

(Aus dem Institut für Krebsforschung an der Universität Berlin.)

Über Erzeugung von Tumoren mit Blut von Tumortieren.

Von
Ferdinand Blumenthal.

(Eingegangen am 3. Juli 1929.)

Während für das Roussarkom als Tatsache feststeht, daß das Blut der Tumorbühner das wirksame krebserregende Agens enthält, wird für die bekannten Säugetiertumoren (Ratte, Maus) angenommen, daß es nicht gelingt, mit dem Blut solcher Tumortiere bei anderen gleichartigen Tieren Tumoren zu erzeugen. Das krebserregende Prinzip gilt hier als fest mit der Tumorzelle verknüpft. Es wird dabei als feststehend angesehen, daß es die Struktur der Krebszelle ist, der diese Eigenschaften zukommen, und daß schon die nicht mehr unversehrte Tumorzelle nicht mehr imstande ist, an einer Tumorbildung teilzunehmen. Die Entwicklung von Tumortransplantaten in neuen Tieren kann danach nur vor sich gehen, wenn *lebende* Tumorzellen hineingebracht werden. Die erfolgreiche Übertragung eines Tumors gilt demnach als Metastase in einem anderen Körper. Vereinzelt abweichende Ergebnisse von dieser Regel, d. h. daß anscheinend zellfreie Tumorextrakte übertragen werden konnten, liegen vor. Es sind einerseits die älteren positiven Ergebnisse mit Tumorfiltraten von *Keysser*, *Henke* usw., andererseits die neueren von *Rhoda Erdmann* und *Haagen* bei Tieren. Bei den letzteren war vorher das reticulo-endotheliale System durch Tuscheinjektionen blockiert. Auch unsere Milzversuche von Tumortieren (*Blumenthal*, *Auler*, *Solecka*), ferner die positiven Milzergebnisse *Teutschländers* und *Tinozzis* ließen Bedenken aufkommen, ob wirklich die Unversehrtheit von anwesenden Krebszellen immer der Grund erfolgreicher Übertragung war, aber sie blieben den Einwendungen zugänglich, daß sich vereinzelt Krebszellen in die Filtrate und Milzbreiemulsionen verirrt hatten, um so mehr, als auch bei den Milzversuchen der positive Ausfall die Ausnahme darstellte.

Vor einiger Zeit demonstrierte uns *Kriczewski* aus Charkow Tumoren, welche er dadurch erzeugt hatte, daß er ein menschliches Melanosarkom auf weiße Ratten übertragen hatte. Das besondere dieses bei Ratten erzeugten Sarkoms war, daß nicht bloß der Tumor übertragen werden konnte, sondern auch sein blutiger Inhalt, ferner auch, nachdem dieser durch Sand filtriert war. Hierdurch angeregt, übertrug unser Laborant *Lindner* das Blut aus der Tumorrvene von unserem Rattensarkom (Tumor Jensen) auf andere Ratten mit dem Erfolg, daß gleichartige Tumoren

entstanden. Er punktierte zu diesem Zweck die dem Tumor aufliegende Vene, die sich als stark gefüllter Strang darbot, mit einer gewöhnlichen Spritze und injizierte das Blut unmittelbar anderen Ratten subcutan oder in die Bauchhöhle. Schon nach wenigen Tagen entstanden die Tumoren. Auch beim Flexnercarcinom gelang es mit dieser Methode, d. h. also mit dem Blut der dem Tumor aufliegenden Vene, Tumoren zu erzeugen, und zwar ebenfalls Flexnertumoren. Der Einwand lag natürlich nahe, daß in dem Venenblut der immerhin schon großen Tumoren (taubeneigroß und darüber) Tumorzellen vorhanden waren, so daß es sich um eine Übertragung solcher Zellen gehandelt haben könnte. Wir nahmen daher das Herzblut und hatten auch hier eine Anzahl positiver Resultate aufzuweisen, d. h. die Versuche fielen zwar einige Male positiv aus, aber in der Mehrzahl der Fälle negativ. Meist waren die Versuche negativ, wenn wir das Blut mit Natrium citricum oder Natr. oxal. in flüssigem Zustande einspritzten. Wir variierten nun diese Versuche (geronnenes Blut, Serum usw.) und machten im ganzen gegen 30 Versuchsreihen. Es zeigte sich hierbei, daß, wenn man das Herzblut mit einer Pravazspritze aufzieht und in eine Schale bringt, so daß es gerinnt und dann das Gerinsel mit Ringerscher Lösung leicht anreibt und es so dem Tier einspritzt, daß dann diese Versuche in größerer Zahl positiv ausfielen. Bei der Abscheidung des Serum vom Blut, das bei den kleinen Blutmengen nur einige Male gelang, war das Serum stets negativ, während mit dem Gerinsel Tumoren entstanden. Ganz besonders gut gelangen die Versuche mit dem Jensensarkom und dem Mäusesarkom S. 37, das wir aus London erhalten hatten. Auch in einigen Fällen konnten wir mit dem Blut des Mäusecarcinoms Ehrlich Tumoren erzeugen. Eine Versuchsreihe, die Prof. *Hans Hirschfeld* angestellt hat, sei hier besonders erwähnt. Es wurde das Gesamtblut einer Maus mit Ehrlichcarcinom am 7. I. 1929 3 Mäusen eingespritzt. Am 26. I. war bei 2 Mäusen nichts vorhanden, bei der 3. ein kirschgroßer Tumor.

Für eine 2. Versuchsserie waren die roten Blutkörperchen aus dem Blut abgeschieden worden. Die Einspritzungen mit diesen ergaben bei 3 Mäusen, die ebenfalls am 7. I. gespritzt waren, 1 positives, 1 zweifelhaftes, 1 negatives Resultat. In einem Falle hatte sich am 23. I. ein kleinpflaumengroßer Tumor entwickelt. Auch mit den isolierten weißen Blutkörperchen gelang es ihm, bei einem von 3 Tieren einen etwa kirschgroßen Tumor zu erzeugen.

In einer 3. Versuchsreihe zeigten ebenfalls nach 14 Tagen von je 6 Tieren, die mit roten Blutkörperchen vorbehandelt waren, 2 ein positives Resultat, die mit weißen Blutkörperchen vorbehandelten ebenfalls 2 ein positives Resultat.

In einer von Dr. *Auler* angestellten Versuchsreihe mit gewaschenen roten Blutkörperchen einer Maus (S. 37) war unter 5 Mäusen ein positives Resultat.

Die Tumoren entstanden meist schon nach wenigen Tagen, aber auch nicht selten sehr viel später, aber immer an der Injektionsstelle. Die Kontrollversuche mit Tumorbrei selbst ergaben fast immer ein schnelles Wachstum. Die entstandenen Tumoren waren bis auf einen Fall, den Herr Dr. *Claude* aus Brüssel demnächst publizieren wird, immer die gleichen wie das Tumortier zeigte, von dem das Blut entnommen war. Die erzeugten Tumoren waren fast immer transplantabel auf die gleiche Tierart. Auch das Blut dieser Tiere zeigte in gleicher Weise die tumor-erregenden Eigenschaften. Die Versuche sind nach verschiedenen Richtungen hin interessant. Sie zeigen uns, daß wir das Tumorigens auch bei Säugetiertumoren in der Zirkulation finden können. Allerdings ist dieses anscheinend nur dann der Fall, wenn die Tumoren schon eine gewisse Größe erreicht haben, bei Mäusen Haselnußgröße, bei Ratten über Taubeneigröße.

Die Möglichkeit, mit Blut von Säugetiertumoren wieder Tumoren erzeugen zu können, war etwas Überraschendes. Am einfachsten kann dies so erklärt werden, daß vielleicht (entgegen unserer bisherigen Anschauung) Tumorzellen häufiger im Blute zirkulieren, namentlich bei Tieren, die schon einen größeren Tumor haben, bei denen also, wenn auch mikroskopisch eine Metastasenbildung noch nirgends zu sehen ist, sich doch schon eine solche vorbereitet. Es würde dies darauf hinweisen, daß die Tumorzellen bei den Säugetiertumoren auch durch die Blutbahn metastasieren. Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß aus den zerfallenen Krebszellen das Tumorigens frei würde oder sich an irgend etwas anheftete, rote und weiße Blutkörperchen, Eiweißkolloide, z. B. Fibrinogen, und mit diesen durch den Körper transportiert würde. *Ragnotti* hat in einer Arbeit, die in diesem Band S. 510 erschienen ist, für das Roussarkom festgestellt, daß anscheinend das Fibrin der Träger des Rousprinzips ist; und auch die von Dr. *Auler* angestellten Versuche über das Krebsprinzip in der Tumorzelle haben ergeben, daß 1. eine dem Fibrin-ferment gleichartige Substanz in der Tumorzelle vorhanden ist, 2. eine dem Fibrinogen ähnliche Substanz in der Tumorzelle vorkommt, die durch Blutproserosym zur Gerinnung gebracht werden kann, 3. daß diese beiden Faktoren einzeln, stärker zusammen, eine zuckerzerstörende Wirkung haben.

Versuche mit Blut aus der dem Tumor aufliegenden Vene.

Versuch 1. Am 4. IX. 1928 werden 3 weiße Mäuse mit Tumorblut (Ehrlich-Carcinom) subcutan geimpft. Einen Monat später sind die Tumoren erbsen- und haselnußgroß. Am 20. X. ist eine Maus tot, am 5. XI. die anderen. Die histologische Untersuchung ergibt (Ehrlich-Carcinom).

Versuch 2. 2 Mäuse erhalten am 31. VIII. Tumorblut S. 37 subcutan. Am 3. X. sind die Tumoren erbsen- und bohnen groß. Am 17. X. 1 haselnußgroß, 1 walnußgroß. Am 26. X. stirbt die eine, am 30. X. die andere. Histologisch S. 37 im Zerfall.

Versuch 3. Am 6. IX. 1928 erhalten 2 Mäuse Tumorblut S. 37 subcutan. Am 4. Oktober ist ein Tumor haselnußgroß. Der andere Tumor wird am 25. IX., als er kleinhaselnußgroß war, auf 9 Mäuse verimpft, von denen 8 Tumoren bekommen und einer der Tumoren wieder zurückgeht. Die andere Tumormaus, bei der der Tumor am 4. X. haselnußgroß war, stirbt am 20. 10. Die transplantierten Tumoren zeigen sich auch auf weiße Mäuse wieder transplantabel. Histologisch S. 37.

Versuche mit Herzblut.

Versuch 1. Am 8. X. 1928 erhalten 3 Ratten flüssiges Herzblut von Tumor Jensen. Am 19. X. 1 negativ, 1 mehrere Hirsekörner. Am 22. alles zurückgegangen.

Versuch 2. Am 18. X. erhalten 2 Mäuse geronnenes Herzblut von S. 37. Am 7. XI. ist bei einer ein Tumor angegangen, bohngroß. Der Tumor wächst allmählich bis Taubeneigröße. Das Tier stirbt am 17. XII. Histologisch S. 37.

Versuch 3. 4 Mäuse erhalten am 6. XI. 1928 geronnenes Herzblut von S. 37. Am 17. XI. 1 Tumor bohngroß, 1 kleinerbsengroß, 2 negativ. Am 7. XII. 1 Tumor haselnußgroß, 1 kirschkerngroß, 2 Mäuse bleiben negativ. Am 11. XII. wird der walnußgroße Tumor verimpft. Histologisch S. 37. Die verimpften Tumoren gehen an. Am 20. XII. Tod der anderen Tumormaus.

Versuch 4. 3 Ratten erhalten am 6. XI. geronnenes Herzblut von Tumor Flexner. Am 12. XI. 1 Tumor bohngroß, 1 hanfkorngroß, 1 erbsengroß. Alle Tumoren gehen wieder zurück.

Versuch 5. Am 15. XI. erhält eine Maus geronnenes Herzblut von Tumor S. 37 einer Maus, die am 31. Oktober mit Tumor S. 37 geimpft war und einen etwa über haselnußgroßen Tumor hatte. Am 26. XI. ist der Tumor bohngroß. Die Maus stirbt am 14. XII., als der Tumor walnußgroß war.

Versuch 6. Am 13. XI. erhält eine Maus flüssiges Herzblut von Tumor S. 37, die am 31. Oktober geimpft war. Tumor war über haselnußgroß, als das Blut dem Herzen entnommen wurde. Am 26. XI. Tumor erbsengroß, am 7. XII. bohngroß, am 11. XII. kirschgroß, ulceriert, tot am 5. I. 1929 mit über haselnußgroßem Tumor. Histologisch Tumor S. 37.

Versuch 7. Am 28. XI. werden 2 Mäuse mit flüssigem Herzblut von S. 37 geimpft. Es gehen keine Tumoren an.

Versuch 8. Am 3. XII. werden 2 weiße Mäuse mit geronnenem Herzblut von Maus mit Tumor S. 37 geimpft von einer Maus, die 5 Tage vorher mit einem Tumor geimpft war. Es gehen keine Tumoren an.

Versuch 9. Am 8. XI. erhält eine Ratte geronnenes Herzblut von Tumor Flexner-Jobling, die am 4. Oktober geimpft war. Am 7. XII. erbsengroßer Tumor, am 18. XII. Tumor haselnußgroß, getötet. Histologisch Tumor Flexner-Jobling. Davon werden 6 normale Ratten geimpft, die alle Tumoren bekommen.

Versuch 10. Am 7. XII. erhält eine Ratte ein Stück von einem durch Herzblut erzeugten Flexner-Tumor. Der Tumor erwies sich als transplantabel, die Ratte stirbt am 30. I. mit einem walnußgroßen Tumor. Histologisch Tumor Flexner-Jobling.

Versuch 11. Eine Ratte erhält Herzblut von Ratte mit Tumor Jensen, die am 8. XI. geimpft war, am 23. XI. Sie bleibt negativ und erhält daraufhin am 12. XII. zum zweiten Male geronnenes Herzblut von einer Ratte, die mit Tumor Jensen (Sarkom) am 23. XI. geimpft war. Am 3. I. ist der Tumor walnußgroß. Die Ratte wird getötet und mikroskopiert (Jensensarkom) und auf 10 Ratten übertragen. Alle Ratten entwickeln Tumoren bis Haselnußgröße. Das geronnene Herzblut von einer dieser Ratten wird auf 2 Ratten übertragen, die beide negativ bleiben.

Versuch 12. Am 4. I. 1929 erhielten 2 Ratten geronnenes Herzblut einer Ratte mit Tumor I, die am 6. XII. geimpft war. Beide bleiben negativ.

Versuch 13. Am 8. I. erhalten 2 Ratten flüssiges Herzblut von einer Ratte mit Tumor Jensen, die am 12. XII. mit Tumor geimpft war. Beide bleiben negativ.

Versuch 14. Am 26. II. erhalten 2 Mäuse geronnenes Herzblut einer Maus mit Tumor S. 37. Am 4. III. eine bohngroß, eine linsengroß, am 12. III. eine mandelgroß, eine bohngroß, am 18. III. eine haselnußgroß, eine zweibohngroß. Am 22. getötet zur mikroskopischen Untersuchung. Histologisch S. 37.

Versuch 15. Am 3. I. 1929 erhalten 4 Ratten geronnenes Herzblut einer Ratte mit Tumor Flexner. Am 15. I. eine tot ohne Tumor. Am 21. zwei Tumore erbsengroß, eine negativ. Der eine Tumor geht zurück, der andere ist am 4. III. mandelgroß und zeigt eine Metastase in der Achselhöhle. Am 18. III. tot.

Versuch 16. Am 10. IV. wird aus dem Herzblut einer Ratte mit Tumor Flexner Serum hergestellt. Der Blutkuchen, Wasserauszug vom Blutkuchen werden an je eine Ratte verimpft. Nur die mit Blutkuchen gespritzte Ratte bekommt einen Tumor, die anderen nicht.

Versuch 17. Am 16. I. 1929 erhalten 2 Ratten Blutfibrin, das aus dem Herzblut einer Ratte mit Tumor Flexner hergestellt war. Diese war am 5. XII. geimpft worden. Am 2. II. haben sich bei beiden zwei erbsengroße Tumoren gebildet. Diese werden extirpiert und mikroskopiert. Histologisch Tumor Flexner.

Versuch 18. Am 17. I. 1929 erhalten 2 Mäuse Fibrin aus dem Blut einer Maus mit Tumor S. 37, die am 4. I. geimpft war. Bei der einen ist am 2. II. ein mandelgroßer Tumor entstanden, der weiter wächst und die Maus tötet. Die andere Maus bleibt negativ. Histologisch S. 37.

Versuch 19. Am 1. III. erhält eine Maus gewaschenes Fibrin aus dem Herzblut einer Maus mit Tumor S. 37; eine Kontrolle erhält nur geronnenes Herzblut einer Maus von S. 37. Die Kontrolle bleibt dauernd negativ. Bei der Fibrinmaus ist am 12. III. ein bohngroßer Tumor vorhanden. Am 18. III. ist die Maus tot. Histologisch S. 37.

Versuch 20. 2 Ratten erhalten Serum vom Herzblut einer Ratte mit Flexnertumor am 14. April 1929; beide negativ. 2 Ratten erhalten das Blutkoagulum am 14. IV.; beide bekommen Tumoren.

Versuch 21. 2 Ratten erhalten Serum vom Herzblut einer Ratte mit Tumor Jensen am 14. IV. Beide negativ. 3 erhalten das Blutkoagulum, alle positiv. 2 erhalten Waschwasser davon, beide negativ. Eine Ratte erhält blutiges Bauchexsudat. Positiv.

Versuch 22. 5 Mäuse erhalten Blutkoagulum von Maus mit Tumor S. 37 am 7. XII. Die Tumoren werden haselnuß- bis walnußgroß. Von einer dieser Mäuse werden Stücke auf 2 Mäuse übertragen. Positiv. Histol. Sarkom S. 37.

Versuch 23. Eine Maus erhält Blutkoagulum von Maus mit Tumor S. 37 am 15. XI. 1928. Der gebildete Tumor erreicht Walnußgröße.

Versuch 24. Ein gleicher Versuch am 13. XI. positiv. Histolog. S. 37.

Versuch 25. Eine Ratte erhält Blutkoagulum einer Ratte mit Flexnertumor am 7. XII. Der erhaltene Tumor wird walnußgroß. Histol. Flexnertumor.

Versuch 26. 2 Ratten erhalten Fibrin aus Herzblut einer Tumorratte (Flexner) am 15. I. Am 2. II. sind die Tumoren erbsengroß. Histologisch Granulom.

Versuch 27. 2 Mäuse erhalten am 18. X. 1928 Blutkoagulum von einer Maus mit Tumor S. 37. Am 11. XII. sind die Tumoren taubeneigroß. Histol. Tumor S. 37.

Versuch 28. Dasselbe am 26. II. 1929. Ein Tumor wird haselnußgroß, einer über bohngroß.