, — eine gleichmäßige Infektion sämtlicher Tiere eines Versuches ist aber nicht mit Sicherheit zu ermitteln, und es scheint mir um so mehr zweifelhaft, ob dieser Methode vor der weniger mühsamen Verfütterung stark spiropterahaltiger Schaben Vorzug gegeben werden soll, als sich bei beiden Methoden beträchtliche Spiropteraentzündungen im Vormagen ohne Schwierigkeit erzeugen lassen, und es aus dem folgenden ferner hervorgehen werde, daß das Resultat der neuen Versuchsreihen — in bezug auf Karzinombildung — so gut wie dasselbe gewesen sei, ohne Rücksicht auf die Infektionsweise der Ratten. Wenn Verfütterung auspräparierter Larven dessenungeachtet in so großem Umfang bei diesen Untersuchungen benutzt worden ist, beruht dies vorwiegend darauf, daß bei diesem Verfahren eine beträchtliche Invasion der Spiropteren in das Zungenepithel leichter zuwege gebracht wird, was u. a. in vielen Versuchen eben beabsichtigt war.

Es wurde bei der Uebertragung meistens keine einzelne Eingabe sehr großer Larvenmengen, sondern mehrere, mit Zwischenräumen von einigen Tagen (bis 1—1½ Woche) vorgenommene Eingaben benutzt, und zwar erstens, um eine beträchtliche Invasion möglichst zu sichern, zweitens weil die Ratten keine plötzliche Uebertragung sehr großer Larvenmengen vertragen, indem hierdurch eine akute, starke hämorrhagische Entzündung des Vormagens, oft mit tödlichem Ausgang, herbeigeführt werden kann.

Die spiropterainfizierten Ratten wurden isoliert gehalten und ausschließlich mit Weißbrot gefüttert. Sie wurden durchweg erst getötet, wenn sie moribund waren, damit dem Karzinom eine möglichst lange Entwicklungszeit gegeben werden konnte. Getötet wurde nur eine kleinere Zahl der Ratten, die keine ausgesprochenen Krankheitserscheinungen darboten.

1) Hospitalstidende 1913 u. 1914. Zschr. f. Krebsf. 1913 u. 1914.

Die makroskopisch nachweisbaren Veränderungen des Vormagens wichen in keiner Beziehung von den früher beschriebenen ab, indem Verdickung der Magenwand, Hyperplasie und Desquamation des Epithels und in zahlreichen Fällen papilläre wallförmige oder knollige geschwulst-ähnliche Bildungen als Haupterscheinungen nachgewiesen wurden. Diese Veränderungen waren oft so stark entwickelt, daß sie die Kavität des Vormagens beträchtlich verminderten oder gar obliterierten. Auch in der Speiseröhre fand sich häufig epitheliale Hyperplasie und Verdickung der Wand; ferner wurden bei einer großen Zahl der Ratten, von denen die Mehrzahl durch Uebertragung freier Spiroterenlarven infiziert waren, entsprechende Veränderungen in der Zunge, in der Schleimbaut und im Epithel des Schlundes vorgefunden. Letztere Erscheinungen werden im folgenden näher besprochen werden und seien deshalb hier nur beiläufig erwähnt.

Die mikroskopische Untersuchung wurde an Serienschritten angestellt. Es hatte sich in früheren Untersuchungen herausgestellt, daß sich das Spiroterenkarzinom im Vormagen oft nur in einem oder in einzelnen Gebieten von beschränktem Umfang entwickelt; es ist demnach nur ganz ausnahmsweise möglich, dasselbe makroskopisch zu erkennen. Um nun alle, auch die kleinsten Karzinome, nachweisen zu können, war es notwendig, den Vormagen in toto zu untersuchen, d. h. vollständig in Serienschritte zu zerlegen. Eine derartige Untersuchung an sämtlichen Ratten anzustellen, wäre nicht nur eine schwer durchführbare, sondern in der Tat eine unnütze Arbeit, indem eine nicht geringe Zahl der Versuchstiere so schnell nach der Uebertragung der Spiroteren starb, daß sie kaum karzinomatöse Veränderungen darbieten könnte.

Wo die Grenze zu ziehen war, ließ sich selbstredend im Voraus nicht bestimmen. In früheren Untersuchungen war Karzinom 66 Tage¹⁾ nach der Uebertragung der Spiroteren nachgewiesen worden. Während der Ausführung der vorliegenden Arbeit fand sich Karzinombildung bei einigen Ratten, die schon 45—50 Tage nach der Uebertragung gestorben waren; daß Karzinomentwicklung noch schneller stattfinden könnte, ließ sich natürlicherweise nicht ausschließen. Der Vormagen ist dann — eine kleine Anzahl ausgenommen — bei allen Ratten, welche die Uebertragung der Spiroteren — oder, wenn mehrere Uebertragungen stattgefunden hatten, die erstere derselben — in 30 Tagen oder längere Zeit überlebt hatten, vollständig in Serienschritten untersucht worden. Es wurden aber nicht nur sämtliche Abschnitte des Vormagens, sondern auch die unmittelbar angrenzenden Partien der Speiseröhre und des drüsenhaltigen Magenteils Pars pylorica in Serienschritte (von 10 μ)

1) Hospitalstidende u. Zschr. f. Krebsf. 1914.

zerlegt, von denen durchweg jeder 6., in zahlreichen Fällen jeder 5. oder 3., in einzelnen jeder 2. Schnitt untersucht wurde. Bei mehreren Ratten wurde von einzelnen Teilen des Vormagens jeder Schnitt untersucht. Auch die Zunge und die Gaumenbögen, sowie Teile der Mundschleimhaut sind in vielen Fällen in Serienschnitten untersucht worden.

Die histologischen Veränderungen stimmten auch im wesentlichen mit den ursprünglich beschriebenen ganz überein, indem auch hier Entzündungsvorgänge, Hyperplasie und Tiefenwachstum des Epithels, gleichwie Karzinombildung als Hauptsächlichheiten nachgewiesen wurden. Der Entwicklungsgrad der Vorgänge war stark variierend. Die Entzündung schwankte zwischen oberflächlichen, ganz schwachen oder zweifelhaften Veränderungen und sehr ausgesprochenen, tief hinabreichenden, ulzerösen, akuten oder chronischen Prozessen, die Epithelproliferation zwischen leichten, wenngleich ausgesprochenen Verdickungen und Hyperkeratose und stark hervortretenden, oft kolossalen Hyperplasien mit beträchtlicher Desquamation und oft heterotopem Tiefenwachstum in das Bindegewebe der Schleimhaut und Submukosa hinab. In 2—3 Fällen wurde außer einem typischen verhornten Karzinom des gewöhnlichen Typus kolossale Entwicklung papillärer Exkreszenzen beobachtet, die so zahlreiche und dichtgelagerte, mit schwach verhorntem oder nicht verhorntem Plattenepithel bekleidete Pochen und Krypten enthielten, daß die Struktur derjenigen der in der Harnblase des Menschen vorkommenden Papillome ähnlich kam. Heterotopes oder invasives Wachstum im Gewebe dieser Art war nicht nachzuweisen.

Ich habe mich nur berechtigt gemeint, die Diagnose: Karzinom in solchen Fällen zu stellen, wo durch eine Reihe von Serienschnitten folgende Veränderungen mit Sicherheit festgestellt waren:

1. Heterotopes Tiefenwachstum von Epithelzellen, die nicht dem normalen Typus der tieferen Epithelschichten allein angehörten, sondern denen reichliche Mengen von atypischen oder verhornten Zellen, sowie Epithelzwiebeln und Hornkugeln beigemischt waren.

2. Daß dieses heterotope, atypische Epithelwachstum infiltrativ in die Tiefe drang, die Bindegewebelemente und die Muskelzellen der Muscularis mucosae zersplitternd, so daß invasiv wachsende Inseln und Ausläufer des Epithels am wenigsten in die Muscularis mucosae hinabreichten oder — was am häufigsten der Fall war — durch dieses Häutchen in die oberflächlichen oder tieferen Schichten der Submukosa hineindrangen. Heterotopes, nicht invasives Tiefenwachstum kompakter Kolben oder Zapfen des Epithels ohne Atypie ist in keinem Falle als Karzinom gedeutet worden.

Ich habe mit anderen Worten ziemlich scharfe Forderungen zur Diagnose Karzinom gestellt, noch schärfer als sie beim Studium der frühen Stufen des Karzinoms bisweilen gestellt worden sind, und ich habe durch

diese Begrenzung natürlich nur solche Veränderungen, die die völlig charakteristische Karzinomstruktur darboten, als karzinomatös auffassen können. Ich habe nicht gesucht, die vorausgehenden allerfrühesten Entwicklungsstufen nachzuweisen, in denen die morphologischen Eigentümlichkeiten des Karzinoms noch nicht hervortretend geworden sind. Eine Charakteristik dieser allerjüngsten Stufen, sowie eine nähere Nachforschung, ob sie überhaupt ein besonderes morphologisches Gepräge besitzen, ist eine Aufgabe, die späteren, zu diesem speziellen Zweck angestellten Untersuchungen vorbehalten sein muß

Das Versuchsmaterial umfaßte ursprünglich **214** Ratten, von denen aber **11** entweder gleich nach der Spiropteraübertragung starben, oder überhaupt nicht infiziert wurden. **69** überlebten die Uebertragung höchstens 29 Tage. **18** der übrigen **134** wurden nicht oder nur unvollständig mikroskopiert, weil sie nur schwache oder sozusagen keine makroskopisch nachweisbaren Veränderungen des Vormagens darboten. Es war mir an dem damaligen Zeitpunkt der Versuche nicht klar, daß das Karzinom — wie es die späteren Untersuchungen gezeigt haben — auch im Vormagen mit äußerst schwachen oder zweifelhaften makroskopischen Veränderungen vorkommen kann.

In untenstehender Tabelle I sind dann die restierenden **116** Ratten aufgeführt, deren Vormagen eingehender mikroskopischer Untersuchung mittels Serienschnitte unterworfen wurde. Bei 107 dieser Ratten umfaßte die Untersuchung den ganzen Vormagen, bei 8 Ratten wurden nur größere, sehr verbreitete Karzinombildung enthaltende Gebiete untersucht, bei 1 Ratte kam nur die eine Hälfte des Vormagens zur Untersuchung, weil die andere zu Fütterungszwecken benutzt worden war. In der mikroskopierten Hälfte wurde kein sicheres Karzinom nachgewiesen.

Unter den **116** Ratten finden sich 18, deren Milz vor der Spiropteraübertragung exstirpiert¹⁾ war, und die zum mindesten 45 Tage nach der Infektion gelebt hatten. Da sich nur bei 5 dieser 18 Ratten Karzinom entwickelt hatte, während unter 19 gleichzeitig und mit denselben Spiropteren infizierten Kontrolltieren 13 karzinomatös gefunden wurden, der Ausfall der Versuche demnach auf keine durch die Milzexstirpation begünstigte Karzinomentwicklung deutete, habe ich auch diese milzlosen Ratten in die Tabelle I aufgenommen.

Es geht aus der Tabelle I hervor, daß der Vormagen bei 54 von 116 Ratten karzinomatöse Veränderungen enthielt (46,5 pCt.).

Sämtliche Ratten sind in der Tabelle in Gruppen je nach der Länge des nach der Uebertragung — oder, falls mehrere Uebertragungen stattfanden, nach der ersten derselben — verlaufenen Zeitraumes angeordnet.

1) Diese Ratten gehören einer Reihe noch nicht beendigter Versuche an, die zu dem Zwecke bewerkstelligt sind, der vielfach behaupteten Fähigkeit der Milz, den Organismus vor Karzinomentwicklung zu schützen, nachzuforschen.

Tabelle I.

Lebensdauer	Anzahl der Ratten	Karzinombildung fand sich bei
30— 44 Tage	14	0
45— 89 „	37 (11)	20 (6)
90—119 „	15 (6)	9 (3)
120—179 „	26 (8)	14 (3)
180—298 „	24 (7)	11 (5)
	116	54

(Die in den Parenthesen eingeschalteten Ziffern geben die Zahl der durch Verfütterung spiropterahaltiger Schaben und nicht durch Verfütterung freipräparierter Larven infizierten Ratten an.)

Es ist natürlicherweise nicht berechtigt, davon auszugehen, daß die Spiropteren — wenn mehrere Uebertragungen verwendet wurden — in allen Fällen ohne Ausnahme schon nach der ersten derselben und nicht nach späteren das Epithel invadiert haben. Die benutzte Gruppierung braucht deshalb nicht die genauen Zeitpunkte für die Invasion der Spiropteren bei diesen Ratten wiederzugeben. Doch ist die Gruppierung der am kürzesten lebenden Tiere kaum mit größeren Fehlern behaftet. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß ein Zeitraum von 45 bis 50 Tagen derjenigen Zeit entspricht, die zum mindesten nach der Invasion der Spiropteren verlaufen muß, um die Weibchen zu befähigen, vollreife, embryonenhaltige Eier auszuschleiden, was ich bei der mikroskopischen Untersuchung des Vormagens solcher Ratten, die nicht nur frühestens 45 Tage, sondern auch noch kürzere Zeit vor dem Tode infiziert worden waren, als Kontrolle habe benutzen können, daß die Spiropteren tatsächlich bei der ersten und nicht allein bei den späteren Uebertragungen das Epithel invadiert haben. Dieses Kriterium ist natürlich in denjenigen Fällen unverwendbar, wo die Ratten so lange gelebt haben, daß nicht nur die bei der ersten, sondern auch die bei den späteren Uebertragungen invadierten Spiropteren den erwähnten Entwicklungsgrad haben erreichen können. Da aber die Intervalle nicht von großer Dauer gewesen sind, ist die einer Gruppierung innerhalb eines so weiten Rahmens anhaftende Ungenauigkeit von keiner wesentlichen Bedeutung.

Um jedoch zu kontrollieren, in wie weit es berechtigt ist, die relative Häufigkeit der Karzinombildung nach den in den verschiedenen Gruppen angeführten Zahlen zu beurteilen, seien indessen untenstehende Tabellen mitgeteilt, in welchen Fehler der oben besprochenen Art ausgeschlossen sind.

In der Tabelle II sind diejenigen Ratten in Gruppen zusammengestellt, deren Lebensdauer nach der Invasion der Spiropteren — bei welcher Uebertragung dieselbe auch geschehen sein mag — zweifelsohne innerhalb der jede Gruppe begrenzenden Tageanzahl fällt.

In der Tabelle III sind alle diejenigen Ratten in entsprechenden Gruppen aufgeführt, auf welche Spiropteren nur ein einziges Mal übertragen wurden, und deren Lebensdauer nach der Uebertragung deshalb mit absoluter Sicherheit zu bestimmen ist.

Tabelle II.

Lebensdauer	Anzahl der Ratten	Karzinombildung fand sich bei
45— 89 Tage	19	11
90—119 „	6	3
120—179 „	13	7
180—296 „	18	10
	56	31

Tabelle III.

Lebensdauer	Anzahl der Ratten	Karzinombildung fand sich bei
45— 89 Tage	11	6
90—119 „	5	2
120—179 „	9	4
180—298 „	9	5
	34	17

Diese Tabellen geben insofern dasselbe Resultat, als die Abweichungen nicht größer sind, als daß sie durch die Geringfügigkeit der Zahlen erklärt werden können.

Aus der Tabelle I geht dann ferner hervor, daß Karzinom bei keiner derjenigen Ratten (14) nachgewiesen wurde, die die Uebertragung (oder die 1. Uebertragung) der Spiropteren nur in $1-1\frac{1}{2}$ Monat (30—44 Tage) überlebten, während unter 102 Ratten, die die Uebertragung $1\frac{1}{2}$ Monate (45 Tage) oder längere Zeit (höchstens 298 Tage) überlebten, 54 sich vorfanden, in deren Vormagen Karzinombildung nachgewiesen wurde (etwa 53 pCt.). Bei 3 dieser Ratten hatte sich Karzinom nicht nur im Vormagen, sondern auch in der Zunge entwickelt, was im folgenden näher besprochen werden soll.

Die in den Tabellen benutzte Gruppierung nach Lebensdauer ergibt ferner, daß die relative Häufigkeit des Karzinoms innerhalb der verschiedenen Gruppen in so engen Grenzen variiert, daß sie — soweit es sich aus den kleinen Zahlen beurteilen läßt — als eine fast gleiche oder jedenfalls wenig verschiedene anzusehen ist, mag auch jeder Zeitraum über 44 Tage zwischen der Uebertragung der Spiropteren und dem Tode der Ratte verlaufen sein.

Daß die Häufigkeit der Karzinombildung ebenso wenig bei Ratten, die 3—4 Monate, wie bei Ratten, die 4—6 Monate oder längere Zeit die Uebertragung überlebten, größer ist als bei Ratten, die $1\frac{1}{2}$ —3 Monate nach der Infektion starben, dürfte vielleicht darauf deuten, daß sämtliche Karzinome — oder eine überwiegende Mehrzahl — frühzeitig und schon während der ersten $1\frac{1}{2}$ —3 Monate nach der Uebertragung entstanden seien.

Falls diese Vermutung zutrifft, wären bei den am frühesten gestorbenen Ratten durchgehends kleinere Karzinome zu erwarten, als bei den später gestorbenen, natürlicherweise vorausgesetzt, daß das Wachstumstempo annähernd das gleiche sei. Da eine auf Rekonstruktionen von Serienschritten fußende exakte Volumenbestimmung undurchführbar war, habe ich versucht, die Beurteilung der Größe jedes Karzinoms dadurch zu kontrollieren, daß ich die größten Dimensionen desselben in der Schleimhaut gemessen, und die Zahl derjenigen Serienschritte ($\approx 10 \mu$) gezählt habe, in welchen sich das Karzinom verfolgen ließ. In den zahlreichen Fällen, wo bei diesen Untersuchungen wie bei den früher veröffentlichten multiple Karzinombildung nachgewiesen wurde, ist der größte Fokus für die Messung benutzt worden. Es stellte sich nun heraus, daß die Dimensionen der größten Foci bei den 20 Ratten, die die Uebertragung nur $1\frac{1}{2}$ —3 Monate überlebt hatten, alle sehr klein waren (s. Taf. I, Fig. 1). Bei nicht weniger als 17 dieser Ratten nahmen die Karzinome nur Schleimhautgebiete ein, deren Ausdehnung in den Schnitten weniger als 1 mm betrug, und die nicht durch mehrere Schnitte zu verfolgen waren, als daß die gesamte Dicke derselben im ganzen nicht 1 mm übertraf. Auch die 3 übrigen Karzinome dieser Gruppe waren von sehr kleinen, wenn auch etwas größeren Dimensionen. Das invasive Tiefenwachstum war auch verhältnismäßig schwach ausgesprochen und reichte nur ausnahmsweise in die tiefen Schichten der Submukosa hinab.

Nur in 5 von den Karzinomen, die bei den 23 Ratten nachgewiesen wurden, deren Lebensdauer $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Jahr betrug, waren die Foci von ähnlichen kleinen Dimensionen; 8 waren etwas größer. Die 10 übrigen waren aber weit größer, sie nahmen Schleimhautpartien von 2,5—5 mm ein, ließen sich durch zahlreiche Serienschritte verfolgen und reichten oft durch die Muscularis mucosae in die Submukosa hinab (s. Taf. I, Fig. 2). Schließlich waren die Foci nur in 3 von den 11 Karzinomfällen bei Ratten, deren Lebensdauer $\frac{1}{2}$ Jahr übertraf, von kleinen Dimensionen, 1 war etwas größer, und 7 waren sehr groß und tief hinabreichend. Ist zwar die Einteilung nach dem Umfang bei einer so groben Schätzung wie die hier benutzte selbstredend mit Fehlern behaftet, so unterliegt es doch keinem Zweifel, daß bei den längstlebenden Ratten durchgehends Karzinome entwickelt waren, deren Dimensionen entschieden die Dimensionen der bei Ratten mit kürzerer Lebensdauer vorgefundenen Karzinome weit übertrafen (s. die beiden Figuren auf Taf. I). Dies macht wahrscheinlich, daß die Mehrzahl sämtlicher Karzinome schon $1\frac{1}{2}$ bis 3 Monate nach der Uebertragung entwickelt gewesen ist.

Daß alle Karzinome so früh entstanden sein sollten, läßt sich nicht behaupten, denn wie oben erwähnt, fanden sich auch bei einigen der längstlebenden Ratten Karzinome von unbeträchtlicher Größe. Und hierzu kommt noch, daß multiple Karzinombildung häufiger bei Ratten von langer, als bei Ratten von kurzer Lebensdauer nachgewiesen wurde, wie es aus der umstehenden Tabelle hervorgeht. Es finden sich in derselben die 46 karzinomatösen Ratten zusammengestellt, deren Vormagen in toto Serienschrittuntersuchung unterworfen wurde.

Die multiplen Foci in einem und demselben Vormagen waren nur bei einzelnen Ratten annähernd gleich groß. Am häufigsten war ein größeres Fokus von mehreren ungefähr gleich diminutiven begleitet.

Lebensdauer	Anzahl d. karzinoma- tösen Ratten	Multiple Karzinom- bildung fand sich bei
1 $\frac{1}{2}$ —3 Monate	20	5
3—6 „	18	8
6 Mon. u. länger	8	7
	46	20

Alles in allem ist demnach anzunehmen, daß, selbst wenn die Mehrzahl sämtlicher Karzinome frühzeitig und schon 1 $\frac{1}{2}$ —3 Monate nach der Uebertragung der Spiropteren entstanden ist, eine kleinere Anzahl sich auch später entwickelt haben kann, und daß nicht alle Foci in Fällen von multipler Karzinombildung gleichzeitig, sondern allmählich gebildet sind. Es läßt sich aber — wie oben erwähnt — nicht ausschließen, daß auch ein verschiedenes Wachstumstempo innerhalb desselben Zeitraums der verschiedenen Größe der Karzinome zugrunde liegen könnte, so daß tatsächlich alle Karzinome früh entstanden wären¹⁾.

Die schnelle Entwicklung des Vormagenkarzinoms bei spiropterrainfizierten Ratten ist nach den vorliegenden Untersuchungen allem Zweifel enthoben. Die Schnelligkeit ist aber eine nur absolute, keine relative, da sie natürlicherweise im Verhältnis zum Lebensalter der Ratten geschätzt werden muß. Donaldson²⁾, der das durchschnittliche Lebensalter albinotischer Laboratoriumsratten (von dem *M. decumanus* [norvegicus] abstammend) auf etwa 3 Jahre schätzt, ist der Ansicht, daß alle Angaben von der Dauer der Lebensvorgänge bei diesen Ratten mit 30 zu vervielfältigen seien, um mit Zeitangaben, entsprechende Vorgänge beim Menschen betreffend, verglichen werden zu dürfen. Mit anderen Worten: Tage sollen in Monate umgesetzt werden. Wenn diese Berechnung der Geschwulstbildung der Ratten in diesen Versuchen gelten sollte, würde die schnellste Entwicklung — 45 Tage — einem Zeitraum von 3 $\frac{3}{4}$ Jahren beim Menschen entsprechen. Vielleicht ist diese Zeitangabe zu hoch angesetzt, aber selbst wenn sie beträchtlich, ja sogar um die Hälfte herabgesetzt wird, bleibt jedenfalls einleuchtend, daß die Schnelligkeit der im Vormagen spiropterrainfizierter Ratten sich

1) Die schwache Entwicklung der Karzinome in einigen Fällen ist kaum damit zu begründen, daß die betreffenden Ratten besonders jung und deshalb zu einer schnellen Karzinombildung weniger disponiert seien. Leider können genaue Altersangaben nicht gegeben werden, beispielsweise sei aber nur mitgeteilt, daß bei 2 Ratten, deren Gewicht bei der Uebertragung der Spiropteren 200 g betrug, und die schon zu diesem Zeitpunkt völlig erwachsen waren, nur kleine Karzinome nachgewiesen wurden, obgleich die Ratten erst 4 bzw. 8 Monate später starben.

2) The Rat. Memoirs of the Wistar institute of anatomy and biology. Philadelphia 1915.

vollziehenden Karzinomentwicklung — berechnet vom Anfange der Spiropteraeinwirkung —, tatsächlich im Verhältnis zum Lebensalter, von dem beim Menschen beobachteten Befunde nicht im wesentlichen abzuweichen braucht.

Die Häufigkeit der Karzinomentwicklung entsprach bei Ratten, die die Uebertragung mehr als 44 Tage überlebten, etwa 53 pCt., es ist aber nicht auszuschließen, daß die Häufigkeit noch größer sein würde, wenn ein Teil der früh gestorbenen Versuchstiere länger gelebt hätte, und zwar weil die Möglichkeit vorliegt, daß Karzinom in einigen Fällen spät entstehen könne.

Eine Häufigkeit von 53 pCt. ist aber schon eine sehr beträchtliche und bedeutend größer, als die bei meinen früheren Versuchen beobachtete. Die Ursache hierzu ist wahrscheinlich in erster Reihe darin zu suchen, daß ich in dieser, hier vorliegenden Versuchsreihe — im Gegensatz zu den früher mitgeteilten, wo nur diejenigen Vormagen in toto mikroskopischer Untersuchung unterworfen wurden, die ausgesprochene krankhafte und speziell papilläre Veränderungen darboten — zugleich solche Vormagen, die bei makroskopischer Betrachtung normal oder nur wenig verändert befunden wurden, einer kompletten Untersuchung in Serienschnitten unterworfen habe.

Die vorliegenden Resultate sind, wie erwähnt, durch Untersuchungen gewonnen, die an einem durch Jahre im Institut gezüchteten Stamm angehörigen schwarzweißen Ratten angestellt worden sind. Daß Inzucht in diesem Stamm stattgefunden hat, ist nicht zu bezweifeln, und es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, daß dieser Umstand möglicherweise die Häufigkeit der Karzinomfälle vergrößert hat, wie es im folgenden wieder besprochen werden soll. Es muß aber hervorgehoben werden, daß die durch Spiropterainfektion hervorgerufene Karzinombildung nicht allein auf schwarzweiße Ratten dieses Stammes beschränkt ist. Das Spiropterkarzinom ist außerdem im Vormagen bei schwarzweißen, aus 2 anderen dänischen medizinischen Instituten herrührenden Ratten, bei schwarzweißen, in England eingekauften Ratten (bei 5 von 8) und ferner bei graubraunen Bastarden von schwarzbunten und wilden Wanderratten (*M. decumanus*) hervorgerufen worden.

Da biologische Unterscheidung des *M. decumanus* von dem *M. rattus* weder durch Präzipitationsuntersuchungen, Komplementbindung oder anaphylaktische Proben (Graetz¹) möglich ist, lassen sich als unterscheidendes Merkmal nur die morphologischen Eigentümlichkeiten, speziell die Schädelform benutzen²).

1) Zschr. f. Immunitätsf. 1910. Bd. 6.

2) Dieudonné und Otto, Pest. Handb. d. pathog. Mikroorganismen, herausgeg. v. Kolle u. Wassermann. 1912. Bd. 4. — Danmarks Fauna. H. Winge. Pattedyr. 1908.

Eine diesbezügliche Untersuchung ergab nun, daß alle untersuchten bunten Ratten — ihrer Schädelform gemäß — als von dem *M. decumanus* abstammend betrachtet werden mußten. Daß sich aber auch bei *M. rattus* Spiroterakarzinom im Vormagen entwickeln kann, habe ich neulich in einem Falle feststellen können. Bei wilden Wanderratten (*M. decumanus*) ist es mir bei den vorläufig beendigten, aber noch wenig umfassenden Versuchen nicht gelungen, Spiroterakarzinom zu erzeugen.

Das Spiroterakarzinom des Vormagens ist jetzt — die früheren Versuche mit einbegriffen — im ganzen bei 84 Ratten hervorgerufen worden. Diese Zahl entspricht aber entschieden den wahren Verhältnissen nicht; es besteht für mich kein Zweifel, daß die Zahl in Wirklichkeit größer gewesen ist, indem ich jetzt, dem Resultat der letzten hier mitgeteilten neuen Versuchsreihe gemäß, annehmen muß, daß einige oder mehrere Karzinomfälle bei den Ratten früherer Versuchsreihen übersehen worden sind, und zwar speziell bei Tieren, deren Vormagen nur schwache Veränderungen darboten und demnach, wie oben erwähnt, nicht in toto in Serienschritte zerlegt worden sind.

Daß bei einigen Ratten auch Spiroterakarzinom der Zunge erzeugt worden ist, wird im folgenden näher besprochen werden. Spiroterakarzinom ist ferner in der Zunge einer Ratte erzeugt worden, bei welcher kein Vormagenkarzinom nachgewiesen wurde, sowie im Vormagen 3 weißer Mäuse, von welchen bei 2 verbreitete Metastasenbildung vorgefunden wurde. Auch diese Beobachtungen werden später besprochen werden.

Das Spiroterakarzinom erreicht im Vormagen nur ganz ausnahmsweise eine solche Entwicklung, daß es bei makroskopischer Betrachtung erkennbar ist. Auch die Metastasen sind in der Regel nur durch mikroskopische Untersuchung festzustellen. Sie scheinen in Uebereinstimmung mit dem gewöhnlichen Verhalten der Karzinometastasen bei der Ratte und der Maus am häufigsten in den Lungen aufzutreten. In den früheren Versuchen wurden durch mikroskopische Untersuchung von so gut wie allen Organen, darunter komplette Serienschchnittuntersuchung der Lungen, Metastasenbildung bei 5 von 18 Ratten (in 3 Fällen in den Lungen, in 1 Fall in einer Lymphdrüse, in 1 [etwas zweifelhaften] Fall in der Harnblase situiert) nachgewiesen. In den vorliegenden Untersuchungen wurden die Lungen von 15 Ratten vollständig in Serienschritte zerlegt. Metastasen fanden sich bei 3. Vorläufig sind also Metastasen bei 8 von 33 in dieser Beziehung genau untersuchten, spiroterainfizierten Ratten und in 2 von den 3 oben besprochenen weißen Mäusen, in deren Vormagen Karzinom entwickelt war, nachgewiesen worden. Sie waren nur in 4 Fällen von größeren Dimensionen.

Es ist durch die hier mitgeteilten Untersuchungen also festgestellt worden, daß sich Spiroterakarzinom im Vormagen bei schwarzbunten

Ratten verschiedener Herkunft erzeugen läßt, und bei dem speziell untersuchten Rattenstamm sich frühzeitig und mit einer Häufigkeit entwickelt, die bei Tieren, welche die Spiroptera-Übertragung $1\frac{1}{2}$ Monate oder längere Zeit überlebten, mehr als 50 pCt. beträgt.

Der oben genannte hypothetische Einfluß der Inzucht macht es a priori unmöglich, dieser Zahl allgemeine Gültigkeit für alle schwarzweißen Ratten oder jeden Stamm zu erteilen. Auch Rassenverschiedenheiten mögen vielleicht wie Faktoren anderer Art die Häufigkeit des Spiroptera-Karzinoms bei schwarzweißen Ratten vergrößern oder verkleinern; es muß aber jedenfalls hervorgehoben werden, daß in der Übertragung der Spiroptera neoplastica (*Gongylonema neoplasticum*) auf schwarzbunte Ratten ein Verfahren gewonnen ist, das dem experimentellen Studium der Entwicklungsweise und Entwicklungsbedingungen des Karzinoms sowie anderer Probleme, deren tiefere Natur experimentellen Untersuchungen nicht früher zugänglich gewesen ist, als brauchbare Methode dienen kann.

Auch andere Methoden werden sich möglicherweise als verwendbar herausstellen. Von Yamagiwa und Ichikawa sind Untersuchungen mitgeteilt worden, in welchen es durch Teerpinseln am Ohr des Kaninchens gelungen ist, echtes Karzinom hervorzurufen. Nach der letzten Mitteilung der Verfasser¹⁾ war bei 12 von etwa 200 Kaninchen ausgesprochene Karzinombildung (3 metastasierend) und ferner beginnendes Karzinom in einer Reihe von Fällen erzeugt worden. Auch an der Rückenhaut der weißen Mäuse können solche Karzinome erzeugt werden (Tsutsui²⁾).

Es sei ferner erwähnt, daß K. Secher in meinem Institut durch Untersuchungen über die Wirkung andauernder Haferfütterung an der Rattenzunge Entwicklung von Zungenkarzinom bei einer Ratte beobachtet hat. Ähnliche von mir selbst gemachte Beobachtungen werden später publiziert werden. Vielleicht wird sich dann auch Haferfütterung als eine zur experimentellen Karzinomerzeugung bei geeigneten Tieren verwendbare Methode erweisen.

Ogleich aus früheren Mitteilungen wie aus der vorliegenden hervorgehen wird, daß die bei der Erzeugung des Spiroptera-Karzinoms verwandte Technik in der Tat eine überaus einfache ist, werden Aufschlüsse hinsichtlich einiger Einzelheiten bei dem hier im Institut benutzten Verfahren die Ausführung späterer Untersuchungen in anderen Instituten sicher erleichtern können.

Eine Hauptbedingung für die Durchführung größerer Versuchsreihen ist selbstredend, zu jeder Zeit über spiroptera-infizierte Schaben in beträchtlicher Menge zu verfügen. Der Parasit kann — wie früher nachgewiesen — seine Ent-

1) Experimentelle Studien über die Pathogenese der Epithelgeschwülste. III. Mitteilung. 1918. Mitt. der med. Fak. der Kaiserl. Univ. zu Tokyo.

2) Gann, Japan. Zschr. f. Krebsf. Juli 1918.

wicklung vom Ei bis zur Larve nicht nur bei der amerikanischen Schabe (*P. americana*), sondern auch bei anderen Schabenarten (*P. orientalis*, *Phyllo-dromia germanica*) und ferner bei dem Mehlkäfer (*Tenebrio molitor*) durchmachen. Bei diesem Käfer scheint die Entwicklung jedoch schwieriger vor sich zu gehen. Auch die Verwendung der *Phyllo-dromia germanica* ist nicht ratsam, und zwar teils, weil diese Schabe klein und nur eine kleinere Menge von Larven in ihre Muskeln aufzunehmen imstande ist, und teils, weil sie schwierig einzusperren und auf bestimmte Lokalitäten zu beschränken ist. Die weit größere, schwarzbraune „Küchenschabe“ (*P. orientalis*) ist besser verwendbar und würde bei meinen in den Jahren 1913—1914 angestellten Versuchen ausschließlich als Zwischenwirt benutzt. Diese Schabe verträgt jedoch keine lange andauernde starke Infektion mit Spiropteren, und eine größere Zahl der infizierten Tiere werden demnach häufig sterben, ehe sich beträchtliche Larvenmengen in den Muskeln angehäuft haben.

Weit vorzuziehen ist die grobhellbraune, amerikanische Art (*P. americana*), die nach dem oben Angeführten als der eigentliche Zwischenwirt der Spiroptera aufzufassen ist. Daß aber diese Schabe, deren Heimat vorwiegend die tropischen und subtropischen Landesteile von Amerika sind, in Europa schwierig zuwezubringen sein kann, geht aus dem Obigen hervor. Eine künstliche Zucht derselben verursacht jedoch keine Schwierigkeiten, vorausgesetzt daß die erforderliche Temperatur vorhanden ist. In meinem Institut wird ein elektrisch geheizter Thermostat (Temperatur 25—30° C) benutzt, in welchem die in (mit Deckeln von Stahldrahtnetz versehenen) Holzkisten isolierten Schaben vorzüglich gedeihen. Wenn die Weibchen ihre Eierkapseln ausgeschieden haben, werden diese gesammelt und in gläsernen Behältern im Brutschrank untergebracht. Den bis jetzt angestellten Beobachtungen gemäß verlassen die Larven unter diesen Verhältnissen die Eikapsel nach Verlauf von etwa anderthalb Monaten. Ehe sie alle Stufen der Häutung durchgemacht haben und voll entwickelte Tiere mit fertig gebildeten Flügeln sind, verläuft jedoch längere Zeit, die ich genau anzugeben noch nicht imstande bin, vorläufig aber auf wenigstens 7—8 Monate schätzen muß. Als Larven werden die Schaben mit in Wasser aufgeweichtem Weißbrot gefüttert; wenn die Entwicklung vollendet ist, kann die Verfütterung Spiroptereier enthaltender Rattenexkreme gleich anfangen. Zweckmäßig ist es, die festen Exkreme (spiropterainfizierter Ratten oder Mäuse) in physiologischer Kochsalzlösung aufzuschlemmen, diese Lösung zu zentrifugieren und den Niederschlag zu verfüttern. Keine andere Nahrung ist notwendig.

Daß die Exkreme Spiroptereier enthalten, wird am besten durch Untersuchung nach der Telemann'schen Methode (D. m. Wschr. 1908) kontrolliert.

Die Länge des Zeitraumes, in welchem Exkreme den Schaben notwendig verfüttert werden müssen, um eine reichliche Ablagerung von Larven in deren Muskulatur zu ermöglichen, muß natürlich nach der in den verwendeten Exkrementen enthaltenen Eiermenge variieren und ist demnach nicht genau zu bestimmen. Oft wird eine $1\frac{1}{2}$ —2 monatige Fütterung sich als genügend erweisen; falls aber eine wirklich beträchtliche Ablagerung vollständig eingekapselter und voll entwickelter Larven gesichert sein soll, ist es zweckmäßig, die Fütterung noch längere Zeit fortzusetzen. Die großen Schwankungen der Larvenmenge der Muskulatur

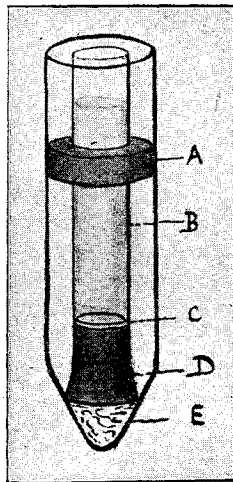
sind im Vorausgehenden besprochen worden (S. 7). Hier im Institut werden die Schaben regelmäßig nach wenigstens 3 monatiger Fütterung verwendet.

Die Larven finden sich in der weit entwickelten Muskulatur der Flügel, der Brustringe (besonders Prothorax), sowie in der Muskulatur der Schenkel am stärksten zusammengehäuft. Wenn es durch mikroskopische Untersuchung kontrolliert worden ist, daß diese Muskelgebiete völlig eingekapselte Larven enthalten, sind die Schaben verwendbar.

Wie oben besprochen, findet die Uebertragung der Spiropteren auf die Ratten am leichtesten durch einfache Verfütterung infizierter Schaben statt, die sie speziell nach $1\frac{1}{2}$ —2tägigem Fasten mit Gierigkeit auffressen. Die Schaben werden durch Abschneiden des Kopfes getötet, der Hinterleib mit dem stark mikrobenhaltigen Darmkanal wird entfernt und die Flügel und die äußeren Glieder (Tibia und Tarsus) der Extremitäten abgeschnitten, so daß nur die Schenkel und Prothorax für die Verfütterung verwendet werden. Bestimmte Angaben der erforderlichen Muskulaturmenge sind infolge des oben Mitgeteilten nicht zu machen. Wenn die Larvenmenge als eine reichliche anzusehen ist, wird für jede Ratte nur die Muskulatur von 3—5 Schaben, für jede Maus nur die Muskulatur von 1—2 Schaben erforderlich sein. Die Verwendung sehr erheblicher Schabemengen wird oft ein sofortiges oder baldiges Absterben der Ratten (Mäuse) herbeiführen (s. S. 9). Wenn man für die Infektion Larven in bestimmten Mengen anzuwenden wünscht, werden diese direkt unter dem Mikroskop auspräpariert. Prothorax und Schenkel werden abgeschnitten, die Chitinhülle gespalten, die Muskulatur vorsichtig mittels Präpariernadeln entfernt und in physiologischer Kochsalzlösung auf Objektträgern untergebracht. Bei sorgfältiger Anwendung der Nadeln sind die Muskelgebiete jetzt leicht isolierbar und werden in Urgläsern aufgesammelt. Die Larven dringen bei diesen Manipulationen häufig aus ihrer Kapsel heraus, was jedoch mit größerer Sicherheit erreicht wird, wenn die Muskelpartikelchen in einer Lösung von Pepsin und Salzsäure (50 cg Pepsin in 100 g $\frac{1}{20}$ normaler Salzsäure) aufgeschwemmt werden, wodurch ein Teil der Muskulatur zersetzt wird. Ich habe keine vollständige Verdauung der Muskulatur erstrebt, was nicht notwendig ist, da in der Regel fast alle Larven schon nach kurzem Aufenthalt (15—20 Minuten) in der besprochenen Lösung frei sein werden. Mit einiger Uebung wird man durch dieses Verfahren leicht imstande sein, eine beträchtliche Larvenmenge auszupräparieren und zu zählen, ohne mehr als eine ganz unbedeutende Menge Muskulatur mitzunehmen. Um die Larven ferner zu sammeln, wird Zentrifugierung in einer gewöhnlichen elektrischen Laboratoriumszentrifuge (Durchmesser 27 cm) angewendet. Die Larven bleiben scheinbar von der Zentrifugierung völlig unbeschädigt und sind jedenfalls nach derselben in 15 Minuten (2000 Umdrehungen p. Min.) ebenso beweglich wie vorher und völlig invasionsfähig. Aus den gewöhnlich benutzten konischen Zentrifugengläsern läßt sich der alle Larven und Muskelpartikelchen enthaltende Niederschlag leicht in einen Gummikatheter (Charrière Nr. 9) aufsaugen und in den Vormagen der Ratte einspritzen. Sollen die Larven für direkte Fixierung in der Mundhöhle oder für Unterbringung auf kleinen Weißbrotstückchen gesammelt werden, wird folgendes Verfahren, bei dessen näherer technischer Ausarbeitung der 1. Laboratoriumsdiener des Instituts, H. P. Pedersen, wertvolle Hilfe geleistet hat, zweckmäßig sein.

Eine Glasröhre B (von etwa 6,5 cm Länge und 1 cm Durchmesser) wird an einem Ende mittels eines konischen Kautschukstöpsels D geschlossen. Die in der Röhre befindliche Endfläche des Stöpsels ist mit einem zirkulären Stückchen Filtrierpapier C gedeckt, dessen Durchmesser denjenigen der Röhre etwas an Größe übertrifft. Ein Kautschukring A wird um die Röhre gelegt, dessen Dimensionen die Einführung der vom Ring umgebenen Röhre in ein gewöhnliches Zentrifugenglas ohne Schwierigkeit zulassen. Die Aufschleppung von Larven wird in die Röhre B eingegossen und letztere in dem Zentrifugenglas so untergebracht, daß die untere Fläche des Kautschukstöpsels auf dem konischen, mit einer festgedrückten Watterschicht E versehenen Boden des Glases ruht. Der Gummiring hindert die Röhre, eine schiefe Lage im Glase einzunehmen und schützt gegen starkes

Abbildung 1.



Schütteln. Das die Röhre enthaltende Zentrifugenglas wird jetzt in die Zentrifuge untergebracht und 15 Minuten zentrifugiert, worauf die Röhre vorsichtig herausgenommen und die Flüssigkeit sorgfältig abgegossen wird. Die Larven werden dann nebst kleinen Muskelpartikelchen auf dem Filtrierpapier vorgefunden werden, welches (eventuell mittels feiner Glasnadeln) mit dem Gummistöpsel leicht zu entfernen ist, indem letzterer vorsichtig durch kleine drehende Bewegungen herausgenommen wird. Man kann sich durch mikroskopische Untersuchung leicht davon überzeugen, daß in der abgegossenen Flüssigkeit und an den Seiten der Glasröhre höchstens nur ganz einzelne Larven verbleiben, während die große Mehrzahl (etwa 95 pCt.) auf dem Papier angehäuft ist.

Daß die Infektion der Ratten gelungen ist, läßt sich dadurch feststellen, daß die Exkreme fröhestens anderthalb Monat (45—50 Tage) nach der Uebertragung der Spiropteren deren charakteristische Eier zu enthalten anfangen. Häufig ist jedoch die Menge der Eier zu diesem Zeitpunkt nur eine unbedeutliche, mitunter

sind Eier nur in Zwischenräumen von einem bis einigen Tagen (Telemann'sche Methode) nachweisbar.

Bei der Obduktion der Ratten müssen Zunge, Schlund, Speiseröhre und Magen in natürlichem Zusammenhang herausgenommen und ungeöffnet in der Fixierungsflüssigkeit aufbewahrt werden, mit welcher auch der Magen gleichzeitig mittels Einspritzung durch die Speiseröhre angefüllt werden muß. Nach 24stündiger Härtung wird der Magen mittels eines Rasiermessers durch einen in die große und kleine Krümmung gelegten Schnitt in 2 symmetrische Hälften geteilt.

Daß Untersuchung in Serienschnitten vom Vormagen in toto absolut erforderlich ist, um das Nichtvorhandensein von Karzinom zu konstatieren, wird aus dem oben Mitgeteilten genügend hervorgehen.

II. Zungenkarzinom bei spiropterainfizierten Ratten.

Ueber den Krebs der Haustiere liegen so umfassende Untersuchungen vor, daß es allem Zweifel enthoben sein muß, daß Zungenkarzinom bei Haustieren eine seltene Krankheit ist, wie es im Jahre 1889 von Plicque¹⁾, 1908 von Roger Williams²⁾, 1910 von Petit³⁾ und 1917 von Fölger⁴⁾ hervorgehoben worden ist.

Als Sticker⁵⁾ 1902 seine große, über 1200 Karzinomfälle beim Pferd, Kuh, Schwein, Schaf, Ziege, Katze und Hund umfassende Statistik veröffentlichte, lag nur die von Mac Fadyean⁶⁾ 1890 gemachte Beobachtung von Zungenkarzinom bei einer Katze als einziger Beweis vor, daß Zungenkrebs überhaupt bei Tieren vorkomme.

Die Zahl der später beobachteten Fälle übertrifft kaum 10, von denen 4 beim Pferd [Gilruth⁷⁾, Wirth⁸⁾, Joest⁹⁾, Fölger¹⁰⁾], 2 bei der Kuh

1) Les tumeurs chez les animaux. Revue de chirurgie. 9. année 1889.

2) The Natural History of Cancer. 1908.

3) Généralités sur les tumeurs malignes des animaux domestiques. II. Confér. internat. pour l'Etude du Cancer. Paris 1910.

4) Geschwülste bei Tieren. Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse. Bd. 18. Jahrg. 1917.

5) Ueber den Krebs der Tiere. Arch. f. kl. Chir. 1902. Bd. 65.

6) The occurrence of tumors found in wild rats. The Journ. of comparative pathol. and therapeutics. 3. Bd. 1890.

7) Report of the principal veterinary offices. New Zealand department of agric. 1902—1903. Von Fölger zitiert.

8) Oesterr. Mschr. f. Tierheilk. 1910. Bd. 35.

9) Ulzeriertes Zungenkarzinom beim Pferde. Bericht der kgl. tierärztlichen Hochschule zu Dresden für das Jahr 1910. Dresden 1911.

10) Ulcererende Kankroid paa Tungerýggen hos en Hest. Landbohøjskolens Aarskrift 1917.

[Nauta¹⁾, Gehrig²⁾], 2 beim Hund [Bohl³⁾, Murray⁴⁾], und 2 bei der Katze [Bashford⁵⁾, Murray⁴⁾] vorgefunden sind.

Bei wildlebenden Tieren scheint Zungenkrebs nie beobachtet zu sein, was vielleicht darauf beruhen könne, dass die Kenntnis zur Verbreitung der Krebskrankheiten unter diesen Tieren überhaupt eine sehr beschränkte ist.

Allein die Seltenheit der Erkrankung tritt erst in wahren Lichte hervor, wenn das große Material und die vieljährigen Beobachtungen, die den Angaben zugrunde liegen, bedacht werden. So hatte z. B. Sticker zur Berechnung der Häufigkeit des Krebses beim Pferd allein in der tierärztlichen Hochschule zu Berlin über 200000 kranke Pferde untersucht, der Angabe Petit's, Zungenkrebs bei Haussäugetieren nie beobachtet zu haben, lagen zwölfjährige Beobachtungen in der tierärztlichen Hochschule zu Alfort zugrunde, und Fröhner⁶⁾ hat über 60000 Hunde untersucht ohne je Zungenkrebs beobachtet zu haben, während er übrigens in diesem großen Material nicht weniger als 1154 Krebsfälle nachweisen konnte.

Auch nicht bei Vögeln ist Zungenkrebs beobachtet worden, obgleich auch die Verbreitung des Krebses bei Hausvögeln weitgehenden Untersuchungen unterworfen gewesen ist.

Dagegen liegen drei Beobachtungen [Pick⁷⁾, Koch⁸⁾, Joest und Ernesti⁹⁾] von Karzinom in der Mundhöhle bei Hühnern vor, wie auch bei den Haussäugetieren Fälle dieser Art nachgewiesen worden sind — den Angaben William's¹⁰⁾ zufolge im ganzen 16 —, vorwiegend in der Schleimhaut des Kiefers lokalisiert.

Zur Beleuchtung der Seltenheit des Zungenkarzinoms bei Tieren seien ferner die überaus weitreichenden Untersuchungen hervorgehoben, die während der Ära der experimentellen Krebsforschung im letzten Dezennium

1) Karzinom der Zunge des Rindes. Tierärztl. Rundschau. 1906. Bd. 12.

2) Beitrag zur Kasuistik der Neubildungen des Rindes. Diss. Gießen 1912.

3) Zur Kasuistik der Neubildungen bei den Tieren. Abhandlungen des Kasan'schen Veterinärinstituts. Bd. 21. Ref. in Ellenberger-Schütz's Jahresbericht aus dem Jahre 1909.

4) The zoological distribution of Cancer. Scientific Report on the Investigations of the Imperial Cancer Research Fund. 1908. Bd. 3.

5) Scientific Report on the Investigations of the Imperial Cancer Research Fund. Bd. 1. 1904. Bd. 3. 1908.

6) Mschr. f. prakt. Tierheilk. 1895. Bd. 4.

7) Großer Plattenepithelkrebs des Mundhöhlenbodens bei einem Huhn. B. kl. Wschr. 1903. Bd. 40.

8) Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft. 1904.

9) Untersuchungen über spontane Gechwülste bei Vögeln. Zschr. f. Krebsf. 1915. Bd. 15.

10) loc. cit.

über das Vorkommen spontaner Krebsgeschwülste bei der Maus und der Ratte angestellt worden sind.

Am umfangreichsten gestaltet sich natürlich die Kasuistik der Geschwülste bei der Maus. Es sei beispielsweise nur angeführt, daß die in dem von Bashford¹⁾ geleiteten Laboratorium des „Imperial Cancer Research Fund“ mehrere Jahre hindurch angestellten Untersuchungen an der Maus so umfassend gewesen sind, daß mitunter bis 20000 Tiere dieser Art unter gleichzeitiger Beobachtung sein könnten. Es erforderte vier Jahre und Untersuchung von 100000 Mäusen, um die ersten 28 Fälle von Cancer mammae zu entdecken, und in 1906 waren allein für die Transplantationsversuche mit dem Jensen'schen Mäusekarzinom etwa 32000 (Bashford) Mäuse verwendet worden. Im ganzen waren in 1913 in den von Ehrlich und Bashford geleiteten Laboratorien im Verlaufe von 10—12 Jahren etwa 2000 Fälle von spontanem Karzinom bei der Maus beobachtet worden [Apolant²⁾, Bashford], und Slye, Holmes und Gideon Wells³⁾ hatten in 1917 alles in allem auch etwa 2000 spontane Mäusegeschwülste untersucht.

Ueber Zungenkarzinom bei der Maus ist aber weder von diesen Laboratorien noch von anderen Cancerlaboratorien Mitteilung erschienen, während in einer kleinen Reihe von Fällen die Schleimhaut der Gingiva als Ursprungsstelle eines Karzinoms gefunden worden ist [Borrel, Haaland⁴⁾].

Auch liegen keine Beobachtungen von Zungenkarzinom bei der Ratte vor. Allerdings ist die Kasuistik der spontanen Geschwülste der Ratte weit weniger reichhaltig als diejenige der Mäusegeschwülste; — die bisher veröffentlichten Berichte fassen aber auf einem sehr großen Material, das teils bunte und weisse Laboratoriumsratten, teils wilde, durch die in den letzten Jahren bewerkstelligte systematische Rattenvertilgung gesammelte Wanderratten und Hausratten umfaßt. Die Mac Coy'sche⁵⁾ 100000 wilde Ratten (*M. decumanus*, *M. rattus* und *M. alexandrinus*) betreffende Statistik enthält keine Angaben von Zungenkarzinom, ebensowenig wie der von Wooley und Wherry⁶⁾ veröffentlichte Bericht über 23000 Ratten,

1) B. kl. Wschr. 1913. Nr. 1.

2) Die experimentelle Erforschung der Geschwülste. Kolle-Wassermann's Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 3.

3) Studies on the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. Journ. of Cancer Research. 1917.

4) Les tumeurs de la souris. Ann. de l'Institut Pasteur. 1905. Spontaneous tumors in mice. Fourth Scientific Report on the Investigations of the Imperial Cancer Research Fund. 1911.

5) A preliminary report on tumours found in wild rats. The Journ. of med. Research. 1909.

6) Notes on twenty-two spontaneous tumours in wild rats. The Journ. of med. Research. 1911.

oder Borrel's Besprechung der von Bridre an 8000 Ratten angestellten Untersuchungen.

In dem dänischen „Ratinlaboratorium“ sind ferner während der letzten zehn Jahre etwa 6000 wilde Ratten (*M. decumanus*) obduziert worden, ohne daß Zungenkarzinom je vorgekommen ist (gütige Mitteilung von dem Direktor des Laboratoriums, Tierarzt Bahr). Auch Professor C. O. Jensen hat mir mitgeteilt, daß er nie bei Ratten Zungenkrebs beobachtet hat.

Es läßt sich natürlich nicht ausschließen, daß Zungenkarzinom bei Untersuchungen, die nicht mit dem besonderen Zweck, Geschwülste dieser Art nachzuweisen, angestellt worden sind, übersehen sein könnten, und es sei deshalb angeführt, daß ich in den letzten zehn Jahren durch sorgfältige Musterung der Zunge von über 2000 Ratten (*M. decumanus* und *M. rattus*, sowie bunte und weiße Laboratoriumsratten verschiedenen Ursprunges) keine anderen Zungengeschwülste habe nachweisen können als die in dieser und in einer später erscheinenden Abhandlung beschriebenen¹⁾.

Eine Reihe von experimentellen Untersuchungen verdanken wir H. Stahr²⁾, der in 1903 eine ganz kurz gefaßte Mitteilung veröffentlichte, aus welcher es hervorging, daß es ihm durch Haferfütterung an Ratten gelungen war, fibroepitheliale geschwulstähnliche Bildungen (Fibroepitheliome) an der Radix linguae dieser Tiere hervorzurufen. Destruierendes Wachstum ließ sich nicht nachweisen, ebensowenig wie Metastasen, und die geschwulstähnlichen Bildungen wurden dann auch von Stahr nicht als echtes Karzinom, sondern nur als ein Anlauf zu einem echten Blastom von epithelialer Natur, als ein Vorstadium eines malignen Epithelioms aufgefaßt. In 1908—1909 machte ich in einer kleinen Versuchsreihe die Stahr'schen Experimente nach, es gelang mir aber nur, Ulzeration und Entzündung hervorzurufen, was vermutlich hauptsächlich darauf beruhte, daß die Versuche von zu kurzer Dauer gewesen waren. Hiervon konnte ich aber nichts wissen, da die Stahr'sche Mitteilung aus dem Jahre 1903 in keiner Beziehung Detailangaben enthielt. In einem Brief an Stahr erwähnte ich in 1914 das negative Resultat meiner nicht veröffentlichten Untersuchungen aus 1907, was bewirkte, daß Stahr³⁾ in 1915 einen großen detaillierten Bericht über seine alten Versuche aus 1903 publizierte, in welchem er, ohne sich bei mir näher darüber zu erkundigen, meine kurzen Bemerkungen veröffentlichte und sie zum Teil als Basis einer Reihe von Betrachtungen über Dispositionsverschiedenheit benutzte. Ich habe in einer kleineren

1) Siehe S. 27.

2) Zur Aetiologie epithelialer Geschwülste. Zbl. f. allg. Pathol. u. path. Anatomie. 1903. Bd. 14.

3) Durch andauernde Haferfütterung erzeugtes Epitheliom der Rattenzunge. Ziegler's Beiträge. Bd. 61.

Mitteilung im „Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie“¹⁾ Stahr erwidert, will aber übrigens hier nicht auf diese Untersuchungen näher eingehen, da sie in einer folgenden Abhandlung von Dr. K. Secher, der meiner Aufforderung zufolge die Stahr'schen Versuche hier im Institute nachgemacht und suppliert hat, ausführlich besprochen werden.

Ferner liegt von Yutaka Kon²⁾ eine kurze Mitteilung vor, in welcher er die von ihm an den Lippen und in der Mundschleimhaut, sowie in der Zunge lanolingegefütterter Kaninchen beobachteten Papillombildungen beschreibt.

Auch nicht bei diesen letzten Untersuchungen wurde Karzinom nachgewiesen.

In einem Vortrag bei der Skandinavischen Naturforscherversammlung in Kristiania 1916 habe ich, wie in der obengenannten Abhandlung in „Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie“ erwähnt, daß ich bei fortgesetzten Untersuchungen über die Wirkung der *Spiroptera neoplastica* (*Gongylonema neoplasticum*) auf Ratten in 4 Fällen Zungenkarzinom bei den Versuchstieren beobachtet habe. Präparate von den karzinomatösen Zungen waren bei der Sitzung ausgestellt.

Diese Fälle und ein durch Haferfütterung in Dr. Secher's obengenannten Versuchen hervorgerufener Fall sind die ersten experimentell erzeugten und — soweit mir bekannt — überhaupt die ersten je beobachteten Fälle von Zungenkarzinom bei der Ratte. Bei spiropterainfizierten Ratten habe ich später noch einen Fall, sowie einen Fall von Zungenpapillom beobachtet; diese Fälle und die vier oben genannten werden im folgenden mitgeteilt werden. Ferner habe ich bei mit Hafer und Gerste gefütterten Ratten noch mehrere Fälle von Zungenkarzinom beobachten können, und schließlich einen Fall, der deviierten Zähnen vielleicht seinen Ursprung dankt.

Diese letzten Fälle werden später in einer besonderen Arbeit mitgeteilt werden.

In meinen ersten Mitteilungen wurde kurz besprochen, daß ich bei einigen spiropterainfizierten Ratten nicht nur den Vormagen (oder den Vormagen und die Speiseröhre gemeinschaftlich), sondern auch die Zunge von einer durch Invasion von Spiropteren bedingten Entzündung gleich wie von epithelialer Hyperplasie angegriffen vorgefunden habe. Die Zungen-

1) Zbl. f. allg. Pathologie u. patholog. Anatomie. 1916. Bd. 27.

2) Weitere Mitteilungen über die Adenom- und Papillombildungen bei mit Lanolin gefütterten Kaninchen. Gann. 1917. Bd. 11.

affektion war in allen beobachteten Fällen schwach ausgesprochen und weit leichter als die Mehrzahl der entsprechenden Veränderungen des Vormagens. Papilläre Entzündungen wurden nie beobachtet, ebensowenig wie Karzinom oder geschwulstähnliche Bildungen.

In 1914 im Anfange der im Vorausgehenden mitgeteilten neuen Untersuchungen wurden wieder solche Glossitiden — und zwar besonders häufig bei bunten Ratten — vorgefunden, die mittels in den Vormagen eingespritzter oder in die Mundhöhle applizierter freier Spiropteralarven infiziert waren. Da ferner bei einigen Tieren Zungenveränderungen schwerer Art nachgewiesen wurden, habe ich die Spiropterglossitis einer genaueren Untersuchung unterworfen. Es wurde hierfür eine beträchtliche Menge des im Vorausgehenden besprochenen Materials von schwarzbunten Ratten, die dem im Institute gezüchteten Stamm angehörten, verwendet, ferner einige aus London herrührende schwarzbunte Ratten, einige Bastarde von wilden Wanderratten (*M. decumanus*) und schwarzbunten Laboratoriumsratten, und schließlich schwarzbunte Laboratoriumsratten aus anderen medizinischen Universitätsinstituten. Im ganzen wurden für diese Untersuchungen 217 Versuchstiere verwendet, von denen eine kleine Zahl getötet wurde, während die große Mehrzahl spontan starb. Zur Fütterung wurde ausschließlich Weißbrot angewandt.

Die Untersuchungen können in verschiedene Gruppen je nach der bei der Uebertragung der Spiropteren benutzten Technik geteilt werden. Unter 61 Ratten (Gruppe I), die durch Verfütterung von Schaben infiziert worden waren, fanden sich Zungenaffektion bei 13, unter 120 Ratten (Gruppe II), die durch in der Mundhöhle applizierte oder in den Vormagen eingespritzte freie Spiropteralarven infiziert wurden, fand sich Zungenaffektion bei 42. Diese Zahlen geben aber nur die Häufigkeit der Zungenaffektion beim Tod der Ratten an. Wie es später erwähnt sein soll, ist die Häufigkeit in der

Gruppe I und II.

Lebensdauer der Ratten	Zahl von Ratten	Zungenaffektion
4—20 Tage	16	4 G.
21—44 „	38 } 100	26 „ } 48 G.
45—89 „	46	18 „
90—119 „	22	3 G. 1 C.
20—179 „	31 } 81	1 „ 1 „ } 4 G. 3 C.
80 und längere Zeit	28	0 „ 1 „
	181	52 G. 3 C.

Tat zweifelsohne größer gewesen, da die Zungenaffektion in den meisten Fällen nur von beschränkter Dauer ist und oft vor dem Tod des Tieres schwindet.

Die größere Häufigkeit der Affektion unter Ratten, deren Infektion durch Uebertragung von freien Larven stattgefunden hatte, beruht jedoch nicht darauf, daß diese Ratten besonders früh, oder daß die mit Schaben gefütterten Ratten besonders spät nach der Uebertragung gestorben waren, indem die Häufigkeit unter sämtlichen Tieren eine gleiche war unabhängig von der Länge des nach der Spiropteraübertragung verlaufenen Zeitraumes. Daß die Zunge der Spiroptereinvasion eher ausgesetzt sein muß, wenn freie Larven in die Mundhöhle eingebracht, als wenn Schaben den Ratten verfüttert werden, ist leicht verständlich, weil nur ein Teil der in der Muskulatur der Schaben angehäuften Larven im letzteren Fall in der Mundhöhle der Ratten freigemacht wird, während die Mehrzahl der Larven erst im Magen befreit wird. Die Zungenaffektion entwickelt sich aber auch besonders häufig, wenn freie Larven durch einen Gummikatheter direkt in den Vormagen eingespritzt werden. Dies beruht entschieden darauf, daß bei diesem Verfahren ein Aufbrechen der eingespritzten Aufschlemmung in zahlreichen Fällen stattfindet, wie auch bei Entfernung des Katheters Larven aus der Speiseröhre und dem Magen in die Mundhöhle geführt werden.

Als 3. Versuchsgruppe (Gruppe III) sei eine kleinere Anzahl von Ratten (25) aufgestellt, auf deren Zunge verschiedene längere Perioden hindurch, jeden 2.—3. Tag 10—25 Larven appliziert wurden. Bei Anwendung dieser Technik wurden in 17 Fällen sehr heftige Zungenaffektionen hervorgerufen. Diese Versuchstiere starben alle, ehe ein Vierteljahr nach der ersten Uebertragung der Larven verlaufen war. Das Resultat dieser Versuche ist in der Tabelle dem Resultat der beiden ersten Versuchsgruppen nebengestellt.

Gruppe III.

Im ganzen:

Zahl von Ratten	Zungenaffektion
9 8 8 } 25	3 G. 8 " 5 " 1 C. } 16 G. 1 C.
25	16 G. 1 C.

Zahl von Ratten	Zungenaffektion
} 125	64 G. 1 C.
} 81	4 G. 3 C.
206	68 G. 4 C.

In den Tabellen sind die Versuchstiere auf ähnliche Weise wie in der vorausgehenden Mitteilung nach der Länge derjenigen Periode gruppiert, in welcher sie die Uebertragung der Spiropteren, oder, falls mehrere Uebertragungen stattfanden, die erstere derselben überlebten. Die Zungenaffektionen sind mit den Buchstaben **G.** und **C.** bezeichnet.

Da eine solche Gruppierung — wie früher erwähnt — die ganz korrekten Zeitpunkte für die Invasion der Spiropteren in Fällen, wo wiederholte Uebertragungen stattgefunden hatten, nicht anzugeben braucht, seien als Kontrolle untenstehende Tabellen mitgeteilt, von denen die erstere (Tab. A) diejenigen Ratten enthält, deren Lebensdauer nach der Spiroptereinvasion zweifelsohne innerhalb der in den Gruppen angeführten Zeitgrenzen fällt, während die andere (Tab. B) diejenigen Ratten umfaßt, auf welche Spiropteren nur einmal übertragen worden sind, und deren Lebensdauer nach der Uebertragung daher mit absoluter Sicherheit bestimmbar ist.

Tabelle A.			Tabelle B.		
Lebensdauer	Zahl von Ratten	Zungenaffektion	Zahl von Ratten	Zungenaffektion	
4—20 Tage	11	5 G.	10	4 G.	
21—44 "	11 } 40	9 " } 20 G.	11 } 34	9 " } 15 G.	
45—89 "	18	6 "	13	2 "	
90—119 "	6	0 G.	6	0 G.	
120—179 "	14 } 34	1 " 1 C. } 1 G. 2 C.	9 } 25	0 " } 0 G. 1 C.	
180 und längere Zeit	14	0 " 1 "	10	0 " 1 C.	
	74	21 G. 2 C.	59	15 G. 1 C.	

Die Resultate der Kontrolltabellen stimmen gut mit denjenigen der Haupttabellen überein, und letztere sind demnach als annähernd korrekt anzusehen.

Wie aus den Gruppen I—III hervorgeht, wurden Zungenaffektionen (**G.** und **C.**) bei im ganzen 72 von 206 schwarzweißen Ratten nachgewiesen.

Ferner fand sich Zungenaffektion bei 1 von 11 Bastardratten (von wilden Wanderratten und schwarzbunten Laboratoriumsratten), die durch Uebertragung von Spiropteralarven infiziert worden waren.

Die Zungenaffektion trat als 2 verschiedene Erkrankungen auf, teils als Glossitis (in den Tabellen durch **G.** markiert), teils als Geschwulstbildung (durch **C.** bezeichnet).

Es geht aus den Tabellen hervor, daß diese 2 Formen mit sehr verschiedener Häufigkeit vorkamen je nach der Länge derjenigen Periode, in welcher die Ratten die Uebertragung (bzw. die erste Uebertragung) der Spiroptera überlebten.

Wie aus den Gruppen I und II zu ersehen ist, fanden sich Spiropteren und Glossitis am häufigsten bei Ratten, die 3—6 Wochen nach der Uebertragung starben, und wurden bei Ratten, die vor dem Verlaufe von 3 Monaten starben, mit einer Häufigkeit nachgewiesen, die ungefähr 50 pCt. entsprach.

In Uebereinstimmung hiermit zeigt die Gruppe III, dass von 25 Ratten (auf deren Zunge — wie besprochen — jeden 2.—3. Tag längere Zeit hindurch Spiropteralarven appliziert worden waren, und die alle starben, ehe 3 Monate nach dem Anfang der Uebertragung verlaufen waren) 17 Zungenaffektionen darboten, von denen 16 Glossitis und 1 Glossitis und Geschwulstbildung war.

Unter 7 der oben genannten Bastardratten, die innerhalb desselben Zeitraumes starben, wurde Geschwulstbildung ferner bei 1 Ratte nachgewiesen, bei den übrigen fand sich die Zunge normal.

Bei Ratten, welche die Spiropteraübertragung (bzw. die erste Uebertragung) 3—6 Monate oder längere Zeit überlebten, wurde Glossitis dagegen nur in einer ganz kleinen Zahl der Fälle, im ganzen bei 4 Ratten, nachgewiesen. Auch nicht Geschwulstbildung kam häufig vor, wenn auch insofern häufiger als bei den früher gestorbenen Ratten, als sie bei 3 von 85 Tieren¹⁾ nachgewiesen wurde. Bei der weit überwiegenden Mehrzahl dieser Ratten war die Zunge normal und enthielt keine Spiropteren, während sie bei den früher gestorbenen Tieren oft der Sitz so grosser Parasitenmengen und so kolossaler Veränderungen war, daß eine durch dieselben herbeigeführte Obliteration des Schlundes und des Aditus laryngis zweifelsohne in mehreren Fällen den Tod verursacht hatte.

Die Seltenheit der Glossitis bei den längst lebenden Ratten bedeutet aber nicht, daß diese Ratten überhaupt nicht angegriffen gewesen sind, sondern ist entschieden in mehreren Fällen dadurch bedingt, daß die Affektion aufgehört hatte, ehe die Ratten der Spiropteraerkrankung des Vormagens oder anderen Leiden unterlagen. Obgleich es mir große Schwierigkeiten verursacht hat, selbst mit speziell zu diesem Zweck verfertigten Larynxspiegeln, die Glossitis bei lebenden Ratten nachzuweisen — es sei denn, daß die Affektion nicht (was selten der Fall ist) auch im vorderen Teil der Zunge stark hervortretend und nicht auf die Radix allein beschränkt war, gelang es mir doch in mehreren Fällen das Entstehen, Weiterentwickeln und das spätere Aufhören der Erkrankung kürzere oder längere Zeit vor dem Tod der Tiere nachzuweisen.

Der Hauptsitz der Glossitis ist der hintere, unmittelbar vor der Epiglottis gelegene Teil der Radix linguae, wo die Veränderungen als Regel mehr ausgesprochen sind als in allen übrigen Zungenabschnitten. Die Ober-

1) 4 Bastardratten ohne Zungenaffektion miteinbegriffen.

fläche der Schleimhaut erscheint dann weit rauher als normal (s. Tafel II, Fig. 1—3), oft stark gerunzelt, knollig oder gefurcht, von hyperplastischen, desquamierenden, weißen, spiroterahaltigen Epithelschichten bekleidet. Sehr häufig ist die Schleimhaut des weichen Gaumens und der Gaumenbogen zugleich angegriffen, wenn auch in geringerem Maße, und die Affektion setzt sich dann unmittelbar in entsprechenden Veränderungen des Pharynx und der Speiseröhre fort. Auch die Vorderfläche der Epiglottis kann vom Prozesse betroffen sein, und schließlich, wenn auch ausnahmsweise, die Schleimhaut des harten Gaumens und die Innenseite der Wangen.

Bei makroskopischer Untersuchung erscheint aber die Affektion am häufigsten — und zwar besonders bei Ratten, die einige oder längere Zeit leidend gewesen sind — allein auf die Radix linguae und die Gaumenbogen beschränkt, von wo aus sie in die fast konstant begleitende Spiroter-Oesophagitis übergeht. Weit seltener bieten die übrigen Teile der Zunge makroskopische Veränderungen dar, obgleich sie bei mikroskopischer Untersuchung als angegriffen und spiroterahaltig sehr wohl sich herausstellen können. In den frühen, akuten Stufen der Krankheit können aber diese Zungengebiete Affektionen darbieten, und zwar am häufigsten am Dorsum, so daß die Veränderungen vorne die Papillae vallatae überschreiten. Das Epithel des Zungenrückens ist dann rauh, bisweilen diffus, meistens fleckenweise verdickt, und weiße Fleckchen von hyperplastischen desquamierenden Epithelschichten heben sich gegen mehr rötliche Gebiete scharf ab, in welchen das Epithel abgestoßen oder nur in geringerem Maße verdickt ist. Die Seitenflächen der Zunge können angegriffen sein, so daß die Fimbriae linguae stark hervortreten, und die Veränderungen können von hier aus auf die Sulci alveolo-linguales hinübergreifen. Der vordere Teil der Zunge und Apex ist nur selten in besonderem Maße leidend, dann und wann findet sich aber auch hier Epithelverdickung und sehr hervortretende Papillae filiformes. Spiroteren kommen in allen Gebieten der Zunge vor, am häufigsten und am zahlreichsten an der Basis und um den Aditus pharyngis herum, der wie der Introitus laryngis von vollentwickelten grossen Parasiten und desquamierendem Epithel ganz und gar obliteriert sein kann.

Diese Vorgänge können wie besprochen in einzelnen Fällen so stark ausgesprochen sein, daß sie Erstickungstod herbeiführen können.

Die mikroskopische Untersuchung umfaßte 115 Zungen, darunter 70 der in den Tabellen angeführten 72, die schon bei makroskopischer Untersuchung krankhafte Veränderungen darboten. Die Untersuchung ist stets an Serienschnitten (Stufenserien, jeder 6.—10. Schnitt untersucht) angestellt worden, die in einigen Fällen die ganze Zunge umfaßte.

Die histologischen Veränderungen sind Entzündung und Epithelhyperplasie, das Bindegewebe der Schleimhaut enthält zahlreiche polymorph-

kernige Leukozyten und mononukleäre Lymphozyten in spärlicher Menge, oft abszeßähnlich angehäuft. Bisweilen finden sich im Bindegewebe der Schleimhaut und zwar besonders in demjenigen der Gaumenbogen kleine Abszesse, und ab und zu minimale oberflächliche nekrotische Ulzera. Die Ausführungsgänge der Schleimdrüsen sind oft sehr ektatisch, von Sekretmassen und Leukozyten aufgetrieben, während die Eiweißdrüsen meistens normal sind. Die fixen Elemente des Bindegewebes sind in Proliferation begriffen und Plasmazellen bisweilen in beträchtlicher Menge beigemischt.

Die vorherrschende Erscheinung ist doch die epitheliale Hyperplasie, die die makroskopisch hervortretenden großen Unregelmäßigkeiten der Schleimhaut bedingt hat und oft überaus stark sein kann. Sie erscheint an der Radix linguae nicht nur als eine Hyperplasie der oberflächlichen Schichten des Epithels, speziell der als Regel sehr stark verdickten Hornschicht, sondern auch als Proliferation der tieferen Schichten, so daß die leukozyteninfiltrierten und verdickten bindegewebigen Papillen der Mukosa durch kräftige, hinabwachsende Epithelkolben und -zapfen zersplittert werden (s. Tafel II, Fig. 15—17). Auch das Epithel der Ausführungsgänge der Drüsen ist oft hyperplastisch verändert. Eine gewöhnliche Erscheinung ist Parakeratose. Bisweilen sind die verhornten Zellen durch Drüsensekret auseinander zertrennt und enthalten wie die tiefen Schichten und das Bindegewebe der Schleimhaut Leukozyten in reichlichen Mengen; häufig in minimalen Abszessen angehäuft. Die Epithelproliferation ist mitunter außergewöhnlich stark ausgesprochen und kann sogar in die oberen, oft Leukozytenanhäufungen enthaltenden Schichten der Muskulatur hinabreichen.

Am Zungenrücken und Apex linguae sind die Veränderungen — wie an den Seitenflächen der Zunge — im wesentlichen von ganz derselben Art, am häufigsten jedoch weniger ausgesprochen, oft ziemlich schwach. In mehreren Fällen wurde aber starke Epithelproliferation und ausgesprochenes Tiefenwachstum nachgewiesen.

Spiropteren werden in wechselnder, oft beträchtlicher Menge im Epithel vorgefunden, als Regel in den oberen Schichten desselben, dann und wann in den tieferen, selten zugleich in den Ausführungsgängen der Drüsen eingebohrt. Sie erreichen dieselbe Größe, werden geschlechtsreif und produzieren Eier wie im Vormagen. Einigemal wurden einzelne Spiropteren im Epithel beobachtet, ohne daß weder letzteres noch andere Elemente der Schleimhaut krankhafte Veränderungen darboten.

Die oberen Schichten des Epithels, und zwar besonders die desquamierenden verhornten Zellen, enthalten oftmals Bakterien und Pilze in beträchtlicher Menge; Mikroben lassen sich aber als Regel weder in den tiefwachsenden Kolben und Zapfen des Epithels noch im Bindegewebe der

Schleimhaut, noch in der Muskulatur nachweisen, wogegen sie in Ulzerationen oder tieferen Nekrosen leicht wahrzunehmen sind.

In einzelnen Ratten, die die Spiropteraübertragung längere Zeit überlebt hatten, waren die Entzündungserscheinungen von mehr chronischer Natur, insofern als die Proliferation des Bindegewebes der Schleimhaut etwas stärker hervortretend und ein Teil der Fibrillen desselben verdickt und ziemlich grob waren. Ausgesprochene papilläre Vorsprünge wurden ebensowenig als unzweifelhafte Zikatrisenbildung nachgewiesen.

Dieser erstere Typus der Veränderungen, für welchen der Name: desquamative Spiroptera-glossitis mir passend scheint, stimmt in seinen morphologischen Verhältnissen mit den entsprechend so gut wie konstant gleichzeitig in der Speiseröhre und im Vormagen entwickelten Entzündungen genau überein, obwohl der Prozeß im Vormagen meistens viel gewaltsamer ist.

Nur bei 1—2 Ratten trat die Glossitis selbständig auf, in allen übrigen Fällen wurden auch im Vormagen entzündliche Erscheinungen, in zahlreichen Fällen zugleich Karzinom nachgewiesen. In den meisten Fällen fand sich außerdem Spiroptera-entzündung in der Speiseröhre.

Die Uebereinstimmung der Glossitis mit dem Vormagenleiden machte von vornherein wahrscheinlich, daß jene wie dieses von Karzinom begleitet sein könnte, und diese Annahme war um so viel mehr naheliegend, als eben Glossitis beim Menschen und besonders Glossitis mit starker Epithelhyperplasie (Leukoplakie, Keratosis linguae) bekanntlich oftmals von Zungenkrebs begleitet wird.

Es ließ sich dann auch in zwei Fällen von Glossitis (bei Ratten, die bzw. 43 und 46 Tage nach der ersten Uebertragung der Spiropteren gestorben waren) in der Schleimhaut, am Uebergang der Radix linguae in die Gaumenbogen, schwaches Tiefenwachstum des Epithels nachweisen, das als heterotop und invasiv bezeichnet werden musste, indem die oberen Fibrillenbündel der Muskeln durch invasiv wachsende abnorm verhornte Zellen und Epithelkugeln zersplittert waren.

Aehnliche, wenn auch weniger ausgesprochene Erscheinungen, wurden an der Vorderfläche der Epiglottis bei einer dritten Ratte (153 Tage nach der ersten Uebertragung der Spiropteren gestorben) beobachtet.

Daß in diesen Fällen ganz schwache, eben beginnende Karzinomentwicklung vorlag, konnte kaum bezweifelt werden; bei einer Ratte wurden ferner ausgesprochene karzinomatöse Veränderungen (Fall I), und schließlich bei 3 Ratten (Fall III—V) beträchtliche Karzinomentwicklung nachgewiesen.

Diese vier Fälle bilden die zweite Gruppe von Spiroptera-affektionen der Zunge bei bunten Laboratoriumsratten, und noch ein fünfter Fall, bei einer Bastardratte von wilden Wanderratten und schwarz-

bunten Laboratoriumsratten beobachtet (Fall II), muß dieser Gruppe hinzugefügt werden. Zwei Fälle stammen aus 1914, zwei aus 1915 und einer aus 1917. Die Fälle werden jedoch im folgenden nicht in Zeitfolge, sondern je nach der Form und Verbreitung der Karzinome mitgeteilt.

Fall I. Schwarzbunte männliche Ratte. Gewicht 200 g. Auf der völlig gesunden Zunge werden in dem Zeitraume 19. Oktober bis 16. November 1917 jeden zweiten bis dritten Tag (im ganzen 13 mal) 25 aus Schabenmuskulatur freipräparierte Spiropteralarven untergebracht.

Bei der letzten Uebertragung am 16. November fand sich die Zunge ebenso wenig verändert wie bei den früheren. Die Ratte starb am 19. Dezember in abgemagertem Zustand (Gewicht 120 g), 61 Tage nach der ersten, 33 Tage nach der letzten Uebertragung.

Die Zunge ist nun der Sitz kolossaler Veränderungen. Das Epithel ist überall, am stärksten auf Radix und am Aditus pharyngis, verdickt, rauh, und enthält zahlreiche, zum Teil in die Mundhöhle und in den Schlund frei hineinragende Spiropteren. Am linken Zungenrand und am Dorsum geht der Prozeß in eine stärker hervortretende geschwulstartige Verdickung über, die sich von der linken Seite der Radix aus etwa 23 mm nach vorne erstreckt und fast die ganze linke Hälfte des dorsalen mittleren Zungenteils einnimmt (s. Tafel II, Fig. 4—6).

Auch in dem übrigen Teil der Mundhöhle, besonders am Gaumen, finden sich leichtere Entzündung und Epithelproliferation, sowie Spiropteren. Die Zähne sind normal. Keine Schwellung der submaxillaren, retromaxillaren oder anderer Lymphdrüsen. Keine Metastasen. In der Speiseröhre beträchtliche Entzündungserscheinungen, starke Epithelproliferation und zahlreiche Spiropteren.

Auch der Vormagen ist stark verändert. Die Wand ist verdickt. Das Epithel sehr hyperplastisch verändert und enthält zahlreiche Spiropteren.

Die Organe übrigens normal. Keine Metastasen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung findet sich an der Zungensbasis eine sehr starke Glossitis vom gewöhnlichen Typus (s. Taf. II, Fig. 17), wogegen der linke Seitenrand der Zunge der Sitz eines ausgesprochenen Karzinoms von derselben Struktur wie die Zungenkarzinome beim Menschen ist (s. Taf. II, Fig. 18). Stränge von atypischem, stark verhorntem Epithel mit Beimischung von Hornkugeln und Epithelzellen in Zwiebschalenordnung wachsen invasiv in die Muskulatur hinab. Das Karzinom wächst in einer einzelnen Stelle in den Lymphraum eines Nerven hinein und füllt die perineurale Lymphspalte gänzlich aus. Spiropteren werden sowohl in der Glossitis als auch im Karzinome vorgefunden. Auch im vorderen Teil und in der Spitze der Zunge finden sich Spiropteren, Entzündung und Epithelproliferation mit Tiefenwachstum epithelialer Kolben, Karzinom wird aber nicht nachgewiesen.

In der Speiseröhre und im Vormagen (vollständig in Serienschnitte zerlegt) finden sich entsprechende, aber stärkere Veränderungen, Karzinom ist aber nicht nachweisbar.

Die maxillaren und retromaxillaren Lymphdrüsen und die Lungen werden ebenfalls vollständig in Serienschnitte zerlegt. Metastasen werden nicht entdeckt.

In diesem Fall fand sich also starke Spiroteraglossitis mit Karzinombildung in der Zunge. In der Mundhöhle, Speiseröhre und im Vormagen wurden beträchtliche Entzündungserscheinungen, Epithelproliferation und zahlreiche Spiroteren, aber keine Karzinombildung nachgewiesen.

Fall II. Erwachsene männliche Ratte, Bastard von schwarz-bunter Laboratoriums- und wilder Wanderratte (*M. decumanus*) wird am 16., 19. und 30. November 1914, jedesmal mit 100 auf von physiologischer Kochsalzlösung (0,9 pCt.) durchfeuchteten Weißbrot untergebrachten freien Spiroteralarven gefüttert. Am 18. Dezember wird die Milz exstirpiert unter aseptischen Vorsichtsmaßregeln. Die Laparotomiewunde heilt reaktionslos. Die Ratte starb in abgemagertem Zustand (Gewicht 140 g) am 28. Dezember 1914, 52 Tage nach der ersten, 28 Tage nach der letzten Fütterung.

Die Zunge mißt von der Spitze bis zur Epiglottis $2\frac{1}{2}$ cm. Ihre größte Breite beträgt 7 mm. Am Dorsum findet sich eine stark hervorragende Geschwulstpartie, deren Ausdehnung von hinten nach vorne 11 mm, deren hintere Grenze 5 mm von der Epiglottis entfernt ist, und die den Zungenrücken in seiner ganzen Breite einnimmt (s. Taf. II, Fig. 8). Das Epithel dieses Zungengebiets ist rauh, verdickt, gefurcht und gerunzelt, stark proliferiert, grauweiß und von einer helleren Farbe als das übrige Zungenepithel, es erhebt sich über dessen Niveau, indem es durch eine tiefe Furche von demselben getrennt ist. Die fast fungusförmige Affektion erstreckt sich auf den beiden Seitenflächen der Zunge hinab, am stärksten jedoch auf der rechten (s. Taf. II, Fig. 7), wo die konvexe Grenze ungefähr bis zum Sulcus alveolo-lingualis reicht. Auf sagittalen Querschnitten der Zunge zeigt sich der Prozeß in die Muskulatur hinabreichend. Spiroteren werden nicht vorgefunden. Die Schleimhaut der Mundhöhle und der Gaumenbogen ist normal, enthält aber hier und dort Spiroteren. Die Zähne normal. Die zervikalen, submaxillaren und retromaxillaren Lymphdrüsen normal. Das Epithel der Speiseröhre proliferiert und desquamierend, enthält mehrere Spiroteren.

Der Magen ist von normaler Größe. Die Wand des Vormagens ist wegen Epithelproliferation und Entzündungserscheinungen stark verdickt. Das Epithel enthält zahlreiche Spiroteren, von denen mehrere in die Kavität frei hineinragen. Der Pylorusteil normal. Die Organe bieten nichts Abnormes dar. Keine Metastasen. Peritoneum normal. In dem Platz der Milz keine hervortretenden Veränderungen.

Bei mikroskopischer Untersuchung der Zungengeschwulst (s. Taf. III, Fig. 19) zeigt sich dieselbe von papillären bindegewebigen Prominenzen aufgebaut, die mit dicken Schichten von hyperplastischem Plattenepithel bekleidet sind und epithelgefüllte Zysten enthalten. Die Epithelschicht dieser Vorsprünge ist fleckweise nekrotisch. Unregelmäßig gelagerte Häufchen und Stränge von stark verhornten, atypischen Epithelzellen, mit Hornkugeln und Epithelinseln gemischt, wachsen heterotop und invasiv in die Tiefe, indem sie die oft proliferierten und kleine Mengen von Leuko- und Lymphozyten beigemischten Fibrillen des Bindegewebes zersplittern und zwischen den oberen Fibrillen des Muskelgewebes hindringen. Die karzinomatöse Umbildung des Epithels ist von den naheliegenden,

besonders vor der Epiglottis, Hyperplasie, Desquamation und einiges Tiefenwachstum aufweisenden Epithelschichten scharf abgegrenzt. Hier finden sich wie in anderen Gebieten des Zungenepithels einige wenige Spiropteren, auch die Schleimhaut der Mundhöhle enthält einzelne. Die linguale und zervikale Lymphdrüsen und die Lungen werden in Serienschnitten zerlegt. Metastasen werden nicht nachgewiesen.

Die Speiseröhre und der Vormagen enthalten beträchtliche Spiropteraentzündung und zahlreiche Spiropteren. In einem beschränkten Bezirk des Vormagens wird außerdem typische, wenn auch wenig verbreitete Karzinombildung nachgewiesen, die in die oberen Schichten der Submukosa hinabreicht.

In diesem Fall fanden sich also Spiropteren, schwache Entzündungserscheinungen und ausgesprochenes papilläres Karzinom in der Zunge. In der Speiseröhre und im Vormagen wurde ebenfalls Spiropteraentzündung, im Vormagen zugleich ein Karzinom von geringem Umfang nachgewiesen.

Fall III. Schwarzbunte erwachsene weibliche, dem Stamm des Instituts angehörige Ratte, Gewicht 210 g. Nachdem die Milz am 18. Juli 1914 exstirpiert und die Laparotomiewunde reaktionslos geheilt war, wurden am 17. September durch einen Gummikatheter 100, in steriler wässriger Kochsalzlösung (0,9 pCt.) aufgeschwemmte Spiropteralarven in den Vormagen der Ratte eingespritzt. Am 3. und 15. Oktober wurden Larven wieder injiziert, 100 jedesmal. Die Ratte starb in abgemagertem Zustand (Gewicht 140 g) am 29. Dezember 1914, 103 Tage nach der ersten, 75 Tage nach der letzten Injektion.

Bei makroskopischer Untersuchung findet sich jetzt die Zunge stark verändert (s. Taf. II, Fig. 10). Sie mißt vom Apex bis zur Epiglottis $3\frac{1}{2}$ cm. Auf ihrer Radix wird eine Ulzeration nachgewiesen, die sich von der Epiglottis aus 13 mm nach vorne an der Zungenwurzel erstreckt. Sie läßt den rechten Zungenrand unversehrt, indem sie hier durch einen scharf nach unten und außen gebogenen Streifen abgegrenzt wird, während sie den ganzen linken Seitenrand einnimmt. Ihre größte Breite ist 1 cm. Ihre weiße, mit Grübchen und Falten versehene, unebene, fast blumenkohlartig umgebildete Oberfläche erhebt sich hügelartig 2—3 mm über das Niveau der übrigen Zungenoberfläche. Die Affektion scheint nicht auf die Gaumenbogen hinüberzugreifen. An Querschnitten der Zunge sieht man eine starke, etwa 6 mm in die Muskulatur hinabreichende Epithelproliferation. Die Mundhöhle bietet nichts Abnormes dar. Spiropteren werden nicht nachgewiesen. Die Zähne sind normal. Die submaxillaren, retro-maxillaren und zervikalen Lymphdrüsen normal.

Der Magen ist von normaler Größe. Die Außenseite glatt. Die Wand des Vormagens, zum Teil wegen Epithelhyperplasie und Entzündung der Submukosa beträchtlich verdickt. Die Dicke der Wand beträgt in einer Stelle 4 mm. Hier finden sich papilläre Vorsprünge. Der Pylorusteil normal. Die Speiseröhre ohne makroskopische Veränderungen. Die Organe bieten nichts Abnormes dar. Peritoneum normal. Keine Entzündungserscheinungen am Platze der Milz. Nirgends Metastasen.

Bei mikroskopischer Untersuchung zeigen sich die in der Geschwulst und dessen Grenzen auftretenden Veränderungen teils aus ziemlich beträchtlichen Entzündungserscheinungen, teils aus starker Proliferation und Tiefenwachstum des Epithels bestehend. Dem stark proliferierten und Lympho- und Leukozyten enthaltenden Bindegewebe der Schleimhaut entspringen unregelmäßige blatt-, krater- oder röhrenförmige, schwach verzweigte Prominenzen, die mit mächtigen Schichten stark verhornten Epithels bekleidet sind (s. Taf. II, Fig. 21—23). Das Epithel bekleidet nicht nur die papillaren Vorsprünge des Bindegewebes und füllt die von denselben gebildeten Krypten aus, sondern wächst auch sehr beträchtlich in die Tiefe, indem die Muskelfibrillen in großem Umfang durch lange Stränge, Kolben oder Züge von Epithelzellen, die teils dem Stratum germinativum-Typus angehören, teils mehr oder weniger verhornte Inseln oder Hornkugeln bilden, zersplittert werden. Die Affektion reicht von oben nach unten durch reichlich die Hälfte der ganzen Dicke der Zungenwurzel. Die Muskelfibrillen sind zur Seite gedrängt, oftmals atrophisch, häufig von Rundzellen infiltriert, und stellenweise in nekrotischem Zerfall begriffen gleich wie das Karzinomgewebe. Der Prozeß ist vorne von dem normalen vorderen Zungenteil abgegrenzt. Den Uebergang bildet eine Partie, deren Epithelbekleidung hyperplastisch ist. Nach hinten zu hört der Prozeß unmittelbar vor den Gaumenbogen und Epiglottis auf, deren Schleimhaut an der Vorderfläche leukozyteninfiltriert und mit hyperplastischem und desquamierendem Epithel bekleidet ist. Die der Epiglottis nächstgelegene Partie der Oberfläche des Karzinoms enthält wie der angehörige nicht karzinomatöse Teil der Zungenoberfläche eierhaltige Spiropteren. Die linguale Drüsen normal.

Mikroskopische Untersuchung der Speiseröhre ergibt Hyperplasie, Desquamation des Epithels, Entzündung der Schleimhaut und Spiropteren. Im Vormagen wird starke Entzündung und Spiropteren, sowie in einer beschränkten Partie ausgesprochene Karzinombildung nachgewiesen. Alle makroskopisch nachweisbare zervikale, retromaxillare und submaxillare Lymphdrüsen und die Lungen werden vollständig in Serienschnitte zerlegt. Es gelang nicht, Metastasen nachzuweisen. Auch nicht die Leber enthält solche.

Es fanden sich also in diesem Fall Spiropteren, Entzündungserscheinungen und papilläres Karzinom in der Zunge. Auch in der Speiseröhre und im Vormagen wurde Spiropterenentzündung, im Vormagen zugleich Karzinom nachgewiesen.

Fall IV. Schwarzbunte, dem Stamm des Instituts angehörige männliche Ratte (Gewicht 120 g), auf die am 24. September 1914, wie im Fall 111, 100 freie Spiropteralarven durch Einspritzung in den Vormagen übertragen wurden; am 7. und 17. Oktober wurden wieder Larven eingespritzt, 100 jedesmal. Die Ratte starb am 14. März 1915, 171 Tage nach der ersten, 148 Tage nach der letzten Injektion, Gewicht 110 g.

Die Zunge mißt vom Apex bis zur Epiglottis 2,4 cm, ihre größte Breite ist 8 mm. Am Dorsum findet sich eine große grauweiße Partie, die die Oberfläche in ihrer ganzen Breite einnimmt, und deren vordere Grenze 1 cm hinter der

Zungenspitze, während der hintere Rand 5—6 mm von der Epiglottis gelegen ist (s. Tafel II, Fig. 9). Sie erhebt sich über das Niveau der übrigen Zungenwurzel, die Oberfläche ist uneben, meistens von stark proliferiertem verdicktem Epithel gedeckt, in anderen Stellen ist die Epitheldecke zum Teil abgestoßen und nekrotisch. Das Gebiet ist von den benachbarten Bezirken des Dorsums durch eine Furche scharf abgegrenzt, außerhalb welcher das umgebende Epithel etwas verdickt ist. Die Spitze und Basis der Zunge normal. Spiropteren werden nicht beobachtet. Die Mundhöhle bietet nichts Abnormes dar. Die Zähne normal. Die Speiseröhre enthält einzelne Spiropteren.

Der Magen ist sehr vergrößert, von schwerer und fester Konsistenz. Der Vormagen ist mit dem linken Leberlappen und mit Diaphragma verwachsen durch ein die mediale Partie des Vormagens hüllenförmig umgebendes, teils aus Leber und Bindegewebe, teils aus nekrotischen Massen bestehendes Gewebe. An der freien Außenseite ist er uneben und buckelig, zwischen der Speiseröhre und dem nekrotischen Gewebsmantel findet sich eine kaum kirschensteingroße epithelgefüllte Poche. Die Wand des Vormagens ist durch wallförmige, papilläre Vorsprünge, epithelgefüllte Zysten und divertikelähnliche Krypten mit zwischengelegenen, an mehreren Stellen über 1 cm langen Bindegewebssepten, außerordentlich stark verdickt. Der Pylorusteil ist normal. Die übrigen Organe bieten nichts Abnormes dar.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Zunge in (Serienschnitte vollständig zerlegt, jeder 3. untersucht) erweisen sich die Veränderungen im Geschwulstgewebe selbst wie im vorausgehenden Fall aus Entzündungserscheinungen, kolossaler Proliferation und Tiefenwachstum des Epithels bestehend (s. Tafel III, Fig. 20). Dem stark proliferierten und — wie die oberen Schichten der Muskulatur — zahlreiche Leuko- und Lymphozyten enthaltenden Bindegewebe der Schleimhaut entspringen unregelmäßige, blatt-, krater- oder röhrenförmige, mit mächtigen Schichten von zum Teil verhorntem Epithel bekleidete und ausgefüllte Prominenzen. Das Epithel wächst in die Muskulatur hinein, deren Fibrillen durch Anhäufungen oder Züge von oftmals verhornten, unregelmäßig gelagerten und Hornkugeln beigemischten Zellen zersplittert und zur Atrophie gebracht werden. Ein Teil der karzinomatösen Partie enthält Drüsen, die keine hervortretenden Veränderungen darbieten. Die karzinomatöse Umbildung ist von den Nachbargebieten scharf abgegrenzt. Das Epithel der Uebergangszone ist hyperplastisch verändert, desquamierend und seine Zapfen verlängert; das Bindegewebe der Mukosa in Proliferation begriffen und von Leukozyten in mäßiger Zahl infiltriert. Die Spitze und die Zungenwurzel sind normal. Spiropteren werden nicht beobachtet.

Alle makroskopisch nachweisbare submaxillare, retromaxillare und zervikale Lymphdrüsen werden in Serienschnitte zerlegt, Metastasen aber nicht nachgewiesen. In der Speiseröhre wird Proliferation, Desquamation und leichtes Tiefenwachstum des Epithels, sowie Infiltration von Leukozyten im Bindegewebe der Mukosa und einzelne Spiropteren vorgefunden.

Wie schon bei der makroskopischen Untersuchung nachgewiesen, beruht die Verdickung der Vormagenwand auf enormen papillären Exkreszenzen, Epithelkrypten und divertikelähnlichen, mit verhorntem Epithel gefüllten Pochen, oftmals in der Submukosa gelagert. Die Veränderungen stimmen im ganzen mit den in meinen

früheren Abhandlungen geschilderten überein, weshalb eine detaillierte Beschreibung nicht notwendig ist. Es sei jedoch bemerkt, daß die Epithelbekleidung der überall sehr ausgesprochenen Krypten und Pochen in höherem Maße als gewöhnlich aus Zellen aufgebaut ist, die dem Typus der meist basalen des normalen Epithels angehören. Diese Zellen sind mehr zylindrisch, färben sich intensiver und ihre Neigung zur Verhornung ist geringer als gewöhnlich. Die Krypten- und Pochenbildung ist besonders ausgesprochen. Nur einzelne Spiropteren werden beobachtet (der Vormagen wurde vollständig in Serienschritte zerlegt). Echte invasive karzinomatöse Proliferation des gewöhnlichen Typus wird in einigen Gebieten vorgefunden, indem Anhäufungen und Züge von Zellen, zum Teil in Zwiebschalenordnung und Hornkugeln, in die Submukosa invasiv hinab wachsen.

Bei mikroskopischer Untersuchung der Lungen (in Serienschritte zerlegt), Nieren, Milz, zervikalen, maxillaren und retroperitonealen Lymphdrüsen werden keine Metastasen nachgewiesen. Der mit dem Diaphragma und dem Magen verwachsene Teil des linken Leberlappens ist der Sitz entzündlicher Veränderungen und geht ohne scharfe Grenzen in das dem Vormagen umgebende nekrotische Gewebe über. Diese Veränderungen werden anscheinend nach einer früher stattgefundenen Perforation einer stark dilatierten divertikelähnlichen Poche der Vormagenwand entstanden sein.

In diesem Fall wurden also schwache Entzündungserscheinungen und ausgesprochenes Karzinom in der, keine Spiropteren im Epithel beherbergenden Zunge nachgewiesen. In der Speiseröhre und im Vormagen fanden sich Spiropteren und Entzündung, im Vormagen besonders ausgesprochene Entzündungsvorgänge und starke papilläre Umbildung der Schleimhaut. In einem beschränkten Gebiet wurde Karzinom vorgefunden. Die Zahl der Spiropteren war nur eine unbedeutende.

Fall V. Erwachsene schwarzbunte, dem Stamm des Instituts angehörige männliche Ratte wird am 2. Juni 1915 mit den Schenkeln 10 spiropterainfizierter Schaben (*P. americana*) gefüttert; stirbt am 20. Dezember 1915, 201 Tage nach der Fütterung.

Die Sektion ergab: Abgemagerte Ratte (Gewicht 175 g). An der Zunge findet sich ein grauweißer, papillärer, scharf abgegrenzter, die ganze Spitze einnehmender fungusförmiger Tumor (s. Taf. II, Fig. 11—12), der von Seite zu Seite $\frac{1}{2}$ cm, von oben nach unten 6—7 mm, von vorne nach hinten über 2 mm mißt. Die Zunge übrigens normal, gleichwie die Mundhöhle. Dagegen zeigt sich das Epithel beider Gaumenbogen verdickt und desquamierend. Spiropteren werden nicht beobachtet. Die Zähne und die Speiseröhre normal. Der Magen bietet kolossale Veränderungen dar. Die Wand des stark vergrößerten Vormagens ist beträchtlich und uneben verdickt (bis $\frac{1}{2}$ cm). Papilläre wall- oder hügelartige Prominenzen aus stark proliferiertem Bindegewebe und dicken Epithelschichten verkleinern die Kavität, an einigen Stellen bis zur Obliteration. Im Epithel hausen ganz einzelne große Spiropteren. Pylorusteil normal. Die übrigen Organe normal. Metastasen werden nirgends beobachtet. (Die Hälfte der Zungengeschwulst wird in physiologischer Kochsalzlösung (0,9 pCt.) ausgewaschen, zerschnitten und fein geteilt. Mittels Kanüle werden Partikelchen subepithelial in die Zunge

4 schwarzbunter jüngerer Ratten (Gewicht 90—95 g) und subkutan in die Vorderfläche des Thorax einer jungen schwarzbunten Ratte eingeführt. Bei keiner der transplantierten, 2—4 Monate nach der Transplantation gestorbenen Ratten, fanden sich Zeichen von Karzinombildung.

Mikroskopische Untersuchung: Die nicht transplantierte Hälfte der Zunge wird vollständig in kontinuierliche Serie (jeder 3. Schnitt untersucht) zerlegt. Die Geschwulst der Zungenspitze zeigt die für papilläre Karzinome gewöhnliche Struktur (s. Taf. III, Fig. 24—25). Dem stark proliferierten und leukozytenhaltigen Bindegewebe der Mukosa entspringen unregelmäßige, blatt-, krater- oder röhrenförmige, schwach verzweigte, mit mächtigen Schichten stark verhornten Plattenepithels bekleidete Prominenz. Das Epithel bekleidet nicht nur die papillären Vorsprünge und füllt die von denselben gebildeten Pochen aus, sondern wächst zugleich in die Tiefe, teils als kompakte Züge oder Kolben, teils als Inseln und kleine Gruppen von verhornten Zellen, zum Teil in Zwiebschalenordnung. An mehreren Stellen wachsen diese Epithelstränge- und anhäufungen tief in die Muskulatur hinab, die oft atrophischen Fibrillen derselben zersplitternd. In anderen Gebieten dringen Karzinomzellen invasiv in den Lymphraum der Nervenzweige hinein, so daß letztere in den Serienschnitten von dem Stratum germinativum Typus angehörigen oder von partiell oder gänzlich verhornten Epithelzellen umgeben erscheinen (s. Taf. III, Fig. 26—27). Die Karzinomzellen sind hauptsächlich in perineuralen, an einer einzelnen Stelle zugleich in endoneuralen Lymphspalten gelagert. Die äußere Schicht des Zungenepithels des papillären Tumors ist stellenweise abgestoßen oder nekrotisch, übrigens aber wohl erhalten. Die Geschwulst ist von dem übrigen, sonst normalen Teil der Zunge (Untersuchung in Serienschnitten) scharf abgegrenzt. Nur in dem an das Karzinom angrenzenden Gebiete findet sich Proliferation und Tiefenwachstum des Epithels, Spiropteren werden nicht beobachtet.

Sämtliche submaxillare, retromaxillare und zervikale Lymphdrüsen werden in Serienschnitte zerlegt (jeder 5.—6. untersucht). Metastasen werden nicht nachgewiesen. Die Speiseröhre ist normal, enthält keine Spiropteren. Im Vormagen findet sich starke Entzündung der Mukosa und des Bindegewebes der Submukosa, kolossale, hier und dort heterotope Proliferation des Epithels und beschränkte Karzinombildung, sowie eine oder ganz wenige Spiropteren.

Die Lungen (in Serienschnitte zerlegt, jeder 5. untersucht) enthalten keine Metastasen, die retroperitonealen Lymphdrüsen auch nicht; Milz, Leber und Nieren normal. Die normale Harnblase enthält *Trichodes crassicauda*. Uebrigens nichts Abnormes.

Das Karzinom war in diesem Falle im Gegensatz zu den vorausgehenden in der Zungenspitze lokalisiert. Außerhalb des Karzinoms wurden keine Entzündungserscheinungen nachgewiesen. Das Zungenepithel war übrigens normal und enthielt ebenso wenig wie das normale Epithel der Speiseröhre Spiropteren. Im Vormagen fanden sich dagegen einzelne, sowie Entzündung und Karzinombildung.

In noch einem Falle habe ich Zungengeschwulst bei einer spiroptera-infizierten Ratte beobachtet.

Junge schwarzbunte, weibliche Ratte, Gewicht 90 g, etwa $7\frac{1}{2}$ Monat alt, dem pathologisch-anatomischen Institut von dem Serumlaboratorium der Kgl. tierärztlichen und landwirtschaftlichen Hochschule zugeschickt und einem aus Holland eingeführten Stamm angehörig. Am 1. Februar 1918 werden mittels Katheter 10 vollentwickelte und ganz eingekapselte, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschlemmte Spiropteralarven in den Vormagen der Ratte eingespritzt.

Die Ratte wird am 10. Juni 1918, 136 Tage nach der Spiropteraübertragung getötet. An der rechten Seite des Dorsum linguae, an den rechten Gaumenbogen angrenzend, findet sich eine papilläre Geschwulst, ungefähr von Halbkugelform und etwa 5 mm im Durchmesser (s. Taf. II, Fig. 13). Sie erhebt sich warzenartig über das Niveau der Zungenoberfläche, ist nicht ulzeriert. Die Zunge übrigens normal. Keine Spiropteren. Die Speiseröhre bietet nichts Abnormes dar, enthält keine Spiropteren. Keine Schwellung der sub- oder retromaxillaren Lymphdrüsen. Im Vormagen Spiropteren, leichte Entzündung und Epithelhyperplasie. In der Leber mehrere kleine Zystizerken. Die Organe übrigens normal. Nirgends Metastasen.

Bei mikroskopischer Untersuchung (Serienschnitte) erweist sich die Zungengeschwulst als ein typisches papilläres Fibroepitheliom, an dessen Basis in der Schleimbaut ausgesprochene Entzündungserscheinungen nachgewiesen werden. Karzinomatöse Veränderungen sind nicht nachweisbar. Das Zungenepithel normal, enthält keine Spiropteren. Die Speiseröhre normal. Im Vormagen leichte Entzündung, Epithelhyperplasie sowie Spiropteren. Auch hier keine Zeichen von Karzinombildung.

In diesem Falle wurde demnach ein nichtkarzinomatóses Papillom in der Zunge einer spiropterainfizierten, schwarzbunten Ratte nachgewiesen. Das Zungenepithel enthielt keine Spiropteren. An der Basis des Papilloms fanden sich Entzündungserscheinungen. Im Vormagen wurden Entzündung, Epithelhyperplasie und Spiropteren vorgefunden.

Die Struktur des Papilloms war ganz dieselbe wie diejenige der gewöhnlichen, beim Menschen in mit Plattenepithel bekleideten Schleimhäuten vorkommenden Papillome (Fibroepithelioma), — und stimmte scheinbar auch mit der Struktur der von Yutaka Kon¹⁾ in der Zunge lanolingegefütterter Kaninchen beobachteten Papillome ganz überein.

Wie aus den Beschreibungen hervorgeht, lag in allen 5 Fällen (I—V) ein aus dem Plattenepithel entwickeltes Zungenkarzinom des gewöhnlichen Typus vor. In 2 der Fälle (I und V) hatte das Karzinom die peri- und endoneuralen Lymphspalten der Zungennerven invadiert, in den anderen Fällen wurden keine Zeichen von metastatischer Verbreitung vorgefunden. Im Vormagen hatte die Spiropterainfektion in allen 5 Fällen schwächere

1) l. c. .

oder starke Entzündungserscheinungen, in 4 Fällen (II—V) zugleich mehr oder weniger ausgesprochene Karzinomentwicklung hervorgerufen.

Das Zusammentreffen der Karzinome in der Zunge und im Vormagen in diesen 4 Fällen ist gleichwie in analogen Fällen¹⁾ ohne Zweifel auf eine in beiden Organen gleichzeitig und von derselben Ursache — in den hier mitgeteilten Fällen: der Spiroptereinvasion — hervorgerufene selbständige primäre Karzinomentwicklung zurückzuführen. Kein anderer Zusammenhang zwischen den Karzinomen kann vorliegen. Selbst davon abgesehen, daß metastatische Zungenkarzinome so selten vorkommen, daß die Zunge sogar als immun gegen Geschwulstmetastasen [Wolff²⁾] betrachtet worden ist, kann man doch nicht annehmen, daß Karzinometastasen — und obendrein in 4 Fällen — durch Blut- und Lymphbahnen von dem Vormagen allein nach der Zunge (oder umgekehrt vom letzteren allein nach dem Vormagen) verbreitet sein sollte, ohne Lymphdrüsen, Lungen oder andere Organe angegriffen zu haben.

Auch über Implantation von Karzinomzellen aus dem Vormagen in die Zunge oder Implantation aus Zellen der Zunge in den Vormagen kann vernünftigerweise nicht gesprochen werden, und zwar allein deswegen, weil einem solchen Verbreitungsmodus bei Ratten ganz dieselben Schwierigkeiten begegnen werden, wie die in der Diskussion über die Entwicklung ähnlicher multipler Karzinome im Verdauungstraktus des Menschen hervorgehobenen, — Schwierigkeiten, die bekanntlich dazu geführt haben, daß eine im Verdauungskanal überhaupt stattfindende Implantation von Geschwulstzellen gelegendet worden ist.

Die Beziehung der Spiroptereinvasion zur Karzinombildung in der Zunge tritt am schönsten in dem Fall **I** hervor. Hier war die ganze Zunge (besonders Radix) der Sitz zahlreicher Spiropteren und einer typischen, stark entwickelten Glossitis, die am linken Zungenrande in spiroptera-haltige karzinomatöse Verdickungen direkt überging. Die Veränderungen setzten sich durch die Speiseröhre in den stark affizierten Vormagen fort, ohne jedoch in diesen Organen in Karzinom überzugehen. Die Glossitis stimmte in diesem Falle mit den entsprechenden Veränderungen in der Speiseröhre und im Vormagen genau überein, und das Gesamtbild der Entzündung und des Karzinoms der Zunge entsprach völlig den gewöhnlichen Erscheinungen im spiroptera-infizierten karzinomatösen Vormagen.

In den Fällen **II** und **III**, wo die Karzinombildung sehr erhebliche Dimensionen erreicht hatte, waren die Entzündungserscheinungen der Zunge weniger hervortretend und hauptsächlich in der unmittelbar vor der Epiglottis und im nahegelegenen Rand des Karzinoms lokalisiert. Spiropteren

1) s. Fölger's Beobachtung, l. c.

2) Die Lehre von der Krebskrankheit. 1911. II. S. 377.

waren in der Zunge nur einzeln vorhanden, während die Speiseröhre und der Vormagen eine größere Menge beherbergten.

In den Fällen IV und V gelang es nicht, Spiropteren in dem Zungenepithel, und im Vormagen nur eine oder einzelne nachzuweisen. Auch hier fand sich keine ausgesprochene Glossitis, insofern als der Entzündungsprozeß überhaupt nur wenig ausgesprochen und so gut wie ausschließlich auf das Karzinom selbst beschränkt war.

Eine direkte Verbindung zwischen Karzinom und Glossitis war demnach in diesen letzten zwei Fällen nicht nachweisbar.

Es ließe sich dann vermuten, daß hier ein zufälliges Zusammentreffen eines Zungenkarzinoms unbekanntem Ursprungs mit dem Spiroterakarzinom im Vormagen vorliegen könnte.

Eine solche Annahme wäre jedoch schon deswegen wenig wahrscheinlich, weil Zungenkarzinome oder Zungengeschwülste — wie angeführt — nie früher, weder bei anderen Ratten noch (trotz 10jähriger Nachforschung) bei den nicht spiropterainfizierten Ratten des von mir geleiteten Instituts nachgewiesen worden sind. Hierzu kommt ferner, daß das Nichtvorhandensein der Glossitis und der Spiropteren natürlich dadurch erklärlich ist, daß die betreffenden Ratten nicht wie diejenigen der Fälle I—III schon etwa $1\frac{1}{2}$ —3 Monate nach der Spiropteraübertragung gestorben waren, sondern die Uebertragung 6—7 Monate überlebt hatten. Die Zunge mag dann sehr wohl früher Entzündung und Spiropteren dargebildet haben, und daß diese später verschwunden und beim Tode der Tiere nicht nachweisbar waren, ist in guter Uebereinstimmung mit dem gewöhnlichen Befund bei Ratten, die die Uebertragung mehr als ein Vierteljahr überleben.

Es muß dann angenommen werden, daß die frühesten Anfangsstufen des Karzinoms in diesen Fällen entwickelt sind, während die Zunge noch Spiropteren beherbergte und der Sitz einer Glossitis war, und daß das Karzinom — danach des Zurückgehens der Entzündung und des Verschwindens der Spiropteren ungeachtet — seine Entwicklung fortgesetzt und sich manifestiert hat. Die Wahrscheinlichkeit spricht für eine analoge Entwicklung des oben geschilderten Papilloms. Daß Spiroterakarzinome auch im Vormagen — einer Auswanderung der Spiropteren ungeachtet — weiter wachsen, wird im Folgenden besprochen werden.

Auch beim Menschen kann Zungenkarzinom mit rückgängiger Glossitis einhergehen oder nach Ablauf einer Glossitis auftreten. Eine Durchsicht der über Leukoplakie und Zungenkrebs vorliegenden Literatur wird den Eindruck geben, daß Karzinomentwicklung nicht allein auf Fälle beschränkt ist, in denen die Leukoplakie beträchtlich oder florid ist, sondern auch bei Individuen eintreten kann, deren Leukoplakie weniger hervortretend oder im Zurückgehen begriffen ist; wie auch Fälle beobachtet worden sind, in

denen Zungenkarzinom nach Heilung der initialen Leukoplakie auftrat [Butlin¹), Borchard²)].

Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Bei Uebertragung der *Spiroptera neoplastica* (*Gongylonema neoplasticum*) auf schwarzbunte Laboratoriumsratten (und auf Bastarden dieser Ratten und Wanderratten (*M. decumanus*)) ist es möglich — und zwar besonders häufig, wenn die Ratten mit freipräparierten Spiropteralarven infiziert werden —, eine Glossitis hervorzurufen, deren Hauptsitz die *Radix linguae* ist, die aber übrigens die ganze Zunge ergreifen kann.

Die Glossitis ist gleich wie die in der Regel gleichzeitig entwickelte Spiropteraentzündung der Speiseröhre und des Vormagens von starker Proliferation, Desquamation und Tiefenwachstum des spiropterahaltigen Epithels begleitet. Die Glossitis wird in zahlreichen Fällen ziemlich bald abnehmen, so daß krankhafte Veränderungen und Spiropteren nur in einer kleinen Zahl der Fälle bei denjenigen Ratten nachweisbar sind, die die Spiropteraübertragung mehr als etwa 3 Monate überleben.

Die Spiropteraentzündung kann in der Zunge wie im Vormagen der Ratten von Karzinom begleitet sein, das gemeinschaftlich mit der Glossitis auftreten, aber auch in Fällen, wo diese aufgehört hat, beobachtet werden kann.

Spiropterkarzinom der Zunge scheint nach diesen Untersuchungen bei schwarzbunten Ratten selten aufzutreten; es läßt sich aber nicht ausschließen, daß Karzinom in weiteren Versuchen vielleicht häufiger erzeugt werden wird, und zwar besonders bei Ratten, deren Zunge längere Zeit hindurch und öfters wiederholter Spiroptereinvasion ausgesetzt wird, was die in der Gruppe III gesammelten Versuche anzudeuten scheinen.

Natürlich liegt die Möglichkeit vor, daß Zungenkarzinom bei anderen Stämmen und Rassen schwarzbunter Ratten oder bei anderen Arten von Ratten oder anderen Nagetieren wie den bisher benutzten leichter erzeugbar wäre. Vorläufig habe ich jedoch nach Uebertragung der *Spiroptera* auf wilde Wanderratten (*M. decumanus*), wilde Hausratten (*M. rattus*), weiße Laboratoriumsmäuse, Hausmäuse und Waldmäuse nur Glossitis und kein Zungenkarzinom nachweisen können. Auch bei einem der wenigen Eichhörnchen, die mir zur Verfügung standen, fand sich nur Spiroptera-glossitis, gleich wie bei einzelnen spiropterainfizierten Kaninchen.

1) Brit. med. Journ. 26. Mai 1906.

2) Doppeltes Zungenkarzinom bei Psoriasis linguae. Deutsche Zschr. f. Chir. 1914.

Es soll aber hervorgehoben werden, daß diese Versuche noch nicht beendigt sind und nur betreffs der Mäuse eine größere Menge von Versuchstieren umfaßt haben.

Im Vorausgehenden ist die Analogie zwischen der mit Spiroteraglossitis gemeinschaftlich auftretenden Karzinomentwicklung in der Zunge bei Ratten und dem mit Leukoplakie einhergehenden Zungenkrebs beim Menschen wiederholt besprochen worden. Auch in anderer Beziehung sind analoge Verhältnisse nachweisbar. Erstens in der Form des Zungenkarzinoms, die bei Ratten dem papillären Zungenkarzinom des Menschen gänzlich entspricht. Zweitens in der mikroskopischen Struktur, die nicht nur in den histologischen Einzelheiten, sondern zugleich in der Abgrenzung der Geschwulst vollkommene Uebereinstimmung aufweist. Bashford¹⁾ hat durch vergleichende Untersuchungen über das Wachstum spontaner und transplantierter Karzinome u. a. die Uebereinstimmung der Verbreitungsweise des spontanen Zungenkarzinoms beim Menschen und bei der Katze hervorgehoben. Auch die hier geschilderten Zungenkarzinome bei Ratten weisen dieselbe Uebereinstimmung auf und können — wie ich im Folgenden näher besprechen werde — gleichwie die Beobachtungen Bashford's als Bestätigung der von Ribbert u. a. gehegten Anschauung dienen, daß die Karzinome aus sich selber heraus wachsen, ohne sich dadurch zu vergrößern, daß der Prozeß von den ursprünglich karzinomatös umgebildeten Zellhäufchen auf das angrenzende Nachbar epithel allmählich übergreift.

Der Ausfall der hier mitgeteilten Untersuchungen hat außerdem eine weitere Darlegung der den Eingeweidewürmern gebührenden Bedeutung für die Karzinomentwicklung gegeben.

Daß solche Parasiten eine größere oder nur erhebliche Rolle für die Entwicklung des Zungenkarzinoms beim Menschen spielen sollten, muß nach unserer genauen Kenntnis von diesen Karzinomen selbstredend als ausgeschlossen betrachtet werden; daß sie aber gelegentlich als ursächliches Moment auftreten können, läßt sich nicht leugnen.

Unter den bekannten europäischen Schmarotzern kann nur die Trichine in Betracht kommen, da andere Würmer unserem heutigen Wissen gemäß nur überaus selten in der Zunge schmarotzen.

Trichinen werden dagegen bekanntlich häufig in der Zungenmuskulatur vorgefunden, und, wie ich in früheren Mitteilungen erwähnt habe, ist schon in 1863 [Klopsch²⁾] und auch später hervorgehoben worden, daß zwischen Trichinen und Karzinom wahrscheinlicherweise eine ätiologische Beziehung bestehen muß. Die Literatur enthält einen Bericht über im

1) Scientific report of the Imperial Cancer Research Fund. 1905. II.

2) Fall von Trichinenerkrankung im Jahre 1842. Virchow's Archiv. 1863.

ganzen 4 Fälle von Carcinoma mammae [Klopsch, Groth¹⁾, v. Linstow²⁾, Strandgaard³⁾], 1 Fall von Carcinoma cutis [Langenbeck⁴⁾] und 1 Fall von Carcinoma pleurae [Babès⁵⁾], in welchen nicht nur die unmittelbar angrenzende Muskulatur, sondern auch zum Teil das Karzinom selbst Trichinen enthielt.

Größeres Interesse kommt in diesem Zusammenhang 2 von Hedinger⁶⁾ und Babler⁷⁾ mitgeteilten Fällen von Lippenkrebs zu, in welchen auch Trichinen nachgewiesen wurden. In Babler's Fall lag — der begleitenden Figur gemäß — ein Karzinom von scheinbar demselben papillären Bau wie die hier geschilderten Zungenkarzinome bei Ratten vor. Ich habe bei Durchsicht der Literatur keinen anderen Bericht von trichinenhaltigen Geschwülsten in der Zunge selbst finden können als den von Miller beobachteten Fall⁸⁾, in welchem in dem einen „verdächtigen“ Zungentumor umgebenden Muskelgewebe Trichinen nachgewiesen wurden. Um so viel größeres Interesse verdient deshalb folgende, von Prof. Eugen Holländer in Berlin gemachte Beobachtung, die er mir im Jahre 1913 liebenswürdigst mitteilte und zu publizieren erlaubte⁹⁾. Der betreffende Patient wurde 1898 von Prof. Israel in Berlin wegen Zungenkarzinoms operiert. Bei der von Prof. Holländer vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung wurden an der Basis des karzinomatösen Ulkus, in unmittelbarer Nähe des Karzinoms ein mit Rundzellen infiltriertes Gewebe und Trichinen nachgewiesen, und bemerkenswert war, daß der übrige Teil der Zunge — soweit sich aus dem, ein ziemlich großes Gebiet umfassenden mikroskopischen Präparat beurteilen ließ — keine Trichinen enthielt.

Sowohl dieser als die oben besprochenen Fälle zeigen, daß in der Zunge und den Lippen, sowie in Mamma und auch anderswo, Fälle beob-

1) Ein Fall von geheilter Trichinenkrankheit. Virchow's Archiv. 1864. Bd. 29.

2) Ueber das Vorkommen von Trichina spiralis in einem Scirrhus. Virchow's Archiv. 1868. Bd. 44.

3) Et Tilfælde af Trichinose som tilfaeldig Komplikation ved Cancer mammae. Ugeskrift f. Laeger. 1900.

4) Verhandl. der med. Gesellschaft. 20. Mai 1863. Deutsche Klin. 1863. Bd. 24.

5) Ein 21 Jahre alter Fall von Trichinose mit lebenden Trichinen. Zentralbl. f. Bakteriol. 1906. Bd. 42.

6) Medizin. Gesellschaft. Basel. Sitzung vom 6. Mai 1909. Schweiz. Korrespondenzbl. 1909. Nr. 13.

7) Trichinosis infection of a carcinoma of the lip. Annals of Surgery. 1908. Vol. 47.

8) Zit. nach Butlin. Der Originalbericht in „Transactions of the Pathological Society of London“ 1849 ist mir nicht zugänglich gewesen.

9) Ich bitte Prof. Holländer auch hier meinen besten Dank entgegenzunehmen.

achtet worden sind, in denen das Vorkommen der Trichinen in dem karzinomatösen Gewebe und in unmittelbarer Nähe desselben kaum als zufälliger Befund gedeutet werden darf. Allein die Seltenheit solcher Fälle beweist, daß Karzinomentwicklung bei Trichinosis nur unter ganz besonderen Umständen stattfinden kann. Es ist im Augenblicke nicht möglich, diese Bedingungen endgültig zu deuten. Es scheint die erste Voraussetzung sein zu müssen, daß die Parasiten — wie bisweilen der Fall ist — vorzugsweise in gewissen in unmittelbarer Nähe eines Epithelgewebes gelagerten Muskelgebieten angehäuft sind.

Größere Bedeutung muß wahrscheinlicherweise — wie ich es im folgenden näher besprechen werde — der Disposition, d. h. der Empfänglichkeit des Epithelgewebes, sich unter dem Einfluß der Parasiten in Karzinom umzubilden, zugeschrieben werden, gleichwie die Produktion toxischer Ausscheidungsprodukte seitens der Parasiten auch in Betracht zu ziehen ist.

Schließlich spielt wahrscheinlicherweise eine Rolle, daß die Trichinosis eine chronische ist, und daß der Einfluß der Parasiten demnach von erheblicher Dauer sein muß. In Groth's Fall von Carcinoma mammae, in Langenbeck's Fall von Carcinoma cutis, in Babès' Fall von Carcinoma pleurae, und in Klopsch's und v. Linstow's Fällen von Carcinoma mammae hatten die betreffenden Patienten bzw. 7, 18, 21, 24 und 25 Jahre mit Trichinen infiziert gelebt. Die übrigen Fälle enthielten keine derartigen Aufschlüsse. Sowohl bei Groth's Patienten als auch bei den von Babès, Klopsch und v. Linstow beschriebenen waren die Trichinen noch lebend.

III. Ueber das Wachstum kleiner Spiropterkarzinome und über Disposition für Karzinombildung bei spiropterainfizierten Ratten und Mäusen.

Der Ausfall der im vorausgehenden mitgeteilten Untersuchungen beschränkt sich nicht auf die angeführten Hauptresultate, sondern wird auch zur Erläuterung einiger der in der Diskussion über die Pathogenese des Karzinoms vorliegenden Fragen dienen können, und es soll deshalb im folgenden eine Reihe von Einzelheiten besprochen werden.

Den in meinen ursprünglichen Versuchen beobachteten 19 Fällen von Karzinom des Vormagens wurden in den letzten Untersuchungen 65 neue Fälle hinzugefügt; wie früher besprochen, war eine große Anzahl dieser letzten Karzinome von sehr kleinen mikroskopischen Dimensionen, aber dennoch schon so weit vorgeschritten, daß sie — ihrer Geringfügigkeit ungeachtet — die typische karzinomatöse Struktur darbot und somit die ersten genetischen Stufen überschritten hatte. Zur Erforschung der ersten Anfangsstufen der karzinomatösen Zellproliferation lassen sich solche kleine

Karzinome — wie von Ribbert, Borrmann u. a. hervorgehoben — nicht anwenden, sind aber wohl geeignet, über die jüngsten Stufen und Wachstumsvorgänge des schon entwickelten Karzinoms Aufschluß zu geben.

Aus dem vorher Mitgeteilten ergibt sich, daß das Spiroptera-Karzinom — wie schon in meinen im Jahre 1914 veröffentlichten Untersuchungen nachgewiesen — sich häufig plurizentrisch, d. h. aus multiplen Foci entwickelt, — und hinsichtlich des Auftretens des Zungenkarzinoms bei spiroptera-infizierten Ratten wurde beobachtet, daß diese Karzinome — wie die Zungenkarzinome beim Menschen und bei der Katze [Bashford¹⁾] scharf abgegrenzt sind. Ganz entsprechende Beobachtungen wurden nun bei den Karzinomen des Vormagens gemacht. Auch hier erschienen die kleinsten karzinomatösen Foci scharf abgegrenzt; kein diffuser Uebergang des atypisch karzinomatösen ins angrenzende normale oder hyperplastisch veränderte Epithel war nachzuweisen; und daß die scharfen Grenzen unverändert auch während des weiteren Wachstums der Geschwulst verblieben, ging aus der Untersuchung der größeren Karzinome hervor. Auch bei diesen fanden sich keine glatten Uebergänge; die Grenze zwischen den karzinomatösen Zellen und dem häufig mehr oder weniger kollateral hyperplastischen, übrigens aber nicht veränderten, nächstgelegenen Epithel ließ sich in der Regel ohne Schwierigkeit ziehen. In einigen Fällen war aber das Nachbar-epithel nur wenig verdickt oder fast normal, in anderen war es vom Karzinom verdrängt, gebogen oder komprimiert, oftmals von demselben untergraben und während dessen Einwucherung in das Bindegewebe der Schleimhaut in die Höhe gehoben.

Es wurden mit anderen Worten bei diesen Untersuchungen ganz dieselben Erscheinungen nachgewiesen, wie von Ribbert²⁾, Borrmann³⁾, Bashford¹⁾ u. a. in deren Schilderungen der Wachstumsverhältnisse der Plattenepithelkarzinome und anderer Karzinome beschrieben worden ist. Ich kann mich dann — auch wegen der hier vorliegenden Beobachtungen — der von diesen Forschern auf solche Erscheinungen basierten Deutung der frühen Entwicklungsstufen und des weiteren Wachstums des Karzinoms ganz und gar anschließen.

Die histologischen Untersuchungen der Spiroptera-Karzinome haben somit eine Bestätigung der bekannten, zuerst von Ribbert gegebenen Erklärung der genannten Phänomene geleistet.

1) The growth of cancer under natural and experimental conditions. Scientific report of the Imperial Cancer Research Fund. 1905. Part II. Nr. 2.

2) Das Karzinom des Menschen. Bonn 1911.

3) Die Entstehung und das Wachstum des Hautkarzinoms. Zschr. f. Krebsf. 1904. Bd. 2.

Auch vom Spiroptera-Karzinom muß angenommen werden, daß es expansiv und invasiv aus sich heraus wächst, ohne appositionell dadurch vergrößert zu werden, daß die karzinomatöse Umbildung nach und nach auf die nächstgelegenen Nachbar-epithelzellen übergreift. Meine bisher angestellten Beobachtungen deuten darauf, daß die erste Entwicklung aus ganz kleinen, begrenzten Zellhäufchen stattfindet. Ich habe noch keine Fälle untersucht, in welchen die histologischen Einzelheiten gegen eine solche Entwicklungsweise sprachen, was selbstredend nicht ausschließt, daß in der Tat nur eine oder ganz vereinzelt Zellen die Ursprungsstelle des Karzinoms gewesen sein können. Wo sehr große karzinomatöse Gebiete vorkommen, kann der Prozeß seine beträchtliche Verbreitung dadurch erreicht haben, daß mehrere, ursprünglich kleine und gegenseitig getrennte, selbständige karzinomatöse Zellenkomplexe an Größe zugenommen haben und konfluiert sein können.

Kein proportionelles Verhältnis zwischen der einfachen heterotopen Epithelproliferation und dem karzinomatösen invasiven Tiefenwachstum war nachzuweisen. In einer großen Anzahl der Vormagen fand sich kolossales Tiefenwachstum kompakter Zellenkolben und -Zapfen, die die Muscularis mucosae durchbrachen und in die Submukosa tief hinabdrangen, in einigen Vormagen wurden außerdem große heterotope, retortenförmige Epithelkrypten beobachtet, ohne daß in diesen Fällen Karzinom nachweisbar war. Und eine Menge dieser Ratten hatte die Spiroptera-Übertragung sehr lange überlebt, so daß der Vormagen zweifelsohne in einem beträchtlichen Zeitraum der Sitz solcher Veränderungen gewesen war. Im Gegensatz hierzu konnte bei anderen Ratten, in deren Vormagen nur stellenweise schwaches heterotopes Tiefenwachstum eines hyperplastischen, im übrigen aber scheinbar normalen Epithels vorkam, verbreitete und typische Karzinombildung entstanden sein. Schließlich verrieten die Zellen heterotop wachsender Epithelkolben keine Neigung zu karzinomatöser Umbildung; es mußte im Gegenteil angenommen werden, daß die Karzinomentwicklung oft von normal gelagertem Epithel ausgegangen sei, und daß invasives Tiefenwachstum atypischer Zellen schon vom ersten Anfang an in den obersten Schichten des Bindegewebes der Schleimhaut stattgefunden hatte. Heterotopes Tiefenwachstum hyperplastischen, aber sonst unveränderten Epithels im Vormagen spiroptera-infizierter Ratten ist demnach weder als sichere Anfangsstufe noch als sicheres Vorzeichen des Karzinoms aufzufassen, ebensowenig wie Karzinomentwicklung die terminale Gipfelung einer derartigen Epithelproliferation vertritt.

Die bei der Spiroptera-Entzündung im Vormagen der Ratte beobachteten Prozesse supplieren demnach auf bestem Wege die schon voraus vorliegenden Anhaltspunkte, daß eine scharfe Sonderung der einfach heterotopen von

der echten karzinomatösen Epithelproliferation berechtigt sei. Die Beobachtungen sprechen gegen die verbreitete Anschauung, daß die Karzinombildung als letzte Stufe eines von einer hyperplastischen, heterotopen Epithelproliferation beginnenden, durch eine Reihe von Uebergangsstufen in Karzinom schlicht übergehenden und kulminierenden Prozesses anzusehen sei, — eine Auffassung, die auch auf die durch Teerpinseln auf dem Kaninchenohr experimentell erzeugte Karzinomentwicklung in der jüngsten Zeit (Yamagiwa und Ichikawa) Anwendung gefunden hat. Im Gegensatz hierzu deuten die bei der Spiropterainfektion beobachteten Erscheinungen darauf, daß Karzinombildung als ein besonderer, unter gewissen Umständen (s. später) der hyperplastischen, heterotopen Epithelproliferation sich anschließender und dieselbe als eine selbständige Komplikation begleitender Vorgang anzusehen sei. Daß zwischen diesen Vorgängen ein Wesensunterschied besteht, soll im folgenden bei der Besprechung der Wirkungen der Spiropterainfektion auf den Vormagen der Mäuse und der Disposition für Karzinom ferner begründet werden.

In meinen ursprünglichen Untersuchungen¹⁾ wurde mitgeteilt, daß Vormagen mit starken oder ausgesprochenen Veränderungen in der Regel mehrere oder zahlreiche Spiropteren, und Vormagen mit schwachen oder zweifelhaften Veränderungen dahingegen nur eine oder vereinzelte Spiropteren beherbergen könnten, und daß im großen Ganzen zwischen der Entwicklung der Veränderungen, der Zahl der Parasiten und der Länge des Zeitraums, in welchem dieselben im Vormagen schmarotzt hatten, ein einigermaßen proportionelles Verhältnis bestehe. Es wurde aber gleichzeitig hervorgehoben, daß es von dieser Regel Ausnahmen gebe, indem der Vormagen in gewissen Fällen trotz starker und karzinomatöser Veränderungen nur vereinzelte Nematoden enthält, was ich in der Weise auslegte, daß die ursprünglich beträchtliche Zahl der Spiropteren durch eine spätere Auswanderung (oder Absterben) reduziert wurde, auf analoge Weise wie es von anderen Nematoden, wie z. B. den Askariden, bekannt ist.

Daß Spiropteren, die lange Zeit im Epithel des Vormagens eingebohrt gewesen sind, in gewissen Fällen dasselbe verlassen, habe ich früher¹⁾ festgestellt. Einem Absterben kann ich nach den später vollendeten Untersuchungen nur eine ganz untergeordnete Bedeutung beilegen, da es sich herausgestellt hat, daß der Parasit in Zeiträumen, die mehr als ein Jahr beanspruchen, im Vormagen zu leben und Eier zu produzieren imstande ist. Um so bedeutungsvoller scheint mir dagegen die Auswanderung zu sein, die zweifelsohne eine weit größere Rolle spielt, als ich ursprünglich angenommen habe.

1) Hospitalstidende und Zschr. f. Krebsf. 1913 u. 1914.

Es war mir bei diesen Versuchen meistens nicht möglich, die häufig unsichere oder nicht durchführbare makroskopische Beurteilung der Spiropterenmenge durch genaue Nachzählung nach Auspräparation der Würmer aus dem Vormagenepithel zu kontrollieren, und zwar besonders, weil es notwendig war, das Epithel für die spätere histologische Untersuchung unbeschädigt zu bewahren. Ich habe mich deshalb begnügen müssen, als Kontrolle die Anzahl der Spiropteren in Schnittpräparaten zu beurteilen, ein Verfahren, durch welches selbstredend keine exakten Aufschlüsse erzielt werden können. Da aber der Parasit relativ sehr groß ist (das Männchen erreicht eine Länge von $\frac{1}{2}$ —1 cm, das Weibchen eine Länge von 4—5 cm oder mehr) muß es in Fällen, wo Serienschnitte des ganzen Vormagens nur in einem Gebiete oder nur hier und dort einzelne Teile von Spiropteren enthielten, während in den übrigen Partien keine vorkamen (und es ausgeschlossen werden konnte, daß Spiropteren aus den Schnitten herausgefallen waren) als absolut sicher betrachtet werden, daß Spiropteren nur in sparsamer Menge vorhanden gewesen sind. Nur in unstreitbaren Fällen dieser Art habe ich die Spiropterenmenge als „eine einzelne“ oder „ganz vereinzelt“ bezeichnet. Den Ausdruck „mehrere“ oder „zahlreiche“ habe ich nur in Fällen benutzt, wo schon bei makroskopischer Untersuchung und Besichtigung mittels Lupe Parasiten in reichlicher Menge nachgewiesen wurden oder wo bei mikroskopischer Untersuchung zahlreiche Spiroptereile in allen oder in der Mehrzahl der Serienschnitte vorgefunden wurden.

Untenstehende Tabelle gibt einen Ueberblick über die Spiropterenmenge im Vormagen der Ratten der oben erwähnten Versuche.

Lebensdauer der Ratten nach der Uebertragung der Spiropteren	Sämtliche Ratten	Mehrere oder zahlreiche Parasiten fanden sich bei	Karzinom fand sich bei	Ein einzelner oder vereinzelt Parasiten fanden sich bei	Karzinom fand sich bei
45— 89 Tage	52	48	29	4	0
90—298 „	50	19	9	31	16
	102	67	38	35	16

Aus der Tabelle ergibt sich, daß bei 48 von 52 Ratten, die die Uebertragung (oder die erste Uebertragung) der Spiropteren $1\frac{1}{2}$ —3 Monate überlebten, mehrere oder zahlreiche Parasiten im Vormagen nachgewiesen wurden (und in 29 Fällen Karzinom), während der Vormagen der übrigen 4 nur je einen einzelnen oder vereinzelt Parasiten und schwache, nicht karzinomatöse Veränderungen enthielt. Unter den 50 Ratten, die die Uebertragung längere Zeit überlebten, fanden sich dahingegen nur 19, deren Vormagen zahlreiche Parasiten beherbergte (darunter 9 Karzinome), während bei nicht weniger als 31 dieser Ratten die Spiropterenmenge als „eine einzelne“ oder „einzelne“ bezeichnet werden mußte. Und von diesen 31 Vormagen waren 16 karzinomatös verändert.

Da aber ein Teil der Versuchstiere mit Schaben von unbekanntem Spiroptergehalt gefüttert worden war, lag — dem früher Entwickelten gemäß — die Möglichkeit vor, daß die sparsame Menge bei diesen Ratten nicht nur auf eine

spätere Reduktion der Anzahl beruhe, sondern vielleicht auch darauf, daß die Ratten ursprünglich mit einer beschränkten Spiropterenmenge infiziert worden waren, und daß die Zahl derselben möglicherweise durch eine Auswanderung unmittelbar nach der Uebertragung ferner reduziert war.

Als Kontrolle sei deshalb folgende Tabelle mitgeteilt, in welcher die mit 300—800¹⁾ Spiropterenlarven gefütterten Ratten gesammelt sind.

Lebensdauer der Ratten nach der Uebertragung der Spiropteren	Sämtliche Ratten	Mehrere oder zahlreiche Parasiten fanden sich bei	Karzinom fand sich bei	Ein einzelner oder vereinzelter Parasiten fanden sich bei	Karzinom fand sich bei
45— 89 Tage	22	22	12	0	0
90—298 „	31	15	9	16	5
	53	37	21	16	5

Daß die Zahl der einverleibten Spiropteren unmittelbar oder kurz nach der Verfütterung (s. S. 8) von mehreren Hunderten auf 1, 2 oder ganz vereinzelt herabgesetzt werden könnte, habe ich niemals beobachtet, und wenn die Menge — so großer Eingaben wie der oben angeführten ungeachtet — so stark reduziert werden kann, wie es bei 15 der obenstehenden Ratten, die die Uebertragung von etwa 300—800 Spiropteren ein Vierteljahr oder längere Zeit überlebten, der Fall war, läßt sich dies nur dadurch erklären, daß die Zahl der ursprünglich invadierten Parasiten nicht nur durch frühere, sondern auch, und speziell, durch spätere Reduktion vermindert war, sei es, daß diese Reduktion darauf beruhe, daß die im Epithel eingebetteten Spiropteren gleichzeitig mit der Lockerung des in Desquamation begriffenen Epithels abgestoßen werden, und auf diese Weise in die Kavität des Vormagens und von hier aus in den Darm hinaus gelangen, oder sie einer aktiven Auswanderung der Spiropteren zuzuschreiben ist.

Es unterliegt demnach keinem Zweifel, daß in zahlreichen Fällen eine beträchtliche Auswanderung der Parasiten aus dem Vormagen spiroptera-infizierter Ratten stattfindet, wenn ungefähr 3 Monate nach der Uebertragung verlaufen sind. Der Spiroptergehalt des Vormagens ist schon zu diesem Zeitpunkt oft so klein, daß die ganze Epithelschicht nur eine einzelne oder ganz vereinzelt Spiropteren enthalten kann.

Besonderes Interesse erhält dies dadurch, daß die Häufigkeit des Vormagenkarzinoms bei den längstlebenden Ratten ungefähr eine gleiche war, sei es, daß der Vormagen viele, mehrere oder ganz vereinzelt Nematoden beherbergte.

1) Diese Zahlen sind nicht als ganz genau 300—800 aufzufassen, indem bei der Präparation einzelne Larven zugrunde gehen können (s. S. 22).

Und ganz entsprechende Verhältnisse bietet — wie es im vorausgehenden besprochen worden ist — die Zunge bei der Spiroterainfektion dar. Unter den beobachteten 5 Fällen von Zungenkarzinom fanden sich nur 3, in welchen das Zungenepithel Spiroteren enthielt, während in den 2 übrigen keine nachweisbar waren. Und in den erstereu dieser Fälle hatten die betreffenden Ratten höchstens in etwa 2—3 $\frac{1}{2}$ Monaten, in den letzteren dagegen etwa 5 $\frac{3}{4}$ —6 $\frac{3}{4}$ Monat die Spiroterainfektion überlebt.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß das Spiroterakarzinom sowohl im Vormagen als auch in der Zunge, wenn einmal hervorgerufen, bestehen und sich weiter entwickeln kann, selbst wenn die Einwirkung, die es ursprünglich erzeugt hat — die Spiroteren —, herabgesetzt wird oder ganz verschwindet. Auch eine im folgenden mitgeteilte Beobachtung eines Spiroterakarzinoms im Vormagen einer weißen Maus darlegt ein solches Verschwinden.

An und für sich wird dies kaum überraschend wirken können, da schon ein Beweis vorliegt, daß die Zellen des Spiroterakarzinoms imstande sind, ihr Wachstum selbständig und ohne Mitwirkung der Spiroteren fortzusetzen, denn — wie es schon früher festgestellt wurde, und ich nach Untersuchung der neuen Fälle bestätigen kann, enthalten die Metastasen keine Spiroteren.

Auch wird es nicht schwierig sein, Beispiele von analogen Fällen, wo andere ätiologische Momente der Karzinomentwicklung als ursprüngliche Ursache zugrundeliegen, anzuführen. Ich werde mich begnügen, nur an das Röntgenkarzinom, sowie an das in der jüngsten Zeit von Yamagiwa und Ichikawa¹⁾ bei Kaninchen und Mäusen [Tsutsui²⁾] experimentell hervorgerufene Teerkarzinom zu erinnern; es gilt von diesen Karzinomen, daß sie nach Aufhören der Reizwirkung — bzw. der Röntgenbestrahlung und der Teerpinselung — imstande sind, ihr Wachstum fortzusetzen.

In diesem Zusammenhang verdienen einige von C. O. Jensen³⁾ neuerlich veröffentlichten Untersuchungen besonders hervorgehoben zu werden. Es ist durch dieselben bestätigt worden, daß gewisse krebsähnliche Geschwülste bei Rüben und anderen Pflanzen, in Uebereinstimmung mit der

1) Experimentelle Studie über die Pathogenese der Epithelialgeschwülste. Mitt. der medicin. Fakultät der Universität zu Tokyo 1915, und spätere Abhandlungen.

2) Gann, Juli 1918.

3) Undersögelsler vedrørende nogle svulstlignende Dannelser hos Planter (Untersuchungen über einige geschwulstähnliche Bildungen bei Pflanzen). Landbohjskolens Aarskrift. 1918.

von Erwin Smith¹⁾ gehegten Auffassung, der echten malignen Tumor- bildung höhere Tiere nebengestellt werden können, und daß diese Geschwülste auf Infektion mit dem von Smith beschriebenen *Bacterium tumefaciens* beruhen. Es ist ferner von C. O. Jensen festgestellt worden, daß der Bazillus als Regel in alten Geschwülsten dieser Art abgestorben ist. C. O. Jensen hebt eben die Uebereinstimmung dieser Beobachtung mit dem selbständigen Wachstum der Metastasen beim Spiropterkarzinom hervor.

Die Analogie muß — dem hier mitgeteilten gemäß — auch auf das primäre Spiropterkarzinom bezogen werden, weil dasselbe sein Wachstum fortsetzt, obwohl die Ursache, die seine Entwicklung ursprünglich bedingt hat, wieder geschwunden ist. Daß die Spiropteren beim Spiropterkarzinom wie das *Bacterium tumefaciens* bei dem Pflanzenkrebs schwinden können, ist auch in einer anderen Beziehung von überaus großem Interesse, weil sich hierdurch die Möglichkeit öffnet, daß mehrere Geschwülste als die im Augenblicke bekannten, in der Tat ursprünglich parasitären Ursprunges sind, daß aber dies nicht nachweisbar ist, weil die betreffenden Schmarotzer, wenn der Tumor voll entwickelt, und die Untersuchung angestellt wird, wieder geschwunden sind.

Ueber die Wirkungsweise der Spiropteren bin ich nicht imstande, näheren Aufschluß zu geben, da die diesbezüglichen Untersuchungen vorläufig nur eine kleinere Anzahl einleitender Versuche umfassen, indem sie wegen eines Mangels an bunten Ratten gehemmt worden sind, dem es während des Krieges nicht möglich gewesen ist, durch Zufuhr vom Auslande abzuhefen. Meine ursprüngliche Auffassung, daß die Wirkung der Spiroptera in Uebereinstimmung mit Wirkungen anderer Parasiten auf toxischen Ausscheidungsprodukten beruhe, hat von mehreren Seiten Bestätigung gewonnen [Salomonsen²⁾, Apolant³⁾, Versé⁴⁾, Boveri⁵⁾,

1) E. F. Smith, Nellie A. Brown und C. O. Townsend, Crown gall of plants, its cause and remedy. U. S. Departm. of agric. Bur. of plant industry Bull. 213. Washington 1911. — Erwin Smith, Pflanzenkrebs versus Menschenkrebs. Zentralbl. f. Bakteriologie. 1912. Studies on the crown gall of plants. Its relation to human cancer. The journal of cancer research. 1916. Vol. 1.

2) Smaa-Arbejder. Kjobenhavn. 1917.

3) Die experimentelle Erforschung der Geschwülste. Kolle-Wassermann's Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1913.

4) Das Problem der Geschwulstmalignität. Jena 1914.

5) Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena 1914.

Yamagiwa und Ichikawa¹⁾, Wassink²⁾ u. a.] und scheint mir stets eher wahrscheinlich als die Annahme, daß die Spiropteren in Uebereinstimmung mit der von Borrel³⁾ aufgestellten Hypothese ein karzinom-erzeugendes Virus übertragen sollten.

Ich habe in einer früheren Arbeit erwähnt, daß ich im Vormagen einzelner Ratten (*M. decumanus*) zahlreiche Exemplare eines dem Genus *Trichosoma* (*Trichodes*) wahrscheinlich angehörigen Rundwurms nachgewiesen habe. Dieser Wurm ist von ungefähr derselben Größe, schmarotzt in denselben Epithelschichten und verursacht in diesen ganz entsprechende, tunnel- und röhrenförmige Kanälchen zwischen den Zellen wie die *Spiroptera neoplastica*. Nichtsdestoweniger wurde sowohl das Epithel als auch die Magenwand sämtlicher trichosomainfizierter Ratten ganz normal befunden. Ich habe hervorgehoben, daß dieses Verhältnis dafür zu sprechen scheint, daß die Spiropteren einen spezifischen Einfluß ausüben müssen, da das Vermögen, Bakterien günstige Invasionsbedingungen zu leisten, ohne Zweifel für beide Nematodenformen das gleiche sein muß. Diese Beobachtungen sind durch von Wassink⁴⁾ angestellte Untersuchungen bestätigt worden. Wassink hat bei nicht weniger als 99 wilden Ratten (fast ausschließlich *M. decumanus*) aus Amsterdam den betreffenden Rundwurm (*Trichosoma*) beobachtet. Bei 93 dieser Ratten fand sich der Vormagen kontrahiert, aber ohne pathologische Veränderungen. Nur bei 6 wurden kleine Papillome nachgewiesen; da aber diese Bildungen mit ungefähr derselben prozentischen Häufigkeit bei Ratten, die mit keinen Nematoden infiziert waren, vorkamen, spricht Wassink als seine Auffassung aus, daß die *Trichosomen* in keinem kausalen Verhältnis zu den Papillomen stehen, daß diese aber wie die von Singer beobachteten Papillome als Folge kleiner Magenzulzera entstehen. In Uebereinstimmung mit meinen früheren, oben zitierten Bemerkungen hebt Wassink dann hervor, daß es bei seinen Beobachtungen festgestellt ist, daß zwei nahe verwandte, ungefähr gleich große und auf gleicher Weise im Vormagenepithel der Ratte gelagerte Würmer eine verschiedene biologische Wirkung ausüben können. Dies kann auf keinem verschiedenen mechanischen, auf das Epithel ausgeübten Einfluß beruhen, und auch nicht darauf, daß sekundäre Bakterieninfektion für die Epithelproliferation eine Rolle spielen sollte, da eine solche Proliferation nur das Eindringen der *Spiroptera* und nicht dasjenige der *Trichosoma* begleitet. Vielmehr wäre die der verschiedenen Wirkung zugrundeliegende Ursache in Verschiedenheiten der chemischen Verhältnisse der betreffenden Parasiten zu suchen. Die von Wassink gemachten Beobachtungen können demnach als Stütze der von mir aufgestellten Vermutung hervorgehoben werden, daß die *Spiroptera neoplastica* ihre tumorregende Wirkung einer Ausscheidung spezifischer Stoffwechselprodukte verdanke.

1) l. c.

2) l. c.

3) l. c.

4) Over Wormgezwellen in de Maag van de rat. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde, Jaargang 1916. Tweede Helft. Bd. 13.

Es sei in diesem Zusammenhang ein vielleicht in dieselbe Richtung zeigendes Verhältnis erwähnt, nämlich: daß die Karzinombildung wie oben mitgeteilt — meinen jetzt beendigten Untersuchungen gemäß — am frühesten zu einem Zeitpunkt nachzuweisen ist, wo der Stoffwechsel der Spiropteren vielleicht als besonders lebhaft zu bezeichnen ist, und zwar ungefähr zur Zeit, wo ihre Ausscheidung embryonenhaltiger Eier im Vormagen anfängt (etwa 45 Tage nach der Uebertragung der Spiropteren).

Die Ausscheidungsprodukte der Spiropteren könnten (wie das supponierte Virus) entweder durch einen alleinigen auf die Epithelzellen ausgeübten direkten Reiz oder zugleich durch einen indirekten, d. h. durch ein Hervorrufen einer die karzinomatöse Proliferation der Zellen begünstigenden Entzündung, die Karzinomentwicklung auslösen. Obgleich Einzelheiten der Ribbert'schen Anschauungen über die Bedeutung der Entzündungsvorgänge für die früheste Genese des Karzinoms von mehreren Forschern Widerstand geleistet wird, hat sich die Bedeutung der Entzündung im allgemeinen für die Karzinomentwicklung so eingebürgert, daß es keinem Zweifel unterliegt, daß auch die durch Invasion von Parasiten erzeugten Karzinome gewöhnlich den Wirkungen einer Entzündung — die eben bei solchen Geschwülsten eine besonders häufige Erscheinung ist — zugeschrieben werden. Das Bilharziakarzinom der Harnblase wird so z. B. durchweg als eine Wirkung der chronischen Bilharziazystitis betrachtet, Askanazy¹⁾ und Marchand²⁾ sehen das durch Infektion mit *Opistorchis felineus* hervorgerufene Leberkarzinom als eine sekundäre Wirkung der von dieser Trematode verursachten chronischen Cholangitis an; Haaland³⁾ hat auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht, daß die Mammakarzinome bei der Maus durch eine von Nematoden herbeigeführte Mastitis verursacht sein könnten, und das Spiropterkarzinom ist nach Borst⁴⁾ und Herxheimer⁵⁾ u. a. als eine Folge von der Spiropteraentzündung im Vormagen der Ratten aufzufassen.

Es ist ja möglich, daß es sich so verhält; eine endgültige Lösung der Frage liegt aber noch nicht vor.

Daß Entzündung eine überaus häufige oder fast konstante Erscheinung in den spiropterainfizierten Vormagen ist, bleibt allem Zweifel enthoben. Allein, ein bloß annähernd proportionelles Verhältnis zwischen dem Entwicklungsgrad der Entzündung und demjenigen des Karzinoms

1) Parasiten als Krankheitserreger. Aschoff's Handb. d. pathol. Anat. 1913, und andere Abhandlungen.

2) Die tierischen Parasiten des Menschen. Marchand und Krehl's Handb. der allg. Pathol. 1908. Bd. 1.

3) Proceedings of the royal society. 1911. Fourth scientific report of the Imperial cancer research fund. 1911.

4) Echte Geschwülste, Aschoff's Handb. d. pathol. Anat. 1913.

5) Schmaus-Herxheimer, Grundriß d. pathol. Anatomie. 1915.

läßt sich nicht nachweisen. So ist es z. B. bei makroskopischer Untersuchung des Vormagens durchaus nicht möglich, auf Basis der stärkeren oder schwächeren Entwicklung der entzündlichen Veränderungen zu beurteilen, inwieweit karzinomatöse Veränderungen entstanden oder nicht entstanden seien. Karzinom kann in Vormagen mit stark verdickten Wänden, mit kolossaler Entzündung und mächtigen papillären Exkreszenzen vollständig fehlen, während umgekehrt wenig veränderte Vormagen ausgesprochene Karzinombildung enthalten können, und kleine Karzinome sind bisweilen in Vormagen nachzuweisen, deren Wand nur zweifelhaft angegriffen ist oder nur, durch leichte Epithelhyperplasie oder Kontraktionserscheinungen, bedingte Verdickungen darbietet.

Von einer gesetzmäßigen Entwicklung des Spiroptera-Karzinoms aus papillären Exkreszenzen kann demnach keine Rede sein. Die papillomatösen Bildungen sind kein notwendiges Vorstadium zum Karzinom, das auch in Vormagen, wo derartige Bildungen gänzlich fehlen, sich entwickeln kann.

Als wesentliches Argument für die Bedeutung der Entzündung ist hervorgehoben worden, daß subepitheliale Entzündung eine konstante mikroskopische Erscheinung bei beginnender Karzinomentwicklung sei. Es ist aber eine solche Entzündung nicht immer in Fällen hervortretend gewesen, wo beginnende oder ganz kleine Spiroptera-Karzinome entwickelt sind. In einigen Vormagen finden sich nur äußerst schwache oder zweifelhafte Entzündungserscheinungen, in anderen scheinen sie sogar gänzlich zu fehlen, wie es auch bisweilen in solchen Vormagen bei heterotoper, nicht karzinomatöser Epithelproliferation beobachtet werden kann. Auch nicht bei mehr verbreiteten Spiroptera-Karzinomen braucht die Entzündung besonders stark hervortretend zu sein, während sie dagegen in Fällen, wo das Karzinom einen kolossalen Umfang erreicht hat, oft sehr hochgradig sein kann. Die in diesen großen Karzinomen vorkommende starke Entzündung ist aber zweifelsohne oft sekundär und dadurch bedingt, daß aus dem stagnierenden Mageninhalt eine späte Invasion von Bakterien und Pilzen stattgefunden hat, die ich bei meinen jetzt beendigten Untersuchungen öfters in dem nekrotischen Gewebe solcher großen Karzinome und in deren Umgebungen habe nachweisen können.

Alles in allem bestehen demnach zwischen der Entzündung und der Entwicklung des Spiroptera-Karzinoms im Vormagen große Nicht-Ubereinstimmungen; daß dieselben auch beim Spiroptera-Karzinom der Zunge vorhanden sind, geht aus dem früher mitgeteilten hervor.

Eine wesentliche oder bloß sichere Bedeutung für das Wachstum des entwickelten Spiroptera-Karzinoms kann demnach der Entzündung nicht beigemessen werden. Dagegen läßt sich nach meinen bisher vorliegenden Beobachtungen natürlich nicht aus-

schließen, daß die schwächeren oder stärkeren akuten subepithelialen Entzündungsvorgänge, die nebst der epithelialen Proliferation meistens die unmittelbare Folge der Spiroptereninvasion sind, bei Herbeischaffen von Wachstumsbedingungen der ersten beginnenden karzinomatösen Proliferation mitwirkend sein könnten. Allein, diese Entzündungserscheinungen müssen dann bisweilen schnell wieder schwinden können, ohne sicher nachweisbare Spuren zu hinterlassen.

Wie in der Diskussion über die Genese des Karzinoms oftmals hervorgehoben, brauchen die entzündlichen Veränderungen überhaupt nicht in kausaler Beziehung zur Karzinomentwicklung zu stehen. Auch bei der Entwicklung des Spiroptera-Karzinoms könnten kleine Lymphozytenanhäufungen und schwache Proliferation des Bindegewebes eine Folge der Karzinombildung sein, oder sämtliche diese Prozesse könnten als nebeneinander geordnete, gegenseitig unabhängige Wirkungen einer und derselben pathogenen Ursache auftreten. Und die Möglichkeit der Selbständigkeit der Spiroptera-Karzinombildung muß um so mehr in Betracht gezogen werden, als schon Anhaltspunkte vorliegen, daß auch durch Invasion von anderen Nematoden bedingte epitheliale Proliferationen und Geschwülste entstehen können, ohne daß eine Mitwirkung von seiten der Entzündungsvorgänge sicher nachweisbar ist. Dies gilt von den von Löwenstein¹⁾, Wasielewski²⁾ und Verf.³⁾ in der Harnblase der Ratte beobachteten epithelialen Hyperplasien und Papillomatosen, die durch *Trichodes crassicauda* hervorgerufen werden. Auch nicht Wassink⁴⁾ hat Entzündungsvorgänge bei den von ihm beobachteten Fibromen (Fibrosarkomen), die in dem Dickdarm der Fasane entstehen und auf eine Heterachisart zurückzuführen sind, nachweisen können.

Eine endgültige Erforschung der Bedeutung der Entzündungsvorgänge bei der ersten Genese des Spiroptera-Karzinoms muß künftigen Untersuchungen vorbehalten sein.

Mag auch nun die Wirkungsweise der Spiroptera-Infektion oder die gegenseitige Beziehung des Karzinoms zur Entzündung auf diese oder jene

1) Epithelwucherungen und Papillombildungen, verursacht durch ein *Trichosoma*. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 1910. Bd. 69. *Trichodes crassicauda*, eine *Causa directa* in der Aetiologie der Tumoren. *Ibidem* 1911. Bd. 76. B. klin. Wschr. 1913. Nr. 16.

2) Zum Nachweis tierischer Parasiten in Gewebswucherungen. Bericht über die sechste Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin. Zbl. f. Bakt. 1912.

3) B. kl. Wschr. 1913. Nr. 16. (Polemische Bemerkungen zu Löwenstein.)

4) Over Gezwellen bij den Fazant, veroorzaakt door en Worm. Amsterdam 1916.

Weise aufgefaßt werden, bleibt es jedenfalls unerklärt, warum sich bei einigen Ratten, die die Spiropteraübertragung nur in kürzerer Zeit überlebten und deren Vormagen nur schwach verändert war, Karzinom entwickelte, bei anderen aber nicht, die erst längere Zeit nach der Infektion starben, und deren Vormagen der Sitz starker epithelialer Hyperplasie, kolossaler chronischer Entzündung und ausgesprochener papillärer Umbildung war.

Die dem Ausbleiben oder Auftreten des Karzinoms zugrunde liegende Ursache kann natürlich in Variationen der Eigenschaften der Spiropteren gesucht werden, aber selbst wenn denselben Bedeutung beizumessen ist, reicht diese Auslegung nicht in allen Fällen aus, und zwar besonders nicht, wenn demselben Stamm angehörige Ratten, die zusehends keine Verschiedenheiten darbieten, binnen demselben Zeitraum höchst verschieden beeinflußt werden, obwohl ihnen gleichzeitig und wiederholentlich so große Spiropterenmengen eingegeben worden sind, daß eine Infektion einiger Tiere ausschließlich mit schwach „toxigenen“ und anderer allein mit stark „toxigenen“ Parasiten ausgeschlossen scheint.

Es wird bei diesem Verhältnis der Gedanke ganz natürlich auf die Möglichkeit hingelenkt, daß eine verschiedene Empfänglichkeit der Ratten für das karzinomerzeugende Vermögen der Spiropterainfektion, oder mit anderen Worten, daß eine verschiedene individuelle Disposition für die Entwicklung des Spiroterakarzinoms vorliegen sollte.

Unter den gewöhnlich behaupteten konstitutionellen karzinomdisponierenden Momenten spielt das Geschlecht kaum eine Rolle, da Karzinom mit ungefähr derselben relativen Häufigkeit bei männlichen wie bei weiblichen Tieren nachgewiesen wurde. Auch scheint es unwahrscheinlich, daß dem Alter der Tiere größere Bedeutung beizumessen sei. Allerdings ließen sich — wie früher besprochen — keine genauen Altersangaben durchführen; eine größere Häufigkeit des Karzinoms bei unzweifelhaft älteren als bei unzweifelhaft jungen Tieren wurde aber nicht beobachtet, und Spiroterakarzinom kam bei Ratten vor, die sowohl bei der Uebertragung als beim Tode unstreitig jung waren. Ferner war die Lebensweise und Ernährung der Tiere in allen Versuchen eine ganz gleichartige und ist deshalb kaum in Betracht zu ziehen, und daß Abschwächung durch interkurrente zufällige Erkrankungen, die in zahlreichen Fällen den Tod herbeiführten, die Rolle eines disponierenden Faktors gespielt haben sollte, ist nicht wahrscheinlich, da bei Ratten, die zu willkürlichen Zeitpunkten getötet wurden, und deren einzige oder wesentliche Erkrankung die Spiropterainfektion im Vormagen war, Karzinom ebenso häufig gefunden wurde, als bei Ratten, die an komplizierenden Krankheiten spontan starben.

Größere Bedeutung muß vielleicht der Inzucht zugeschrieben werden, sei es, daß die Wirkung derselben [Baur¹⁾] in Kumulation rezessiver Eigenschaften, häufigem Auftreten zellulärer Mutationen oder in konstitutioneller Abschwächung ungekannten Ursprunges zu suchen sei. Bekanntlich ist den Anschauungen über die Bedeutung der Vererbung für die Karzinomentwicklung durch moderne Untersuchungen eine Stütze geleistet worden, indem es aus denselben hervorzugehen scheint, daß spontane Karzinome häufiger bei Mäusen vorkommen, unter deren Voreltern einige an Karzinom gestorben, als bei Mäusen, unter deren Voreltern keine karzinomatöse gewesen sind [Tyzzer²⁾, Murray³⁾, Bashford⁴⁾, Slye⁵⁾].

Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, daß die Ursache der verschiedenen Empfänglichkeit, der ich nach meinen jetzt beendigten Untersuchungen eine Bedeutung für die Entwicklung des Spiropterkarzinoms bei bunten Ratten erteile, in vererbten Eigenschaften gesucht werden muß, und daß das häufige Vorkommen solcher Eigenschaften durch Inzucht bedingt sein könne, die entschieden in großem Umfang unter den Versuchstieren stattgefunden hat.

Auch hier liegt ein bedeutungsvolles Problem vor, dessen Lösung künftigen, mit diesem speziellen Zweck angestellten Untersuchungen vorzubehalten ist.

Schon vergleichende Untersuchungen über das Auftreten des Karzinoms beim Menschen und bei den Tieren machen — wie von Bashford⁶⁾ u. a. hervorgehoben — a priori wahrscheinlich, daß dieselben Irritanten nicht bei allen Tierarten in gleichem Maße geeignet sind, Karzinom hervorzurufen. Als experimenteller Beweis für diese Annahme und für die Berechtigung, überhaupt von verschiedener Disposition für Entwicklung des Spiropterkarzinoms zu reden, sei das Ergebnis meiner vorläufig beendigten Untersuchungen über die Wirkungen der Spiropterainfektion auf weiße Laboratoriumsmäuse hier mitgeteilt.

Wie in einer früheren Mitteilung⁷⁾ ausgesprochen, wäre a priori eine

-
- 1) Indavlsproblemet. Landbohöjskolens Aarsskrift. 1918.
 - 2) A series of spontaneous Tumors in Mice. Journal of med. Research. 1907.
 - 3) Cancerous Ancestry and the incidence of Cancer in Mice. 4. Report of the Imperial Cancer Research Fund., 1911.
 - 4) Das Krebsproblem. B. kl. Wschr. 1913. Nr. 1.
 - 5) The Inheritability of spantaneous Tumours of specific Organs and of specific types in mice. Fifth Report. The Journ. of Cancer Research., I. 1916, und andere Abhandlungen.
 - 6) Proceedings of the New York Pathological Society. Middleton. Goldsmith Lecture. 1912.
 - 7) Hospitalstidende und Zeitschrift für Krebsforschung. 1914.

häufige Karzinomentwicklung im Vormagen spiroterainfizierter Mäuse zu erwarten. Teils wird die Häufigkeit der Karzinombildung im allgemeinen größer bei diesen Tieren als bei Ratten angegeben, teils lagen schon 1908 [Murray¹⁾] Beobachtungen von spontaner Karzinomentwicklung in dem Vormagen der Maus vor. Ferner ging aus einleitenden Versuchen hervor, daß die Spiroteren auf dieselbe Weise im Vormagen der Maus wie im Rattenvormagen schmarotzen, und es war von vornherein zu erwarten, daß der Einfluß derselben bei der Maus — wegen der weit kleineren Größe dieses Tieres und der weit geringeren Dimensionen seines Vormagens — größer sein würde als bei der Ratte. Und hierzu kam ferner, daß bei meinen vorläufigen Untersuchungen Epithelhyperplasie und Entzündungsvorgänge derselben Art wie die in dem Vormagen der Ratte gewöhnlich beobachteten in dem Vormagen spiroterainfizierter Mäuse nachgewiesen wurden.

Die erste beendigte größere Versuchsreihe hat diese Beobachtungen völlig bestätigt. Es konnte jetzt als festgestellt betrachtet werden, daß die Spiroteren zum mindesten ebenso lange in dem Vormagen der weißen Mäuse wie in demjenigen der bunten Laboratoriumsratten schmarotzen und Eier produzieren, und daß der Vormagen der Maus ebenso heftig und im wesentlichen von ganz denselben Veränderungen betroffen wird. Starke epitheliale Hyperplasie, beträchtliches und oft kolossales heterotopes Tiefenwachstum, kompakte oder retortenförmige tiefwachsende Epithelkolben, starke Entzündung und papilläre Umbildung der Schleimhaut wurden im ganzen mit gleicher Häufigkeit bei der Maus wie bei der Ratte beobachtet.

Um so auffälliger war dann, daß Karzinom bei keinem Tier nachgewiesen werden konnte, obgleich diese Versuche, deren Ausfall bei der Skandinavischen Naturforscherversammlung in Kristiania 1916 mitgeteilt wurde, alles in allem 207 Mäuse umfaßten, unter denen Inzucht in großem Umfange sicher stattgefunden hat. 56 dieser Mäuse hatten 45—597 Tage — d. h. ebenso lange oder viel längere Zeit als die zur Entwicklung des Spiroterakarzinoms im Vormagen bunter Laboratoriumsratten erforderliche — die Uebertragung der Spiroteren überlebt. (17 Mäuse überlebten die Uebertragung $1\frac{1}{2}$ —3 Monate, 8 3 — $5\frac{1}{2}$ Monate, 18 etwa $\frac{1}{2}$ —1 Jahr, 13 etwa 1 — $1\frac{2}{3}$ Jahr. Bei 35 dieser Mäuse wurde sehr starke heterotope, in die Submukosa tief hinabreichende Epithelproliferation nachgewiesen.)

Wird ferner die übliche Angabe in Betracht gezogen, daß weiße Mäuse höchstens — und sehr selten — dasselbe Alter wie die Ratten, d. h.

1) The zoological distribution of cancer. 3rd Report of the Imperial Cancer Research Fund. 1908.

3 Jahre, erreichen [Bashford¹⁾, Borrel²⁾, Haaland³⁾, C. O. Jensen⁴⁾, Murray⁵⁾], ersieht man, daß die Spiropteren bei einer bedeutenden Menge der Mäuse in sehr langen Perioden, und zwar in längerer Zeit als es von bunten Laboratoriumsratten gewöhnlich vertragen wird, den Vormagen beeinflußt hatten. Hierzu kommt noch, daß eine große Anzahl der Mäuse, die bei der Spiropteraübertragung am wenigsten etwa 4 Monate alt waren, beim Tode denjenigen Altersklassen angehörten, in welchen sich Karzinombildung in anderen Organen bei diesen Tieren am häufigsten manifestiert [Murray⁵⁾].

Wie in dem Bericht aus der Naturforscherversammlung hervorgehoben, dürften aber die Versuche als kein absoluter Beweis des Nichtvorkommens des Vormagenkarzinoms bei spiropterainfizierten weißen Mäusen betrachtet werden. Es wäre ja möglich, daß sich Karzinom entwickeln würde, falls die Mäuse noch längere Zeit spiropterainfiziert leben könnten.

Auch ließe sich denken, daß Verwendung von Mäusen, die schon bei der Uebertragung der Spiropteren sehr alt waren, andere Resultate geben könnte, und schließlich mochte das Vorkommen des Vormagenkarzinoms bei Mäusen ein so seltenes sein, daß die angestellten Versuche zu wenig umfassend gewesen waren. Nach Beendigung der Versuche sind Mitteilungen über neue Fälle von Vormagenkarzinom unbekanntem Ursprungs bei der Maus veröffentlicht worden [Slye⁶⁾, Little und Tyzzer⁷⁾, Itami⁸⁾], und zwar besonders bei Mäusen, die einem Stamm angehörten, dessen Lebensdauer beträchtlich größer als die gewöhnliche ist (Slye).

Ich habe deshalb eine neue Versuchsreihe eingeleitet, die etwa 100 weiße Mäuse umfaßt, unter denen mehrere schon bei der Spiropteraübertragung sehr betagt oder jedenfalls alte Tiere waren und unter denen Inzucht entschieden in weitem Umfange stattgefunden hat. Die Versuche sind bei weitem nicht fertig bearbeitet, und nur einige wenige Tiere, deren Vormagen starke Veränderungen darbot, sind bis jetzt vollständig untersucht. Das Hauptresultat der Versuche läßt sich demnach noch nicht

1) Second scientific report of the Imperial cancer research fund. 1905. p. 9.

2) Le problème étiologique du cancer. Ann. de l'institut Pasteur. 1908.

3) Les tumeurs de la souris. Ann. de l'institut Pasteur. 1905. — Spontaneous tumours in mice. 4th scientific report of the Imperial cancer research fund. 1911.

4) Der Krebs der Tiere. VIII. Internat. tierärztl. Kongr. Budapest 1905.

5) The heredity of cancer in mice. XVIIth internat. congress of med. London 1913.

6) Comparative pathology of cancer of the stomach. Journ. of cancer research. 1917.

7) Journ. of med. research. 1916. Von Slye zitiert.

8) Proceedings of New York pathol. society. 1916. Von Slye zitiert.

überblicken, es ist aber festgestellt, daß Spiroptera-Karzinom tatsächlich im Vormagen der weißen Maus erzeugt werden kann.

Bisher sind im ganzen 3 Fälle beobachtet. In dem ersten derselben wurde neben Spiropteren ein kleines, schwach entwickeltes Karzinom vom gewöhnlichen Typus des Vormagens, sowie Gastritis und adenomatöse Umbildung der Drüsen¹⁾ in der Pars pylorica bei einer Maus nachgewiesen, die die Spiroptera-Übertragung 355 Tage überlebt hatte und beim Tode 18—20 Monate alt war.

In dem zweiten Falle, der im Folgenden ausführlich besprochen werden soll (s. S. 68), fand sich überaus starke Karzinombildung im Vormagen und zahlreiche Metastasen in der Peritonealhöhle bei einer weißen Maus, die 482 Tage nach der Spiroptera-Übertragung gestorben ist und damals ungefähr 2 Jahre alt war.

Diese beiden, dem sonst benutzten Stamm des Instituts nicht angehörigen Mäuse waren beim Tode als durchaus alt zu bezeichnen, und insofern sprechen diese Fälle vielleicht dafür, daß Spiroptera-Karzinom im Vormagen der Maus, gleich wie andere Karzinome, vorwiegend eine stärkere Entwicklung bei alten als bei jüngeren Tieren erreicht. Dagegen geben die Beobachtungen keinen sicheren Anhaltspunkt, daß hohes Alter die beginnende Entwicklung des Spiroptera-Karzinoms an sich in wesentlichem Maße bei der Maus begünstigen sollte. Jedenfalls war das Karzinom bei der zuletzt besprochenen Maus von so kolossalen Dimensionen, daß die früheste Entwicklung desselben vermutlich lange Zeit vor dem Tode des Tieres angefangen haben muß, zu einem Zeitpunkt, wo es noch nicht alt genannt werden konnte.

Besonderes Interesse in dieser Beziehung knüpft sich an die dritte Maus, in deren Vormagen karzinomatöse Veränderungen nachgewiesen wurden. Bei diesem, dem Stamm des Instituts angehörigen Tiere, das 410 Tage nach der Spiroptera-Übertragung starb, wurde akute purulente, durch Perforation des Vormagens entstandene Peritonitis beobachtet. Invasive, die ganze Magenwand durchwachsende Karzinombildung, von demselben Typus wie in den vorausgehenden Fällen, hatte die Perfo-

1) Die adenomatöse Umbildung der Drüsen war sehr ausgesprochen. Außerdem wurde heterotopes, nicht aber invasives Tiefenwachstum des Epithels nachgewiesen, das als zystische, wohl abgegrenzte Hohlräume sehr tief in die Submukosa hinabreichte. Es darf meiner Meinung nach nicht bezweifelt werden, daß es sich in diesem Falle ebensowenig wie in einzelnen ähnlichen um Karzinombildung, sondern nur um heterotope Epithelproliferation handelte, die ähnlichen, früher beobachteten, im Ventrikel und Darm beim Menschen vorkommenden Veränderungen nebengestellt werden kann.

ration herbeigeführt. Der Vormagen und die Speiseröhre enthielten Spiropteren. Die Pars pylorica war normal. In der rechten Lunge fand sich eine kaum hanfkorngroße Metastase, zum Teil in nekrotischem Zerfall begriffen. Auch hier war der Typus des Karzinoms derselbe.

In diesem Falle war das Alter der Maus bei der Spiropteraübertragung nur 6 Wochen (ihr Gewicht 6 g), beim Tode etwa 15 Monate (Gewicht 15 g). Daß die frübeste Karzinomentwicklung schon während der Jugend der Maus eingesetzt hat, darf dann in diesem Falle kaum bezweifelt werden.

Es liege demnach die Möglichkeit vor, daß zur Entwicklung des Spiroptera-Karzinoms im Vormagen der albinotischen Maus außer individueller Disposition erforderlich ist, daß das Tier, ohne Berücksichtigung seines Alters bei der Uebertragung der Spiropteren so lange nach derselben leben muß, daß die Einwirkung der im Vormagen bleibenden Parasiten von beträchtlicher Dauer werden kann.

Es scheint mir unnütz, diese und andere Möglichkeiten näher zu diskutieren, solange die Untersuchungen nicht zu Ende gebracht sind. Auch ist das bis jetzt bearbeitete Material zu wenig umfassend, um einer sicheren zahlenmäßigen Beurteilung rücksichtlich der Häufigkeit des Spiroptera-Karzinoms bei weißen Mäusen als Basis dienen zu können. Die bisher angestellten Versuche deuten darauf, daß das Spiroptera-Karzinom weit seltener bei der Maus als bei bunten Ratten vorkommt, und sich bei jener erst entwickelt, nachdem der Vormagen dem Einfluß der Spiropteren weit längere Zeit ausgesetzt gewesen ist, als bei bunten Ratten; es geht aber zugleich aus den Versuchen hervor, daß das Karzinom bei der Maus eine Verbreitung und Metastasierungsfähigkeit erreichen kann, die die bis jetzt gemachten Beobachtungen bei Ratten übertrifft. Ferner soll hervorgehoben werden, daß Transplantationsversuche in einem der Fälle mit positivem Erfolg angestellt wurden (s. im folgenden).

Meine bisher beendigten Untersuchungen über die Wirkungen der Spiroptera-Infektion auf Hausmäuse (*M. musculus*), Waldmäuse (*M. sylvaticus*), auf Wanderratten (*M. decumanus*) sind auch nicht genügend umfassend, um sichere, zahlenmäßige Angaben zu ermöglichen, sprechen aber jedenfalls dafür, daß das Spiroptera-Karzinom auch bei diesen Tieren selten vorkommt, da es mir bei den vorläufigen, im ganzen etwa 100 Tiere (die meisten *M. musculus* und *M. sylvaticus*) umfassenden Untersuchungen noch nicht gelungen ist, auch nur einen einzelnen Fall nachzuweisen, obwohl die Spiroptera-Infektion bei sämtlichen Tieren, wie bei bunten Ratten und weißen Mäusen — Entzündung, papilläre Umbildung der Schleimhaut und beträchtliche oder sehr starke epitheliale Proliferation mit verbreitetem und oft heterotopem Tiefenwachstum — hervorruft.

Der früher besprochene durchgreifende Unterschied zwischen dem einfachen und dem karzinomatösen heterotopen Tiefenwachstum tritt hierdurch so viel stärker hervor, daß es um so mehr berechtigt wird, diese Vorgänge als wesensverschieden zu betrachten. Die von heterotopem Tiefenwachstum begleitete Epithelproliferation als eine präkarzinomatöse Erscheinung aufzufassen, ist nur insofern berechtigt, als eine solche Proliferation in einer gewissen Anzahl der Fälle mit Karzinombildung kompliziert wird.

Die Spiroteraproliferationen sind aber ferner nicht bei allen Tieren mit gleichem Recht als präkarzinomatös zu bezeichnen. Hyperplastische und heterotope epitheliale Proliferationen von gleichem Bau und Umfang, welche bei einer Nagerart (z. B. schwarzbunten Ratten) die Möglichkeit einer Komplikation mit Karzinom mit größter Wahrscheinlichkeit andeuten, sind bei einer anderen und nahe verwandten Art (z. B. weißen Mäusen) nur mit weit größerem Vorbehalt als Vorzeichen kommender Karzinombildung aufzufassen.

Es muß demnach angenommen werden, daß nicht nur individuelle, sondern auch Arts- und wahrscheinlich zugleich Rassenverschiedenheiten in bezug auf Empfänglichkeit für das karzinomerzeugende Vermögen der Spiroterainfektion bestehen; es ist aber selbstredend nicht ausgeschlossen, daß verschiedene Art- und Rassendisposition auf ganz andere Ursachen als verschiedene individuelle Disposition zurückzuführen ist.

Weitere Beiträge zur Erforschung des viel erörterten und rätselhaften Begriffes der Krebsdisposition werden natürlich die bisher beendigten Untersuchungen nicht leisten können. Zur Unterstützung der bekannten zellulären Theorien scheint aber die vermeintlich aus kleinen abgegrenzten Zellenhäufchen oder einzelnen Zellen sich vollziehende Entwicklung des Spiroterakarzinoms als Anhaltspunkt der Auffassung angeführt werden zu dürfen, daß es Eigenschaften ganz bestimmter, lokalisierter Zellen sind, die die Spiroterainfektion instand setzen — ohne Berücksichtigung ihrer Wirkungsweise — die karzinomatöse Proliferation dieser Zellen auszulösen.

Wie früher in der Diskussion über Krebsdisposition (Bashford u. a.) hervorgehoben, wird sich vielleicht herausstellen, daß verschiedene Arten, Rassen oder Individuen nicht nur einer und derselben krebserzeugenden Wirkung gegenüber verschieden empfänglich seien, sondern auch, daß die Empfänglichkeit für eine Wirkung nicht Empfänglichkeit für alle oder mehrere andere Wirkungen zu bedeuten brauche, — daß verschiedene Organismen mit anderen Worten nicht in gleichem Maße oder überhaupt von allen maligne Geschwülste hervorrufenden Agentien beeinflußt werden, sondern nur von gewissen. Und vielleicht wird Empfänglichkeit für eine und dieselbe Wirkung sich nicht nur als eine konstitutionell, sondern auch als eine lokal verschiedene, auf bestimmte Zellgruppen in verschiedenen

Organen der verschiedenen Arten, Rassen usw. beschränkte herausstellen.

Es sei in diesem Zusammenhange nur erwähnt, daß Dr. Secher¹⁾ in meinem Laboratorium Gelegenheit gehabt hat, ein spontanes metastasierendes, periostales Knochensarkom bei einer spiropterainfizierten, schwarzweißen Ratte zu beobachten, in deren Vormagen sehr heftige pathologische Veränderungen, nicht aber Karzinom vorgefunden wurde, und daß ich bei 3 spiropterainfizierten Mäusen, deren Vormagen gleichfalls sehr stark angegriffen, nicht aber karzinomatös verändert war, Geschwulstentwicklung in anderen Organen beobachtet habe, und zwar bei 2 ein spontanes Mammakarzinom, bei 1 eine spontane Mammageschwulst, die als Sarkom gedeutet werden mußte²⁾.

Ferner soll die überaus bemerkenswerte Tatsache hervorgehoben werden, daß ich — trotz Hunderten von Untersuchungen — noch niemals Karzinom oder krebsähnliche Veränderungen in der Speiseröhre spiropterainfizierter bunter Ratten beobachtet habe, obgleich dieses Organ in morphologischer Beziehung keine wesentlichen Abweichungen von dem Vormagen aufweist, und überaus häufig der Sitz zahlreicher Spiropteren, starker Entzündung und beträchtlicher von heterotopem Tiefenwachstum bisweilen begleiteter Epithelhyperplasie ist, und trotzdem ich in dem Vormagen derselben Tiere nicht nur dieselben Veränderungen, sehr häufig aber zugleich Karzinomentwicklung beobachtet habe.

Die Möglichkeit liegt dann nahe, daß das Epithel der Speiseröhre dem karzinomerzeugenden Vermögen der Spiropterainvansion gegenüber weniger empfänglich sei als dasjenige des Vormagens. Vielleicht dürfte es auch auf keiner Zufälligkeit beruhen, daß Zungenkarzinom nur in einem der beobachteten Fälle in dem von der Spiroptera glossitis durchweg am stärksten betroffenen Teil der Zunge auftrat.

Weitgehende Spezialuntersuchungen sind erforderlich, um festzustellen, welcher Wert diesen hypothetischen Betrachtungen gebührt, aus denen es — wie aus den übrigen Erwägungen — hervorgehen dürfte, daß fortgesetzte Untersuchungen über die Entwicklung und Entwicklungsbedingungen des Spiropterkarzinoms — zur Lösung zahlreicher Probleme, die dem experimentellen Studium der Genese des Karzinoms noch offen stehen, Beiträge werden leisten können.

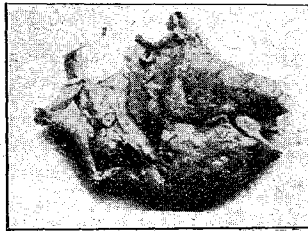
1) Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. XVI. 1917.

2) Ueber eine Ratte, bei welcher nicht nur Spiropterkarzinom im Vormagen, sondern auch Zystizerkussarkom im Peritoneum sich vorfand, wird später Bericht erscheinen.

IV. Transplantables Spiroterakarzinom bei einer Maus.

Daß meine Versuche, das Spiroterakarzinom der Ratte zu transplantieren, vorläufig nur negative Resultate gegeben haben, kann in verschiedener Weise erklärt werden. Stark keratinisierende Tumoren des hier vorliegenden histologischen Typus lassen sich, wie es aus der Literatur hervorgeht, sehr oft nur äußerst schwierig oder überhaupt nicht transplantieren. Hierzu kommt noch, daß ich nicht imstande gewesen bin, eine größere Anzahl junger Ratten für die Versuche zu benützen, und ferner ist es mir kaum in allen Fällen gelungen, ein steriles Material aus den mikrobenehaltigen Organen (Vormagen, Zunge) zu gewinnen. Endlich waren Metastasen nicht zu benutzen, weil sie in weitaus den meisten Fällen nur bei mikroskopischer Untersuchung sich sicher konstatieren ließen.

Abbildung 2.



Im vorausgehenden Abschnitt dieser Mitteilung habe ich drei bei Mäusen beobachtete Fälle von Spiroterakarzinom kürzlich besprochen. Im zweiten und dritten dieser Fälle wurden Transplantationsversuche gemacht, und zwar im zweiten mit positivem Erfolg. Bevor ich die gewonnenen Resultate mitteile, werde ich einen ausführlichen Bericht über die bei dieser Maus gefundenen Veränderungen dem früher angeführten zufügen.

Albinotische, 6—8 Monate alte männliche Maus wird am 16. Februar 1916 mit spiroterahaltiger Muskulatur von 5 Schaben (*P. americana*) gefüttert.

Am 3. Januar 1917 werden typische Spiroteraeier in den Exkrementen der Maus nachgewiesen.

Die Maus stirbt am 12. Juni 1917, 482 Tage nach der Spiroteraaübertragung. Gewicht beim Tode 24 g. Abdomen ist durch eine etwa haselnußgroße, unebene, knotige Geschwulstmasse ausgedehnt, die den Platz des Magens einnimmt. Der am meisten linksseitige Teil der Geschwulstmasse adhärirt am linken Leberlappen, an der linken Hälfte des Zwerchfells und am obersten Pol der Milz (Abb. 2.). Die Geschwulst mißt von Seite zu Seite etwa $2\frac{1}{2}$ cm, von oben nach unten etwa 2 cm und in die Dicke $1-1\frac{1}{2}$ cm, sie macht den Eindruck hervorgekommen zu

sein teils durch gewaltige Geschwulstbildung in der Wand des Vormagens, teils durch Lagerung von durchgewachsenen Geschwulstmassen an der Außenseite desselben. Die Pars pylorica scheint nicht angegriffen zu sein. Die Mundhöhle, Zunge und Speiseröhre natürlich. Am Mesenterium, Oment und in der Peritonealhöhle, besonders an der dorsalen Wand der letzteren finden sich zahlreiche zerstreute, stecknadelkopfgröße und ungefähr erbsengroße, grauweiße, feste, rundliche Geschwulstknoten. Die Leber, Milz, Nieren, Genitalien, Lungen und das Herz sind natürlich ohne Metastasen. Columna und Gehirn bieten nichts besonderes dar. Keine kutane oder subkutane Geschwülste. Nach Eröffnung des Magens zeigt die Wand des Vormagens so gut wie überall eine Dicke von $\frac{1}{2}$ —1 cm und ist von einem gleichartigen, grauweißen Geschwulstgewebe, das gegen die Kavität in stark nekrotischem Zerfall sich befindet, gebildet. Im Pylorusteil scheint die Schleimhaut keine wesentlichen Veränderungen darzubieten, doch läßt sich die Grenze gegen den Rundusteil nicht sicher feststellen. Keine Konkremeute. Der Darmkanal normal.

Mikroskopische Untersuchung: Im verdickten Teil des Vormagens findet sich ein typisches, verhornendes Plattenepithelkarzinom, an zahlreichen Stellen in nekrotischem Zerfall. Das Karzinom hat an den meisten Stellen die Wand des Vormagens so stark angegriffen, daß alle die Schichten derselben vom Karzinomgewebe durchwachsen sind, das nach innen in nekrotischem Zerfall die Kavität des Vormagens begrenzt, während es nach außen nicht nur die Serosa erreicht, sondern weiter wächst, um die dem Vormagen adhärennten Oberflächen der Leber, der Milz und des Diaphragmas zu invadieren.

An anderen Stellen ist die Entwicklung des Karzinoms eine weniger gewaltsame; die papillomartig umgebildete und von Lymphozyten und Leukozyten infiltrierte Schleimhaut ist hier mit einem stark hyperplastischen, manchmal karzinomatösen Epithel bekleidet, das den Ausgangspunkt invasiv in die Tiefe wachsender karzinomatöser Züge und Zapfen bildet.

An der Grenze gegen den Pylorusteil reicht das Karzinom eine Strecke in die Pars pylorica hinein, die tiefen Schichten der Wand invadierend und die Mukosa aufhebend. Nur hier und da enthält die Drüsenbekleidung vereinzelte, aus Plattenepithel bestehende, karzinomatöse Elemente. Pars pylorica sonst normal.

Die Schleimhaut des Vormagens enthält nur an vereinzelten, begrenzten Stellen keine karzinomatösen Veränderungen, das Epithel ist dann hier stark hyperplastisch und die Schleimhaut papillär verändert. In den tiefen Schichten der Wand findet sich aber bisweilen in solchen Stellen Karzinom, das von karzinomatösen naheliegenden Bezirken hineinwachsend die Submukosa und Muskularis invadiert.

Der Typus des Karzinoms ist nicht überall genau derselbe, insofern die Keratinisation in den verschiedenen Bezirken sehr stark variiert (s. Taf. V). In einigen Bezirken findet sich ein alveoläres, von nicht verhornenden, oder nur schwach verhornenden, zahlreiche Mitosen enthaltenden Plattenepithelzellen aufgebautes Geschwulstgewebe (Taf. V, Fig. 32). Häufiger sind jedoch Bezirke, in denen die zentralen Partien der Alveolen von Schichten, die aus keratinisierendem, kernhaltigem Plattenepithel bestehen, ausgefüllt sind, während die peripherischen Zellen dem Typus des Stratum granulosum sich annähern und

oft Eleidinkörner enthalten. Ferner finden sich zerstreute Bezirke, in denen die Verhornung eine gewaltsame ist, und das Gewebe sehr große, zystenähnliche, von stark verhornenden Massen ausgefüllte, eng aneinanderliegende, von dünnen Stromazügen getrennte, Hohlräume enthält (s. Taf. V, Fig. 33). Das Stromagewebe ist überall wohl entwickelt, häufig mit Lymphozyten und Leukozyten infiltriert.

In mehreren, dem Lumen des Vormagens naheliegenden Bezirken ist endlich der Typus genau derselbe wie im gewöhnlichen, stark verhornenden, malignen Epitheliom.

Bei makroskopischer Untersuchung des Vormagens wurden keine Spiropteren gefunden. Auch der Darm enthielt keine Eier. Dagegen gelang es nach eingehender mikroskopischer Untersuchung, eine einzelne, typische, wohl entwickelte Spiroptera nachzuweisen, die im hyperplastischen Epithel eines papillär umgebildeten Abschnittes des Vormagens gelagert war. Auch die Schleimhaut des Oesophagus und der Zunge enthielt keine Spiropteren.

Die Metastasen im Mesenterium, im Oment und im Peritoneum zeigten sich alle aus typischem, mehr oder weniger verhornendem Karzinom desselben Baues wie der des Vormagens zu bestehend (s. Taf. V, Fig. 34 u. 35). Sie wachen invasiv in die subperitoneale Muskulatur hinein, in einem einzelnen Knoten wird der perineurale Lymphraum eines Nerven invadiert. Sie enthalten keine Spiropteren oder Eier. Die retroperitonealen Lymphdrüsen sind nicht angegriffen.

Das Herz, die Lungen, die Nieren und das Gehirn natürlich, keine Metastasen. In der Leber und der Milz findet sich, wie besprochen, eine oberflächliche karcinomatöse Invasion, sonst nichts Abnormes. Keine Amyloidose. Gland. thyreoidea, die Zunge, die Trachea und die Speicheldrüsen natürlich. Querschnitte eines lumbalen Wirbels sind normal, auch das Rückenmark bietet nichts Besonderes dar.

Wie es aus obenstehendem Bericht hervorgeht, zeigte sich der Magen einer spiropterainfizierten albinotischen Maus, die 482 Tage nach der Spiropteraübertragung gestorben ist, der Sitz eines außerordentlich ausgedehnten, im ganzen stark keratinisierenden Karzinoms zu sein. Das Karzinom hatte seinen Hauptsitz im Vormagen und war von diesem ausgehend in naheliegende Bezirke des Drüsenmagens hineingewachsen. Im Vormagen waren alle Schichten der Wand in großer Ausdehnung vom Karzinom völlig invadiert, das sogar in mehreren Partien von der Serosa ausgehend in naheliegende, oberflächliche Teile des Diaphragmas, der Leber und der Milz hineindrang. Die Peritonealhöhle enthielt zahlreiche Metastasen derselben Struktur wie die der Muttergeschwulst.

Dieses Karzinom übertraf demnach sowohl in Ausdehnung als auch in Metastasenbildung nicht nur sämtliche von mir beobachteten übrigen Fälle von Spiroterakarzinom bei Ratten und Mäusen, sondern auch — soweit es aus den vorliegenden Berichten sich ersehen läßt — die von anderen Untersuchern bei Mäusen nachgewiesenen Vormagenkarzinome un-

bekannter Aetiologie. Es liegen im ganzen sechs solcher Beobachtungen vor [Murray¹⁾, Itami, Slye, Holmes und Wells¹⁾].

Tierische Parasiten wurden in keinem dieser Vormagen beobachtet. Während die pathogenetischen Faktoren in diesen Fällen unerklärt bleiben müssen, kann es dagegen nicht bezweifelt werden, daß das Karzinom in dem hier mitgeteilten Fall wie in den zwei früher von mir beobachteten Fällen derselben Art durch Parasitismus der Spiroptera neoplastica hervorgerufen worden ist, deren Invasion in das Vormagenepithel bei bunten Ratten, meinen Untersuchungen zufolge, Karzinomentwicklung bei über 50 pCt. der infizierten Tiere hervorruft.

In allen drei von mir beobachteten Fällen von Spiropterkarzinom bei Mäusen hat sich das Karzinom bei Mäusen entwickelt, die bei der Uebertragung der Spiropteren gesund waren, und deren Vormagen noch beim Tode der Tiere Parasiten enthielt. Während es in den zwei früher kurz besprochenen Fällen keine Schwierigkeiten machte, die Parasiten nachzuweisen, gelang es aber, wie mitgeteilt, im letzten hier ausführlich beschriebenen Fall nur eine einzelne Spiroptera aufzufinden. Daß der Vormagen nicht mehrere enthielt, entspricht indessen ganz dem gewöhnlichen, früher geschilderten, genau untersuchten Verhalten der Spiropteren bei Ratten, in deren Vormagen, sei es, daß Karzinom entwickelt oder nicht entwickelt ist, die Zahl der Würmer schon etwa 3 Monate nach der Uebertragung außerordentlich häufig eine so bedeutende Verminderung erfährt, daß nur einzelne oder ganz vereinzelt Spiropteren sich vorfinden, selbst wenn ursprünglich mehrere Hundert eingeführt worden sind.

Aber auch bei Mäusen erfährt die Zahl der Parasiten eine entsprechende Reduktion, wie es aus der Tatsache hervorgeht, daß der Vormagen bei langlebigen, mit reichlichen Mengen stark spiropterahaltiger Schalenmuskulatur ursprünglich infizierten Mäusen ebenfalls oft nur einen oder ganz vereinzelt Parasiten enthält.

Es stimmt mit diesen Beobachtungen dann völlig überein, daß auch im Vormagen der hier besprochenen Maus, die die Spiropteraübertragung in etwa 16 Monaten überlebt hatte, nur ein einzelner Wurm beim Tode sich vorfand.

Daß der Vormagen aber früher und lange Zeit hindurch — am wenigsten etwa 11 Monate — Spiropteren beherbergt hatte, geht mit Sicherheit daraus hervor, daß typische Spiropteraeier 322 Tage nach der Uebertragung der Parasiten (am 3. Januar 1914) in den Exkrementen der damals noch lebenden Maus nachgewiesen wurden. Wie lange Zeit danach verflossen ist, bis die Zahl der Würmer so reduziert worden ist, daß der Vormagen beim Tode der Maus nur einen einzelnen enthielt, ist selbstverständlich nicht festzu-

1) loc. cit. S. 61. In einem 7. Fall war es zweifelhaft, da das Karzinom primär im Vormagen sich entwickelt hatte.

stellen; es kann jedoch kaum bezweifelt werden, daß es hauptsächlich der nekrotische Zerfall der Geschwulst und die darauf folgende Abstoßung der oberflächlichen Schichten des Epithels sind, die die Verminderung der Menge der Spiropteren bedingt haben.

Das Verhalten und die Wirkungen der Spiropteren im Vormagen der Maus entsprechen somit, wie früher hervorgehoben, dem Verhalten und den Wirkungen derselben im Vormagen der bunten Ratten, abgesehen davon, daß Karzinomentwicklung bei der weißen Maus weit seltener als bei der Ratte stattfindet. Meine bisher beendigten Untersuchungen umfassen, wie im vorausgehenden mitgeteilt, im ganzen 59 Mäuse (darunter die drei karzinomatösen), die die Uebertragung der Spiropteren in 45 bis 597 Tage überlebt hatten. Bei 52 von diesen 59 Mäusen fanden sich im Vormagen in allen Fällen Entzündung, bedeutende Hyperplasie und Tiefenwachstum des Epithels, in zahlreichen zugleich heterotopes Tiefenwachstum, und in mehreren Fällen papilläre Umbildung der Schleimhaut. Karzinom wurde nur bei den besprochenen 3 Mäusen gefunden.

Selbst wenn das Spiropterkarzinom im Vormagen der Maus, nach Beendigung der Untersuchung meines noch übrigbleibenden, etwa 100 Mäuse umfassenden Materials vielleicht noch seltener zu sein sich zeigen sollte, muß die Häufigkeit dieses Karzinoms doch als viel größer als die Häufigkeit der bei Mäusen bisher beobachteten spontanen Vormagenkarzinome unbekannter Aetiologie betrachtet werden. Aus dem Laboratorium des „Imperial Cancer Research Fund“, das bekanntlich viele Tausende von Mäusen jahrelang enthielt, sind nur 2 Fälle solcher Art mitgeteilt worden [Murray¹⁾], und die von Slye, Holmes und Wells¹⁾ beobachteten 3 Fälle wurden erst bei Untersuchung von nicht weniger als 16 500 Mäusen zuwege gebracht.

Wie oben erwähnt, habe ich nie im Vormagen der Ratte Spiropterkarzinome von so bedeutender Ausdehnung wie im hier beschriebenen Fall beobachtet. Selbst nicht in den am meisten vorgeschrittenen und metastasierenden Fällen hat das invasive Wachstum des Karzinoms bei diesen Tieren die Submukosa durchbrochen und die Muskularis angegriffen, während die Geschwulst sowohl im vorliegenden Fall, gleich wie bei einer der früher genannten karzinomatösen Mäuse, die Wand des Vormagens völlig durchwachsen hatte.

Auch habe ich bislang bei Ratten keine Karzinome gefunden, die vom Vormagen hinaus in die Pars pylorica hineinreichten.

Möglicherweise ist dieser Unterschied ganz einfach dadurch zu erklären, daß die karzinomatösen bunten Ratten nicht so lange wie die Mäuse gelebt haben. Daß diese Erklärung in den zahlreichen Fällen,

1) l. c.

in welchen die Ratten sehr schnell ($1\frac{1}{2}$ —2—3 Monate) nach Uebertragung der Spiropteren gestorben sind, zutreffend ist, läßt sich wohl kaum bezweifeln. Aber auch die längstlebenden, bisher beobachteten karzinomatösen Ratten hatten die Uebertragung nur 9—10 Monate überlebt, während die zwei karzinomatösen Mäuse, bzw. erst etwa 16 und etwa 13 Monate nach der Uebertragung gestorben sind.

Die bei Ratten kleinere Verbreitung des Karzinoms ließe sich dann als allein darauf beruhend erklären, daß diese Tiere, die im ganzen die Spiropterainfektion schlechter als die Mäuse vertragen, früher den Wirkungen der Infektion erlegen wären und demnach nicht so lange gelebt hätten, daß das Karzinom bei ihnen eine so starke Entwicklung wie bei den länger lebenden Mäusen erreichen könnte.

Auch andere Faktoren können doch vielleicht eine Rolle gespielt haben. Im vorausgehenden Abschnitt dieser Abhandlung wurde hervorgehoben, daß nicht nur individuelle, sondern auch Art- und wahrscheinlich zugleich Rassenverschiedenheiten in bezug auf Empfänglichkeit für das karzinomerzeugende Vermögen der Spiropterainfektion bestehen.

Es wäre möglich, daß auch in der Resistenz gegen das invasive Wachstum des Karzinoms in die tiefsten Schichten der Vormagenwand solche Verschiedenheiten bestehen könnten.

In den zwei der drei beobachteten Fälle von Spiroterakarzinom bei der Maus, in welchem das Karzinom eine bedeutende Entwicklung erreicht und Metastasen gebildet hatte, sind wie besprochen Transplantationsversuche angestellt worden, doch nur in dem einen, im obenstehenden beschriebenen Fall mit positivem Erfolg.

Die erste Transplantation wurde unmittelbar nach der Sektion der am 12. Juni 1907 verstorbenen Maus vorgenommen. Zur Verimpfung wurden Partikelchen einer peritonealen, nicht nekrotischen Metastase verwendet. Auf jede Maus wurde bei dieser wie bei allen folgenden Transplantationen etwa 10—25 mg vom Geschwulstgewebe übertragen. Die Transplantationen wurden mittels Troikart, nach der im Laboratorium des „Imperial Cancer Research Fund“ üblichen Methode vorgenommen.

Bei der ersten Transplantation wurden 12 weiße Mäuse (Gewicht 12—15 g) verwendet. 7 wurden subkutan, 5 intraperitoneal geimpft. Bei 4 der 7 subkutan (in der Achselhöhle) geimpften Mäusen entwickelten sich schnell kleine subkutane Geschwülste, die bei 3 Mäusen beim Tode (bzw. 65, 82 und 93 Tage nach der Impfung) die Größe des Kernes einer Haselnuß (bei 2 Mäusen) oder einer Haselnuß (bei 1 Maus) erreicht hatten. Bei der 4. Maus bildete sich ein mächtiger Tumor, der allmählich fluktuierend wurde und beim Tode des Tieres (84 Tage nach der Impfung) zu einer kolossalen, subkutanen, zystischen Geschwulst sich entwickelt hatte, die mit heller, leicht flockiger lichtgelber Flüssigkeit gefüllt war, und deren Begrenzung gegen die Brustwand und

die abdominale Muskulatur von knotigen, 1—2 cm dicken, grauweißen Geschwulstmassen gebildet wurde (s. Taf. IV, Fig. 28). Das Gewicht der Maus vor Eröffnung des Tumors betrug 38 g.

Bei den übrigen 3 Mäusen (2 gestorben bzw. 137—164 Tage, 1 getötet 378 Tage nach der Transplantation) war der Erfolg negativ.

Bei allen den 5 intraperitoneal geimpften Mäusen fanden sich beim Tode der Tiere in der Peritonealhöhle knotige mehr oder weniger am Peritoneum, Darmschlingen oder anderen Teilen adhärente Geschwulstmassen. Die Geschwülste waren bei einer Maus (41 Tage nach der Transplantation gestorbenen) von der Größe einer Erbse, bei 2 (84 Tage nach der Transplantation gestorbenen) Mäusen von der Größe des Kernes einer Haselnuß und bei 2 (bzw. 63 und 64 Tage nach der Transplantation gestorbenen) Mäusen von der Größe einer Walnuß. Bei der einen dieser letzten Mäuse (s. Tafel IV, Fig. 29) war das Gewicht des Tieres beim Tode 22 g, von denen das Gewicht des Tumors 10 g betrug.

Zur zweiten (am 4. September 1917 vorgenommenen) Transplantation wurden Geschwulstpartikelchen verwendet, die von einer der obengenannten am 12. Juni intraperitoneal geimpften, am 4. September gestorbenen Maus, in deren Peritonealhöhle eine Geschwulst von der Größe des Kernes einer Haselnuß entwickelt war, herrührte. 20 jüngere Mäuse wurden intraperitoneal geimpft. 5 Mäuse sind vom 5.—8. September gestorben. Bei 3 der übrigen 15 war es schon am 22. Oktober möglich, intraperitoneale Tumoren zu palpieren.

Bei im ganzen 10 Mäusen entwickelten sich intraperitoneale Tumoren, die bei 7 (44—87 Tage nach der Transplantation gestorbenen) Mäusen von der Größe einer Erbse oder des Kernes einer Haselnuß, bei 3 (bzw. 64, 98 und 109 Tage nach der Transplantation gestorbenen) noch größer waren. Bei mehreren der Tiere war das Geschwulstgewebe in nekrotischem Zerfall.

Bei 5 $\frac{1}{4}$ —1 Jahr nach der Transplantation spontan gestorbenen oder getöteten Mäusen fanden sich nur ganz kleine von Granulationsgewebe bestehende Knoten, sonst keine Spuren der Transplantation.

Zur dritten am 7. November 1917 vorgenommenen Transplantation wurden Geschwulstpartikelchen verwendet, die von einer bei der zweiten Transplantation geimpften, am 7. November gestorbenen Maus herrührten, in deren Peritonealhöhle ein haselnußgroßer Geschwulstknoten sich vorfand. 8 jüngere Mäuse wurden intraperitoneal geimpft. Bei 3 (50—62 Tage nach der Transplantation gestorbenen) Mäusen fanden sich intraperitoneale Tumoren, die reichlich die Größe einer Erbse oder eines Haselnußkernes besaßen, bei einer vierten, 57 Tage nach der Transplantation gestorbenen (s. Tafel IV, Fig. 30) war die Geschwulst ungefähr von der Größe einer Walnuß. Bei den übrigen 4 Mäusen, von welchen eine 4 Monate nach der Transplantation, 3 etwa $7\frac{1}{2}$ Monate nach der Transplantation spontan gestorben oder getötet sind, war das Resultat ein negatives.

Zur vierten, am 3. Januar 1918 vorgenommenen Transplantation wurde Geschwulstgewebe verwendet, das von einer bei der dritten Transplantation geimpften, am 3. Januar 1918 gestorbenen Maus herrührte. Im ganzen wurden 10 erwachsene Mäuse (Gewicht 15—20 g) intraperitoneal geimpft. Bei 2 von diesen (84 bzw. 164 Tage nach der Transplantation gestorbenen) Mäusen fanden sich

reichlich erbsengroße, intraperitoneale Tumoren, bei 2 anderen (92 bzw. 119 Tage nach der Transplantation gestorbenen) Mäusen waren Tumoren von der Größe einer Walnuß oder einer Pflaume entwickelt. Von diesen Mäusen wog eine (92 Tage nach der Transplantation gestorbene) 28 g, von welchen 9 g das Gewicht der Geschwulst ausmachten.

Bei einer, 107 Tage nach der Transplantation gestorbenen Maus fand sich eine reichlich pflaumengroße Geschwulstmasse, die den unteren Teil der Wand des Abdomens durchwachsen hatte und stark nekrotisch war (s. Taf. IV, Fig. 31). Das Gewicht der Maus betrug 25 g, von welchen 11 g das Gewicht der Geschwulst ausmachten. Bei den übrigen 5 Mäusen, von welchen 3 etwa 6 Monate nach der Transplantation getötet wurden, während 2 etwa 9 Monate nach der Transplantation spontan gestorben sind, war das Resultat negativ.

Zur fünften, am 26. März 1918 vorgenommenen Transplantation wurden Geschwulstpartikelchen verwendet, die von einer bei der vierten Transplantation geimpften, am 26. März 1918 gestorbenen Maus herrührte. Es wurden im ganzen 10 jüngere Mäuse geimpft, von welchen 5 4—8 Monate nach der Transplantation gestorben sind, während die übrigen 5 etwa 9 Monate nach der Transplantation getötet wurden. Das Resultat war in allen Fällen negativ.

Bei allen 28 Mäusen, bei welchen die Transplantation positive Resultate ergeben hatte, wurde das Geschwulstgewebe mikroskopisch untersucht. Spiropteren, Teile von solchen oder Eier wurden in keinem Falle nachgewiesen.

Eine mikroskopische Untersuchung wurde ferner in all den Fällen vorgenommen, in welchen bei der makroskopischen Untersuchung sich nicht feststellen ließ, ob ein nachgewiesener Knoten karzinomatös war, oder nur aus Granulationsgewebe bestand.

Die Geschwülste zeigten sich bei allen 28 Mäusen, gleich wie der Originaltumor, ein typisches, verhornendes Plattenepithelkarzinom zu sein, das insoweit seinen Typus in allen 4 Generationen unverändert behielt, als die gegenseitigen Abweichungen des histologischen Baues der Geschwulst bei den transplantierten Mäusen nur aus rein quantitativen Schwankungen der Mächtigkeit und Ausbreitung der Verhornung bestanden (s. Taf. VI, Figg. 36—39). Die Tendenz zu Keratinisierung schien jedoch in den transplantierten Geschwülsten stärker zu sein, und war in einzelnen von vielen sehr ausgesprochen (s. Taf. VI, Fig. 39). Rein alveoläre, nicht verhornende Strukturen wurden nur hier und da und nur in kleineren Bezirken der Geschwülste nachgewiesen. Adenomatöse Strukturen fanden sich überhaupt nicht. Sämtliche Geschwülste zeigten nekrotische Veränderungen, die am meisten ausgesprochen in den größten Tumoren und bei den am längsten lebenden Mäusen waren.

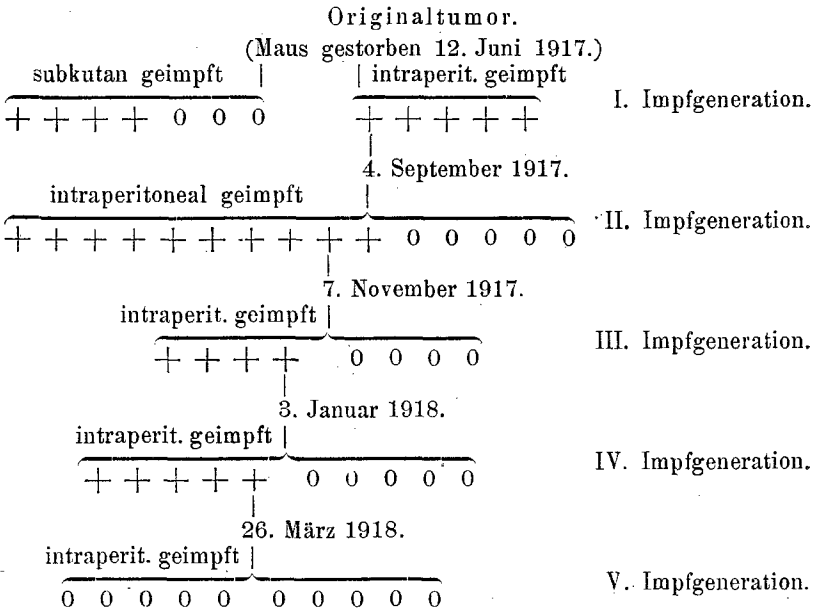
Bei mehreren intraperitoneal geimpften Mäusen fand sich das Karzinom invasiv einwachsend, teils in die Abdominalmuskeln, teils in die Organe hinein, in deren unmittelbaren Nähe die Geschwulst gelagert war (eine Lymphdrüse, die Kapsel der Niere und das Nierengewebe, die Wand des Magens und des Dünndarms).

Metastasen wurden nicht beobachtet, auch nicht in den Lungen, von denen komplette Schnittserien bei 5 Mäusen angefertigt und mikroskopischer Untersuchung unterworfen wurden.

Unzweifelhafte Amyloidose wurde nicht beobachtet, nur in einem der im ganzen wenigen in dieser Beziehung untersuchten Fälle hat die Milz sich schwach amyloid gezeigt.

Wie aus dem obenstehenden Bericht hervorgeht, zeigte sich die Geschwulst im Verlaufe eines halben Jahres in 4 Generationen transplantabel. Daß die Transplantation in der 5. Generation mißgelingen ist, erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß bei deren Impfung Geschwulstpartikelchen verwendet wurden, die, wie die später vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab, in großer Ausdehnung nekrotisch waren.

Im ganzen haben die Transplantationen bei 28 von den 55 geimpften Mäusen, die nicht sehr schnell nach der Impfung eingingen, positives Resultat ergeben, wie es aus dem untenstehenden Schema, in welchem die mit Erfolg geimpften Mäuse durch +, die Nullermäuse durch 0 bezeichnet sind, ersichtlich ist.



Die Geschwulst wurde mittels Transplantation im ganzen ein volles Jahr (12. Juni 1917 bis 16. Juni 1918) erhalten.

Die reichlichste Impfausbeute hat die erste Transplantation gegeben, bei welcher Geschwülste bei allen intraperitoneal und bei 4 der 7 subkutan geimpften Tiere sich entwickelten. Bei der zweiten Transplantation, die gleich den folgenden ausschließlich intraperitoneale Impfungen umfaßte, haben Geschwülste bei 10 von 15 Tieren sich entwickelt. Die dritte und vierte Transplantation gaben insoweit ein weniger günstiges Resultat, als

jede dieser Transplantationen nur einen positiven Erfolg bei der Hälfte der geimpften Tiere hatte.

Um diese Resultate mit früher gewonnenen zu vergleichen, soll angeführt werden, daß Transplantation einer von Murray¹⁾ beschriebenen Geschwulst, die von der Achselhöhle einer Maus herrührte und alveoläre, adenomatöse und verhornte Bezirke enthielt, nur bei 4 von den im ganzen 156 geimpften Mäusen, die die Impfung wenigstens 4 Wochen überlebten, positiven Erfolg hatte.

Daß keratinisierende Tumoren in der Regel viel schwieriger transplantabel als die hier geschilderten sind, geht auch aus den oben zitierten Mitteilungen Haaland's aus dem Jahre 1911²⁾ hervor. Von 11 keratinisierenden Tumoren (Adenokankroide) haben nur 8 sich transplantabel erwiesen, indem die Impfung dieser Geschwülste an 1116 Mäusen (von welchen 838 die Impfung wenigstens 4 Wochen überlebten) ein positives Resultat bei im ganzen nur 49 Tieren ergab, während 3 Geschwülste erfolglos an 170 Mäusen verimpft wurden, von welchen 152 die Impfung wenigstens 4 Wochen überlebten.

Was die stark hornbildenden Tumoren betrifft, waren die Schwierigkeiten noch größer, indem es bei Transplantation von 4 solchen Tumoren überhaupt nicht gelang, positive Resultate zu erreichen, obgleich diese 4 Tumoren an 1594 Mäusen (von denen 1159 die Impfungen wenigstens 4 Wochen überlebten) verimpft wurden.

Man ist dann zweifelsohne dazu berechtigt, dem hier beschriebenen Spiroterakarzinom eine Transplantabilität zuzuschreiben, die nicht nur im Vergleich mit der Transplantabilität der bei Mäusen allgemein vorkommenden Tumoren als eine ungewöhnlich große betrachtet werden muß, sondern sogar mit Rücksicht darauf, daß die vorliegende Geschwulst ein Karzinom mit starker Tendenz zur Hornbildung war, als eine außerordentlich beträchtliche bezeichnet werden darf. Das rapide und invasive Wachstum des transplantierten Gewebes gibt einen weiteren Beweis der bedeutenden Malignität dieses Karzinoms.

Ihre größte Bedeutung gewinnen jedoch die Resultate der hier mitgeteilten Untersuchungen dadurch, daß sie den Beweis der Transplantabilität des durch Uebertragung der Spiroteraneoplastica (*Gongylonema neoplasticum*) hervorgerufenen Karzinoms erbringen.

Die Ergebnisse der in dieser und in meinen früheren Abhandlungen mitgeteilten Untersuchungen legen dar, daß das Spiroterakarzinom

1) Third scientific report of the Imperial cancer research fund. 1908.

2) Fourth scientific report of the Imperial cancer research fund.

den typischen histologischen Bau des gewöhnlichen Plattenepithelkarzinoms besitzt, in Gewebe und Organe verschiedener Art invasiv hineinwuchert, Metastasen bildet und sich transplantieren läßt. Die Beziehung der Spiroterainfektion zum Karzinom beschränkt sich auf Hervorrufen der Entwicklung der primären Geschwulst, deren Wachstum und weitere Verbreitung in den Vormagen und die Zunge fortdauernd sich fortsetzt, sei es, daß die Parasiten in diesen Organen verbleiben oder sie zum Teil oder ganz (die Zunge) verlassen. In der Entwicklung der Metastasen und der transplantierten Geschwülste haben die Parasiten keinen Anteil.

Obenstehende Untersuchungen sind zum Teil auf Kosten des Carlsberg-Fonds, im wesentlichen auf Kosten des W. Beñdix-Fonds ausgeführt. Ich wünsche auch hier den Fonds meinen Dank auszusprechen.

Erklärung der Figuren auf den Tafeln I—VI.

Tafel I.

- Figur 1. Kleines Karzinom im Vormagen einer bunten Ratte, die 45 Tage nach der Spiroterübertragung gestorben ist. Das Karzinom ließ sich in 66 Serienschnitten ($\approx 10 \mu$) nachweisen. Vergr. 50.
- Figur 2. Karzinom im Vormagen einer bunten Ratte, die 152 Tage nach der Spiroterübertragung gestorben ist. Das Karzinom ließ sich in ungefähr 400 Serienschnitten ($\approx 10 \mu$) nachweisen. Vergr. 24.

Tafel II.

- Figur 1. Normale Rattenzunge.
- Figur 2—3. Spiroteraglossitis bei Ratten.
- Figur 4—5. Spiroteraglossitis und Zungenkarzinom (Fall I).
- Figur 6. Querschnitt derselben Zunge (Fall I).
- Figur 7—8. Spiroterakarzinom der Zunge (Fall II).
- Figur 9. Spiroterakarzinom der Zunge (Fall IV).
- Figur 10. Spiroterakarzinom der Zunge (Fall III).
- Figur 11—12. Spiroterakarzinom der Zunge (Fall V).
- Figur 13. Fibroepitheliom der Zunge bei einer spiroterainfizierten Ratte. (Sämtliche Zungen sind zweimal vergrößert.)

Mikroskopische Präparate.

- Figur 14. Normale Rattenzunge. Vergr. 45. Querschnitt der Basis.
- Figur 15—16. Spiroteraglossitis. Vergr. 45.
- Figur 17. Spiroteraglossitis (Fall I). Vergr. 45.
- Figur 18. Spiroterakarzinom der Zunge (Fall I). Vergr. 24.

Tafel III.

Mikroskopische Präparate von Spiropterakarzinom der Zunge bei Ratten.

- Figur 19. Fall II. Vergr. 50.
- Figur 20. Fall IV. Vergr. 42.
- Figur 21. Fall III. Vergr. 30.
- Figur 22. Fall III. Vergr. 15.
- Figur 23. Fall III. Vergr. 52.
- Figur 24. Fall V. Vergr. 15.
- Figur 25. Fall V. Vergr. 47.
- Figur 26. Fall V. Vergr. 30.
- Figur 27. Fall V. Vergr. 130.

Tafel IV.

- Figur 28. Transplantiertes, subkutanes Spiropterakarzinom bei einer Maus, 84 Tage nach der Transplantation. Erste Impfgeneration.
- Figur 29. Transplantiertes, intraperitoneales Spiropterakarzinom bei einer Maus, 63 Tage nach der Transplantation. Erste Impfgeneration.
- Figur 30. Transplantiertes, intraperitoneales Spiropterakarzinom bei einer Maus, 57 Tage nach der Transplantation. Dritte Impfgeneration.
- Figur 31. Transplantiertes, intraperitoneales Spiropterakarzinom bei einer Maus, 107 Tage nach der Transplantation. Vierte Impfgeneration.

Tafel V.

- Figur 32. Primäres Spiropterakarzinom im Vormagen einer Maus. Alveolärer Plattenepithelkrebs. Vergr. 50.
- Figur 33. Dasselbe Karzinom: Stark keratinisierende Bezirke. Vergr. 50.
- Figur 34. Peritoneale Metastase desselben Tumors. Vergr. 50.
- Figur 35. Peritoneale Metastase desselben Tumors. Sehr große keratinisierende Bezirke. Vergr. 50.

Tafel VI.

- Figur 36. Transplantiertes, keratinisierendes Spiropterakarzinom. Zweite Impfgeneration. Vergr. 50.
 - Figur 37. Transplantiertes, keratinisierendes Spiropterakarzinom. Dritte Impfgeneration. Vergr. 50.
 - Figur 38. Transplantiertes Spiropterakarzinom. Vierte Impfgeneration, Starke Keratinisation. Vergr. 48.
 - Figur 39. Transplantiertes Spiropterakarzinom. Vierte Impfgeneration. Sehr starke Keratinisation. Vergr. 50.
-