

## EIN NEUER EXPERIMENTELLER GESCHWULSTSTAMM: DAS AMYTAL-ASCITESSARKOM

J. Juhász, J. Baló und G. Kendrey

(Eingegangen am 29. Mai, 1954)

### Einleitung

Die chemotherapeutische Forschung bildet überall in der Welt ein wichtiges Gebiet der Geschwulstforschung. Wie es sich in der letzten Zeit herausstellte, sind die Ascitestumoren für chemotherapeutische Versuche besonders geeignet. Im Jahre 1927 war es *Hesse* [7], später im Jahre 1928 *Koch* [11], die die Ascitestumorvariante des *Flexner—Joblingschen* Rattenkrebses untersuchten. Diese Geschwulst wurde von *Hesse* so hervorgerufen, dass er *Flexner—Joblingschen* Rattenkrebs in physiologischer Kochsalzlösung zerrieb und Ratten intraperitoneal injizierte. Die so entstandene Carcinosis peritonei konnte mit den in der Ascitesflüssigkeit befindlichen Geschwulstzellen durch unendlich viele Generationen übertragen werden. *Loewenthal* und *Jahn* [13] erhielten aus dem *Ehrlichschen* Mäusekrebs auf ähnliche Weise einen Asciteskarzinomstamm. *Waterman* [16] gelang die Herstellung des Ascitestumorform sowohl aus dem *Schmidtschen* Mäusekrebs, als auch aus dem *Walkerschen* Rattenkrebs. *Goldie* und *Felix* [5] gewannen aus dem *Crockerschen* Mäusesarkom, sowie aus dem spontanen malignen Lymphom des Mäusethymus Ascitestumoren, *G. Klein* und *E. Klein* [9] wandelten den «Krebs 2» Mäusekrebs in einen Ascitestumor um. Das Asciteskarzinom oder Ascitessarkom können durch Übertragung der mit Bauchpunktion gewonnenen Flüssigkeit genau dosiert werden, weshalb derartige Geschwülste für biologische und chemotherapeutische Versuche bedeutend geeigneter sind, als die auf anderen Wegen übertragbaren tierischen Geschwülste. Die biologischen und biochemischen Eigenschaften der Geschwülste, sowie deren chemotherapeutische Beeinflussung werden immer mehr an Ascitestumoren studiert. (*Lettré, Seidler* und *Wrba* [12], *Warburg* und *Hiepler* [15], *Huth* [8], *Klein* und *Révész* [10], *Chance* und *Castor* [3], *Christensen* und *Riggs* [4].)

Der *Flexner—Joblingsche* Ascitestumor und das *Ehrlichsche* Asciteskarzinom sind Ascitesvarianten von spontanen tierischen Geschwülsten, doch sind auch mit kanzerogenen Stoffen hervorgerufene Ascitestumoren bekannt. Hierher gehört das *Yoshida—Ascitessarkom* der Ratte. *Yoshida* [17] fütterte



im Jahre 1943 weisse Ratten drei Monate lang mit 4'-Amino, 2' 3'-dimethylazobenzol, dann pinselte er die Haut der Tiere dreimal wöchentlich mit einer alkoholischen Kaliumarsenitlösung. Am Scrotum einer Ratte zeigte sich im dritten Monate der Pinselung eine Geschwulst, die in die Bauchhöhle einbrach und unter deren Wirkung Ascites entstand. Der so hergestellte Ascitestumor konnte bisher durch mehr als 300 Generationen übertragen werden. *Tanaka* [14] erhielt von mit o-Aminoazotoluol gefütterten Ratten einen neuen Ascitestumorstamm, welcher Asciteshepatom genannt wird. *Herly* [6] liess Methylcholantren enthaltende Paraffinkügelchen in die Bauchhöhle von Mäusen gelangen und gewann auf diese Weise einen neuen Ascitessarkomstamm. Bisher sind annähernd 15 Stämme von tierischen Ascitestumoren bekannt.

### Eigene Untersuchungen

Beim Studium der geschwulsterzeugenden Wirkung verschiedener Heilmittel wurde in früheren Untersuchungen festgestellt, dass in weissen Mäusen nach länger anhaltenden intraperitonealen Behandlung mit Urethan (*Baló, Juhász und Varga* [2]), Sevenal und Dial (*Baló, Juhász und Kendrey* [1]) in grosser Zahl multiple Lungenadenome auftreten. Im Laufe weiterer Untersuchungen wurde die geschwulsterzeugende Wirkung des Na-Amytals eingehend untersucht. Die fortgesetzten Versuche gaben uns schliesslich die Möglichkeit, einen sowohl subkutan, als auch in Form von Ascitestumor übertragbaren, für Versuchszwecke geeigneten, neuen Geschwulststamm herzustellen.

Der chemischen Struktur nach ist Na-Amytal ein Na-Salz der Isoamyläthylbarbitursäure, von weisser Farbe, im Wasser leicht löslich. In unseren Versuchen wurde es in einer 1%igen physiologischen Kochsalzlösung verwendet. Von dieser Lösung wurde je 0,1 ml 20 Mäusen intraperitoneal injiziert. Die Tiere ertrugen die Injektionen gut. Ein paar Minuten nach der Verabreichung wurden die Bewegungen der Tiere unsicher, dann fielen sie — nach einem kurzen Erregungszustand — in eine tiefe Betäubung. Nach 4—6 Stunden kamen die Tiere zu sich und nahmen Nahrung normal auf. Die ersten fünf Injektionen wurden in dreitägigen Intervallen verabreicht. Da sich der Zustand der Tiere verschlechterte, wurde die Behandlung nach fünf Injektionen für einen Monat unterbrochen. Nach der einmonatigen Pause erfolgte die 6. Injektion, drei Wochen nachher die 7., und wiederum nach drei Wochen die achte, letzte Injektion. Bei jeder Behandlung erhielten die Tiere je 0,001 g, während der Gesamtdauer des Versuches also insgesamt 0,008 g Na-Amytal. Im Laufe der langen, fünfmonatigen Behandlung gingen 10 Tiere zugrunde, die übrigen Tiere wurden im 7. Monat, vom Beginn des Versuches gerechnet, getötet. Aus der Zusammenfassung der Versuchsergebnisse ergibt sich, dass bei fünf der 20 Versuchstiere Geschwülste zu beobachten waren. Bei zwei Mäusen wurden Lungenadenome festgestellt.



In zwei Tieren entwickelten sich mediastinale Lymphosarkome, in einem Tier hingegen eine retroperitoneal gelagerte Bauchgeschwulst. Vorliegende Arbeit beschäftigt sich nur mit den Eigenschaften jenes neuen Geschwulststammes, der bei der Transplantation des zuletzt erwähnten Tumors gewonnen wurde.

50 Tage nach Beginn des Experiments wurde beobachtet, dass der Bauch des einen Tieres zu wachsen begann. Da Gravidität angenommen wurde, isolierten wir das Tier. Als nach Verlauf einer Woche der Bauchumfang noch grösser

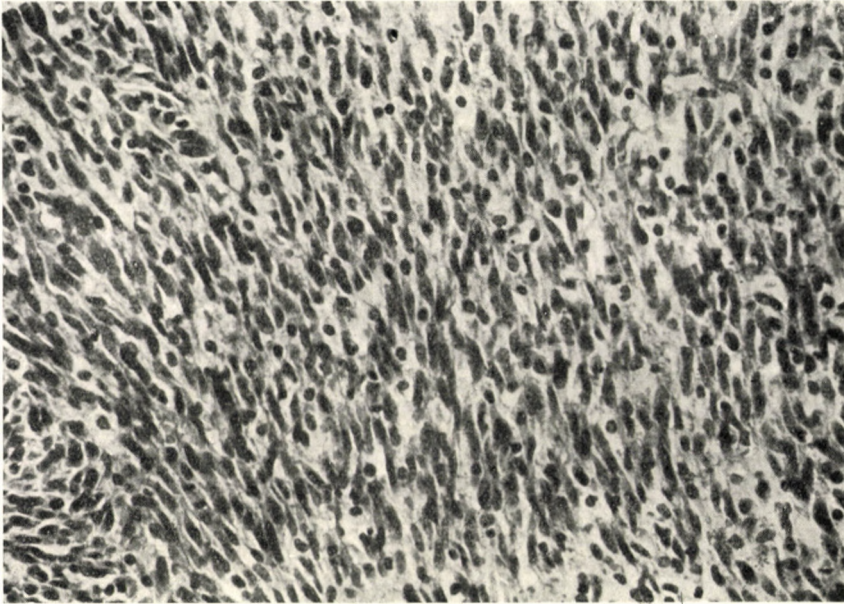


Abb. 1. Histologisches Bild des unter Einwirkung von Na-Amytal entstandenen retroperitonealen spindelzelligen Sarkoms. Starke Vergrößerung

wurde und im Bauche des Tieres Flüssigkeit feststellbar war, wurde eine Punktion durchgeführt und drei ml schwach sanguinolenter Flüssigkeit entfernt. Im zentrifugierten Sediment der Ascitesflüssigkeit wurden per Gesichtsfeld 6—8 Erythrozyten und einige Leukozyten gefunden. Geschwulstzellen waren nicht nachzuweisen. Da sich nach der Punktion wieder eine grosse Menge von Flüssigkeit im Bauche des Tieres ansammelte, mussten mit zwei weiteren Punktionen noch je 3 ml entfernt werden. Das Versuchstier ging im dritten Monate des Experiments ein, sechs Wochen nach der Entwicklung des Ascites. Bei der Sektion wurden in der Bauchhöhle eine hellrote Flüssigkeit und ein haselnussgrosser, retroperitoneal gelagerter, grauweisser Tumor von fester Konsistenz gefunden, welcher sich auf den Hilus der Milz ausbreitete und das Mesenterium infiltrierte. Ein Teil des Tumors wurde unter sterilen Umständen subkutan in fünf weisse Mäuse über-



tragen. Im Laufe der histologischen Untersuchung konnte festgestellt werden, dass die Geschwulst aus dicht nebeneinander liegenden, verschieden grossen, meistens spindelförmigen Zellen besteht. Das Stroma ist sehr schwach entwickelt, viele Geschwulstzellen sind in Teilung begriffen, die Zellkerne sind der Form und Grösse nach verschieden. Der histologischen Struktur nach entspricht der Tumor einem spindelzelligen Sarkom (Abb. 1).

In drei der fünf mit Tumor geimpften Mäusen entwickelte sich eine Geschwulst, in zwei Tieren zeigte sich kein Tumor. Im Laufe der weiteren Transplantationen wurde der Tumor stets nur dann weiter übertragen, wenn er wenigstens Haselnussgrösse erreicht hatte. Später wurden die Übertragungen in 9–14-tägigen Intervallen vorgenommen. Mit dem subkutanen Stamm von Mai 1953 bis März 1954 22 ununterbrochene Passagen erreicht werden. Bei den ersten Übertragungen schwankte der Entwicklungsprozent des Tumors zwischen 10–60%. Anlässlich der 10. Übertragung entwickelte sich die Geschwulst 100%ig, in der 11. Passage wurde abermals nur ein 60%iges Resultat erreicht. In den 12–22. Passagen konnte der Tumor stets mit 100%igem Erfolg übertragen werden. Während der ersten Transplantationen wurde das Bild des ursprünglichen spindelzelligen Sarkoms festgestellt. Im Laufe der späteren Übertragungen dedifferenzierte sich die Geschwulst. Der Charakter des spindelzelligen Sarkoms verschwand immer mehr, die bündelartige Anordnung der Zellen hörte auf und die Geschwulst entspricht gegenwärtig auf Grund des histologischen Bildes einem nicht differenzierten, aus unreifen Zellen bestehenden Sarkom. Die zunehmende Malignisierung des Tumors wurde nicht nur durch den 100%-igen Transplantationserfolg und durch die Änderung des histologischen Bildes, sondern auch durch den Umstand angedeutet, dass die Geschwulst immer häufiger Metastasen bildete. Das Auftreten von Metastasen wurde zum ersten Male in der 6. Passage festgestellt. Hier zeigten die inguinalen, axillaren und zervikalen Lymphknoten eines Tieres — 30 Tage nach der Übertragung des Tumors — Bohnen- bis Haselnussgrösse (Abb. 2). Die histologische Untersuchung ergab ein mit dem primären Tumor identisches histologisches Bild. Seither sind Metastasen in variierendem Prozentsatz in allen Passagen zu finden. Die meisten (60%) zeigten sich in der 14. Passage. In inneren Organen waren Metastasen bisher nicht zu beobachten, in histologischen Bildern hingegen konnte oftmals auch der Einbruch des Tumors in die Gefässe wahrgenommen werden. Die Geschwulst infiltrierte in kurzer Zeit die umgebenden Gewebe und der unter die Rückenhaut injizierte Tumor bricht oft in die Bauchhöhle ein. Besonders im Laufe der letzten Transplantationen wurde gefunden, dass sich an der Stelle des Tumors zwar nur eine geringe Erhöhung zeigte, beim Abtasten jedoch eine sich bis in die Bauchhöhle ausbreitende Geschwulst festzustellen war. In den histologischen Schnitten konnten alle Einzelheiten des destruktiven Wachstums beobachtet werden. Übertragung der Geschwulst erfolgte durch Transplantation eines kleinen Teiles des unter sterilen Umständen präparierten Tumors unter die Rückenhaut. Nach vier



bis sechs Tagen ist ein erbsengrosser Tumor zu fühlen, der später, ein Gewicht von 3—4 g erreichend, innerhalb von durchschnittlich zwei Wochen zum Tode des Tieres führt. In einigen Fällen war die spontane Regression des ulzerierten Tumors zu beobachten.

Bei den Tieren, bei denen der Tumor in die Bauchhöhle einbrach, war die Bildung von blutig-serösem Ascites festzustellen. Dieser Umstand veranlasste uns, daran zu denken, die Übertragung der Geschwulst auch in Form eines Ascitestumors zu versuchen. Eine Geschwulst der 16. Passage wurde in steriler



Abb. 2. Metastasen des subkutanen Tumors in den cervicalen, axillaren und inguinalen Lymphknoten. (6. Passage)

physiologischen Kochsalzlösung zerrieben und von dieser Tumorzellensuspension je 0,5 ml intraperitoneal zehn weissen Mäusen injiziert. Nach 10 Tagen entwickelte sich bei den Mäusen — mit Ausnahme eines einzigen Tieres — im Einstichkanal eine erbsengrosse Geschwulst und zu diesem Zeitpunkt war in der Bauchhöhle einiger Tiere bereits die Ansammlung von Flüssigkeit festzustellen. Nach zwölf Tagen wurde die Bauchhöhle einer Maus pungiert und vom gewonnenen Ascites je 0,2 ml intraperitoneal wiederum 10 anderen Mäusen injiziert. Nach neun Tagen zeigte sich bei sämtlichen Tieren ein Ascitestumor. Mit dem Ascitestumor wurden bisher durch 17 Generationen hindurch Übertragungen an insgesamt 170 Mäusen vorgenommen, stets mit dem gleichen 100%-igen Übertragungserfolg. Spontane Regressionen wurden bisher in keinem einzigen Fall beobachtet.



Die charakteristischen Eigenschaften des neuen Geschwulststammes des Amytal-Ascitessarkoms, können auf Grund der bisherigen Transplantationen, im Folgenden zusammengefasst werden :

Die Übertragung des Tumors erfolgt durch intraperitonealer Injektion von 0,1–0,2 ml Ascitesflüssigkeit. Der 100%ige Erfolg der Transplantation erscheint gesichert, wenn der Ascites einem 6–8tägigen Geschwulsttier entnommen wird. Der Ascites beginnt sich am 4–5. Tage der Übertragung in grösserer Menge zu zeigen und am 6–8. Tage sind 3–4 ml bereits in allen Tieren zu finden. Nun kann man bereits von wenigen Tieren ausgehend sehr vielen Tieren den Tumor einimpfen. Zu diesem Zeitpunkte ist der Ascites eine gelblich-weiße, opalisierende Flüssigkeit. Später wird seine Farbe hellrot und nachher, infolge Beimischung vom mehreren Blut, einige Tage vor dem Tode des Tieres, dunkelrot. Die mit Blut tingiertem Ascites durchgeführten Übertragungen zeigen nicht in jedem Fall ein 100%iges Transplantationsresultat. Am 4–5. Tage der Übertragung entwickelt sich im Einstichkanal der Bauchwand eine dem Ehrlichschen Mäuseascitescarcinom ähnliche kleine Geschwulst. Dieser Bauchwandtumor wächst sehr langsam und ist selbst beim Tode des Tieres höchstens erbsengross und ist nie exulzeriert. Im mikroskopischen Bild ist ein der Struktur nach mit den subkutanen Tumoren übereinstimmendes Geschwulstgewebe zu finden, welches sich infiltrativ zwischen den Schichten der Bauchwand ausbreitet. Infolge des Ascitesvermehrung wird der Bauchumfang der Tiere immer grösser, die Bewegungen immer schwerfälliger und alle mit Tumor injizierten Tiere gehen durchschnittlich innerhalb von 14–18 Tagen zugrunde. Die Sektion zeigt eine blutigseröse Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Nach Entfernung dieser Flüssigkeit sind in der Bauchhöhle zahlreiche kleinere und grössere Geschwulstknoten festzustellen. Die Geschwulstinfiltration weist zwischen Magen und Milz, sowie in der Gegend der Bauchspeicheldrüse den intensivsten Grad auf. Das im Normalzustand membranartige Mesenterium wird durch die Infiltrate auf 1–2 mm verdickt. Die zu beiden Seiten der Wirbelsäule liegenden retroperitonealen Lymphknoten bilden oftmals zusammenhängende Geschwulstbündel. Ringsum die Nieren, in den Lymphknoten des kleinen Beckens und in dem hier befindlichen Fettgewebe ist die Wucherung der Geschwulst stets hochgradig. Die Tumordinfiltrate führen oftmals, indem sie den Darm zusammendrücken, zu Erweiterung der Darmschlingen und verursachen Ileus. Selten infiltriert die Geschwulst auch das Zwerchfell und in diesem Fall ist eine serös-blutige Pleuritis festzustellen. Am parietalen Peritoneum ist das Anhaften des Tumors nur selten zu beobachten. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, dass sich die Geschwulstwucherung mit Ausnahme des Pankreas in die parenchymatösen Organe nicht einwächst. Das histologische Bild des in Rezessen der Bauchhöhle, in den Lymphknoten, im Fettgewebe der Bauchhöhle wuchernden Tumors gleicht bedeutend mehr dem ursprünglichen spindelzelligen Sarkom, als der infolge der zahlreichen Passagen dedifferenzierte subkutane Geschwulst.



Das cytologische Bild des Ascitessarkoms kann in Ausstrichpräparaten untersucht werden. Im Ausstrich sind verschieden grosse, runde Zellen mit einem Durchmesser von 10–15  $\mu$  zu finden. Die Zellen sind einzeln gelagert und bilden keine Gruppen. Der Zellkern ist, verglichen mit der ganzen Zelle, verhältnismässig gross und in der Regel exzentrisch gelagert. Es sind auch grosse Zellen mit einem Durchmesser von 20–30  $\mu$  vorhanden, die zwei, ja sogar drei Kerne aufweisen. In Nativpräparaten sind im Protoplasma stark lichtbrechende, kleine homogene Körnchen zu sehen. Diese Granulation zeigt bei polarisationsmikroskopischer Untersuchung keine Doppelbrechung. Unter den Zellen

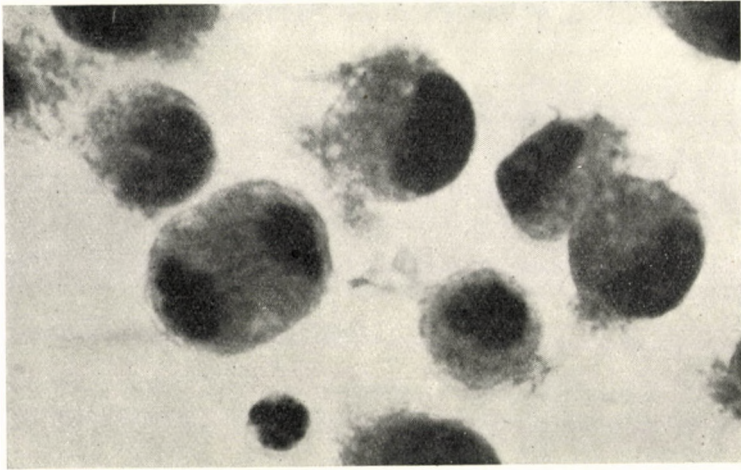


Abb. 3. Ausstrich des Ascitessarkoms. In Teilung begriffene Geschwulstzellen

des Ascitessarkoms sind sehr viele Teilungsformen anzutreffen (Abb. 3). Alle Phasen der Zellteilung sind zu beobachten. Auch Teilung der Geschwulstzellen in drei bzw. vier Zellen kommt selten vor. In frühen Entwicklungsstadium des Tumors sind in kleiner Zahl, später in grösserer Menge Zellen anzutreffen, deren Kern aufgebläht erscheint und sich schwach färbt. Manchmal verschwindet in diesen Zellen die Kernfärbung in solchem Grad, dass nur mehr homogene Zellschatten wahrzunehmen sind. Diese Zellen entsprechen wahrscheinlich nekrobiotischen oder zugrunde gegangenen Zellen. Mit Methylgrün-Pyronin färbt sich der Kern solcher Zellen nicht, eventuell ist nur die Färbung des Nucleolus mit Pyronin zu beobachten. In den normalen Geschwulstzellen färbt sich der Kern mit Methylgrün-Pyronin lebhaft grün, das Plasma violettrot. *Huth* [8] unterscheidet zwischen den Zellen des Ehrlichschen Mäuseasciteskarzinoms mit Unna-Pappenheimscher Färbung vier Gruppen. Bei den in die vierte Gruppe gehörenden aufgeblähten, nekrotischen Zellen stellte er ebenfalls fest, dass die Färbungsmöglichkeit mit Methylgrün-Pyronin stark vermindert ist, ja sogar vollkommen fehlen kann.



Unter der Tumorzellen sind auch neutrophile Leukozyten zu finden. Im Frühstadium ist ihre Zahl gering, später sind sie in immer grösserer Menge zu beobachten. Man kann oftmals beobachten, dass sich die Leukozyten ringsum die erwähnten, blass färbenden nekrotischen Zellen anhäufen. Sie phagozytieren die nekrotischen Zellen und sind deshalb in späteren Entwicklungsstadium des Tumors in grösserer Menge zu finden.

Nach subkutaner Injektion von 0,1—0,2 ml Ascitesflüssigkeit entwickeln sich nach 6—8 Tagen unter der Haut solide Tumoren, deren histologische Struktur eine völlige Übereinstimmung mit jener des subkutanen Geschwulststammes aufweist. Die Transplantation des Ascitessarkoms ist bedeutend einfacher, als die Übertragung des subkutanen Tumors und mit subkutaner Injizierung des Ascites kann die Geschwulst jederzeit auf eine solide Form zurückgeführt werden.

Der von uns hergestellte neue Ascitessarkomstamm ist für chemotherapeutische Versuche besonders geeignet. Es bietet sich so Gelegenheit, die Wirkung des untersuchten Materials durch Registrierung der Gewichtskurve der Tiere, der Überlebenszeit, des bei der Sektion festgestellten makro- und mikroskopischen Bildes eingehend zu untersuchen. Das Chemotherapeutikum gelangt bei intraperitonealer Verabreichung unmittelbar mit den Geschwulstzellen in Verbindung. Die von dem untersuchten Material auf die Geschwulstzellen ausgeübte Wirkung kann mit Hilfe von Punktionen in kurzen Intervallen in Ausstrichen untersucht werden. Aus der steigenden oder sinkenden Verhältniszahl der Mitosen können wichtige Angaben zur Förderung bzw. Hemmung des Tumorstammes gewonnen werden. Das Ascitessarkom ist auch für biochemische Untersuchungen sehr geeignet. Mit Rücksicht auf all diese Umstände wird die Erkenntnis der morphologischen und biologischen Eigenschaften des Tumorstammes Gegenstand künftiger Arbeiten sein, um so für unsere chemotherapeutischen Untersuchungen ein genaueres und besseres Objekt, als die bisherigen, zu finden.

Es ergibt sich nun die Frage, ob die Bezeichnung Amytal-Ascitessarkom für den neuen Geschwulststamm berechtigt ist? Die Tatsache, dass unter den 20 mit Na-Amytal behandelten Tieren bei fünf Mäusen Geschwülste auftraten, darunter auch der transplantierbare Bauchtumor, spricht dafür, dass die beobachteten Geschwülste unter Einwirkung des Na-Amytals entstanden. Spontane Tumoren sind in unseren Zuchten in einem derartig grossen Prozentsatz niemals anzutreffen. Für eine experimentelle Geschwulst spricht auch der Umstand, dass in diesbezüglichen Schrifttum keine Mitteilung über das spontane peritoneale Sarkom bei Mäusen zu finden ist. Unsere Annahme wird auch dadurch bestätigt, dass nach den Angaben zahlreicher Autoren experimentelle Geschwülste bedeutend leichter zu übertragen sind, als die spontanen Tumoren. Die aufgezählten Beweise unterstützen unsere Ansicht, dass das retroperitoneale, leicht transplantierbare Sarkom unter Wirkung der Na-Amytal—Be-



handlung entstanden ist. Die Entscheidung dieser Frage ist nur mit Hilfe bei grösserem Versuchsmaterial durchgeführter Beobachtungen möglich. Diesbezügliche Untersuchungen sind im Gange.

### Zusammenfassung

Die geschwulsterzeugende Wirkung des Na-Amytals, eines Na-Salzes der Isoamylaethylbarbitursäure, wurde an weissen Mäusen untersucht. 20 weissen Mäusen wurde intraperitoneal 8-mal je 0,1 ml einer 1%igen Na-Amytallösung verabreicht. Nach 7 Monaten zeigten sich bei 5 Tieren Geschwülste. Eine der Geschwülste war ein retroperitoneal gelagertes spindelzelliges Sarkom. Bei zwei Mäusen wurden Lungenadenome, bei anderen zwei Mäusen mediastinale Lymphosarkome gefunden. Die retroperitoneale Geschwulst wurde subkutan transplantiert und damit 22 ununterbrochene Passagen erreicht. Die histologische Struktur des Tumors dedifferenzierte sich im Laufe der Übertragungen und nahm einen mehr malignen Charakter an, was auch durch die immer häufiger auftretenden Lymphknotenmetastasen bestätigt wurde. Durch intraperitoneale Verabreichung einer in physiologischer Kochsalzlösung zerriebenen Tumorzellsuspension gelang die Herstellung eines neuen Ascitestumorstammes. Der neue Geschwulststamm, das Amytal-Ascitessarkom, kann mit 0,1–0,2 ml Ascites intraperitoneal übertragen werden und zeigt einen Transplantationserfolg mit 100%. Spontane Regressionen treten nicht auf. Nach durchschnittlich 14–16 Tagen gehen alle mit Tumor geimpften Tiere ein; in der Bauchhöhle entstehen zahlreiche, kleinere-grössere Geschwulstknoten und eine grosse Menge von Ascites. Nach subkutaner Verabreichung des Ascites wächst der Tumor in solider Form. Der neue experimentelle Geschwulststamm erscheint für die Geschwulstforschung, besonders für chemotherapeutische Untersuchungen geeignet.

### Nachtrag

Wir haben mit unserem neuen Mäuseascitessarkom bis Ende Jan. 1955 65 ununterbrochene Passagen erreicht. Die oben beschriebenen Eigenschaften des Tumors sind bisher unverändert.

### LITERATUR

1. **Baló, Juhász und Kendrey:** (1953) Über die geschwulsterzeugende Wirkung des Urethan in Schlafmitteln. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 59, 561. —
2. **Baló, Juhász und Varga:** (1953) Über durch Urethan verursachte experimentelle Lungenadenome. *Acta Morph. Acad. Scient. Hung.* 3, 101. —
3. **Chance und Castor:** (1952) Some patterns of the respiratory pigments of ascites tumours of mice. *Science* 116, 200. —
4. **Christensen und Riggs:** (1952) Concentrative uptake of amino acids by the Ehrlich mouse ascites carcinoma cell. *J. Biol. Chem.* 194, 57. —
5. **Goldie und Felix:** (1951) Growth characteristics of free tumor cells transferred serially in the peritoneal fluid of the mouse. *Cancer Res.* 11, 73. —
6. **Herly:** (1946) Intraperitoneal sarcomas produced in mice with mouse ascitic fluid. *Cancer Res.* 6, 131. —
7. **Hesse:** (1927) Über experimentellen Bauchfellkrebs bei Ratten. *Cbl. Bakt. Orig.* 102, 367. —
8. **Huth:** (1953) Über den unbeeinflussten Ablauf des Mäuseascitescarcinoms. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 59, 230. —
9. **G. Klein und E. Klein:** (1951) The transformation of a solid transplantable mouse carcinoma into an ascites tumor. *Cancer Res.* 11, 466. —
10. **Klein und Révész:** (1953) Quantitative studies on the multiplication of neoplastic cells in vivo. I. Growth curves of the Ehrlich and MClM. ascites tumors. *J. Nat. Cancer Inst.* 14, 229. —
11. **Koch:** (1928) Welche Tatsachen und Schlussfolgerungen ergeben sich aus der Infektiosität des Ascites beim Bauchfellkrebs der Ratte. *Cbl. Bakt. Orig.* 107, 332. —
12. **Lettré, Seidler und Wrba:** (1954) Untersuchungen der Hemmstoffeinwirkung auf Verdopplungsgeschwindigkeit und Phosphataufnahme von Tumoren mit Hilfe P<sup>32</sup>. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 60, 86. —
13. **Loewenthal und Jahn:** (1932) Übertragungsversuche mit carcinomatöser Mäuse-Ascitesflüssigkeit und ihr Verhalten gegen physikalische und che-



mische Einwirkungen. 37, 439. — 14. **Tanaka**: cit. *Lettré*: (1953/1954) Das Yoshida-Sarkom der Ratte. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 59, 287. — 15. **Warburg und Hiepler**: (1952) Versuche mit Ascites-Tumorzellen. *Zeitschr. Naturforsch.* 7b, 193. — 16. **Waterman**: (1935) Ce que peut nous apprendre l'étude de l'ascite tumorale transplantable? *Bull. Ass. Franç. p. l'étude du Cancer* 24, 80. — 17. **Yoshida**: (1952) Studies on an ascites (reticuloendothelial cell?) sarcoma of the rat. *J. Nat. Cancer Inst.* 12, 947.

## НОВЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ШТАММ : АМИТАЛО-АСЦИТНАЯ САРКОМА

Й. ЮХАС, Й. БАЛО и Г. КЕНДРЕИ

Авторами было в экспериментах над белыми мышами исследовано действие амитал-натрия (натриевая соль изоамило-этило-барбитуровой кислоты), вызывающее опухоли. Они впрыскивали 20 белым мышам внутривнутрино 8 раз по 0,1 см<sup>3</sup> 1% раствора амиталнатрия. После 7 месяцев у 5 животных (25%) возникли опухоли. Одна из этих опухолей оказалась ретроперитонеально расположенной веретенообразноклеточной саркомой. В двух случаях была обнаружена легочная аденома и в дальнейших случаях средостенная лимфосаркома. Авторы пересаживали подкожно ретроперитонеальную опухоль и им удалось провести 22 непрерывных пассажа. Гистологическая структура опухоли подвергалась в течение серийных перевивок дедифференцировке, и она стала более злокачественной, доказательством чего служили все чаще появляющиеся метастазы в лимфатических узлах. Путём внутривнутриной прививки суспензии опухоли в физиологическом растворе NaCl авторам удалось получить штамм асцитной опухоли. Новый штамм опухоли — амитало-асцитная саркома — можно с 0,1—0,2 см<sup>3</sup> асцитом внутривнутрино дальше прививать и с такой прививкой достигается стопроцентный результат. Спонтанные регрессии не проявляются, в брюшной полости образуются много опухолевых узлов и в среднем сроке от 14—16 дней все привитые животные погибают. В случае подкожной прививки асцита, опухоль нарастает в солидной форме. Экспериментально созданный новый опухолевый штамм является, по всей вероятности, пригодным для экспериментальной онкологии, особенно для хемотерапевтических исследований.

Jenő Juhász, Budapest, VIII., Üllői út 26. Ungarn.

Prof. József Baló, Budapest, VIII., Üllői út 26. Ungarn.

Gábor Kendrey, Budapest, VIII., Üllői út 26. Ungarn.