

Krebs bei zwei weißen Mäusen auf infektiöser Grundlage.

Von

Dr. M. v. Niessen, Dresden.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. März 1929.)

Gelegentlich meiner vergleichend-mykologischen und ätiologischen Studien der Venerie und Pocken infizierte ich 2 weiße Mäuse (Böcke) mit dem von mir für diese Seuchen als Urheber erprobten Bakterienstamm in Reinkultur. Ausgangsmaterial bei Maus 1 (M 1) war eine Gonokokkenkultur aus Uretralsekret und der Syphiliskeim aus dem Blut als Superinfekt. Bei Maus 2 (M 2) wurde jeweilig die kulturell der bei M 1 verwandten entsprechende Reinkultur aus Berliner Vaccine vom Institut *R. Koch* gewählt. Ohne die Versuchsprotokolle in extenso wiederzugeben, sei hier daraus nur das Wesentliche vermerkt.

Die Infektion erfolgte am 24. III. 1927 bei beiden Tieren teils durch Impfstiche in die Schwanzhaut, teils subcutan am Rücken (hier etwa $\frac{1}{10}$ cem Bouillonaufschwemmung). In der Folgezeit, bei M 1 schon nach 8 Tagen, wurde das Fell struppig. Bei M 2 war die Veränderung am Fell weniger ausgeprägt und trat erst später ein. Diese Erscheinung ging wieder zurück und trat gelegentlich zeitweilig wieder zutage. In der Zeit der Fellsträubungen kratzten sich die Tiere viel, und die Haut schien intensiver rosa durch. Die Schwänze waren alsdann durch Stase mehr gerötet. Die anfangs etwas entzündlich infiltrierte Infektionsstellen heilten hier nach mehreren Wochen anscheinend ohne Residuen ab. Die Injektionsstellen am Rücken waren bald ohne sichtliche Reaktion resorbiert.

Mitte Mai sind die Tiere wieder sehr ruppig und geduckt, sehen wie gebadet aus. Die enorme Struppigkeit hielt mehrere Tage an und deutet auf bei Mäusen schwer feststellbare exanthematische Reizeffekte im Integument. Auch die Ohren wechselten zeitweise die Farbe infolge von ischämischen Stasen. Die Kotballen waren zeitweilig grau, pigmentlos. Die Stauungserscheinungen der Schwänze und Ohren sowie das Struppigwerden des Fells wechselten in der Folgezeit periodisch auch im Sommer und Herbst mehrfach.

Am 20. X. 1927 traten bei M 1 infarktartig umschriebene ischämische Stellen beider Ohren auf, wohl thrombotische Stasen, die längere Zeit persistierten. An einem Ohrtrand kleine nekrotisch verschorfte Partie¹.

Anfang Februar 1928 erhielt M 1 $\frac{1}{4}$ cem Bouillonaufschwemmung Syphiliserregerreinkultur als Superinfektion unter die Rückenhaut eingespritzt. Die

¹ Im Oktober verendete nach fast einem Jahre eine andere mit Gonokokkenreinkultur subcutan infizierte weiße Maus. Es fanden sich bei ihr sehr ausge dehnte, völlig enthaarte Hautpartien auf nekrotisierender Epidermis sowie zentral einschmelzende Lebertumoren. Der Fall wird anderweit besprochen.

Kultur war aus meinem Venenpunktabblut frisch angezüchtet und in einigen Generationen fortgepflanzt worden¹.

Am 8. III. ist der Schwanz leicht livide, und Ende März sind die Exkreme fast weiß. 8. VI. ist M 1 ruppig, wie gebadet, ebenso zeitweilig M 2, die ebenfalls superfiziert wurde, und zwar mit einer interkurrenten, pigmentbildenden Hefewuchsform aus der Berliner Lymphe.

M 2 kratzte sich viel links am Rücken und in der Ohrfalte derselben Seite, wo sich mit der Zeit eine pfennigstückgroße, krustös-ekzematöse Stelle ausbildete, ausbreitete und vertiefte. Die Muskulatur lag hier einige Zeit frei zutage, am Rand von abgetrennten Hautfetzen umgeben.

25. IV. Diese große Wundfläche bestand einige Wochen fort und heilte bis Ende Mai unter örtlicher Salbenbehandlung allmählich vollständig ab.

Am 30. V. 1928 wird bei M 1 in der Mitte der rechten Rumpfseite am Bauch ein etwa kleinkirschkerngroßes Knötchen zuerst wahrgenommen, das schon einige

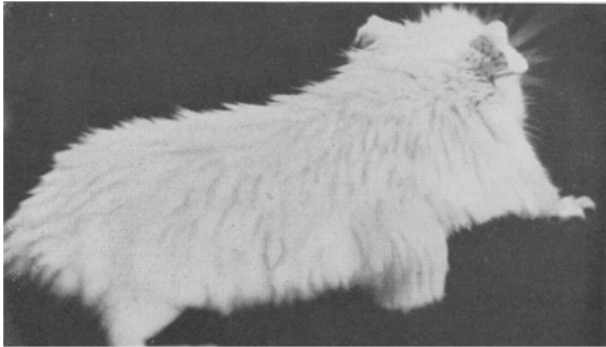


Abb. 1. Tumorbildung bei *Maus 1*. 14 Monate nach subcutaner Infektion mit dem Kontagium der Venerie in Reinkultur am Rücken; etwa 10 Monate nach Superinfektion. Etwa natürliche Größe.

Zeit bestanden haben muß. Am 4. VI. war der Schwanz injiziert, das Stirnhaar gelichtet, rosa durchscheinend. Das Fell letzthin zeitweilig wieder struppig.

Am 26. VI. ist der Tumor gewachsen, nicht empfindlich; die Haut darüber scheint dunkelcyanotisch durch. Etwas Abmagerung. Photographie der Tumorseite (Abb. 1).

12. VII. Auch bei M 2 hat sich seit einigen Wochen langsam ein Tumor entwickelt, und zwar in der Achselgegend des linken Vorderbeines. Photographie wie bei M 1 (Abb. 2).

Am 31. VII. ging M 2, nachdem sie letzthin sehr struppig war und rasch atmete, ein. Der Sektionsbefund ergab außer dem Tumor am linken Vorderbein und hochgradiger Blutleere aller Organe sowie cirrhotisch gezeichneter Feuersteinleber nichts Besonderes. Es entleerte sich bei der Sektion kaum ein Tropfen Blut. Nur aus dem Tumor, der im Zentrum eine erbsengroße, enthaarte, nekrotisch-succulente Haut darbot, entleerten sich auf Druck aus dem sich weich, schwammig anführenden Gewebe wenige Tropfen Blut. Unterhaut- und Gekrösefett kreide-

¹ Ein sonst unmotivierter Ikterus, ein Tumor der Magengegend, periostitische und neurotische Erscheinungen gaben den Anlaß zu der Blutuntersuchung, die bei 2 Entnahmen bakteriologisch die unzweideutige spezifische Diathese ergaben. Die WaR. war dabei negativ!

weiß. *Der etwa kirschgroße Tumor ist in letzter Zeit relativ schnell gewachsen und nicht eingeschmolzen, nur anscheinend etwas erweicht.* Das Herz wurde in toto in Nährlüssigkeit gebracht, ebenso etwas von dem Tumorgewebe. Die Suspensionen ergaben einen sehr hohen Bakteriengehalt.

8. VIII. *Bei M 1 hat sich eine Metastase in der linken Schlüsselbeingrube entwickelt.* Das Rumpfhaar ist merklich gelichtet. *Neben dem primären Tumor*

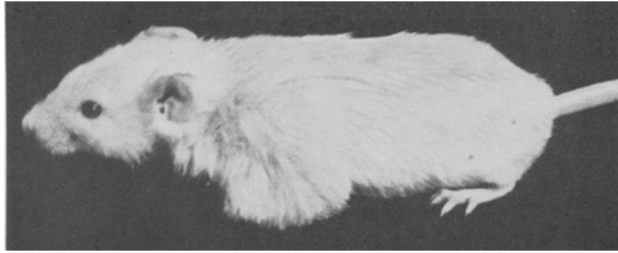


Abb. 2. *Maus 2*, infiziert wie Maus 1, nur wurde bakteriologisch analoge Reinkultur aus Vaccine verwendet.

der rechten Seite, der sichtlich wächst, hat sich nach vorn ein neuer kleiner Ableger vorgewölbt. Das Tumorgewebe ist hier ziemlich fest.

16. VIII. Die 3 Tumoren der M 1 wachsen beträchtlich. Das Tier ist sehr struppig und abgemagert, die Schwanzspitze nekrotisch, woran von der Maus genagt wird. Stoßweises Atmen und zeitweilig Singultus.

1. IX. *Der Sekundärtumor der rechten Seite wächst erheblich.* Das Allgemeinbefinden des Tieres, das sich sehr viel schabt und kratzt, ist merkwürdigerweise

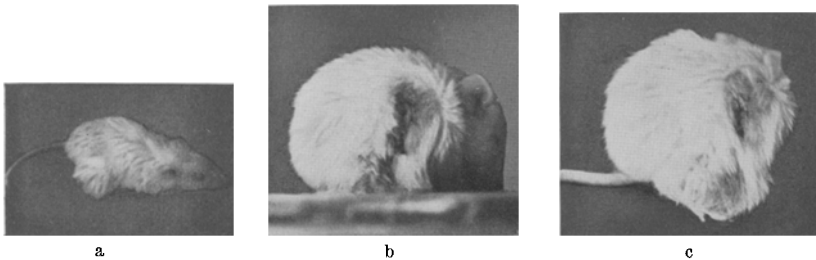


Abb. 3a—c. 3 Stadien der Tumorentwicklung im Laufe des Jahres 1928.
a Etwa $\frac{1}{2}$ der natürlichen Größe; b und c etwa $\frac{1}{2}$ der natürlichen Größe.

bei dem Umfang der Neubildungen mit ihren die Körperkräfte konsumierenden Einflüssen verhältnismäßig noch gut bei kaum gestörter Freßlust.

27. IX. *Alle Tumoren sind inzwischen verhältnismäßig rasch gewachsen;* der primäre hat sich abgesackt, die Haut darüber ist enthaart, das Fell im Nacken gelichtet. Rasches Atmen. — In der letzten Zeit wurden mehrere photographische Aufnahmen des höchst eigenartigen Tumorbefundes des meist zusammengekauert in einem Winkel hockenden Tieres angefertigt, welches durch den im Vergleich zum kleinen Mauskörper riesigen Tumor der rechten Weiche in der Lagerung und Bewegung des rechten Hinterbeines sehr behindert wird. *Das ganze linke Hinterbein ist heute gelähmt und wird regungslos nachgeschleift* (Abb. 3a—c).

1. X. 1928. Das zählebige Tier starb in den letzten Tagen bei sorgsamer Hut und Pflege langsam ab und verendete am Nachmittag schwer atmend auf Nachhilfe einiger Züge Chloroform. Die Sektion am selben Tage ergab 3 große Tumoren der Haut.

1. Etwa pflaumengroße weiche Neubildung der rechten Flanke; 2. daneben ein etwa kirschgroßer Sekundärtumor; 3. sehr großes Gewächs der linken Halsseite. Die Tumorenoberfläche ist ventral enthaart und z. T. mit Schorfen bedeckt, blaugrau dunkelcyanotisch verfärbt, von durch Innendruck glatt gespannter Haut überzogen. Die 3 Tumoren erreichen zusammen über ein Drittel vom Volumen des ganzen, ziemlich großen und ausgewachsenen, etwa 2 Jahre alten Maus-

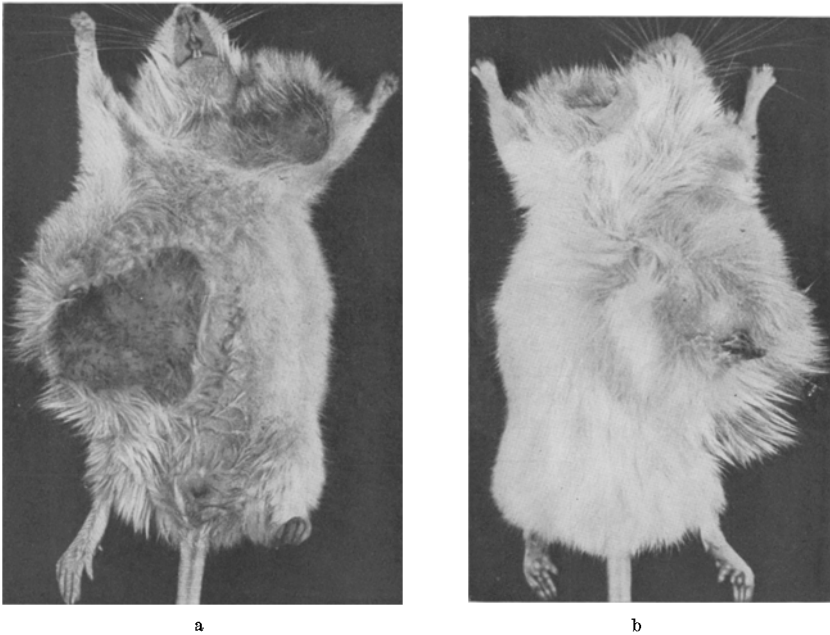


Abb. 4 a und b. Maus 1. Dorsal und ventral nach dem Verenden, über $1\frac{1}{2}$ Jahre nach der Infektion. Etwa $\frac{2}{3}$ natürlicher Größe.

bockes. Sie scheinen nirgends tiefer in das Unterhautzellgewebe zu reichen, ebenso sind Drüsenmetastasen nicht ersichtlich. Ischämische Stase der basalen Tumorenfläche. Blut auffallend reichlich und arteriell hellrot. Leber groß; am Vorderrand rechts ein hirsekorngroßes gelbliches Knötchen und eine linsengroße ischämische Stelle. Bei Trennung der Haut von der Bauchfascie quillt ein kleiner Tropfen Inhalt aus der Unterfläche des Primärtumors hervor. Aus der etwas erweiterten Öffnung entleert sich graugelblicher käsiger Brei, der, in steriler Fleischbrühe angereichert, enorm bakterienhaltig ist. Die übrigen Organe zeigen keine krankhaften Veränderungen. Die Maus wird heute in annähernder Lebensgröße von der Rück- und Bauchseite photographiert (Abb. 4 a—b).

Beide Mäuse wurden in Alkohol konserviert an das *Senkenbergische* Pathologische Institut der Universität Frankfurt a. M. zur histologi-

sehen Untersuchung gesandt. Das Ergebnis der von Prof. *B. Fischer-Wasels* in sehr dankenswerter Weise vorgenommenen Untersuchung lautet vom 7. XI. 1928:

1. „Die Untersuchung der 2 größeren Tumorknoten der Maus ergibt ein zellreiches, großalveoläres, typisches Adenocarcinom, das den bei Mäusen häufig spontan vorkommenden Adenocarcinomen der Mamma entspricht¹. Die mikroskopische Untersuchung einer Niere dieser Maus ergab keine Besonderheiten.

2. Die mikroskopische Untersuchung eines kirschkerngroßen Tumorknotens in der linken Achselhöhle dieser Maus (M 2) zeigt im wesentlichen dasselbe Bild wie bei der ersten Maus, nur ist der Tumor hier vielfach zellreicher und wächst in kleineren Alveolen. Die Untersuchung von Lungen, Leber und Niere ergibt keine Besonderheiten“ (Abb. 5 und Abb. 6).

Wenn dieser Tierversuch hinsichtlich der infektiösen Ätiologie der Krebse bei beiden Mäusen infolge des genuinen Vorkommens von Carcinom bei dieser Tierart auch

nicht eindeutig beweiskräftig ist, so ist er immerhin beachtenswert genug und im Verein mit einem früheren, analogen Versuch am

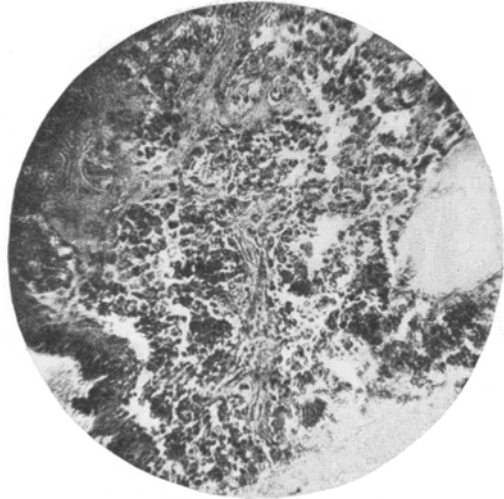


Abb. 5. Mikroskopischer Schnitt durch den Haupttumor von Maus 1 nach gefärbtem Originalpräparat von Prof. *Fischer-Wasels*, Frankfurt a. M.

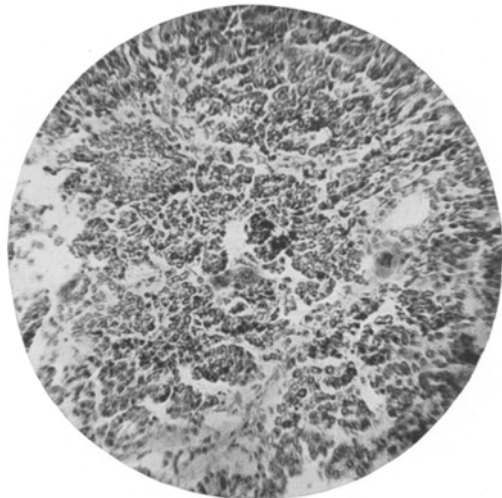


Abb. 6. Mikroskopischer Gewebsschnitt durch den Tumor von Maus 2.

¹ Es handelt sich, wie ich bemerke, in beiden Fällen um *männliche* Tiere.

Kaninchen geeignet, der venerogenen Natur des Krebses mehr Aufmerksamkeit zu widmen, denn letzten Endes kommt auch für den genuinen Mäusekrebs, wo sonstige Reizmomente kausal ausfallen, ein vital metaplasierendes *Ens ignotum* für die maligne Gewächsentstehung in Frage. Im 24. Band, Heft 3/4 dieser Zeitschrift beschrieb ich als einen sehr markanten und einzigartigen Gelegenheitsbefund, einen gewaltigen Leberkrebs bei einem syphilitisch infizierten Kaninchen 4 Jahre nach der Ansteckung, also bei einer Tierart, bei der genuiner Krebs im Gegensatz zur weißen Maus nicht bekannt ist. Auch hier bei den Mäusen war die Versuchstendenz nicht etwa auf artefiziell zu erzeugende Krebsentstehung gerichtet, es handelte sich vielmehr bei dieser experimentellen Studie um die Vergleichsbeobachtung der vielen Berührungspunkte semiotischer Polypathie zwischen Venerie und Variola und ihrer etwaigen ursächlichen Polygenie. Ohne hier auf die alte Streitfrage der infektiösen Natur des Krebses einzugehen, die erst kürzlich wieder Gegenstand kritischer Auseinandersetzungen in der Fachpresse war, möchte ich zur Stütze meiner Ansicht von der *venerogenen Ursache des Carcinoms* hier doch 3 Punkte erneut zur Erwägung der Fachgenossen an den vielen zur Zeit experimentell mit dem Krebsproblem sich abmühenden Forschungsinstituten anheimgeben¹. Der erste ist die fast ausnahmslos beim Krebskranken anamnestisch und sonst nachweisbare „spezifische Infektion“, sei es individuell erworben, sei es in erster oder weiterer Generation überkommen. Das Hauptkontingent liefert die Gonorrhöe der Gebärmutter. Des weiteren ist zu erwägen, ob die in den letzten Dezennien so enorm zunehmenden Krebsfälle, die jetzt fast regelmäßig an erster Stelle der Mortalitätsstatistik rangieren, nicht mit der chronischen Pockenimpfdiathese der „Kultur Menschheit“ im ursächlichen Zusammenhang stehen. Dieser seit 3—4 Generationen bereits unterhaltene künstliche Vaccinismus ist wie für andere Konstitutionsalterationen — man denke nur an die unbestreitbare skrofulogene der exsudativen Diathese — so auch für Meta- und Neoplasien sicher nicht bedeutungs- und wirkungslos, sei es auch nur als ein die natürliche Widerstandskraft der Lebensenergie herabsetzender, chronisch-konsumptiver Faktor. Ist man doch angesichts der letzthin bedenklich sich mehrenden Fälle von Encephalitis vaccinalis sogar soweit gegangen, der Vaccinose einen ursächlichen bzw. synergetischen Einfluß auf die Entwicklung der Dementia paralytica einzuräumen². Die

¹ Siehe u. a.: „Die parasitäre Ätiologie der Krebskrankheit“ von *Fischer-Wasels*. Münch. med. Wschr. **22/28** und „Der Krebserreger“ von *L. Heidenhain*, von demselben, *Fischer-Wasels* besprochen. Ebenda **1928**, 35.

² Siehe hierzu: *Luksch* (Prag) „Meningo-Encephalitis (-Myelitis) vaccinica“ im Zbl. Bakter. I **103**, H. 4/5 (1927) und *Arnold* und *Hopp* über „Vaccination und Paralyse“ in der Dtsch. med. Wschr. **1926**, 43 (aus der Münchener Landesimpfanstalt), besprochen in „Der Arzt“ **1** (1929).

Annahme eines auf die Krebsgenese, sei es direkt, sei es indirekt föderativ ursächlich wirkenden Einflusses des Vaccinekeimes erhält nun eine weitere Stütze durch die Ergebnisse meiner Jahrzehnte langen vergleichend-mykologischen Untersuchungen des Venerieererregers auf der einen Seite, worunter ich Syphiliserreger und Gonokokkus unitarisch subsummiere, und des der Variola bzw. Vaccine ursächlich zugrunde liegenden Krankheitskeimes auf der anderen. Je mehr ich mich

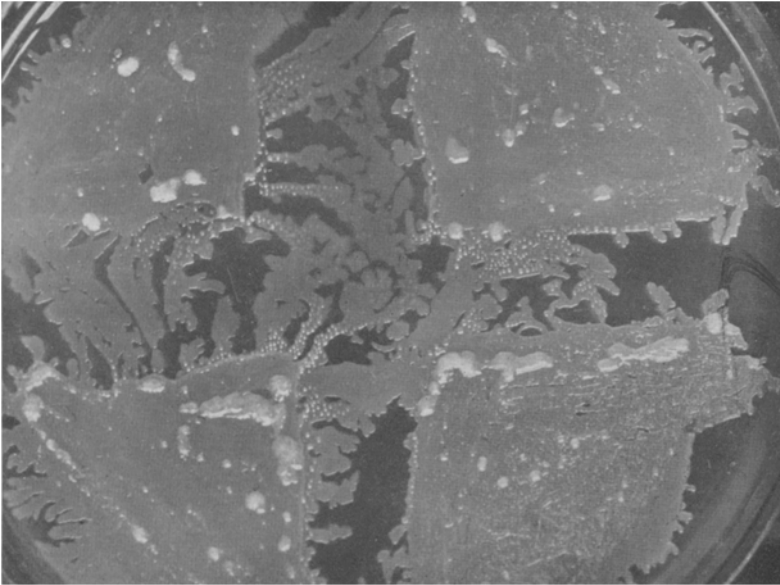


Abb. 7. Agarreinkulturen des zur Infektion der beiden Mäuse 1 und 2 verwendeten Bakterienstammes in natürlicher Größe. 4fache Parallelkultur. Die weißen Auflagerungen sind Tochterkolonien auf der zäh-gummösen Grundanlage. Daneben perlenförmige Sekundärkolonien. Links oben: Gonokokkenreinkultur (Universitätsklinik Bonn). Links unten: Reinkultur aus Pockenlymphe (Institut *R. Koch*, Berlin). Rechts oben: Syphiliserreger aus Venenblut der Eruptionsperiode. Rechts unten: Aus Blut von Erbsyphilis.

in dieses schwierige Forschungsgebiet vertiefe, um so mehr finde ich meine immer wiederholten Feststellungen der generellen Einheitlichkeit der Kontagien dieser Seuchen bestätigt (Abb. 7).

Es ist hier nicht der Ort, diese schwierigen Forschungsergebnisse näher zu begründen. Das ist in einer großen Zahl von einschlägigen Arbeiten geschehen, letzthin in einer weiteren Studie an der Hand einer Reihe von Abbildungen¹. Ich verweise daher hier nur auf die

¹ Die bisher irrtümlich angenommene Formkonstanz der Bakterien wird durch vortreffliche Standardwerke moderner Bakteriologie von *Almquist*, *Löhmis*, *Enderlein* und *David* widerlegt. Namentlich *Enderleins Bakteriencyclogenie*

diesem Versuchsbericht beigegebene Darstellung der bei den Versuchen speziell verwendeten Wuchsform der Reinkultur, sowie der bei den Versuchstieren aufgetretenen Erscheinungen.

Die Abb. 5—7 sind in sehr dankenswerter Weise im Institut für wissenschaftliche Photographie der technischen Hochschule (Prof. *Luther*) durch seinen Assistenten Ingenieur *Böhmländer* angefertigt worden.

(Verl. W. de Gruyter & Co., Berlin) sei dem eingehenden Studium derjenigen empfohlen, welche sich systematisch mit Bakterienzüchtung befassen, ebenso *Davids* „Beiträge zur Morphologie der Bakterien“ im Zbl. Bakter. II **70** (1927) mit einer Tafel.