

BEOBACHTUNGEN AN EXPERIMENTELLEN TUMOREN BEI MEERSCHWEINCHEN

László Haranghy, Ferenc Gyergyai, András Antalffy

(Eingegangen am 28. März 1952)

Bösartige Geschwülste kommen in allen Klassen der Wirbeltiere vor, doch besteht ohne Zweifel bezüglich der Empfindlichkeit zwischen den Tieren, ein grosser Unterschied. Carcinogene Reize gleicher Art können bei einzelnen Tierarten viel häufiger Krebs verursachen als bei anderen. Nach der Feststellung von Schürch [1] ist die Haut der Ratten gegenüber carcinogenen Stoffen 3000mal empfindlicher als die Haut des Hundes und des Meerschweinchens. Die Wildtiere sind weniger empfindlich als die Haustiere gleicher Art. Zum Beispiel das Virus des Shope'schen Papilloms verursacht bei Wildkaninchen gutartige, bei Hauskaninchen dagegen unter gewissen Bedingungen bösartige Geschwülste. Nach meinen eigenen Untersuchungen ist der cancerogene Index der weissen Ratten in Bezug auf die verschiedenen cancerogenen Stoffe (Benzpyren, Buttergelb usw.) viel höher als der von Wanderratten.

Spontane Tumoren kommen bei Meerschweinchen äusserst selten vor (Sabad [4]. Haranghy konnte während 30 Jahren bei einem bleibenden Stand von mindestens 100 Meerschweinchen keinen einzigen Tumor beobachten. Die experimentellen Geschwülste gehören ebenfalls zu den Seltenheiten. Euler und Skarzynski [1] stellen in ihrer 1942 veröffentlichten Arbeit fest, dass »man bei Meerschweinchen durch cancerogene Kohlenhydrate experimentellen Tumor nicht zustande bringen kann«. Sabad [4] hatte im Jahre 1938 nach intraperitonealer Einspritzung von Dibenzanthrazen von 25 Tieren bei 2 malignen Tumor beobachtet und zwar ein polymorphzelliges Sarkom und ein malignes Lipom mit Metastasen. Zugleich erwähnt er, dass amerikanische Forscher bereits in 1936 bei Meerschweinchen nach Benzpyreninjektionen die Entwicklung bösartiger Geschwülste gesehen haben. Nach den mir zur Verfügung stehenden Literaturangaben blieben die Beobachtungen von Sabad isoliert. In dem Institut für medizinische Wissenschaften in Marosvásárhely haben wir, im Jahre 1950, 39 Meerschweinchen mit verschiedenen krebserregenden Stoffen geimpft. Bei vierten dieser Tiere bildete sich eine Geschwulst. Die Befunde teilen wir im Folgenden mit:

Versuchstier I (aus der Versuchsreihe Nr. 51): männliches weisses Meerschweinchen mit grauen Flecken, 340 gr schwer. Vom 1. VI. 1950 peroral

wöchentlich zweimal 0,5 ml einer 1%-igen Sonnenblumenöl—Buttergelblösung und täglich 0,5 ml einer 1%-igen Lanolin-, bzw. Sonnenblumenöl—Cholesterinlösung. Am 20., 27. Juli, ferner am 3. und 10. August 1950 wurden je 1,5 ml von einer öligen Lösung von 3—4 Benzpyren (1,66 mg/ml eingespritzt usw. zuerst unter die Schenkelfalten der Extremitäten der linken Seite. Die verabreichte Gesamtmenge des Benzpyrens betrug 9,96 mg. Am 5. August 1951, also etwa 1 Jahr später, bekam das Tier unter die Rückenhaut 1,0 ml einer 0,1%-igen Benzpyrenlösung (1 mg Benzpyren). Das Tier zeigte während den Impfungen folgende Veränderungen im Körpergewicht: (1. X. 1950) 430 gr, (11. XI.) 500 gr, (31. I. 1951) 550 gr, (2. III.) 580 gr, (14. V.) 630 gr, (5. VIII.) 650 gr, (5. IX.) 655 gr, (17. XI.) 620 gr.



Abb. 1. Geschwulst des Meerschweinchens Nr. I. in der Nähe der linken vorderen Schenkelbeuge

Am 11. November 1950 entstand in der Nähe der ersten Benzpyrenimpfung unter der Haut ein erbsengrosses, sich fest anfühlendes bewegliches Gebilde, das bis zum März 1951 in unveränderter Grösse bestehen blieb und dann langsam verschwand. Am 10. November 1951 bemerkten wir an der unteren Grenze der vorderen linken Schenkelbeuge ein neueres erbsengrosses massives Gebilde, das rasch wuchs und bis zum 17. November 1951 zu einem Tumor von der Grösse einer grünen Nuss sich entwickelt hat.

Die Geschwulst liegt unmittelbar unter der Haut (Abb. 1.) und hebt dieselbe stark hervor. Die Grenzen sind gut bemerkbar. Der Tumor greift anscheinend nicht in die Muskulatur der Brustwand über. Die Geschwulst-

substanz hat eine grau-weiße Farbe, ist reich an Fasern, in der Mitte ist ein etwa haselnussgroßes, scharf umrissenes, dunkelrotes hämorrhagisches nekrotisches Gebiet zu sehen. Das *histologische Bild* der Geschwulst zeigt verschiedenen Zellenreichtum und Fasergehalt. Neben stark zellreichen, wenig interzelluläre Substanz enthaltenden Gebieten sind an Fasern reichere, doch an Zellen verhältnismäßig ärmere Gebiete zu sehen. Die Größe und Form der Zellen ist stark verschieden (Abb. 2—3). Von der Größe eines Fibroblasts bis zu Zellen mit 30—60 Mikron Durchmesser sind die verschiedensten Größen vertreten (Abb. 3). Ebenso wechselreich sind auch die Formen der Zellen. Zellen mit ovalem Kern, lange verlängerte Zellen mit rundem Kern und Plasma, vieleckige und pyramidenförmige lassen sich ebenso beobachten, wie gelapptkernige. Das Verhältnis von Kern und Plasma ist stark verschieden. Hypochrome und hyperchrome Kerne kommen in buntem Wechsel vor. Mehrere Kerne enthalten große azidophile Nukleolen. Der überwiegende Teil der Zellen läuft in feinen Bindegewebsfibrillen aus oder schmiegt sich dicken Bündeln an, es gibt aber auch abgerundete Zellen mit breitem Protoplasma. Teilungsformen, darunter atypische Formen sind verhältnismäßig reichlich vorhanden (Abb. 2). In der Geschwulst sind zahlreiche dünnwandige Gefäße und winzige Blutungen, ferner nekrotische Herde zu sehen. Die Geschwulst dringt bis in die oberflächlichen Schichten der Muskulatur ein und an den Randteilen der Geschwulst lassen sich die noch zurückgebliebenen Muskelbündel gut erkennen.

Diagnose: Sarcoma polymorphocellulare.

Das Tier wurde am 17. November 1951 in Äthernarkose getötet. Bei der Sektion fanden wir Fettleber, auffallend große Nebennieren, vergrößerte Milz und mesenteriale Lymphknoten, sowie Hirnödem. Die Aorta zeigte keine Veränderung. Die Geschwulst brach nicht in die Brusthöhle ein. Metastasen fanden wir keine. Sämtliche Organe wurden mikroskopisch untersucht. Von den Befunden heben wir die folgenden hervor: Die *Leber* zeigt in hohem Maße diffuse Verfettung. Die Leberzellen sind mit *Schultz*-negativen feinen Fett-Tröpfchen ausgefüllt. Die verschieden großen Zellkerne sind infolge stärkerer oder minderer Wasseraufnahme äußerst hell und aufgedunsen. Die *Nebennierenrinde* ist stark verbreitert und zeigt in ihrer vollen Dicke einen hohen Lipoidgehalt. In der *Milz* und den *abdominalen Lymphknoten* ist eine starke retikuläre Mobilisation zu beobachten. Zwischen den Reticulumzellen sind Eisen- und Fett-Tröpfchen enthaltende aktive Elemente und Riesenzellen zu finden. Die Sinuszellen im Lymphknoten weisen Wucherung auf. Im *Knochenmark* ist eine mäßige reticuloendotheliale Mobilisation zu sehen. Im *Hoden* hatte die Spermiogenese an kleineren umschriebenen Gebieten aufgehört. Das bindegewebige Gerüst ist im allgemeinen mäßig verbreitert. Im überwiegenden Teil der Hodenkanälchen zeigt die Spermiogenese ein normales Bild. Das *Hirngewebe* ist ödematös durchtränkt. In den übrigen Organen waren keine pathologischen Veränderungen zu beobachten.

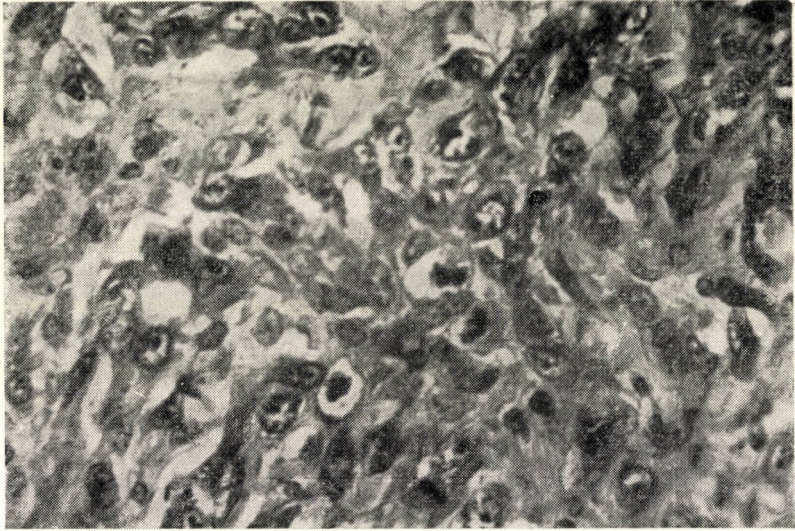


Abb. 2. Sarcoma polymorphocellulare des Meerschweinchens Nr. I. Teilungsformen. Okular 15 \times , Objektiv 45 \times

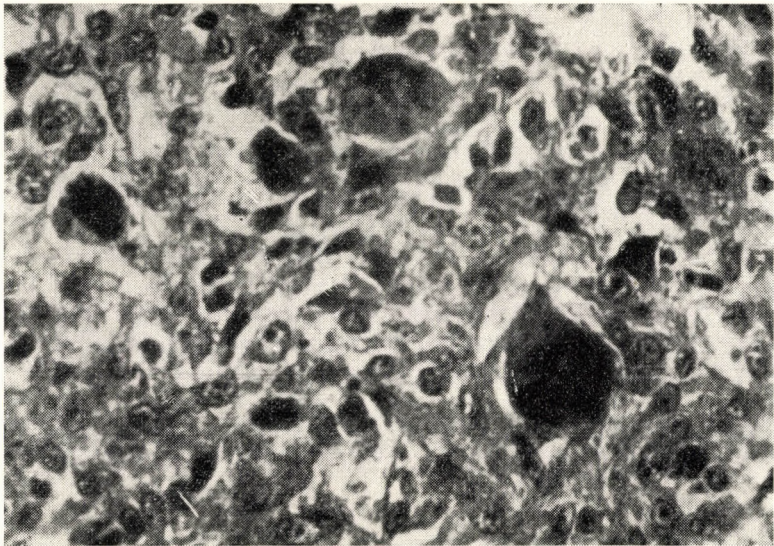


Abb. 3. Polymorphozelluläres Sarkom des Meerschweinchens Nr. I. Riesenzellen. Okular 15 \times , Objektiv 45 \times

Von der Geschwulst haben wir 25 Meerschweinchen pfefferkorngrösse, oder etwas grössere Partikel unter die Rückenhaut implantiert. Von den 300—500 gr schweren, männlichen Meerschweinchen blieb die Implantation bei 21 erfolglos. In vier Tieren begann das Implantat langsam zu wachsen, erreichte bis zum 1. Dezember 1951 die Grösse einer Haselnuss und fühlte sich sehr fest an. Von diesen Geschwülsten haben wir einen Tumor histologisch untersucht, und zwar fanden wir 21 Tage nach der Implantation folgendes: Das Gebilde ist von der Umgebung scharf abgegrenzt (Abb. 4.). Die Geschwulst ist überall reich an kollagenen Fasern, verhältnismässig arm an Zellen und enthält wenig

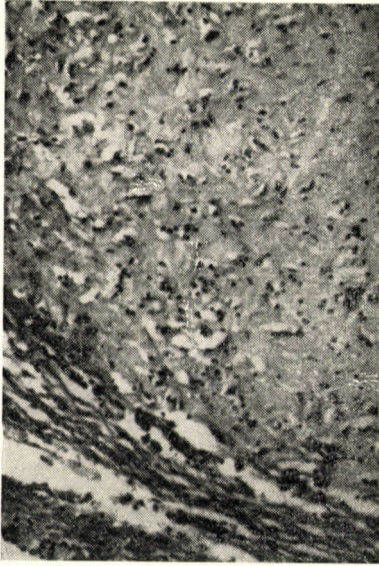


Abb. 4. Die Geschwulst des I. Meerschweinchens 21 Tage nach der Überpflanzung. Die überpflanzte Geschwulst hatte sich in ein faseriges Gebilde umgewandelt. Okular 15x, Objektiv 10x

Gefässe. Die Zellen entsprechen im allgemeinen typischen Fibrozyten. Stellenweise sind Fibroblasten zu sehen. Teilungsformen sind nicht vorhanden. Zeichen einer Zellenatypie fehlen. Die Geschwulst ist an Gefässen verhältnismässig arm, die Gefässe entsprechen erweiterten Kapillaren. Zwischen den die Geschwulst kreisförmig umhüllenden grobfaserigen Bündeln sind nur spärlich Wanderzellen zu finden. Eine direkte Verbindung zwischen den Gefässen der Umgebung und den Kapillaren der Geschwulst ist lediglich an einer Stelle zu beobachten. Das zum präkapillaren Typ gehörende Blutgefäss des umgebenden Gewebes setzt sich hier in die Randteile der Geschwulst fort, ist jedoch weiter nicht zu verfolgen.

Bei den übrigen 3 Tieren begann die Geschwulst nach dem 1. Dezember erst langsam, dann schneller kleiner zu werden, um zuletzt zu verschwinden.

Versuchstier II (aus der Versuchsreihe Nr. 54): Schwarzes, rostbraun geflecktes, 320 gr schweres männliches Meerschweinchen. Das normal gefütterte (Heu, Rüben) Tier erhielt ausser Benzpyren kein sonstiges Versuchsmittel. Vom 2. Juli 1950 bis zum 10. August bekam das Tier, gleich dem Versuchstier I. insgesamt 9,96 mg Benzpyren in gleicher Weise eingespritzt. Ein Jahr später (5. August 1951) haben wir unter die Rückenhaut wieder 1 mg Benzpyren injiziert. Das Tier nahm an Körpergewicht langsam zu. Pathologische Symptome waren nicht zu beobachten. Am 28. Dezember 1951 erschien ein über die ganze linke Flanke des Tieres sich ausbreitendes fluktuierendes Gebilde an dessen dem Kopfe zufallenden Ende, in der Nähe der vorderen linken Schenkelbeuge ein ziemlich fester Knoten, von der Grösse einer kleinen Nuss, zu fühlen war. Das Gebilde wurde am 29. Dezember 1951 eröffnet (Abb. 5.). Es war mit etwa 40 ccm, Gewebstrümmer enthaltendem, flüssigem Blute gefüllt. Die Wand der Höhle war mit Gewebsfetzen bedeckt. Der erwähnte konsistentere Gewebsteil bestand aus grau-rötlichem, stark bröckeligem Tumorgewebe, das sich auch auf die Brustwand erstreckte. Das Tier ging bei der Operation ein.

Histologisch zeigte die Geschwulst, abgesehen von den zahlreichen Blutungen und nekrotischen Herden ein recht einheitliches Bild. In dem mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitt sieht man zumeist runde oder oval geformte Zellen mit grossem, hellem Protoplasma und zwischen den Zellen ein feines Fasernetz (Abb. 6.). Die Zellkerne sind chromatinreich, färben sich dunkel, besitzen keinen Nukleolus. Zerstreut findet man Teilungsformen. Die Zellen enthalten kein Glykogen. Das Protoplasma ist mit winzigen Fett-Tröpfchen ausgefüllt, die die *Schultz'sche* Cholesterinreaktion nicht geben und sich mit Sudan orange-gelb färben. Die Geschwulst ist reichlich mit dünnwandigen Gefässen versehen und an zahlreichen Stellen nekrotisch. Die benachbarten Gewebe sind durch die Geschwulst ausgebreitet infiltriert. In den Randteilen der Geschwulst sind Muskelinseln zu beobachten. *Diagn.*: *Liposarkom*.

Die Sektion zeigte, dass die Geschwulst weder in die Bauchhöhle, noch in die Brusthöhle eingedrungen war. Metastasen wurden keine gefunden. Die Leber war vergrössert und diffus verfettet. Nebennieren, Milz, abdominale und inguinale Lymphknoten waren vergrössert. Die übrigen Organe waren blutarm. Sämtliche Organe wurden mikroskopisch untersucht. Die mikroskopischen Veränderungen der Nebennieren, Milz und Lymphknoten waren jenen des Tieres Nr. I vollkommen gleich. In den übrigen Organen, auch den Hoden einbegriffen, waren keine pathologischen Veränderungen zu sehen.

Von der Geschwulst haben wir pfefferkorn-grosse Partikel in Meerschweinchen implantiert und zwar in 25 Tiere von 300—500 gr Körpergewicht. Von den Transplantaten hatte nur das eine zu wachsen begonnen, das bis zum 15. Januar 1952 die Grösse einer Haselnuss erreichte und dann in einigen Tagen verschwand.

Versuchstier III: weisses, gelb-braun geflecktes, männliches Meer-

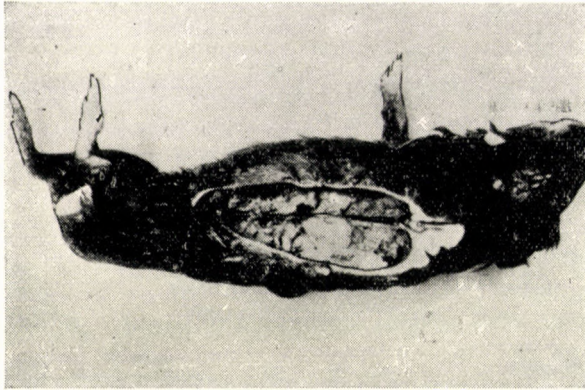


Abb. 5. Geschwulst des Meerschweinchens Nr. II. Höhle der eröffneten Geschwulst. In der Nähe der Schenkelbeuge des vorgezogenen linken Beines ein fester Geschwulstteil

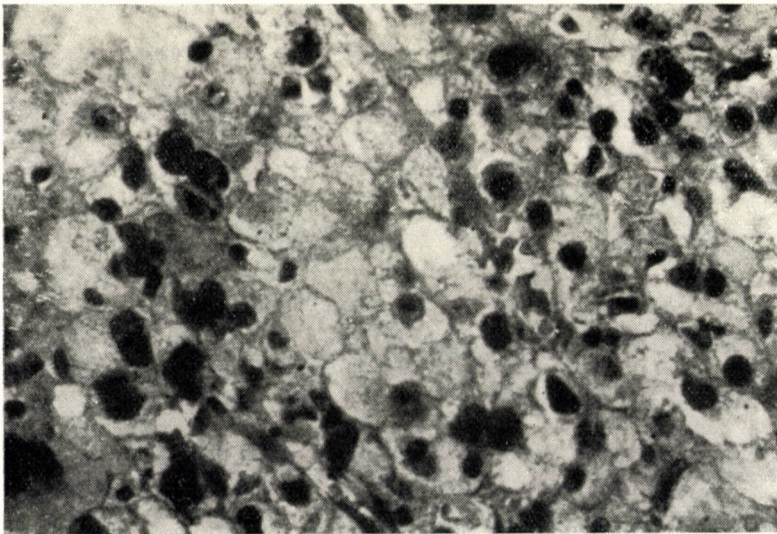


Abb. 6. Liposarkom des Meerschweinchens Nr. II. Okular 15x, Objektiv 45x

schweinchen, von 350 gr Körpergewicht aus der Versuchsreihe Nr. 46. Die Versuchsreihe Nr. 46 wurde am 9. Januar 1950 mit 6 Meerschweinchen begonnen. Die Tiere erhielten wöchentlich zweimal von einer aus primärem Leber-Melanosarkom mit 8%-iger Natriumcarbonatlösung hergestellten Melaninlösung, deren pH unmittelbar vor der Injizierung auf 7,5 eingestellt wurde, in die Nähe der Extremitätenfalten abwechselnd 0,3 ml eingespritzt. Dabei erhielten sie täglich peroral 0,5 ml 1%-iges Lanolin-Sonnenblumenöl, und ein Jahr später peroral 0,5 ml 1%-iges bestrahltes Cholesterin-Sonnenblumenöl. Am 20. und 27. Juli, ferner am 3. und 10. August 1950 haben wir an der linken vorderen Schenkelfalte beginnend, der Reihe nach in die Extremitätenfalten 1,5 ml einer 3—4 Benzpyren-Öllösung (1,66 mg in 1 ml) injiziert. Das in diesem Jahr verabreichte Benzpyren machte insgesamt 9,96 mg aus. Am 5. August 1951, also etwa ein Jahr später, wurde ein einziges Mal 1 ml einer öligen Benzpyrenlösung eingespritzt (1 mg in 1 ml). Demnach betrug die Gesamtmenge des Benzpyrens 10,90 mg. Das Tier zeigte während des Versuches folgende Gewichtsveränderungen; (1. III. 1950) 400 gr, (1. V. 1950) 500 gr, (22. VIII. 1950) 525 gr, (4. III. 1951) 590 gr, (14. V. 1951) 650 gr, (12. XI. 1951) 700 gr, (3. IV. 1952) 610 gr, (28. IV. 1952) 540 gr.

Die Geschwulst entwickelte sich in folgender Weise: Am 28. April 1952 war in der *rechten hinteren* Schenkelbeuge ein erbsengrosses festes Gebilde zu fühlen. Bis zum 4. Mai wurde es bohnen-, bis zum 9. Mai haselnussgross. Von dem in Fettgewebe gebetteten grau-roten Gebilde wurde am 9. Mai ein bohnen-grosses Stück exstirpiert und die Wunde zusammengenäht. Nach 3 Tagen fielen die Nähte heraus, die Wundränder öffneten sich und aus der Wundhöhle entleerten sich Gewebsteile. Demnach schwoll die Umgebung der Wunde nussgross an. Am 20. Mai wurde das Tier in Äthernarkose getötet und die Schwellung eröffnet. Es zeigte sich, dass das Gebilde aus auf die Schenkelmuskulatur übergreifendem Tumorgewebe besteht, in dessen Mitte sich eine, nekrotisches Material enthaltende Höhle befindet (Abb. 7.).

Die 5 cm lange Geschwulst nimmt mit ihrer Längachse in der Richtung der Schenkelbeuge Platz. Die Geschwulst lässt sich nicht gut abgrenzen, breitet sich auf die Schenkel- und Bauchwandmuskulatur aus und ist damit stark verwachsen. Die Schnittfläche der konsistenten faserreichen Geschwulst ist an einzelnen Stellen grau-rot, mit Blutungen stark durchsetzt, an anderen Stellen grau-weiss, in der Mitte ist ein hämorrhagisches nekrotisches Gebiet zu sehen. Das *histologische Bild* zeigt wechselnden Zellenreichtum und Fasergehalt. Zellenreiche und an dünnwandigen Kapillaren reiche Gebiete wechseln mit faserreichen. An den zellenreichen Gebieten sind neben in die Länge gezogenen, ovalen oder stäbchenförmigen Kern und gedehntes Protoplasma enthaltenden Zellen (Abb. 8.) unregelmässig geformte, breites Protoplasma aufweisende Zellen zu finden. Die Zellkerne haben im allgemeinen eine feine, staubartige Chromatinstruktur, obgleich eine grobe, schollige ebenfalls vorkommt. Die

Zellen besitzen nur vereinzelt einen Nukleolus. Das Plasma färbt sich mit verschiedener Intensität. Teilungsformen kommen in geringer Zahl vor. Zwischen den Zellen befinden sich neben feinen Fibrillen gröbere bindegewebige Bündel. Die zellreichen Gebiete sind äusserst reich an dünnwandigen Gefässen, die aus einigen, zirkulär angeordneten Fasern aufliegenden Endothelschichten bestehen. In der Nähe der Gefässe sind zahlreiche Blutungen zu sehen. An vielen Stellen liegen die Zellen ganz unregelmässig durcheinander, anderorts wieder



Abb. 7. Eröffnetes Fibrosarkom in der rechten hinteren Schenkelbeuge des Meerschweinchens Nr. III

sind die Zellkerne parallel angeordnet und bilden Bündel. Die Bündel liegen an einzelnen Stellen ausdrücklich den grösseren Gefässen an, anderorts wieder bilden sie ein einander überquerendes Bündelsystem, in welchem sie knötchenförmige Gebilde formen (Abb. 9), oder eine wirbelförmige Anordnung zeigen. Vereinzelt sieht man auch palisadenartige Anordnung der Zellkerne. Alle diese Zellen und Bündel färben sich nach *van Gieson* ausdrücklich rot. An den faserreichen Gebieten findet man an einzelnen Stellen zwischen den Bündeln zahlreiche winzige Höhlungen und ausdrücklich ödematöse Durchtränkung. An ande-



Abb. 8. Fibrosarkom des Meerschweinchens Nr. III. Okular 15x, Objektiv 20x

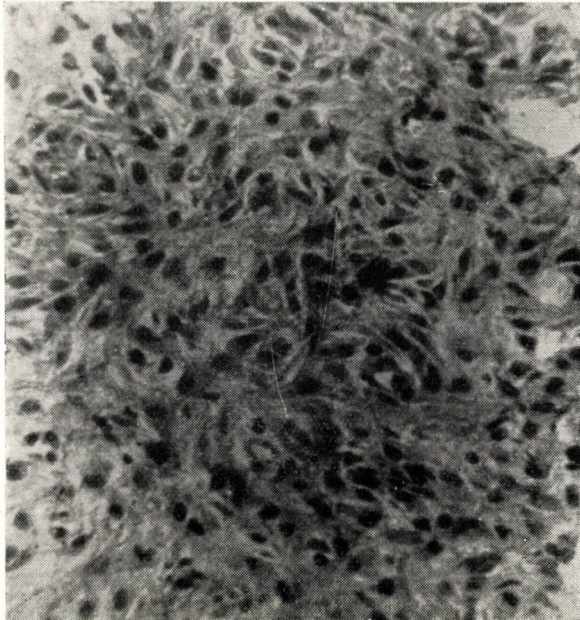


Abb. 9. Fibrosarkom des Meerschweinchens Nr. III. Knötchenförmig angeordnete Tumorzellen
Okular 15x, Objektiv 20x

ren Stellen bilden sich dickere faserige Bündel und es entstehen verhältnismässig zellarme Gebiete. Die Geschwulst dringt tief zwischen die benachbarten Muskelbündel ein. An gewissen Stellen lassen sich ausgebreitete regressive Veränderungen beobachten. *Diagn. : Fibrosarkom.*

Bei der Sektion fanden wir Fettleber, 0,8 gr schwere Nebennieren mit breiter Rindensubstanz und eine vergrösserte Milz. Die Aorta zeigte keine Veränderungen. Metastasen waren keine zu finden. Von den histologischen Befunden sind folgende hervorzuheben : Der Herzmuskel ist diffus verfettet. Die Zellkerne im Leber lassen Zeichen einer starken Wasseraufnahme erkennen und das Protoplasma ist mit feinen Fettkörnchen ausgefüllt. Die Nebenniere ist lipoidreich. Die Keimzentren in der Milz sind klein. Die Pulpe ist reich an Zellen und weist lebhaft Mobilisierungserscheinungen auf. Von den Zellen enthalten zahlreiche Fett-Tröpfchen und Eisenpigment. In den stark erweiterten Sinushöhlen sieht man zahlreiche aktivierte retikuläre Elemente. Im Hoden sieht man morphologische Merkmale von beginnender Auslöschung der Spermio-genese. Die übrigen Organe weisen keine pathologischen Veränderungen auf.

Versuchstier IV. Das weisse, gelbfleckige, männliche Meerschweinchen wog 400 gr und gehörte gleichfalls zu der Versuchsreihe Nr. 46. Das Tier erhielt vom 9. Januar 1950 die gleiche Menge Melanin und Cholesterin, wie das III. Versuchstier. Allein es wurde im Juli 1950 nicht mit Benzpyren geimpft, sondern erhielt lediglich am 5. August 1951 an der linken Seite, in der Nähe des Schulterblattes unter die Rückenhaut 1 ml einer 3—4 Benzpyren-Öllösung injiziert. Das Tier bekam daher insgesamt 1 mg Benzpyren. Während des Versuches zeigten sich im Körpergewicht des Tieres folgende Veränderungen : (1. III. 1950) 460 gr, (1. V. 1950) 550 gr, (22. VIII. 1950) 650 gr, (4. III. 1951) 640 gr, (14. V. 1951) 690 gr, (12. XI. 1951) 745 gr, (3. IV. 1952.) 770 gr, (28. IV. 1952) 690 gr.

Die Geschwulstbildung ging folgenderweise von statten :

Am 28. April 1952 palpieren wir in der *rechten hinteren* Schenkelbeuge ein erbsengrosses Gebilde. Ungefähr 10 Tage blieb das Gebilde unverändert, begann dann langsam zu wachsen und erreichte bis zum 31. Mai die Grösse einer Haselnuss. An dem gleichen Tage haben wir die ziemlich gut abgegrenzte, grau-weiße feste Geschwulst exstirpiert. Bei der flüchtigen histologischen Untersuchung erwies sich das Gebilde als zellenreiches Fibrosarkom. Von der Geschwulst haben wir pfefferkorn-grosse und noch kleinere Stücke in 20 männliche Meerschweinchen von 100—150 gr Körpergewicht implantiert. An der Stelle der exstirpierten Geschwulst bildete sich zwei Tage später wieder eine Gewebsverdichtung, die sich rapid vergrösserte. Am 7. Juli, bei der in Äthernarkose durchgeführten neuerlichen Tumorexstirpation ging das Tier ein.

Der bei der zweiten Operation aus der *rechten hinteren* Schenkelbeuge exstirpierte Tumor war 3 cm lang, oval und nahm mit der Längsachse in der Linie der Schenkelbeuge Platz. Die Grenzen des Gebildes waren ver-

schwommen und sowohl mit der Schenkel-, wie auch mit der Bauchwandmuskulatur verwachsen. Die Substanz der Geschwulst war consistent, brüchig, von grau-weisser Farbe und mit zahlreichen Blutungen und gelblichen linsgrossen nekrotischen Gebieten bedeckt.

Mikroskopisches Bild : Die Geschwulst ist im allgemeinen reich an Zellen, die einen ovalen oder stäbchenförmigen Kern, schmäleres oder breiteres spindelförmiges oder verzweigendes Protoplasma besitzen (Abb. 10.). Die Kerne haben in der Regel eine feine, staubartige Chromatinstruktur und gewöhnlich keinen Nukleolus. Viele Zellkerne besitzen ein gröberes Chromatinnetz. Das Proto-

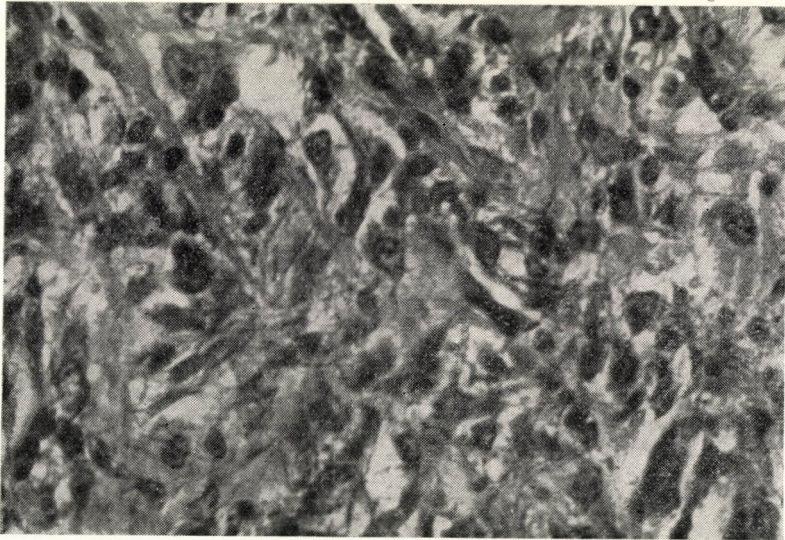


Abb. 10. Fibrosarkom des Meerschweinchens Nr. IV. Okular 15x, Objektiv 45x

plasma färbt sich mit Eosin im allgemeinen lebhaft. Bei der *van Gieson*'schen Färbung färbt sich sowohl das Plasma, wie auch die Fasern lebhaft rot. Die Zellen haben äusserst feine Fortsätze, an anderen Stellen laufen sie in größeren Fasern aus. Teilungsformen sind in geringer Zahl vorhanden. Die Zellen sind an vielen Stellen in Bündeln geordnet, die sich fächerartig ausbreiten (Abb. 11.). An einzelnen Stellen liegen sie von einander entfernt, fast isoliert, mit dazwischenliegendem lockerem Netzgewebe. Die Geschwulst ist überall reich an dünnwandigen Gefässen. An zahlreichen Stellen sind kleinere oder grössere Blutungen und Nekrosen zu beobachten. *Diagn.* : *Fibrosarkom*.

In der Nähe der Geschwulst, jedoch auch an entfernteren Gebieten, sieht man gut abgegrenzte, Gruppen bildende, mit Lipoidtropfen ausgefüllte Histiozyten. In dem subkutanen Bindegewebe der Falten der vorderen und hinteren Schenkelbeuge sind gruppenweise, mit braunen Farbstoffschollen



Abb. 11. Fibrosarkom des Meerschweinchens Nr. IV. Fächerartig sich ausbreitende Bündel bildende Tumorzellen. Okular 15x, Objektiv 20x

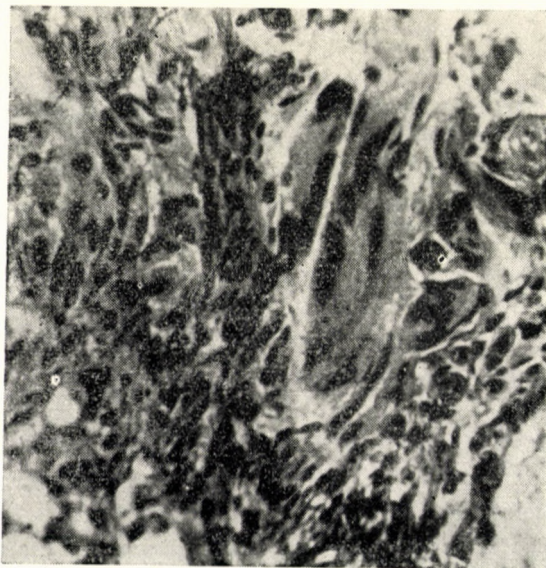


Abb. 12. Meerschweinchen Nr. IV. Pigment enthaltende Histiocyten und Fremdkörper-Riesenzellen im subkutanen Bindegewebe. Okular 15x, Objektiv 20x

(Melanin) ausgefüllte Histozyten und zahlreiche, Fremdkörper-Riesenzellen zu sehen (Abb. 12.).

Die bei der Sektion des Tieres gefundenen Veränderungen stimmten mit den bei dem III. Versuchstier gemachten Beobachtungen überein. Die Nebenniere wog 0,9 gr. Die Geschwulst brach nicht in die Bauchhöhle ein, Metastasen wurden keine gefunden. Die histologischen Veränderungen sämtlicher Organe waren den beim Versuchstier III gefundenen Veränderungen gleich.

Wie vorhin, haben wir auch in diesem Falle von der Geschwulst kleine Teile implantiert, und zwar in 20 junge Meerschweinchen. Bei 16 Tieren bildete sich keine Geschwulst. Bei 4 Tieren begann das Transplantat zu wachsen. Von diesen wurde ein Tumor in 11 Tagen kirschengross, drei Geschwülste erbsengross. Die erste Geschwulst und eines der erbsengrossen Tumoren haben wir am 14. Mai exstirpiert, die übrigen zwei blieben unter Beobachtung. An der Stelle der exstirpierten Geschwulst entstand kein neuer Tumor. Die übrigen zwei Geschwülste hörten auf zu wachsen, um dann in etwa 20 Tagen zu verschwinden.

Die 14 Tage später exstirpierten zwei Transplantate zeigten gleichartig das folgende histologische Bild: Die Mitte der Geschwulst besteht in etwa einem Drittel aus scharf umgrenztem nekrotischen Material. Die wohlbehaltenen Geschwulstteile sind reich an kollagenen Bündeln, doch an Zellen und Gefässen verhältnismässig arm. Die Zellen bestehen zum grösseren Teil aus typischen Fibroblasten. Dazwischen sind charakteristische Fibrozyten zu finden. Teilungsformen sind keine vorhanden. Das Transplantat ist von der Umgebung scharf abgegrenzt, ein Eindringen der Gefässe und Fasern des umgebenden Gewebes in die Geschwulst ist nicht zu beobachten.

Einleitend haben wir bereits erwähnt, dass die experimentellen Geschwülste bei Meerschweinchen äusserst selten sind. Die erfolgreichen Ergebnisse unserer Versuche gehören daher zu den Ausnahmen, die einer Erklärung bedürfen. Aus diesem Zwecke wollen wir die Umstände unserer Versuche zusammenfassen.

Das I. Versuchstier erhielt seit dem 1. Juni 1950 täglich in Öl gelöstes Buttergelb und Cholesterin. Am Anfang wurden, auf 21 Tage verteilt, in 4 Dosen insgesamt 9,96 mg Benzpyren gegeben. 360 Tage später wurde 1 mg Benzpyren eingespritzt. An der Stelle der ersten Benzpyreninjektion bildete sich nach 114 Tagen eine erbsengrosse Gewebsvermehrung, die 163 Tage bestehen blieb. Die bösartige Geschwulst trat nach der ersten Einspritzung in 478 Tagen auf, nach der letzten in 97 Tagen. Diese Zahlen stellen natürlich bloss annähernde Werte dar, da der genaue Zeitpunkt der Entstehung der Geschwulst nicht mit der Fühlbarkeit derselben zusammenfällt.

Das II. Versuchstier bekam vor der Benzpyrenbehandlung keine Vorbehandlung. Dosierung und Verabreichung des Benzpyrens waren gleich, wie in dem vorigen Falle. Die Geschwulst entwickelte sich 526 Tage nach der ersten

Injektion (48 Tage später als beim ersten Tier) und 145 Tage nach der letzten Einspritzung. Eine Körpergewichtsabnahme konnte bei den Tieren nur in der Geschwulstentstehung unmittelbar vorangehenden Zeit beobachtet werden. Ansonsten entwickelten sich die Tiere den gesunden Tieren ähnlich.

Bei der Sektion war bei beiden Tieren Fettleber, Hyperplasie der Nebennieren und aktivierter Zustand des reticuloendothelialen Systems zu beobachten.

Die Geschwülste erwiesen sich bei beiden Tieren als Sarkome, die ein rasches und infiltratives Wachstum zeigten. Die Geschwulst des II. Versuchstieres führte zu einer mächtigen Blutung. Beide Geschwülste gingen von der Stelle der ersten Benzpyrenimpfung aus und entwickelten sich nach sehr langer Inkubation.

Bezüglich der Entwicklung der Geschwülste bei dem III. und IV. Meerschweinchen stellen wir folgendes fest:

Beide Tiere gehörten zu der aus 6 Tieren bestehenden Versuchsreihe Nr. 46, in welcher die sechs Versuchstiere seit dem 9. Januar 1950 wöchentlich zweimal Melaninlösung und täglich ölige Cholesterinlösung erhielten. Das III. Versuchstier bekam im Jahre 1950 insgesamt 9,96 mg, im Jahre 1951 1 mg Benzpyren. Das IV. Tier erhielt nur einmal 1 mg Benzpyren. Beim III. Tier trat die Geschwulst 840 Tage nach dem Beginn des Versuches auf, d. h. nach mehr als 2 und $\frac{1}{4}$ Jahren, 648 Tage nach der ersten Benzpyreninjektion, d. h. etwa nach 1 und $\frac{3}{4}$ Jahr, 267 Tage nach der letzten Injektion, also etwa nach einem dreiviertel Jahr. Die Geschwulst des Tieres Nr. IV. erschien gleichzeitig mit der Geschwulst des III. Tieres, nur zeigte sie sich in ihrem Wachstum langsamer. Dieses Tier wurde mit Benzpyren nur im Jahre 1951 geimpft und der Tumor entwickelte sich 267 Tage, d. h. etwa $\frac{3}{4}$ Jahr nach der Impfung. Bei dem III. Versuchstier ging die Geschwulst von der Stelle der zweiten Benzpyreninjektion aus. Das IV. Tier hatte an der Stelle der Geschwulst überhaupt keine Benzpyrenimpfung erhalten.

Sämtliche im Jahre 1950 begonnenen Meerschweinchenversuche sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefasst.

Die Angaben der Tabelle zeigen, dass bis zum 1. Juni 1952 durch Teerpinselung, Fütterung mit Paradimethyl-Aminoazobenzol, (Buttergelb), Melaninimpfung und Cholesterinfütterung auch bei gemeinsamer Anwendung dieser Mittel keine Tumorbildung ausgelöst werden konnte. Von den Geschwülsten wurde eines durch Buttergelb- und Cholesterinfütterung und Benzpyrenimpfung gemeinsam hervorgerufen. Zwei Geschwülste traten infolge von Melaninimpfungen und Cholesterinfütterung nach Benzpyrenimpfungen auf. Eine Geschwulst entwickelte sich nach 2 Jahre dauernder Benzpyrenbehandlung. Auf Grund dieser Beobachtungen kann folgendes festgestellt werden. Laut unseren an Ratten durchgeführten Versuchen [2] wirkt Cholesterinfütterung auf die Geschwulstbildung fördernd. Demnach liesse sich denken, dass die Geschwulstbildung bei den Tieren I, III und IV mit der Cholesterinvorfütterung

Anfang des Versuches	Nummer des Versuches	Zahl der Tiere	Art des Versuchs	Zahl d. eingegan- genen Tiere			Am 1. Juli 1952 leben	Zahl der Ge- schwülste	
				1950	51	52		1951	1952
9. I. 1950	43	6	Teerpinselung	4	2	—	—	—	—
9. I. 1950	44	6	Teerpinselung u. Cholesterin- Fütterung	1	1	—	4	—	—
5. VI. 1950 ...	42	3	P. A. B. u. Cholesterin-Fütterung	—	3	—	—	—	—
5. VI. 1950 ...	51	10	P. A. B. u. Chol.-Fütt. Benzpyren- impfung	—	1	2	6	1	—
9. I. 1950	45a	3	Melaninimpfung	—	—	1	2	—	—
9. I. 1950	45b		Melaninimpfung u. Cholesterin- Fütterung	1	2	—	—	—	—
9. I. 1950	46	6	Melaninimpfung u. Cholesterin- Fütterung, Benzpyrenimpfung..	—	1	1	2	—	2
20. VII. 1950 .	54	2	Benzpyrenimpfung (in 2 nachein- ander folgenden Jahren)	—	—	—	1	1	—
Insgesamt		39		6	10	4	15	2	2

in Zusammenhang stehe. Da aber das II. Versuchstier keine Cholesterinbehandlung bekam und ferner, da *Sabad* [4] bei Meerschweinchen ohne Cholesterinbehandlung Geschwulstbildung in ähnlichem Verhältnis beobachten konnte, gibt die Cholesterinfütterung für sich allein keine Erklärung für die Geschwulstbildung.

Nach wiederholter Einspritzung von cancerogenen Kohlehydraten kann es zu Entwicklung von gelber Leberatrophie, oder eines sonstigen schweren Leberleidens, zu Milzvergrößerung, zu Aktivierung des reticuloendothelialen Systems, zu Atrophie der Genitaldrüsen kommen. Diese Krankheitserscheinungen traten auch bei unseren Tieren auf und bei drei Tieren setzte auch die beginnende Atrophie der Hoden ein. Demnach war in unseren Versuchen die Benzpyrenschädigung pathologisch-anatomisch nachweisbar. Da *Sabad* und die amerikanischen Forscher [4] ebenfalls durch Benzpyren Geschwülste herbeigeführt haben, können wir die erwähnte II. Geschwulst für die Folge der Benzpyrenschädigung betrachten. Das Benzpyren bringt jedoch bei Meerschweinchen nur sehr ausnahmsweise Geschwülste zustande und der Erfolg des II. Versuches ist scheinbar mit der besonderen Weise der Verabreichung des Benzpyrens zu erklären. Die Tiere erhielten nach Einspritzung von nahezu 10 mg Benzpyren erst ein Jahr später wieder Benzpyren, also erlitt der Organismus die letzte cancerogene Injektion bereits während der sich langsam entfaltenden Benzpyrenschädigung. Es scheint, dass die qualitative Veränderung, die bei dem II. Versuchstier die Entstehung der Geschwulst zustande brachte, das Resultat der zur Zeit der bereits entwickelten cancerogenen Wirkung gegebenen

neueren Injektion war. Es ist eine in der experimentellen Geschwulstforschung bekannte Tatsache, dass eine mit Unterbrechungen stattfindende Verabreichung der cancerogenen Stoffe zu besseren Erfolgen führt, als eine fortgesetzte Dosierung. Das Gesagte steht daher mit den bisherigen Ergebnissen der experimentellen Tumorforschung in Einklang. Ziemlich unklar ist jedoch der Umstand, warum die Benzpyrenwirkung sich nur in sehr wenigen Meerschweinchen entwickelt. Die geringe Benzpyrenempfindlichkeit dürfte mit den eigenartigen Stoffwechselverhältnissen des Tieres in Zusammenhang stehen. Womit es zu erklären ist, dass das Benzpyren auch in relativ grösseren Dosen und bei fraktionierter Dosierung bei Meerschweinchen nur sehr selten Geschwulst zustandebringt, das werden weitere Versuche entscheiden.

Nach unseren eigenen Forschungen ist das *Tumor-Melanin* ein schwacher cancerogener Stoff. Die kumulative Wirkung der cancerogenen Stoffe kann zur Entstehung von Geschwülsten führen. *Unsere an Meerschweinchen durchgeführten Versuche, in welchen nach gemeinsamer Verabreichung von Tumor-Melanin und Benzpyren ein Sarkom entstand, ist ein neuer Beweis dieser Feststellung. Besonders hervorzuheben ist dies in dem Falle des IV. Versuchstieres, wo die Menge des Benzpyrens derart gering war) (1 mg ein einziges Mal), dass diese Dosis beim Meerschweinchen die Entstehung des Sarkoms allein nicht erklären kann.* Es sind bisher kaum einige an Meerschweinchen beobachtete Geschwülste bekannt und somit können die bei den 6 Tieren nach Melanin und Benzpyrenimpfung entstandenen zwei Geschwülste (bei den Tieren Nr. III und IV) durchaus nicht als Zufälle betrachtet werden. Unsere Versuche bestärken aufs neue die Auffassung, dass *die Kumulation von exogenen und schwachen endogenen cancerogenen Faktoren, besonders im Rahmen einer Cholesterinfütterung, sogar auch bei stark tumorrefraktären Tieren imstande ist Geschwulstbildung herbeizuführen.*

Die Geschwulstbildung bei dem mit Cholesterin ernährten, mit Buttergelb gefütterten und nachträglich mit Benzpyren geimpften Tier Nr. I, lässt sich in der gleichen Weise erklären. Das Buttergelb ist ein schwächerer kanzerogener Stoff, dessen Wirkung mit dem Benzpyren verbunden, sogar auch in dem tumorrefraktären Meerschweinchen Geschwulstbildung auslöste. Allem Anschein nach hatte die dauernde Cholesterinfütterung die Entwicklung des Tumors gefördert und dadurch entstand die äusserst seltene Erscheinung, dass das gegenüber Geschwülsten ausserordentlich widerstandsfähige Tier geschwulstig erkrankte.

Bei dem I. Tier ging der Geschwulstbildung an der Stelle der ersten Injektion eine längere Zeit bestehende Gewebevermehrung voran, die wahrscheinlich einem Ölgranulom entsprach. Die bösartige Geschwulst entwickelte sich an der Stelle der ersten Injektion. Es scheint demnach, dass die lokalen Vorbedingungen der Geschwulstbildung sich bereits gelegentlich der ersten Benzpyreninjektion entfaltet haben, jedoch die *Entwicklung des Tumors erst dann einsetzte, als die chronische Benzpyrenvergiftung, bzw. der geschwulstige Stoffwechsel zustande-*

kam. Dass die Geschwulstbildung bei vielen Tieren ausbleibt, lässt sich, wie wir bereits erwähnt haben, wahrscheinlich eben dadurch erklären, dass die chronische Benzpyrenvergiftung nur bei verhältnismässig wenigen Meerschweinchen zur Entwicklung kommt. *Dass aber in der Entstehung des Tumors nicht der lokale Faktor der wichtigste ist, sehen wir bei der Geschwulst des III. Tieres, die sich nicht an der Stelle der ersten Benzpyrenimpfung entwickelt hatte und im Falle des IV. Tieres, wo die Geschwulst an einer Stelle entstand, wo das Tier überhaupt kein Benzpyren erhielt.*

In unseren Versuchen ist eine weitere Erscheinung hervorzuheben. Die erwähnten Geschwülste traten nach anderthalb bis zwei Jahren auf. Berechnet man die Lebensdauer eines Meerschweinchens im Durchschnitt mit 6—8 Jahren, d. h. betrachtet man sie mit grober Schätzung für den Zehntelteil des menschlichen Lebens, so entspricht die Inkubation der Geschwulst bei diesem Tiere auf den Menschen berechnet einer Inkubationszeit von etwa 15—20 Jahren. Die Inkubation der Geschwulst kann demnach beim Meerschweinchen von äusserst langer Dauer sein und es ist eine Frage, ob die Entwicklung der Geschwulst in ähnlichen Versuchen nicht durch die frühzeitige Unterbrechung derselben verhindert wurde. Besonders gilt dies für die mit schwachen cancerogenen, wie z. B. mit Tumor-Melanin durchgeführten Versuche, wo von den einige Monate laufenden Versuchen schon von vornherein keine Erfolge erwartet werden können.

Wie bereits erwähnt, haben wir Meerschweinchengeschwülste in je 25, bzw. 20 Tiere transplantiert, doch erwiesen sich letzten Endes, ähnlich wie bei *Sabad* [4], keine als transplantabel. Die implantierten Tumorteile begannen sich zwar in 9 Tieren zu entwickeln, nachdem sie aber die Grösse einer Erbse, Haselnuss oder Kirsche erreicht haben, trat die Rückentwicklung ein. Es ist jedoch die Tatsache hervorzuheben, dass die in Entwicklung begriffenen Geschwülste eine zellarme, faserige benigne Form annahmen und wir einem entgegengesetzten Prozess der Umwandlung, bzw. Dedifferenzierung der gutartigen Geschwulst in bösartige Geschwulst, das heisst einer Umwandlung und Ultradifferenzierung der bösartigen Geschwulst in eine gutartige Geschwulst gegenüber standen. Die Erscheinung lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass die Stoffwechselverhältnisse des mit Benzpyren behandelten Organismus die maligne Wucherung begünstigen. Demgegenüber bleibt bei dem Meerschweinchen mit normalem Stoffwechsel die die Gewebsbildung und sonstige physiologische Prozesse hemmende Wirkung des Benzpyrens aus, demzufolge das transplantierte lebensfähige, unreife Gewebe zu differenziertem Gewebe ausreift. Diese Erscheinung deutet auf einen engen Zusammenhang zwischen der Geschwulstbildung und dem allgemeinen Stoffwechsel und weist auf die Möglichkeit hin, dass *die Art und Weise und der Rhythmus der Tumorentwicklung sich durch den Stoffwechsel beeinflussen lässt. Sollte diese Feststellung auch bezüglich der menschlichen Geschwülste bewiesen werden, so müsste man die auf die Heilbe-*

handlung der Geschwülste gerichteten Forschungen auch in diese Richtung ausbreiten.

Zwecks weiterer Beurteilung der Frage haben wir folgenden Versuch durchgeführt. In 25 männliche Meerschweinchen von etwa 300 gr Körpergewicht, wurden pfefferkorn-grosse Stückchen eines experimentellen Rattentumors implantiert (von dem im Institut für medizinische Wissenschaften in Marosvásárhely zustande gebrachtem Sarcoma rotundocellulare). Von den Geschwülsten hatte sich kein einziges entwickelt. Nach 14 Tagen haben wir die Implantationsstelle von 5 Tieren aufgearbeitet und an der Stelle der Geschwulst fanden wir eine kleine Zahl von Leukozyten und Histiocyten enthaltenden körnigen Detritus. Tumorzellen konnten keine nachgewiesen werden. Sodann haben wir in 9, verschiedenartig vorbehandelten Meerschweinchen ein etwa pfefferkorn-grosses Stück einer gleichen experimentellen Rattengeschwulst transplantiert. Von den 9 Tieren bekamen 4 vom 10. Juni 1950 und 4 vom 5. Juni täglich peroral 1 ml einer 1%-igen bestrahlten Sonnenblumenöl-Cholesterinlösung. Von diesen wurden zugleich zwei Tiere ein Jahr hindurch mit Teer gepinselt. Zwei andere Tiere erhielten wöchentlich zweimal 1 cm Tumor-Melaninlösung. Vier Tiere bekamen in der bereits mitgeteilten Weise Buttergelb. Ein Tier erhielt kein Cholesterin, nur Tumor-Melanin.

Die Implantationen wurden am 16. Februar 1951 durchgeführt. Nach 9 Tagen ging ein mit Teer + Cholesterin behandeltes Tier ein. Das an der Implantationsstelle gefundene erbsengrosse Gebilde wurde histologisch geprüft. Von den übrig gebliebenen 8 Tieren war bei 4 (2 mit Cholesterin + Tumor-Melanin 2 mit Cholesterin + Buttergelb behandelt) nach 12 Tagen je ein erbsengrosses festes Gebilde zu fühlen. Einen dieser Herde haben wir nach 13 Tagen exstirpiert und histologisch untersucht. Die anderen drei Herde erreichten in 16 Tagen die Grösse einer kleinen Haselnuss, am 17. Tage begannen alle drei Gebilde kleiner zu werden. Am 19. Tag sind zwei davon völlig verschwunden, das dritte verkleinerte sich zu der Grösse einer Erbse und schliesslich verschwand auch dieses.

Die beiden exstirpierten Materiale (aus dem Tier: Cholesterin + Teer und aus dem Tier: Cholesterin + Tumor-Melanin) zeigten ein einheitliches Bild. An den Randteilen der in der Mitte des Operationsfeldes befindlichen implantierten Geschwulst ist hie und da ein schmaler nekrotischer Saum zu sehen, doch der grösste Teil der Geschwulst färbt sich gut. Zwischen den Tumorzellen kann man zwar mitunter eine im Absterben begriffene Zelle finden, aber im grossen und ganzen scheinen die Tumorelemente intakt zu sein. Teilungsformen sind nicht zu beobachten. Mit der an ihrer ursprünglichen Stelle infiltrativ wachsender Geschwulst zusammen wurden bei der Transplantation auch Muskelteile überpflanz, diese sind aber nur mehr als homogenisierte, abgestorbene Zelltrümmer aufzufinden. In der scharf abgegrenzten Geschwulst finden sich nur Kapillaren. Eine Eindringung der Gefässe der umgebenden Gewebe ist nicht zu beobachten.

Die Geschwulst ist von scharf abgegrenztem, zellreichem Gebiet umgeben. Die Zellen bestehen fast ausschliesslich aus Bindegewebszellen. An einzelnen Stellen sieht man zwischen den dicht nebeneinander liegenden Fibroblasten lediglich feine Bindegewebsfasern, an anderen Stellen sind auch Fibrozyten enthaltend, an gröbere Fasern reichere Gebiete zu beobachten. Die Fibroblasten weisen bedeutende Grössenunterschiede auf und mitunter sieht man auch Fibroblasten mit äusserst grossem Kern. Die Kernstruktur neigt hie und da zur Hyperchromie. Teilungsformen sind nicht zu sehen. Leukozyten und Histozyten haben wir nur nach längerem Suchen gefunden. Das an Zellen und Gefässen reiche Gewebe hängt mit dem Bindegewebe der benachbarten Muskulatur zusammen.

Auf Grund der obigen Befunde lässt sich Folgendes feststellen. Von den in die Gewebe der 9 mit Cholesterin behandelten Meerschweinchen überpflanzten artfremden Geschwülsten hatten fünf sogar nach 9, bzw. 13 Tagen nicht nekrotisiert, obgleich die mit der Geschwulst zusammen übertragenen Muskelzellen zu dieser Zeit bereits abgestorben waren. 3 belassene Herde wuchsen in 16 Tagen zur Haselnussgrösse, waren also sicher nicht abgestorben. In der Erscheinung spielt wahrscheinlich die lange Cholesterinfütterung der Tiere und die damit zusammenhängende Stoffwechselveränderung eine Rolle. Die eigenartige Beschaffenheit der in der Umgebung der Geschwulst sich abspielenden Gewebsreaktion, das Fehlen der leukozytären, histiozytären Mobilisation, die fast ausschliesslich fibroblastische Gewebsvermehrung dürfte wahrscheinlich ebenfalls mit den besonderen Stoffwechselverhältnissen des Versuchstieres (Cholesterin-Tumor-Melaninbehandlung, bzw. Fütterung mit Buttergelb) in Zusammenhang gebracht werden. So viel steht jedenfalls fest, dass bei Meerschweinchen, zwischen gewissen Stoffwechselverhältnissen, in relativ vielen Tieren (von 8 cholesterinbehandelten Tieren bei 5) sogar artfremde Tumoren 9—16 Tage lang am Leben bleiben können. In unseren Versuchen ist zwar die Geschwulst durch die in ihrer Umgebung entstandene Gewebswucherung morphologisch abgegrenzt, welche an der Ausgestaltung der schmalen nekrotischen Zone des benachbarten Geschwulstrandens beteiligt sein kann, doch wird die Geschwulst tiefgehend nicht beeinflusst. Im Gegenteil, es scheint, dass die lebhaft fibroblastische Wucherung in der Umgebung durch von der Geschwulst ausgehenden Wirkungen erregt wurde. Im Falle einer Geschwulstüberpflanzung aus einem mit Cholesterin behandeltem Tiere in ein normales Tier gleicher Art, machten wir die entgegengesetzte Erfahrung, indem das lebensfähige Tumorgeewebe unter dem Einfluss des Stoffwechsels der Umgebung sich zu Bindegewebe differenziert hatte und die Geschwulst die Struktur des umgebenden Gewebes annahm.

All dies zusammenfassend dürften wir zu der Schlussfolgerung gelangen, dass jene, sich auf die Wirkungen der Umgebung beziehenden, Prinzipien von *Mitschurin* und *Lissenko*, dass der Stoffwechsel der ineinander überpflanzten

Gewebe von einander wechselseitig beeinflusst wird, auch in der Geschwulst-überpflanzung zur Geltung kommt. Bei Tieren mit normalem Stoffwechsel wird die Ausgestaltung des überpflanzten Tumorgewebes durch die Stoffwechselverhältnisse der Umgebung bestimmt. *Nach unseren Beobachtungen besteht in diesem Falle die Möglichkeit, dass die Eigenschaften des Tumorgewebes durch den Stoffwechsel der Umgebung in die Richtung der normalen Gewebe verschoben wird. Bei einem Tier mit pathologischem Stoffwechsel dagegen können die von der Geschwulst ausgehenden Wirkungen in den Vordergrund treten und in den umgebenden Geweben kann eine Gewebswucherung von eigenartigem Gepräge einsetzen.* Welcher der Einflüsse bei der wechselseitigen Wirkung des implantierten Tumorgewebes und des aufnehmenden Organismus die Oberhand gewinnt, das wird jeweils durch die gegebenen Verhältnisse, die intakte oder pathologische Beschaffenheit des Stoffwechsels, durch nervöse und sonstige Faktoren bestimmt. Dementsprechend kommt es zu einer völligen Überhandnahme, bzw. zur Rückbildung der Geschwulst.

Zusammenfassung

1. Es werden Geschwülste bei vier Meerschweinchen beschrieben. Ein polymorphzelliges Sarkom entstand nach Cholesterin- und Buttergelbfütterung und Benzpyrenimpfung, ein Liposarkom nach fraktionierter Benzpyrenverabreichung, zwei Fibrosarkome nach Melaninbehandlung, Cholesterinfütterung und nachträglicher Benzpyrenimpfung.

2. Die als ausserordentlich selten zu betrachtende Entstehung der Geschwülste bei den Meerschweinchen — besonders in dem Falle des IV. Versuchstieres — lässt sich mit der kumulativen Wirkung des Tumor-Melanins, des Buttergelbs und des Benzpyrens erklären, wobei die lange Cholesterinfütterung von Wichtigkeit war. Die Geschwulst des II. Versuchstieres dürfte mit der verzögerten Benzpyrenverabreichung in Zusammenhang stehen.

3. Ein Teil der Sarkome der mit Cholesterin gefütterten Meerschweinchen wurde bei der Übertragung in normale Tiere in faserige Gebilde umgewandelt. Die Verfasser erklären diese Erscheinung mit der Verschiedenheit des Gewebstoffwechsels der normalen und der mit Cholesterin behandelten Tiere.

LITERATUR

1. Euler, H. u. Skarzynski, B.: (1942) Biochemie der Tumoren. Enke Verl. Stuttgart.
2. Haranghy, L.: (1951) Conceptie actuala a genezei cancerului. Edit. d. Stat. Bucuresti.
3. Lebedjinskaja, S. I. u. Solojov, S. I.: (1951) Die Grundrisse der experimentellen Tumorforschung. Ungarisch im Orvosi Hetilap Jahrg. 92. Nr. 24. S. 757.
4. Sabad, L. M.: (1939) Les tumeurs expérimentales chez les cobayes. Zschr. f. Krebsforsch. Bd. 49. H. 2. S. 106.

НАБЛЮДЕНИЯ НАД ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ У МОРСКИХ СВИНЕЙ

Э. Гаранги, Ф. Дьердяи, А. Антальяфи

Резюме

Злокачественные опухоли у морских свинок наблюдаются очень редко.

Авторы сообщают о 4-х случаях экспериментальной саркомы у морских свинок: в одном случае появилась полиморфноклеточная саркома, в одном липоидная саркома и в двух случаях фибросаркомы.

Первая опухоль возникла после кормления подопытного животного холестерином и масляным желтым и после подачи бензпирена в двух периодах; вторая после такого же лечения одним бензпиреном, третья и четвёртая опухоли возникли после кормления холестерином и лечения меланином а также прививки бензпирана в течение 840 дней. Авторы объясняют возникновение опухоли кумуляцией действия канцерогенных веществ. С этой точки зрения они подчеркивают, что четвёртая морская свинья получила лишь очень небольшое количество бензпирена (1 мг). Так как морские свиньи, имеют вообще высокую сопротивляемость в отношении к раку, возникает мысль, что саркома образуется вследствие кумуляции действия небольшого количества сильного канцерогена — бензпирена и большого количества слабого канцерогена — опухолевого меланина. Авторы в связи с этим подчеркивают что длительное кормление холестерином способствует возникновению опухолей. Часть сарком кормленных холестерином морских свиной при переносе на животные держанные на нормальной диете, — преобразовалась в волокнистое образование. Объясняя последнее явление авторы указывают на разницу в обмена веществ нормальных животных, и животных, кормленных холестерином.