

Krebs, Eierstock und Placenta¹⁾.

Von
Dr. Otfried O. Fellner.

(Aus dem Universitäts-Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in
Wien. — Supl. Vorstand: Prof. Rothberger.)

(Eingegangen am 13. Januar 1925.)

Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß der Krebs vor dem fünften Lebensjahrzehnt weit seltener auftritt als in den folgenden Jahrzehnten. Nach Peller²⁾ haben von den Männern zirka ein Zehntel, von den Frauen zirka ein Siebentel und bei Berücksichtigung der genitalkranken Frauen fast ein Viertel das Alter von 40 Jahren nicht erreicht. Nach Beneke ist das Maximum der Krebse im Alter zwischen 60 und 80 Jahren (25—42%) zu finden, während zwischen 20 und 30 0,4%, zwischen 30 und 40 1—2%, zwischen 40 und 50 5—8% und zwischen 50—60 14—18% vorkommen. Bekannt ist ferner die Tatsache, daß der Krebs bei Frauen zumeist um den Wechsel herum auftritt. Man gelangt so zu der Vermutung, daß das Wachstum des Krebses in einem gewissen Zusammenhang mit der Sekretion der Sexualorgane, bei der Frau mit der Sekretion des femininen Sexuallipoides, des wirksamen Körpers der Ovarien, steht und daß dieses Lipoid, das auch bei den Männern im Hoden vorkommt, einen gewissen Schutz gegen das Wachstum des Krebses gewährt.

Nun gibt es einen physiologischen Zustand, nämlich die Schwangerschaft, in welchem das feminine Sexuallipoid in besonders verstärktem Maße produziert wird. Früher sprach man von einem Funktionsstillstand des Ovariums in der Schwangerschaft. Es wurde aber³⁾ nachgewiesen, daß das Ovarium in der Schwangerschaft im Gegensatz zu dem Zustand außerhalb der Schwangerschaft eine besonders reichliche Menge von Sexuallipoid produziert; so z. B. ein Ovarium einer trächtigen Kuh so viel wie zwei Corpora lutea. Außerdem sezernieren natürlich auch die Corpora lutea und vor allem die Placenta, letztere eine sehr große Menge, 60mal so viel wie ein Corpus luteum. Es ist demnach

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen. Naturforscherversammlung 1924.

²⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1922.

³⁾ Fellner, Über die Tätigkeit des Ovariums in der Schwangerschaft. Arch. f. Gynäkol. 80 und Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 54.

als die unter 30 und die über 50 Jahren, nicht ganz im Einklang. Ähnlich sind die Zahlen von *Weibel*. Unter 30 Jahren wurden rezidiv 36%, unter 40 Jahren 44% und unter 50 Jahren 40%, unter 60 Jahren 44% und über 60 Jahren 36%. Mit diesen Angaben kommt die alte Lehre von der besonderen Bösartigkeit jugendlicher Krebse scheinbar einigermaßen ins Wanken. Aber bei diesen Zahlen spielen so viele andere Momente noch mit (Operabilität, größere Widerstandskraft der jugendlichen Individuen, früheres Erkennen, vielleicht auch frühere Operation), daß eine Erklärung sich ins Nebelhafte verlieren würde.

Von größerem Interesse für unsere Fragestellung sind natürlich die Verhältnisse in der Schwangerschaft selbst. Von manchen Autoren wird ein rapides Wachstum des Carcinoms in der Schwangerschaft beschrieben. So hat *Zweifel* bei einer Kranken das Carcinom in 14 Tagen um 2 Finger wachsen gesehen. Auch *Schweitzer* hat einzelne Beobachtungen gemacht, die dahin gehen, daß das Carcinomwachstum in der Schwangerschaft eher beschleunigt wird, daß aber keine größere Bösartigkeit des Carcinoms in der Schwangerschaft wahrzunehmen ist. Andererseits berichtet *Döderlein*¹⁾, daß ein im sechsten Monat der Schwangerschaft festgestelltes Portiocarcinom am Ende der Schwangerschaft noch operabel war und auch keine erkrankten Lymphdrüsen aufwies. Mit Recht betont daher *Weibel*²⁾, daß nur eine genaue Beobachtung sehr vieler Fälle, wie sie wohl niemand zur Verfügung hat, Aufklärung über diese Frage geben könnte. Noch differenter sind die Ansichten der Autoren über die Ursache dieser an und für sich so fraglichen Vergrößerung des Carcinoms in der Schwangerschaft. *Schweitzer*³⁾ betont, daß die Hyperämie und Ödembildung daran schuld sei. *Teilhaver* ist aber der Ansicht, daß das Carcinom sich auf anämischer Grundlage verbreitet, so im Narbengewebe, im Altersgewebe und im Gewebe, das durch Arteriosklerose und nach vielen Entzündungsprozessen besonders schlechte Ernährung aufweist, daß die Hyperämie aber das Wachstum hemmt und daß dadurch die Schwangerschaft einen Schutz gegen das Carcinom verleiht. Dem gegenüber betont *Wolff*, daß das Tierexperiment wenigstens gezeigt hat, daß bei Anämisierung der Tiere die überimpften Geschwülste nicht weiter wachsen. Auch die Erfahrungen, die man mit Blutentziehung (Aderlaß) gemacht hat, sprechen gegen die *Teilhaver* sche Theorie. Ebenso auch die Beobachtungen von *Spieß*⁴⁾, nach welchem die anästhesierende Behandlungsmethode nicht nur relativ wirke, sondern auch in gewissen Fällen zur Heilung führe. Von 74 Krebsmäusen wurden 52 günstig beeinflusst,

1) Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 29.

2) Geb. Ges. Wien 1913 und Arch. f. Gynäkol. 110.

3) Zentralbl. f. Gynäkol. 1923.

4) Münch. med. Wochenschr. 1912.

22 geheilt. *Karl Schleich*¹⁾ sah vorübergehende Verkleinerungen von Krebsknoten beim Menschen nach Injektion von anästhesierenden Mitteln. Wahrscheinlich ist es, daß weder Anämie noch Hyperämie eine führende Rolle beim Wachstum des Krebses spielen, sondern andere Momente.

Was die Häufigkeit der Komplikation von Schwangerschaft mit Carcinom anlangt, so gibt *Wolff*²⁾ an, daß 10% aller Fälle von jugendlichen Carcinomen während der Schwangerschaft auftreten oder sich an das Wochenbett unmittelbar anschließen. Von den 14 Fällen *Wolffs* sind 6 auf die Lactationsperiode zu beziehen, bei weiteren vier ist fast mit Sicherheit anzunehmen, daß das Carcinom schon vor der Gravidität da war; ein Fall betrifft ein Rezidiv während der Schwangerschaft, Es bleiben demnach 3 Fälle übrig, die in der Schwangerschaft entstanden sein können, also etwa 2% aller im jugendlichen Alter aufgetretenen Carcinome sind in der Schwangerschaft entstanden. Ähnlich steht es mit den Fällen von *Weibel*. Von 23 Fällen (auf 1500 Fälle von Uteruskrebs) war zehnmal zuerst der Krebs da, 4 Fälle sind zweifelhaft, und nur bei 9 Fällen kann der Krebs in der Schwangerschaft entstanden sein, wohl eine sehr kleine Zahl. Die Seltenheit des Vorkommens von Carcinom in der Schwangerschaft betont auch *A. Mayer*. *Winckel* sah unter 20 000 Geburten zehnmal (0,5%), *Sarvey* unter 52 000 Geburten nur 26 mal Carcinom, *Schweitzer* 0,05%, *Glockner* 0,07%, *Franqué* 0,065%. Die Mortalität der Bevölkerung an Carcinom wird mit 0,1% angegeben. Da die Bevölkerung bis zum 20. Lebensjahre ausschaltet, hätten wir mit einer Häufigkeit von mindestens etwa 0,03% zu rechnen. 30% der Uteruscarcinome kommen nach *Peller* vor dem 40. Lebensjahre vor; also etwa 0,07—0,1% der Frauen, die jünger als 40 Jahre sind, erkranken an Uteruskrebs. Das Zusammentreffen von Schwangerschaft und Carcinom ist demnach gerade so häufig oder seltener, als der Uteruskrebs außerhalb der Schwangerschaft. Da aber, wie schon wiederholt bemerkt und auch in den Statistiken nachgewiesen wurde, unter die Uteruskrebse in der Schwangerschaft auch die vielen Fälle mitgezählt werden, die vor der Schwangerschaft entstanden sind, ferner auch diejenigen, bei denen der Uteruskrebs in der Lactationsperiode beobachtet wurde, so ist eine große Zahl abzuziehen, und wir kommen demnach zu dem Schluß, daß die Schwangerschaft sicherlich keine Disposition für die Entstehung des Krebses abgibt, sondern wahrscheinlich einen gewissen Schutz verleiht, wie sich dies auch aus der Betrachtung über das Vorkommen des Uteruskrebses außerhalb der Schwangerschaft ergab.

Studieren wir die Fälle von Schwangerschaft und Carcinom hinsichtlich ihrer Bösartigkeit, so ergibt die Durchsicht der Literatur,

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1906. ²⁾ Zentralbl. f. Gynäkol. 1922.

daß nach der Anschauung einiger Autoren die Prognose des Uteruscarcinoms in der Schwangerschaft besonders ungünstig ist [*Bainbridge*¹⁾, *Ohlshausen*, *Bum*, *Fehling*, *Sellheim*, *Frankl*]. Von älteren Autoren haben *Pinnard*, *Siebold* und *Varnier* keine größere Bösartigkeit wahrnehmen können. Hinsichtlich der Operabilität (vielleicht das wichtigste) ergibt die Statistik von *Weibel* (*Wertheim*) 100% Operabilität, also eigentlich eine größere Operabilität als sonst. *A. Mayer* hat eine solche von 80%, *Groß* 100%. Auch hinsichtlich der Ausbreitung des Carcinoms in das Parametrium, der Drüsenbeteiligung und Häufigkeit der Rezidiven zeigen nach *Mayer* die schwangeren Fälle günstige Resultate. Schließlich sind auch die Dauerresultate günstiger. *Mayer* gibt bei den schwangeren Fällen 50% an gegenüber von 20% außerhalb der Schwangerschaft, *Weibel* 64% Dauerheilung, also eine größere als sonst. Sicherlich sind dies alles Zeichen dafür, daß der Krebs in der Schwangerschaft nicht besonders bösartig, sondern vielleicht doch gutartiger verläuft als sonst. Diese Resultate sind um so auffallender, wenn man die Verhältnisse im Puerperium betrachtet, worauf *Schweitzer* hinweist. So beträgt im Puerperium die Operabilität 70% gegenüber von 100% in der Schwangerschaft (nach *Groß*) und 68% gegenüber von 80% (nach *Mayer*). Die Beteiligung der Parametrien zeigt Doppelseitigkeit in der Schwangerschaft in 12% gegenüber von 30% im Puerperium. Die absolute Heilbarkeit des Schwangerschaftscarcinoms nach *Groß* beträgt 50% gegenüber von 30% im Puerperium.

Die Durchsicht der Literatur gibt also zahlreiche Anhaltspunkte dafür, daß das feminine Sexuallipoid in und außerhalb der Schwangerschaft einen gewissen Schutz gegen das Wachstum des Krebses verleiht.

Versuche mit femininem Sexuallipoid.

Von diesen Betrachtungen ausgehend, habe ich Versuche angestellt, die den Zweck hatten, den Einfluß des femininen Sexuallipoids auf das Wachstum des Krebses zu studieren. Das feminine Sexuallipoid²⁾ ist jenes im Corpus luteum, in den interstitiellen Zellen, in der Placenta und auch im Hoden enthaltene Hormon, welches das Wachstum des Uterus, der Mamma, der Vagina usw. anregt, die prämenstruellen Erscheinungen in der Uterusschleimhaut erzeugt und wahrscheinlich auch die Blutung hervorruft. Über Versuche mit diesem Lipoid beim Mäusekrebs habe ich am Gynäkologenkongreß in Innsbruck 1922 kurz berichtet. Sie zeigten, daß das Wachstum des Krebses durch die Injektionen mit dem femininen Sexuallipoid gehemmt oder wesentlich

¹⁾ *Americ. Journ. of Obstetr. a. Gynecol.* 1917.

²⁾ *Fellner*, Experimentell erzeugte Wachstumserscheinungen usw. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1912 und *Arch. f. Gynäkol.* 100 und *Dtsch. med. Wochenschr.* 40. 1924.

verzögert wurde. Es sind aber alle Tiere vorzeitig eingegangen und zeigten ein kachektisches Aussehen, so daß der Einwand möglich war, es wäre die Kachexie der Grund für das Ausbleiben des Krebswachstums.

Die Versuche wurden größtenteils so angestellt, daß ich am selben Tage, an dem der Krebs implantiert wurde, das feminine Sexuallipoid subkutan injizierte, dann weiter täglich die gleiche Dosis oder allmählich steigend. So wurden 320 Mäuse injiziert. Der Krebsstamm geht sonst in 100% der Fälle auf und führt nach etwa 6 Wochen zum Tode der Tiere. Den Verlauf der Versuche erläutern folgende Beispiele: 8 Mäusen wurde am 21. IV. das Carcinom implantiert, am 22. Injektion von $\frac{1}{50}$ des Lipoidgehaltes einer Placenta, steigend auf $\frac{1}{30}$. Nach 9 Tagen gingen 3 Tiere ein, bei 2 war der Tumor gar nicht aufgegangen, bei 1 nur ganz wenig. Nach 12 Tagen gingen 4 Tiere ein, 2 hatten nichts, 2 fast nichts und 1 Tier, das am nächsten Tage einging, wies keinen Tumor auf.

5 Mäusen wurden am 23. IX. Carcinom implantiert, Injektion von $\frac{1}{100}$ Lipoidgehalt einer Placenta, steigend bis $\frac{1}{10}$. Nach 16 Tagen ging ein Tier ein, das fast nichts hatte, nach 18 Tagen eine Maus, die nichts hatte, nach 19 die 3 übrigen, von denen 2 keinen Tumor aufwiesen, eine nur einen ganz kleinen.

10 Tieren wurde am 23. V. Carcinom implantiert. Injektion von $\frac{1}{60}$ des Lipoidgehaltes einer Placenta, steigend bis auf $\frac{1}{40}$. Nach 10 Tagen gingen 5 Tiere ein, bei 3 war der Tumor gar nicht aufgegangen, bei 2 fast nichts. Nach 2 Tagen gingen die übrigen 3 ein, von diesen hatten 2 fast nichts, 2 hatten einen Tumor, der etwas kleiner als der der Kontrolle war, eine hatte einen ebenso großen Tumor.

8 Mäusen wurde am 11. X. Carcinom implantiert, Injektion von stets gleichbleibenden Mengen von Lipoid. Nach 14 Tagen wurden die Tiere umgebracht, 4 Tiere hatten Tumoren, die samt Schenkel etwa 6 g wogen, vier $2\frac{1}{2}$ g gegenüber von $9\frac{1}{2}$ g der Kontrolle.

Alle Serien verliefen in oben geschilderter Weise. Es ist natürlich ganz gleichgültig, ob man das rein dargestellte feminine Sexuallipoid aus der Placenta oder aus dem Hoden erzeugt; z. B. Implantation des Carcinoms am 27. VII. Ab 28. VII. Injektion von femininem Sexuallipoid, dargestellt aus dem Hoden und zwar steigend von einem Hoden bis auf fünf am 7. VIII. Zwei Schenkel samt Tumoren wogen 2 g gegenüber 7 g der Kontrolle. Zwei wogen 4 g. Setzt man mit den Injektionen des femininen Sexuallipoids aus, so wächst der Tumor sehr rasch nach. In den nächsten Tagen ist das Carcinom natürlich noch wesentlich kleiner als das der Kontrolle. Bleiben die Mäuse aber länger am Leben, dann ist der Unterschied nur ein sehr geringer, z. B. 8 Mäusen wurde am 28. X. das Carcinom implantiert; am selben Tag Injektion von $\frac{1}{72}$ des Lipoidgehaltes einer Placenta steigend bis auf $\frac{1}{6}$ am 2. XI.

An diesem Tage waren die Tumoren nicht sichtbar gewachsen. Aussetzen der Injektionen. Nach 3 Tagen waren die Tumoren noch wesentlich kleiner als die der Kontrollen, nach weiteren 5 Tagen, also 14 Tage nach der Implantation, wurden die Tiere getötet. Schenkel samt Tumor wogen 2 g gegenüber 4 g der Kontrolle. Man darf nicht mit zu kleinen Mengen anfangen; es scheint doch ein quantitatives Verhältnis zwischen der Menge des Lipoids und dem Tumorwachstum zu bestehen. Beispielsweise wurde 4 Tieren Carcinom am 10. XI. implantiert, Injektion von Lipoid und zwar sehr kleiner Menge täglich steigend bis 25. XI. Die Tumoren wogen $4\frac{1}{2}$ g gegenüber von 9 der Kontrolle.

Die mikroskopischen Untersuchungen der Tumoren, die aufgegangen waren, ergaben keinen besonderen Befund, höchstens eine geringere Zahl der Kernteilungsfiguren und mitunter eine Erweiterung der Kapillaren in der Peripherie mit mäßigem Blutaustritt.

Daß das Wachstum des Carcinoms durch die Injektionen des femininen Sexuallipoids gehemmt wurde, steht wohl außer Zweifel, doch gingen alle Tiere vorzeitig ein und machten einen recht elenden Eindruck. Es war daher daran zu denken, daß durch das Lipoid ein kachektischer Zustand erzeugt wurde und daß die Kachexie das Wachstum der Tumoren hindert. Dieser Anschauung stehen natürlich die Beobachtungen entgegen, daß selbst monatelange Injektionen verhältnismäßig größerer Dosen bei anderen Tieren, so beim Meerschweinchen und Kaninchen eine Kachexie nicht erzeugen. Es scheint mir daher naheliegend, anzunehmen, daß die zahlreichen Injektionen bei der Kleinheit des zur Verfügung stehenden Raumes (nach 5 Injektionen findet man oft kaum mehr einen Platz für die Nadel, und das Injektionsmaterial rinnt zum größten Teile aus) zur Kachexie und zum Tode führen. Die Haut ist schon nach wenigen Injektionen vollkommen unterminiert, es bilden sich Infiltrate und mitunter Nekrosen. Handelt es sich doch um ein schwer resorbierbares Material. Die Resultate obiger Versuche, bei welchen eine Zeitlang injiziert wurde, und der Tumor nach Aussetzen der Injektionen rasch nachwuchs, sprechen gegen die Annahme der Kachexie. Wären wirklich die Tiere kachektisch gewesen, so hätten sie wohl ausnahmslos rasch zugrunde gehen müssen, oder wenn sie sich schon erholt hatten, wäre diese Erholung nicht so rasch vor sich gegangen als der Tumor tatsächlich nachwuchs.

Daß es sich hier nicht um Kachexie handelt, zeigen folgende Versuche: Drei Mäusen mit dem Gewichte von $58\frac{1}{2}$ g wurden am 5. VIII. Carcinom implantiert. Am 8. hatten sie ein Gewicht von 56 g; sie wurden dann durch 5 Tage injiziert, und ihr Gewicht betrug am 13. VIII. 56 g, also ebensoviel wie früher. Die Tumoren waren nach den Injektionen ganz klein geblieben, wuchsen in den nächsten Tagen nur wenig, dann aber rasch. Am 27. VIII. war das Gewicht 47 g, die Tumoren waren

wesentlich kleiner als die der Kontrolle. In einer anderen Serie wurde 12 Mäusen am 21. VIII. Carcinom implantiert. Drei, die nicht injiziert wurden, hatten ein Gewicht von 50 g. Am 26. 52 g, am 31. 62 g und am 4. IX. 61 g. Der größte Teil der Gewichtszunahme ist natürlich auf Kosten der Tumoren zu setzen. Drei Tiere, die 47 g wogen, wurden bis zum 25. injiziert, an welchem Tage sie 51 g wogen, obwohl der Tumor nicht gewachsen war. Sie hatten also während der Injektionen an Gewicht zugenommen. Schlußgewicht am 4. IX. 58 g. Die Tumoren waren etwas kleiner als die der Kontrolle. Drei Mäuse, die 47 g wogen, wurden vom 26. an (damaliges Gewicht 48 g) bis 31. injiziert, an welchem Tage sie 60 g wogen. Sie hatten also an Gewicht stark zugenommen, während die Tumoren kaum wahrnehmbar waren. Schlußgewicht am 4. IX. 66 g. Tumoren etwas kleiner als die der Kontrolle. Schließlich wurden drei Mäuse mit dem Gewichte von 48 g, welche am 31. 56 g wogen, bis zum 4. IX. injiziert. Schlußgewicht 58 g, die Schenkel samt Tumoren wogen durchschnittlich 12 g, während die Schenkel samt Tumoren der Kontrolltiere 15 g wogen. Es zeigen also insbesondere die ersten 6 Mäuse, daß die Tiere während der ersten Injektion an Gewicht zunahmten, obwohl die Tumoren kaum gewachsen waren, daß also nicht die Kachexie, für die das Gewicht keinen Anhaltspunkt gab, das Wachstum hemmt, sondern das Lipoid an sich.

Es wurde nun weiter der Versuch gemacht, das Lipoid in Öl in die Haut einzureiben, nachdem die Haare abrasiert worden waren. Die Versuche litten darunter, daß die Tiere das Öl abstreiften, die Haut sehr spröde wurde und möglicherweise später nicht mehr resorbierte. Auch hier war von einer Kachexie nichts zu merken. Beispielsweise sei folgender Versuch angeführt: 5 Tieren wurde täglich das Lipoid eingerieben, nach 14 Tagen hatten drei wesentlich kleinere Tumoren als die Kontrolltiere, eine keinen Tumor und eine einen Tumor, der fast so groß wie der der Kontrolle war. Hier war von einer Kachexie überhaupt nichts wahrzunehmen, und es müssen daher die Resultate als Folge der Lipoidwirkung gedeutet werden.

Schließlich wurde das Lipoid aufgeschwemmt in Milch zu trinken gegeben. Irgendeine Kachexie war bei diesen Tieren nicht wahrzunehmen. Aber die Resultate waren keine gleichartigen, höchstwahrscheinlich deshalb, weil sich das Lipoid in Milch nicht löst und die Tiere daher zeitweise gar nichts oder nur wenig von dem Lipoid aufnahmen. Auch erwerben die Mäuse sehr bald eine große Geschicklichkeit darin, die Milch zu trinken und das Lipoid zurückzulassen. Diese Tiere lebten bis zu 4 Wochen. Z. B. von 5 Tieren hatten nach 4 Wochen zwei fast nichts, zwei Tumoren waren halb so groß wie die der Kontrolle, und ein Tumor war etwas kleiner als der der Kontrolle. Eine zweite Serie verlief ähnlich. 8 Tiere wurden am 11. X. Carcinom implantiert.

Lipoid in Milch aufgeschwemmt wurde den Tieren zur ausschließlichen Nahrung gegeben. Nach 20 Tagen wurden die Tiere getötet, die Schenkel samt Tumoren wogen $2-2\frac{1}{2}$ g gegenüber von $9\frac{1}{2}$ g der Kontrollen. 6 Mäusen wurde Carcinom am 25. IX. implantiert. Ab 26. IX. erhielten sie das Lipoid in Milch aufgeschwemmt, etwa den Lipoidgehalt von zwei Placenten täglich. Am 6. X. hatten 3 Tiere kaum nachweisbare Tumoren, bei 3 Tieren wogen Schenkel samt Tumoren 2 g gegenüber von 11 g der Kontrollen.

Die Verfütterung von Lipoid hatte also hinsichtlich der Hemmung des Carcinomwachstums zum Teil ganz ausgezeichnete Erfolge, an denen sicherlich die Kachexie keine Schuld hatte, da eine solche nicht wahrnehmbar war. Die Wirkung kann auch nicht auf die Milchdiät bezogen werden. Es wird zwar von *Robertson* und *Benett*¹⁾ angegeben, daß Milchdiät eine geringere Anzahl von positiven Befunden hat, doch liegen auch gegenteilige Angaben vor (*Bienenfeld*). Eigene Versuche mit Milchverfütterung ergaben keinen wesentlichen Unterschied im Tumorwachstum.

Ist somit auch der Nachweis geliefert, daß das feminine Sexuallipoid das Wachstum des Krebses bedeutend zu hemmen vermag, so drängt sich doch weiter die Frage auf, ob es sich hier um eine spezifische Wirkung handelt. Zur Beantwortung dieser Frage wurde eine Reihe von anderen Versuchen unternommen. Zunächst wurden Versuche mit Lipoid aus dem Gehirn gemacht. Die Injektionen hatten keinen Erfolg, das Carcinom wuchs ebenso rasch wie bei den Kontrolltieren. Von besonderem Interesse ist die Frage, wie Cholestearin wirkt, da das feminine Sexuallipoid dem Cholestearin wahrscheinlich sehr nahe steht, insofern, als es sich entweder aus diesem bildet, oder was noch wahrscheinlicher ist, in dieses abgebaut wird. Denn überall, wo die Sekretion aufhört, stellt sich eine große Menge von Cholestearin und von nach *Ciaccio* färbbarem Lipoid ein, während das feminine Sexuallipoid sich nach *Ciaccio* nicht zur Darstellung bringen läßt. Die Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung von Cholestearin sind schon deshalb von Wichtigkeit, weil ja bekanntlich das Blut der Krebskranken reich an Cholestearin ist [*Benecke*²⁾]. Cholestearin soll übrigens nach *Robertson* und *Benett* das Wachstum des Carcinoms fördern. Die eigenen Versuche ergeben folgendes: Vier Mäuse wurde vom 11. X. bis 28. X. Cholestearin in ätherischer Lösung und zwar im ganzen 2 g injiziert. Die Tumoren waren etwas kleiner, durchschnittlich $6\frac{1}{2}$ g gegenüber $9\frac{1}{2}$ g der Kontrolle. Ähnlich verlief ein zweiter Versuch mit 1 g Cholestearin (nicht rein) aus der Placenta hergestellt. Cholestearin ist dem-

1) Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1910.

2) Arch. f. klin. Med. 1875.

nach auch imstande, eine geringe Hemmung des Wachstums des Carcinoms zu bewirken, doch ist der Effekt weitaus schwächer als der des femininen Sexuallipoids. Untersucht wurde ferner das Lipoid aus den Mesenterialdrüsen, nachdem von manchen Autoren diesen Drüsen ein Einfluß auf das Carcinomwachstum zugeschrieben wird. Das Lipoid wurde ebenso hergestellt wie das aus den Ovarien und der Placenta. Die Wirkung war eine geringe. Vier Mäuse erhielten dieses Lipoid subcutan injiziert, vom 21. IV. bis 30. V. Die Tumoren waren etwas kleiner als die der Kontrolle. Man kann also wohl nicht sagen, daß die Wirkung des femininen Sexuallipoids hinsichtlich des Wachstums des Krebses eine absolut spezifische ist. Die hemmende Eigenschaft scheint vielmehr einer ganzen Gruppe von Lipoiden zuzukommen, die vielleicht in verwandtschaftlicher Beziehung zum femininen Sexuallipoid stehen, doch scheint die Wirkung des femininen Sexuallipoids die weitaus stärkste zu sein. Hierbei sei ganz außer Betracht gelassen, ob der Nachweis einer gewissen hemmenden Kraft, die dem Lipoid in den Mesenterialdrüsen zukommt, zugunsten der Theorie verwertet werden kann, daß die Drüsen als Schutztruppe gegen das Carcinom wirken.

Manche theoretische Erwägungen sprechen dafür, daß in der Placenta und in den Sexualorganen noch ein zweiter Körper vorhanden ist, der im Gegensatz zu dem femininen Sexuallipoid das Wachstum des Krebses beschleunigt. Verwendet wurden die bei der Darstellung und Reinigung des Lipoids zurückbleibenden Extrakte und zwar speziell jener wäßrige Extrakt, von dem nachgewiesen wurde, daß er im Gegensatze zu dem femininen Sexuallipoid die Blutgerinnungszeit vermehrt. Die Resultate waren keine gleichförmigen, mitunter waren die Tumoren etwas kleiner als die der Kontrolle, mitunter gleich groß, freilich zumeist eine Kleinigkeit größer, z. B. Serie vom 14. IX. Vier Mäuse wurden täglich mit sehr kleinen Mengen injiziert. Nach 13 Tagen waren sämtliche Tumoren etwa 1 g schwerer als die der Kontrolle. 26. IX. Vier Mäuse bekamen wieder täglich sehr kleine Mengen. Nach 16 Tagen wogen zwei Tumoren je 11 g, ebensoviel wie die Kontrollen, zwei aber je 13 g. Serie vom 18. X. vier Mäuse. Nach 16 Tagen waren die Tumoren von zwei Mäusen etwas kleiner als die der Kontrollen, 5 g zu 6 g Kontrolle, ein Tumor wog 6 g und einer 7 g. 14. XI. Impfung zweier Mäuse mit Carcinom. Wieder Injektionen sehr kleiner Mengen. Nach 16 Tagen wog der eine Tumor $3\frac{1}{2}$ g, der andere 3 g, der Tumor der Kontrolle aber 7 g. Die Ergebnisse sind keineswegs so überzeugend, daß man daraus Schlüsse ziehen könnte. Möglicherweise liegt der Grund für die nicht übereinstimmenden Resultate an der Unreinheit des Präparates und an der geringen Menge der injizierbaren Substanz, da infolge der Unreinheit die Substanz giftig wirkt.

Serumversuche.

Nachdem angeblich die Beobachtung am Menschen hinsichtlich des Einflusses der Schwangerschaft auf das Carcinom zu widersprechenden Angaben geführt hatte, suchte man diese Frage auf Grund von Tierversuchen zu lösen.

Uhlenhuth (1909) fand, daß die Geschwülste bei trächtigen Mäusen viel rascher wachsen als bei nicht trächtigen. *Graff*¹⁾ konnte aber ein rascheres Wachstum des Carcinoms nicht beobachten. *Moreau* und *Herzog* wieder berichten über ein wesentlich rascheres Wachstum. *Kok*²⁾ implantierte das Carcinom 11 Tieren; bei 7 ging der Tumor nicht auf, bei 4 nur ganz wenig und bildete sich rasch wieder zurück. Nach dem Wurf entwickelten sich zumeist keine Tumoren mehr und die Tiere blieben auch gegenüber weiteren Impfungen immun. Bei mehreren setzte aber sofort nach dem Wurf ein übermäßig starkes Wachstum ein. Ich selbst hatte im Laufe der Jahre 24 trächtige Mäuse. 10 haben zwischen dem 6. und 9. Tage nach der Implantation des Carcinoms geworfen, von diesen 5 wahrscheinlich vorzeitig. Der Tumor ging während der Trächtigkeit nicht an, wuchs aber dann rasch. 2, die wahrscheinlich rechtzeitig geworfen hatten, wiesen keinen Tumor auf und auch nachher bildete sich kein Tumor. Die übrigen Trächtigen haben jedenfalls sehr bald nach der Injektion abortiert oder es hatte sich die Trächtigkeit zurückgebildet. Bei diesen Tieren ging der Tumor in normaler Weise auf. Von den beiden Tieren, die sich als immun erwiesen hatten, blieb das eine auch bei einer weiteren Implantation immun. Dem zweiten wurde das Blut entnommen und auf eine andere Maus überimpft, ohne daß das Wachstum beeinflußt worden wäre. Es wurde auch versucht, das Blut der Jungen zu injizieren mit negativem Resultat.

Die Versuche an den Mäusen lassen doch darauf schließen, daß die Schwangerschaft unter gewissen Umständen das Angehen der Tumoren hemmt. Worin diese Umstände liegen, muß erst weiter studiert werden; wahrscheinlich kämpfen zwei Faktoren miteinander. Die Wachstumstendenz des Carcinoms, die um so stärker ist, je weiter der Tumor gewachsen ist und der Widerstand eines Hormons der Placenta, das um so wirksamer ist, je weiter die Schwangerschaft vorgeschritten ist. Vielleicht ist gerade der Widerstreit dieser beiden Kräfte schuld daran, daß der Einfluß der Schwangerschaft auf den Krebs zu so verschiedenen Beobachtungen geführt hat. Ein schon vorgeschrittener Krebs, ein sehr bösartiger kann durch die Schwangerschaft nicht beeinflußt werden, besonders in den ersten Monaten. Ein weniger bösartiger wird vielleicht in den späteren Monaten durch das Hormon der Placenta im Wachstum stark gehemmt werden. Anderer-

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1909. ²⁾ Zentralbl. f. Gynäkol. 21. 1924.

seits haben *Kraus* und *E. Graff*¹⁾ nachgewiesen, daß das Serum Schwangerer imstande ist, in den ersten Monaten der Schwangerschaft Krebszellen zu zerstören, ebenso wie normales Serum. Mit dem Fortschreiten der Schwangerschaft nehme die zerstörende Kraft des Serums ab. Es bedarf also diese Frage noch weiteren eingehenden Studiums. Möglicherweise steht die Eigenschaft des Serums, Krebszellen zu lösen, in gar keinem Zusammenhang mit dem Vermögen das Wachstum des Krebses zu hemmen und wären daher diese Untersuchungen für die vorliegenden Fragen gegenstandslos.

Es war aber wohl anzunehmen, daß das Serum Schwangerer eine größere Menge des femininen Sexuallipoides oder noch andere das Wachstum des Krebses hemmende Körper enthält. Der Kuriosität halber sei erwähnt, daß die Heilkraft des Menstrualblutes bei Krebs zuerst von *Hypocrates* (*De morbis mulierum*) erwähnt wird. Dieser gab Menstrualblut in Form einer Suppe den Kranken zu trinken und berichtet, daß dadurch Magencarcinome geheilt wurden. Es sei auch darauf hingewiesen, daß das Menstrualblut zur Heilung von Warzen verwendet wird (Tirol). *Falk*²⁾ injizierte Placentarblut und Nabelschnurblut bei Fällen von inoperablem Carcinom. Es trat zwar ein Erfolg ein, der aber nur vorübergehend war, denn nach einigen Tagen fand starkes Wachstum statt.

Es wurden daher auch Versuche mit dem Serum gravidier Tiere vorgenommen. 10 Mäusen wurde am 4. X. Carcinom implantiert und ihnen täglich 0,5 ccm Serum von hochträchtigen Meerschweinchen injiziert. Nach 16 Tagen wog bei 3 Tieren der Schenkel samt Tumoren 3 g, bei weiteren 6 Tieren 3 $\frac{1}{2}$ g, bei 1 Tier 4 g gegenüber von 6 g der Kontrolltiere, also eine wesentliche Hemmung des Wachstums. Ähnlich eine zweite Serie. Eine dritte Serie von 2 Mäusen erhielt vom 14. XI. bis 26. XI. Serum eines trächtigen Hundes von 0,3 steigend, bis auf 4 ccm. Die Tumoren wogen 3 g gegenüber von 7 g der Kontrolle. 2 Mäuse erhielten am 7. X. nach Impfung mit Carcinom 0,3 ccm Serum von einem hochträchtigen Meerschweinchen, steigend bis auf 1,5 ccm am 2. XI. und dann Serum von einem trächtigen Hund, steigend von 1 ccm bis auf 4 ccm am 10. XI. Die Tumoren wogen 2 $\frac{1}{2}$ g gegenüber 4 g der Kontrolle. Setzt man mit den Injektionen aus, so wächst der Tumor rasch nach, ja er scheint noch rascher zu wachsen. 2 Mäuse erhielten vom 28. X. bis 3. XI. Serum von einem hochträchtigen Meerschweinchen 0,5 steigend bis auf 2,5. Am 3. XI. waren die Tumoren noch wesentlich kleiner als die der Kontrollen. Am 10. wog aber der Tumor 4 $\frac{1}{2}$ g gegenüber von 4 g der Kontrolle. Die Versuche mit Schwangerschaftsserum ergeben also durchwegs eine mitunter sehr bedeutende Hemmung des Wachstums der Krebse. In einigen weiteren

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1911. ²⁾ Arch. f. Gynäkol. 77.

die Sekretion des femininen Sexuallipoides in der Schwangerschaft ganz besonders gesteigert, weshalb es von großem Interesse ist, gerade die Verhältnisse des Krebswachstums in der Schwangerschaft zu studieren.

Zunächst wollen wir nur Carcinome außerhalb der Genitalsphäre in Betracht ziehen, da der Uteruskrebs, worüber noch ausführlich gesprochen werden soll, ganz besondere Verhältnisse darbietet. Auch der Mammakrebs nimmt eine gewisse Ausnahmestellung ein. Ferner müssen wir die Fälle, die in der Schwangerschaft entstanden sind, streng trennen von denen, die in der Lactationsperiode in Erscheinung getreten sind, weil es für den Verlauf nicht ganz gleichgültig ist, ob das Carcinom in der Schwangerschaft oder in der Lactationsperiode beobachtet oder operiert wurde. Denn übereinstimmend wird überall angegeben, daß der Puerperalzustand einen besonders ungünstigen Einfluß auf den Krebs ausübt. Diese Scheidung wird von den meisten Autoren nicht durchgeführt.

Was zunächst die Verhältnisse beim Tiere anlangt, so liegen nur wenige Berichte vor. *Loeb* und *Jacobsohn*¹⁾ teilen mit, daß unter 2¹/₂ Millionen geschlachteter Rinder 39 Kühe und nur 2 Stiere vorkommen, die krebskrank sind. Hier ist zunächst zu berücksichtigen, daß die Zahl der Kühe die der Stiere weit überragt und daß bei den Kühen eben nicht allein die Zeit der Schwangerschaft, sondern auch noch die lange Zeit der Lactation in Betracht zu ziehen ist. Man kann daher aus diesen Beobachtungen keinen Rückschluß ziehen auf den Einfluß, welchen die Schwangerschaft auf den Krebs nimmt. Die Erfahrungen bei der Frau lehren, daß die Häufigkeit der Krebserkrankung außerhalb der Genitalsphäre auch dann, wenn man noch die Erkrankungen der Mamma hinzurechnet, weitaus seltener ist als beim Manne. Erst durch die Krebserkrankungen des Uterus wird ein wenn auch nicht vollkommener Ausgleich wiederhergestellt. Alle Theorien über die Entstehung des Krebses sind wohl kaum imstande zu erklären, warum der Krebs außerhalb der Genitalsphäre bei den Frauen viel seltener ist als beim Manne. So erkrankten nach einer Statistik von *Häberlin* 0,49⁰/₀₀ Männer gegenüber 0,31⁰/₀₀ bei Frauen; dabei ist noch zu bedenken, daß in der Schweiz, woher diese Statistik stammt, das weibliche Geschlecht um 4,4% prominiert. Noch seltener ist das Zusammentreffen von Schwangerschaft mit Krebsen außerhalb der Genitalsphäre. Bei den Fällen von *Polano*²⁾, *Couvelaire*, *Hohenegg*, *Frankl* ist es nicht klar ersichtlich, ob der Krebs vor, in oder nach der Schwangerschaft entstanden ist bzw. in welchem Stadium die wesentliche Verschlechte-

¹⁾ Journ. of comp. med. 1904.

²⁾ Ein großer Teil der hier verwendeten Literatur ist dem prächtigen Werke von *J. Wolff*, Die Lehre von der Krebskrankheit, entnommen.

Serien wurde auch Puerperalserum injiziert. Am 18. X. Implantation des Carcinoms bei 4 Mäusen und Injektion von 0,5 Serum von einem Meerschweinchen, das vor 8 Tagen geworfen hatte. Täglich dieselbe Dosis bis 2. XI. Der Kontrolltumor wog 6 g, die Tumoren der injizierten Tiere wogen 4, $4\frac{1}{2}$, 6 und $6\frac{1}{2}$ g. Es war also eigentlich eine mäßige Hemmung des Wachstums zu verzeichnen. Ähnlich eine zweite Serie mit Serum von einem Meerschweinchen, das 10 Tage nach dem Wurf war. Eine dritte Serie zeigte deutlichere Unterschiede. 2 Mäusen wurde Carcinom am 10. XI. implantiert. Ab 11. XI. Serum von einem Kaninchen, das vor 2 Tagen geworfen hatte, 0,3 ccm steigend bis auf 4 ccm am 20. XI. Damals hatte 1 fast keinen Tumor, 1 einen ganz kleinen, beide Tiere wurden am 26. XI. umgebracht. Die Tumoren wogen 2 g gegenüber von 6 g der Kontrolle. Ganz ähnlich verlief eine zweite Serie. Es mag vielleicht auffallen, daß das Puerperalserum eine so bedeutende Hemmung des Wachstums des Krebses herbeiführt, obwohl in der Literatur allgemein betont wird, daß durch den Puerperalzustand eine wesentliche Vergrößerung des Krebses zustande kommt. Bei genauer Überlegung wird man aber zu der Erkenntnis kommen, daß das Puerperalserum sich von dem Schwangerenserum dadurch unterscheidet, daß letzteres evtl. nichts oder fast nichts vom Sexuallipoid enthalten könnte. Es ist also eigentlich eine negative Eigenschaft des Serums, die bei der Injektion nicht in Erscheinung treten kann. Bedenkt man aber weiter, daß das Ovarium unmittelbar nach dem Wurf bei den Tieren wenigstens eigentlich eine erhöhte Sekretion entfaltet (die Tiere sind brünstig und nehmen sehr leicht den Bock an), daß der eigentliche puerperale Zustand des Ovariums viel später einsetzt, daß demnach unmittelbar nach der Geburt noch größere Mengen von Sexuallipoid kreisen dürften, daß weiter aus den zurückbleibenden Placentaresten und dem sich allmählich rückbildenden Ovarium insbesondere den Corpora lutea neue Mengen von Sexuallipoid resorbiert werden, so läßt es sich leicht erklären, warum das Serum einige Tage nach der Geburt noch stark hemmend wirkt, während, wie wir oben gesehen haben, nach 8—10 Tagen nur mehr eine geringe hemmende Kraft nachweisbar ist. Ob übrigens die besondere Bösartigkeit des Carcinoms im Puerperium diesem negativen Befunde, nämlich dem Fehlen des femininen Sexuallipoids zuzuschreiben ist oder ob vielleicht doch später Stoffe in Wirksamkeit treten, welche das Wachstum fördern, und ob nicht möglicherweise die sonstigen Veränderungen bei der Geburt (Blutverlust, körperliche Schwäche, die plötzliche Umstellung der physiologischen Tätigkeit der einzelnen Organe und insbesondere der Hypersekretion aller innersekretorischen Organe auf den Zustand außerhalb der Schwangerschaft) eine Rolle spielt, muß vorläufig unentschieden bleiben.

Implantationsversuche.

Schließlich wurden auch Versuche mit Implantationen vorgenommen, obwohl ich im Gegensatze zu einer großen Zahl von Autoren diese Versuche nicht für sehr geeignet halte, Fragen der Physiologie oder Pathologie zu lösen und zwar aus folgenden Gründen. Wir verfügen über keine Technik, die mit einiger Sicherheit nicht allein ein tadelloses Einwachsen des Implantates, sondern auch eine dem autochthonen Organe analoge Funktion garantiert. Selbst wenn das Implantat histologisch vollkommen intakt zu sein scheint, so ist doch die Frage berechtigt, ob das an anderer Stelle implantierte Organ ebenso funktioniert wie das angeborene. Ich verweise hier auf die Hoden, die sich ganz anders sezernieren, wenn sie in der Bauchhöhle oder im Scrotum liegen. Kein Implantat wird übrigens so rasch einwachsen, daß nicht doch vor der Einwachsung einiges resorbiert wird. Der Effekt in den ersten Tagen ist sicherlich auf Resorption und nicht auf Sekretion zurückzuführen. Was aber hier resorbiert wird, wissen wir nicht. Hierzu kommt, daß speziell beim Ovarium die Sekretion an die Bildung von Corpora lutea geknüpft ist, während nur ganz geringe Mengen des femininen Sexuallipoids von den interstitiellen Zellen geliefert werden. Corpus luteum-Bildung ist aber bei implantierten Ovarien bis jetzt in einwandfreier Weise nicht nachgewiesen worden. Ferner ist das Implantat vom Wirte selbst abhängig, wie wir später sehen werden. Das Implantat wirkt auf die eigenen analogen autochthonen Organe ein und umgekehrt. Die Resultate können sowohl daher auf das Implantierte als auch auf das veränderte autochthone Organ bezogen werden. Schließlich, und das ist wohl das Wichtigste, scheinen die innersekretorischen Organe mehrere einander entgegengesetzt wirkende Substanzen zu produzieren, wie ich dies am Ovarium, am Hoden und in der Placenta nachgewiesen habe. Es können daher die Ergebnisse der Implantationsversuche keine volle Aufklärung über die Tätigkeit der autochthonen Organe geben, ja es kann sogar vorkommen, daß das Ergebnis im Gegensatze zu den physiologischen Vorgängen steht.

Zunächst wurden Ovarien von nicht trächtigen Meerschweinchen unter die Rückenhaut-implantiert. 13. IX. Implantation des Ovariums, 14. IX. Impfung mit Carcinom. Nach 9 Tagen war bei 1 Tier der Tumor fast nicht aufgegangen, bei 1 anderen war das Carcinom wesentlich kleiner als das der Kontrolle. Bei beiden war das Implantat noch vorhanden. Die Zellen selbst sind noch gut färbbar, das Protoplasma färbt sich blaß mit Hämalaun. Kerne schlecht färbbar, Follikel sind noch zu sehen, aber das Epithel ist zum größten Teil abgefallen, nekrotisch, zeigt schlechte Kernfärbung. Die Hoden des einen Tieres wiesen keine Vermehrung des interstitiellen Gewebes auf, sehr spärliche-

Degenerationsveränderungen an den Spermatozoen und den Spermatozyten zweiter Ordnung. Im Nebenhoden fehlen die Spermatozoen. Der Hoden des zweiten Tieres hatte weder Spermatozoen noch Spermatozyten mehr, ein fadiges Gerinnsel erfüllt die Kanäle, selbst die Sertolischen Zellen sind abgefallen, keine Vermehrung des interstitiellen Gewebes. 2 Mäusen wurde je ein Ovarium am 20. X. implantiert, Impfung mit Carcinom am nächsten Tag, nach 14 Tagen wog ein Schenkel samt Tumor $3\frac{1}{2}$ g gegenüber 7 g der Kontrolle, ein zweiter 4 g. Das Implantat war in einem Falle fast vollständig nekrotisch und in dem anderen Falle waren die Degenerationserscheinungen sehr weit vorgeschritten. Ganz gleich verliefen weitere Serien. Es war also immerhin eine gewisse Hemmung des Wachstums nach Implantation des Ovariums wahrzunehmen, doch ist dieselbe jedenfalls mehr auf Resorption als auf Sekretion zu beziehen.

Mit Rücksicht darauf, daß gefunden wurde, daß das Ovarium trächtiger Tiere wesentlich mehr wirksames Lipoid enthält als das Ovarium nicht trächtiger Tiere, wurden auch Ovarien von trächtigen Meerschweinchen implantiert und zwar am 22. VI., 2 Mäusen je ein Ovarium, am nächsten Tage Impfung mit Carcinom. Die eine Maus ging nach 13 Tagen ein und hatte keinen Tumor. Im Implantat waren die Kerne des Corpus luteum nicht mehr färbbar, die Zellen in ihren Konturen verwischt, das Protoplasma schwach färbbar, Follikel waren z. T. erhalten, aber auch die Kerne des Epithels waren schlecht oder gar nicht mehr färbbar. Keine Zellinfiltration. Uterus und Ovarium des einen Tieres zeigten keine Besonderheiten; vielleicht war der Uterus vergrößert und waren die Drüsen vermehrt. Doch ist dies mangels einer Kontrolle schwer feststellbar. Die andere Maus ging nach 15 Tagen ein, der Tumor wog 4 g gegenüber 6 g der Kontrolle. Das transplantierte Ovarium war wahrscheinlich vollkommen resorbiert. Am 31. X. wurde 2 Mäusen je ein Ovarium eines trächtigen Meerschweinchens implantiert. Am selben Tage Impfung mit Carcinom. Nach 11 Tagen hatten die Tumoren ein Gewicht von 6 g gegenüber von 7 g der Kontrollen. Ovarium nicht auffindbar. Die Hoden des einen Tieres waren nahezu normal. Am 5. IX. wurden 2 weiteren Mäusen Ovarien eines trächtigen Meerschweinchens implantiert. Am nächsten Tage Impfung mit Carcinom. 1 Maus ging nach 13 Tagen ein und hatte fast keinen Tumor. 1 nach 27 Tagen, der Tumor wog 10 g gegenüber 11 g der Kontrolle. Im Transplantat ist das Zellprotoplasma gut färbbar, die Zellkonturen sind scharf, Kerne schwach oder gar nicht färbbar, zeigen vielfach Kariorrhesis. Follikel gut erhalten, Granulosazellen vielfach schwach oder gar nicht färbbar, vielfach abgefallen. Die Hoden beider Tiere zeigen noch zahlreiche Spermatozoen, doch sind die Köpfe häufig nicht mehr zu sehen. Keine Vermehrung des inter-

stitiellen Gewebes. Am 3. X. wurden 2 Mäusen Ovarien transplantiert. Nächster Tag Impfung mit Carcinom. Nach 14 Tagen wogen die Tumoren 7 g gegenüber 6 g der Kontrolle. Das transplantierte Ovarium hatte ungefähr Größe und Form erhalten. Die Kerne sind größtenteils der Kariorrhesis verfallen. Zumeist sieht man nekrotische Massen. Corpus luteum noch angedeutet, Kerne nicht mehr zu sehen, Follikel fehlen. Ganz gleich verlief eine Serie vom 17. IX. Eine Serie vom 18. X. ergab nach 15 Tagen einen Tumor größer als den der Kontrolle, 8 g gegenüber 6 g. Der andere Tumor war exulceriert und kleiner. Das Transplantat war wieder in Größe und Form nahezu erhalten und zeigte ähnliche Befunde wie die Serie vom 24. XI. Der Hoden dieses Tieres hatte ein nicht verändertes Interstitium, keine Infiltration. Die Zellen der Samenkanälchen stellenweise aus ihrem Verband gelockert, frei im Lumen liegend. Spermatozoenköpfe gut gefärbt. Serie vom 27. X. 2 Mäuse. Nach 14 Tagen wog ein Tumor 5 g gegenüber 4 g der Kontrolle. Der größte Teil des implantierten Ovariums nekrotisch geworden. Von den Follikeln sind nur noch Andeutungen zu sehen. Das Gewebe ist reichlich durchsetzt von Fibrinblasten und Rundzellen. Das normale Gewebe des Ovariums größtenteils zerstört. Der Uterus und das autochthone Ovarium des Tieres normal, letzteres enthält zahlreiche Corpora lutea. Das Implantat des zweiten Tieres zeigt ähnliche aber nicht so hochgradige Degenerationserscheinungen wie dasjenige des ersten. Ganz analog verliefen weitere Serien. Einem Tier wurde am 31. X. das Ovarium eines hochträchtigen Meerschweinchens in die Bauchhöhle gelegt. Nach 8 Tagen ging das Tier ein, ohne daß das Carcinom aufgegangen wäre. Die Implantation der Ovarien trächtiger Tiere führte also mitunter zu einer Hemmung des Wachstums des Carcinoms, mitunter aber auch zu einer Beschleunigung. In den letzteren Fällen war das Implantat fast vollständig zugrunde gegangen. Die Wirkung hinsichtlich Hemmung ist sicherlich auf Resorption und zum wenigsten Teile auf Sekretion zurückzuführen. Das beschleunigte Wachstum in einzelnen Fällen ist in Analogie zu setzen mit den Versuchen, wo das Sexuallipoid eine Zeitlang injiziert wurde, dann aber nach Aufhören der Injektionen das Carcinom bedeutend rascher nachwuchs. Nicht ohne Einfluß können natürlich auch die Veränderungen der autochthonen Organe sein. Es sei weiter auch auf die oben erwähnte Theorie verwiesen, daß möglicherweise Antikörper produziert werden, welche nach Aussetzen der Injektionen und nach Resorption des Transplantates zur Wirkung kommen.

Einigermaßen für diese Theorie sprechen auch die Ergebnisse der Transplantationsversuche von Placenta. Am 17. X. wurde je ein Stück Placenta eines hochträchtigen Meerschweinchens 2 Mäusen implantiert. Nach 14 Tagen wog der Tumor des einen Tieres $3\frac{1}{2}$ g gegenüber 6 g

der Kontrolle; er war aber exulceriert, weshalb das Ergebnis nicht zu verwerten ist. Das implantierte Placentastück ließ vom ursprünglichen Aufbau nichts mehr erkennen. Im Schnitt sieht man nur ein stark geschrumpftes Gewebe, das sich aus einzelnen Zellsträngen zusammensetzt, zwischen ihnen dünnwandige Capillaren. Die Zellen zeigen gut färbare, meist runde Kerne. Das Protoplasma ist fein vakuolisiert und färbt sich mit Hämalaun blaß. Eine Trennung in eigentliche intervillöse Räume oder eine sonstige Differenzierung ist nicht mehr möglich. Hingegen ist von einer stärkeren Zellinfiltration nichts zu sehen. Der Hoden des Tieres ist in seiner Struktur erhalten. Das interstitielle Gewebe nicht verändert. Das Parenchym des Hodens aber, besonders die höher differenzierten Zellen zugrunde gegangen, die Sertolischen Zellen intakt, desgleichen die Spermatoblasten erster Ordnung. Die zweite Maus hatte einen Tumor von $6\frac{1}{2}$ g gegenüber 6 g der Kontrolle. Ein Placentarest war nicht mehr auffindbar. Der Hoden zeigte keine Vermehrung des interstitiellen Gewebes. Im Hoden sehr spärliche degenerative Veränderungen an den Spermatozoen und Spermatocyten zweiter Ordnung. Zahlreiche Spermatocytenknäuel in den Lumina des Nebenhodens. Gutgefärbte Kerne. 3 Mäusen wurden Placentastückchen am 22. IV. implantiert. Am 24. IV. Impfung mit Carcinom. Am 9. V. waren die Tumoren ganz wenig kleiner als die der Kontrolle. Das Implantat zeigte ähnliche Befunde wie oben. 2 weiteren Mäusen wurden am 26. X. Placentastückchen eines hochträchtigen Meerschweinchens implantiert. Am 27. Impfung mit Carcinom. Nach 16 Tagen wogen die beiden Tumoren je 5 g gegenüber 4 g der Kontrolle. Placenta war nicht auffindbar. 4 Mäusen wurden am 3. X. Placentastückchen eines hochträchtigen Meerschweinchens implantiert. 4. X. Impfung mit Carcinom. Nach 16 Tagen wogen die Tumoren 6, $6\frac{1}{2}$ g, 8 und 8 g gegenüber 6 g der Kontrolle. Placenta war nicht auffindbar. Ähnlich verliefen andere Serien. In allen diesen Fällen — und das konnte auch bei der Implantation der Ovarien trächtiger Tiere beobachtet werden, — blieben in den ersten Tagen die Carcinome gegenüber der Kontrolle im Wachstum zurück. Erst in den späteren Tagen wuchsen die Tumoren rasch. Wir haben also durchwegs dieselben Befunde wie nach der Implantation von Ovarien trächtiger Tiere.

Anzumerken sind ferner die degenerativen Erscheinungen am Hoden nach Implantation von Ovarien trächtiger Tiere und der Placenta. Diese Resultate stimmen mit jenen überein, die seinerzeit nach Injektion des femininen Sexuallipoids gefunden wurden. Nur kam es dort auch zu einer Vermehrung des interstitiellen Gewebes.

Mit Rücksicht darauf, daß der Thymus auch das feminine Sexuallipoid enthält und die Möglichkeit besteht, daß der Thymus ebenso

wie später die Sexualorgane das Krebswachstum hemmen, wurden auch diesbezügliche Versuche vorgenommen. Benutzt wurde der Thymus von neugeborenen Meerschweinchen. Z. B. Implantation von Thymus am 13. I., am nächsten Tage Impfung mit Carcinom. 1 Maus hatte nach 21 Tagen keinen Tumor, 1 nach 28 Tagen einen wesentlich kleineren, 2 aber etwas größere Tumoren als die der Kontrolle. In den beiden ersten Fällen war das Implantat nicht auffindbar, in den beiden letzten nur Reste, die von der ursprünglichen Struktur kaum etwas erkennen ließen. 2 weiteren Mäusen wurde am 22. IV. Thymus implantiert. Am nächsten Tage Impfung mit Carcinom. In beiden Fällen waren die Tumoren nach 17 Tagen ebenso groß wie die der Kontrolle. Das Implantat war zum größten Teile nekrotisch. Am 10. XI. wurde 2 Mäusen Thymus implantiert, Impfung mit Carcinom am nächsten Tage. Leider war die eine gravid und warf vorzeitig nach 8 Tagen. Zu dieser Zeit bestand kein Tumor, aber später wurde er größer als der der Kontrolle. Das nichtgravide Tier hatte nach 17 Tagen einen Tumor von 7 g gegenüber von 6 g der Kontrolle. Der Thymus war z. T. erhalten, doch fand sich relativ viel Bindegewebe. Am 16. XI. Implantation von Thymus bei 2 Mäusen. Am nächsten Tage Impfung mit Carcinom. Das eine Carcinom war total nekrotisiert, das andere nach 14 Tagen ungefähr halb so groß wie das der Kontrolle. Im Implantat fand sich fast ausschließlich Fettgewebe. Die Hoden hatten wieder geringe Degenerationserscheinungen ohne Vermehrung des interstitiellen Gewebes. Es zeigen demnach die Versuche sehr oft eine Hemmung des Wachstums, insbesondere dann, wenn das Implantat zur Resorption gelangt war. Aus der Literatur wäre hervorzuheben, daß *Foulerton*¹⁾ der Ansicht ist, daß die Krebserscheinung im Kindesalter sehr selten ist, weil der Thymus Antikörper produziert. Er gab Thymusemulsionen in Glycerin und beobachtete, daß die Tumoren kleiner wurden. *A. Pinkus*²⁾ konnte diese Erfolge nicht bestätigen. Er hat nur teilweise Nekrosen beobachtet. *Kaminer* und *Morgenstern* wiesen nach, daß der Thymusextrakt eine weit größere zerstörende Kraft für Krebszellen besitzt, als das Blutserum und die Extrakte der übrigen Organe. Beim Hund läßt sich durch Exstirpation des Thymus die carcinolytische Kraft bedeutend herabsetzen.

Mit Rücksicht auf die Anschauungen *Theilhabers*, daß der Uterus das Carcinom im Wachstum hemmt, wurde auch Uterus von einem hochträchtigen Meerschweinchen implantiert. Beispielsweise Implantation bei 2 Mäusen am 2. X., Impfung mit Carcinom am nächsten Tage. Am 18. wog der Tumor des einen Tieres 5 $\frac{1}{2}$ g gegenüber 6 g der Kontrolle, der zweite 8 g. Bei dem ersten Tier war vom Uterus fast nichts mehr erhalten, beim zweiten Tier wies das Implantat fol-

1) The Practitioner 1902. 2) Dtsch. med. Wochenschr. 1912.

genden Befund auf: Das Epithel ist desquamiert, z. T. nekrotisch, Muskelfasern gequollen, Kerne noch gut auffindbar, an einzelnen Stellen der Nekrose verfallen. Keine zellige Infiltration. 2 Tieren wurde am 22. IV. Uterus implantiert, am nächsten Tage Impfung mit Carcinom; beide Tumoren ebenso groß wie die der Kontrolle. Vom Implantat waren nur kleine degenerierte Reste erhalten. Mit Rücksicht auf die Degeneration des Implantats lassen diese Versuche keine Schlußfolgerung zu.

Weiter wurden Versuche mit Milz gemacht. *Lewin*¹⁾ konnte durch Behandlung der Mäusegeschwülste mit Milz von geimpften Tieren in 80% eine Beeinflussung erzielen. *G. E. Oser* und *E. E. Pribram*²⁾ fanden ebenfalls, daß die Milz Stoffe enthält, welche das Wachstum der Geschwülste hemmen kann. Auch wird übereinstimmend berichtet, daß Atrophie der Milz bei der Sektion von Krebskranken ein häufiger Befund sei. Mit Rücksicht auf das Thema dieser Studie wurde Milz von neugeborenen Meerschweinchen verwendet. Am 10. XI. Implantation bei 2 Mäusen. Am selben Tage Impfung mit Carcinom. Nach 17 Tagen wog der eine Tumor 7 g gegenüber von 6 g der Kontrolle, Implantat nicht aufzufinden, hingegen war der andere Tumor kleiner, etwa 5 g. Implantat z. T. erhalten, in der Peripherie vollständig nekrotisch, im Zentrum z. T. gut erhalten, z. T. zeigten die Kerne auch hier Kariorrhexie.

Die Implantationsversuche ergaben demnach in Bestätigung der oben angeführten Einwände gegen die Verwendung von derlei Versuchen zur Lösung physiologischer Probleme kein ganz klares Bild. Immerhin zeigt es sich, daß in erster Linie das Ovarium nichtträchtiger Tiere, dann das Ovarium trächtiger Tiere und der Thymus in einer größeren Zahl von Versuchen zur Hemmung des Wachstums geführt haben. Also eine weitere Bestätigung der Anschauung, daß das feminine Sexuallipoid hemmend auf das Wachstum des Krebses wirkt.

Kastration.

Falls die Annahme, daß das feminine Sexuallipoid das Wachstum hemmt und daß das starke Wachstum des Krebses unmittelbar vor und insbesondere nach dem Klimakterium z. T. auf eine Dysfunktion bzw. Afunktion der Sexualorgane zurückzuführen ist, müßte die Kastration zu einem beschleunigten Wachstum führen. Diesbezüglich liegen Versuche an Tieren vor und zwar von *Leo Loeb*³⁾, der an Teermäusen arbeitete. Wurden Mäuse vor dem 3. Monat kastriert, dann trat das Carcinom gar nicht oder später wie bei den Kontrolltieren auf. Wurden Tiere im 4. bis 7. Monat kastriert, so erkrankten sie leichter.

¹⁾ Berlin. med. Ges. 1912.

²⁾ Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1913. ³⁾ Presse méd. 1923.

Am leichtesten erkrankten nichtkastrierte Tiere. *Loeb* schließt daraus, daß die innersekretorische Funktion des Ovariums die Entstehung des Krebses begünstigt. Dieser Schluß leidet an einem inneren Widerspruch. Mäuse werden angeblich im 3. Monate geschlechtsreif. Welchen Einfluß kann nun die Herausnahme eines nichtsezernierenden Ovariums haben? Das allgemeine Ergebnis steht ferner mit den Erfahrungen am Menschen im Widerspruch, denn der Hautkrebs tritt ebenso wie die meisten anderen zumeist im späteren Alter auf. Man könnte freilich daran denken, daß zwischen Haut und inneren Geschlechtsorganen eine ganz bestimmte Beziehung existiert und daß das präcanceröse Stadium in der jugendlichen Haut leichter erreicht wird als im Alter. Damit stimmt aber nicht die Beobachtung an den vor dem 3. Monat kastrierten Mäusen überein. Andererseits besitzen wir schon genügende diesbezügliche Erfahrungen am Menschen. *Thiess*¹⁾ hatte bei Entfernung der Ovarien gelegentlich der Krebsoperation in 20% Heilung, bei Belassung in 45%. *Thaler*²⁾ kommt auf Grund des Vorkommens von Stumpfcarcinomen nach supravaginaler Operation und Kastration zu dem Schlusse, daß die Kastration die Entstehung von Stumpfsudaten fördert. *Dassel*³⁾ beschreibt 3 Fälle, bei welchen die Entstehung des Krebses nach Röntgenbestrahlung der Ovarien beobachtet wurde. Wenn auch solche Vorkommnisse derzeit noch in geringer Zahl veröffentlicht wurden, so muß doch der Umstand, daß ein Autor allein über 3 Fälle berichten konnte, die Vermutung nahelegen, daß dieses Zusammentreffen von Röntgenkastration und Carcinom kein zufälliges ist.

Die eigenen Versuche ergaben folgendes: Kastration von 5 Mäusen am 13. X. und Impfung mit Carcinom (1 Tier ging am 21. ein). Nach 6 Tagen wogen die Tumoren 6, 6 $\frac{1}{2}$, 8 und 8 g gegenüber 6 g der Kontrolle. Eine zweite Serie vom 21. IX. betraf die Kastration von 5 Mäusen, von denen 3 überlebten. Impfung mit Carcinom am 26. IX. Das Gewicht der Tumoren betrug nach 16 Tagen 11, 13 und 13 g gegenüber von 11 g der Kontrolle. Ähnlich eine dritte Serie. Die Versuche ergaben also ein mäßig beschleunigtes Wachstum nach Kastration. Zusammen mit den Erfahrungen am Menschen können wir wohl annehmen, daß die Theorie der Wachstumshemmung durch das feminine Sexuallipoid in den Erfahrungen über Kastration ihre Bestätigung gefunden hat.

Schlußbemerkung.

Es mag auffallen, daß die Versuchsergebnisse am Mäuseimpfcarcinom in gleiche Parallele mit den Erfahrungen am menschlichen Carcinom gestellt wurden. Tatsächlich gibt es eine Reihe von Forschern, die es für nicht zulässig halten, die Erfahrungen am Mäusecarcinom auf das

1) Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 31.

2) Zentralbl. f. Gynäkol. 45. 1924.

3) Inaug.-Diss. 1923.

menschliche Carcinom zu übertragen, doch bestehen keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen dem Impftumor und dem spontanen menschlichen Carcinom. Dieser Anschauung sind auch *Gierke*, *Bashford*¹⁾, *Lewin*²⁾. Nach diesen Autoren zeigt der Mäusetumor alle Zeichen der Malignität: Infiltratives Wachstum und Metastasenbildung. Ersteres beschreibt auch *Apolant*³⁾, ebenso *Lurje*, *Petroff*, *Ulesco-Stroganowa*, *Anitschkoff* usw. Nach *Blumenthal*⁴⁾ fehlt die Kachexie beim Mäusekrebs, doch hat *Lewin* das Vorhandensein von schweren Veränderungen und amyloiden Degenerationen nachgewiesen, ebenso auch Metastasen. Diese fanden ferner *Hasland*⁵⁾, ebenso *Wazosek*⁶⁾, der erstere bei 23 Impfgeschwülsten 14 mal. Der einzige Unterschied soll nach *Wolff* (dessen ausgezeichnetem Werk diese Literatur entnommen ist) darin bestehen, daß Spontanheilungen beim Menschen nicht vorkommen. Doch ist auch dies meiner Ansicht nach nicht sicher. In früherer Zeit sind zahlreiche Heilungen durch alle möglichen Mittel, von denen ein Teil sicherlich nicht wirksam war, beschrieben worden. Darunter dürften sich wohl Selbstheilungen befunden haben. In unserer neueren operativen Ära kann man wohl Selbstheilungen nicht mehr beobachten. Wird über derlei Vorkommnisse eine Mitteilung gemacht, dann wird die Diagnose Carcinom bezweifelt. Aber es liegen doch einige Beobachtungen vor, die keine andere Deutung zulassen. So erwähnt *Pollak* 3 Fälle von Selbstheilung, von denen einer sicherlich nicht anders aufzufassen ist. *Pooth*⁷⁾ teilt mit, daß Mammacarcinome sich spontan zurückbilden können. Histologisch sieht man einen Zerfall der Krebszellen, dadurch tritt eine Volumsabnahme des Gewebes ein und das Bindegewebe zieht sich nunmehr kräftig zusammen. Eine andere Beschreibung für die Spontanheilung des Krebses gibt *Handley*⁸⁾. Niemand Geringerer als *Billroth* beobachtete die Spontanheilung eines Magenkrebses⁹⁾. *Mohr*¹⁰⁾ sah einen Wangenschleimhautkrebs ausheilen, der 2 $\frac{1}{2}$ Jahre bestanden hatte. *Orth*¹¹⁾ berichtet über eine vollständige Rückbildung mehrerer Fälle von Epitheliom und malignem Adenom. Ebenso berichten *Bayle*, *Legour* und *Roux* über Spontanheilungen von Mammacarcinom. Man kann also auch in dem Vorkommen von Spontanheilungen keinen prinzipiellen Unterschied zwischen Mäusecarcinom und menschlichem Carcinom erkennen.

Schließlich wird auch der Einwand erhoben, daß der Mäusekrebs ein Metastasencarcinom ist, während das menschliche Carcinom an-

1) Dtsch. med. Wochenschr. 1913 und Berlin. klin. Wochenschr. 1908.

2) Zeitschr. f. Krebsforsch. 1908.

3) Berlin. klin. Wochenschr. 1912.

4) Zeitschr. f. Krebsforsch. 10.

5) Berlin. klin. Wochenschr. 1906.

6) Zeitschr. f. Krebsforsch. 11.

7) Cit. nach Wolff.

8) Brit. med. journ. 1901.

9) Ges. d. Ärzte Wien 1893.

10) Therap. Monatsh. 1903.

11) Zeitschr. f. Krebsforsch. 1907.

geblich sicher kein solches sein soll. Aber selbst diesen Unterschied zugegeben, ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß die Stoffe, welche ein metastatisches Carcinom beeinflussen, nicht auch in gleicher Weise auf das primäre Carcinom wirken können. Der Unterschied kann nur ein quantitativer sein. Es wird von den Autoren angegeben, daß sich Metastasen mitunter zurückbilden, wenn das primäre Carcinom entfernt wurde. So hat *Schuchardt*¹⁾ ein Magencarcinom operiert, das viele Metastasen am Bauchfelle aufwies. Bei der Sektion 2¹/₂ Jahre später waren diese Metastasen verschwunden. Ähnliches berichten *Petersen*, *Colmer*, *Krönig* und *A. Hegar*. Andererseits sind die Fälle, wo Krebskranke nach erfolgreicher Operation an Metastasen zugrunde gehen, nicht selten. Immerhin kann vielleicht angenommen werden, daß das metastatische Carcinom Heilbestrebungen leichter zugänglich ist als das primäre. Aber ein Gegensatz besteht nicht und ist daher die Anschauung, daß jene Stoffe, welche das Mäusecarcinom, also ein metastatisches Carcinom, am Wachstum hemmen, nicht imstande sind, auch den gleichen Effekt bei einem primären Carcinom zu erzielen, wohl durchaus ungerechtfertigt.

Nun wird auch darauf verwiesen, daß die Mäuse sich dem Carcinom gegenüber anders verhalten als andere Wirte. *Frankl* hat berichtet, daß das Serum der Maus im Gegensatze zum Serum der gesunden Menschen, welches nach *Freund* und *Kaminer* Carcinomzellen zu lösen vermag, diese Eigenschaft nicht besitzt. *Kraus* und *Graff*²⁾ haben das gleiche Verhalten des Serums von Ratten und Ziegen beschrieben. Es ist wohl nicht anzunehmen, daß diese Tiere überhaupt keine Schutzkraft gegen Carcinom haben. Näher liegt die Anschauung, daß diese Schutzkraft eine so verringerte ist, daß die Auflösung der Carcinome nicht in Erscheinung tritt. Man könnte demnach, falls zwischen Auflösung der Krebszellen und Schutzkraft des Organismus ein Zusammenhang besteht, höchstens aus diesem verschiedenen biologischen Verhalten den Schluß ziehen, daß diese Tiere eine verminderte Schutzkraft gegenüber dem Carcinom haben und daher alle Versuche, das Carcinomwachstum zu hemmen, bei der Maus schwerer gelingen müssen, als beim Carcinom des Menschen, daß demnach eigentlich gar kein Anstand vorliegt, die Erfahrungen am Mäusecarcinom auf den Spontantumour zu übertragen. Schließlich verhält sich ja nur der Wirt verschieden gegenüber dem Carcinom, und diese Versuche haben ja alle nicht den Zweck, die Reaktionskraft des Wirtes zu prüfen, sondern die Art zu prüfen, wie das Carcinom und nicht der Wirt sich gegenüber den Einflüssen verhält, die wir in Form von Injektionen oder von Implantationen auf das Carcinom einwirken lassen. Nichtsdestoweniger aber hätte ich es nicht gewagt, diese Erfahrungen am Mäusecarcinom so ohne weiteres

¹⁾ Zentralbl. f. Gynäkol. 1901. ²⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1911.

rung eingesetzt hat. Der Fall von *Vallois* und *Delmas*¹⁾ betrifft ein Melanosarkom, das schon zu Beginn der Schwangerschaft günstig oder ungünstig beeinflußt worden ist. *Linstedt* hat 15 Fälle von Magencarcinom in der Schwangerschaft beobachtet. Es handelt sich durchaus um Frauen von 22 bis 33 Jahren. Er meint, daß das Alter der Patienten im allgemeinen niedriger ist als man bei zufälligem Zusammentreffen erwarten würde. Dies ist nicht recht verständlich. Magenkrebs bei jugendlichen Personen ist keine seltene Erkrankung (*Wolff*). Das Zusammentreffen kann natürlich nur in den Jahren erfolgen, in denen Gravidität häufig ist. Da aber dieses Zusammentreffen ein so seltenes ist, kann man *Linstedt* nicht ohne weiteres zustimmen, wenn er aus diesen wenigen Beobachtungen den Schluß zieht, daß die Gravidität eine gewisse Disposition abgibt. Auch die weitere Bemerkung von *Linstedt*, daß Frauen im 45. Lebensjahre an Carcinom häufiger erkranken als Männer, läßt sich mit anderen Statistiken nicht in Einklang bringen. So sterben nach *Häberlin* im Alter von 30 bis 39 Jahren 0,08 Weiber gegenüber 0,11 Männern, im Alter von 40—50 0,037 Weiber gegenüber von 0,05 Männern. Das Maximum liegt bei Männern und Frauen zwischen 70 und 80 Jahren.

Schmidt stellt aus der gesamten Literatur 44 Fälle (darunter auch einen von mir publizierten) von Magencarcinom und Gravidität zusammen. Die Alterskurve wäre weit nach vorne verschoben. Während sonst von den Fällen von Magencarcinom nach der allgemeinen Statistik 1—7% auf die Zeit vor dem dritten Lebensjahrzehnt entfallen, gehören von den mit Schwangerschaft publizierten Fällen 55% dem dritten Lebensjahrzehnt an. Da ferner ein Fünftel aller Graviditäten nach dem 30. Lebensjahre vorkommt, müßte man nach der Ansicht von *Schmidt* also einen Teil der Kombinationsfälle nach diesem Alter erwarten. *Schmidt* schließt hieraus, daß ein begünstigender Einfluß der Schwangerschaft auf die Entstehung und das rasche Wachstum des Krebsleidens in Betracht zu ziehen ist, wenn sich dies auch heute noch nicht sicher entscheiden läßt. Dieser Schluß ist, glaube ich, nicht zwingend. Nicht allein deshalb, weil die Zahl der Kombinationsfälle relativ und absolut genommen eine so geringe ist — wenn man bedenkt, wie häufig Schwangerschaft vor dem 30. Lebensjahre ist —, sondern auch aus folgender Erwägung heraus: wenn 80% aller Schwangerschaften vor dem 30. Lebensjahre vorkommen, so entfallen auf die vierfache Anzahl von Schwangerschaften vor dem 30. Lebensjahre 55 Fälle; auf die einfache Zahl nach dem 30. Lebensjahre 45 Fälle. Das Verhältnis ist also 14 : 45. Auf die gleiche Anzahl von Schwangerschaften entfallen demnach nach dem dritten Lebensjahrzehnt etwa dreimal soviel Fälle wie

1) Bull. de la soc. d'obstétr. et de gynécol. 1912.

mit der Lehre des Carcinomwachstums bei spontanen Tumoren in Parallele zu stellen, wenn es sich nicht herausgestellt hätte, daß die so gewonnenen Anschauungen mit den Erfahrungen am menschlichen Carcinom übereinstimmen. Daß also die Versuchsergebnisse über den Einfluß des femininen Sexuallipoids auf den Mäusekrebs sich mit den Kenntnissen über das menschliche Carcinom decken und umgekehrt. Daß die hier am Mäusekrebs gewonnenen Resultate wahrscheinlich auch für das spontane Carcinom Geltung haben, lehrt die Arbeit von *Deutschmann* und *Krotzenberg*¹⁾, die freilich nach meinen ersten Mitteilungen Tieren Eierstocksubstanz eingespritzt haben und mit dem Serum dieser Tiere das an wirksamer Eierstocksubstanz angereichert sein soll, Versuche am Menschen machten. Sie beobachteten, daß das Wachstum des Krebses durch dieses „Tumorzidin“ gehemmt wurde. Diese Versuche stehen wohl in vollkommener Analogie mit meinen Versuchen an Mäusen. Freilich wäre es in therapeutischer Hinsicht einfacher und besser, das Lipoid direkt zu verwenden, statt des Serums, — falls sich die Erfahrungen der beiden Autoren bestätigen sollten.

Die Durchsicht der Literatur hat also ergeben, daß Carcinom außerhalb der Genitalsphäre selten ist; ebenso auch das Zusammentreffen von Schwangerschaft mit solchen Krebsen. Mammacarcinome bleiben in der Schwangerschaft stationär. Die relative Unfruchtbarkeit der Frauen mit Mammacarcinom ist vielleicht dahin zu deuten, daß die geminderte Sekretion des Ovariums in diesen Fällen den Krebs leichter in Erscheinung treten läßt. Die durchschnittliche Zahl der Geburten bei den krebserkrankten Frauen ist zumindest ebensogroß, wahrscheinlich aber kleiner als die Durchschnittszahl der Geburten gesunder Frauen. Uteruscarcinom und Schwangerschaft sind absolut und relativ selten. Höchstwahrscheinlich gewährt auch die Schwangerschaft einen gewissen Schutz gegen die Entstehung und das Wachstum des Uteruscarcinoms. Es zeigt also die Erfahrung am Menschen, daß Ovarium und Schwangerschaft hemmend auf das Wachstum des Carcinoms einwirken. Injektionen mit femininem Sexuallipoid ergeben durchwegs eine starke Hemmung des Wachstums der Mäusecarcinome. Gleiche, nur um wenig schlechtere Resultate ergeben Verfütterung des Lipoids (in Milch) sowie Einreiben des Lipoids in die Haut. Die Wirkung scheint einer gewissen Gruppe von Lipoiden, die möglicherweise in einem verwandtschaftlichen Verhältnis zueinander stehen, zuzukommen, aber dem femininen Sexuallipoid in ganz besonderem Maße. Trächtige Mäuse zeigen eine bedeutende Hemmung des Wachstums des Carcinoms. Dementsprechend hat das Serum trächtiger Tiere den gleichen Effekt. Da das puerperale Serum, insbesondere in den ersten Tagen ebenso

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 17.

wirkt, muß die besondere Bösartigkeit des puerperalen Carcinoms anderen Umständen, Begleiterscheinungen der Geburt, zugeschrieben werden. Implantationsversuche mit Ovarien nichtträchtiger Tiere, trächtiger Tiere, Placenta und Thymus hatten zumeist ähnliche Resultate wie die Injektionsversuche. Kastration ergab, ganz entsprechend den anderen Versuchen, ein mäßig beschleunigtes Wachstum. Diesbezüglich liegen auch gleichartige Beobachtungen am Menschen vor. Alle diese Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß das seltene Auftreten des Carcinoms vor dem Wechsel, bei Männern vor dem 5. Lebensjahrzehnt, auf den hemmenden Einfluß der Sexualorgane (Thymus) und ebenso die hemmende Kraft der Schwangerschaft auf die Sekretion des femininen Sexuallipoids zurückzuführen ist.

vor dem dritten Lebensjahrzehnt. Die normalen Verhältniszahlen nach der Statistik von *Heimann* dürften sich auf 6,1% : 9,5% stellen. Es wäre demnach das normale Verhältnis 30 : 45. Es ist daher die relative Zahl der vor dem 30. Lebensjahre vorkommenden Krebsfälle eigentlich eine sehr niedrige, etwa halb so groß, und das Zusammentreffen von Schwangerschaft und Magencarcinom demnach ein weit selteneres als außerhalb der Schwangerschaft, weshalb die Vermutung einer schützenden Kraft der Schwangerschaft sehr nahe liegt. *Schmidt* meint weiter, daß das rasche Wachstum und die Ausbildung von Metastasen, welche Erscheinungen in der Schwangerschaft in vielen Fällen beobachtet wurden, für seine Anschauung spricht. Nun sind zwei Drittel der Fälle, die *Schmidt* anführt, solche, bei denen es höchstwahrscheinlich ist, daß der Krebs schon vor der Schwangerschaft bestanden hat. Bei einzelnen wurde die Bösartigkeit im Puerperium beobachtet. Man kann also nicht mit Bestimmtheit behaupten, daß die Schwangerschaft die Bösartigkeit verschuldet hat; dies um so weniger, als allgemein anerkannt wird, daß die Krebse Jugendlicher besonders bösartig sind. Ich glaube, daß für die Beurteilung die nicht wegzu-leugende Tatsache der absoluten Seltenheit der Carcinome außerhalb der Genitalsphäre und die noch auffallendere besondere Seltenheit des Zusammentreffens von Schwangerschaft und Carcinom dafür sprechen, daß die Schwangerschaft einen gewissen Schutz gegenüber dem Auftreten oder dem Wachstum des Krebs bietet. Die immer wieder betonte besondere Bösartigkeit fällt aus den schon oben angeführten Gründen nicht so sehr ins Gewicht, um so weniger, als wir mit *Senator* und *Kaminer* annehmen müssen, daß es besondere bösartige Krebse sind, die die Frauen im gebärfähigen, also jugendlichen Alter befallen.

Die Mammacarcinome nehmen, wie schon oben erwähnt, eine besondere Ausnahmestellung ein, weil Schwangerschaft und Wochenbett auf die Anatomie und Physiologie der Mamma einen direkten Einfluß ausüben, der bald hemmend, bald fördernd auf das Krebswachstum einwirken kann. Berücksichtigt man, daß bei Männern, welche keine Drüsenausbildung aufweisen, Brustkrebs äußerst selten sind, so müßte man eigentlich der Hypertrophie der Drüsen in der Schwangerschaft eine besondere Prädisposition zur Krebsentwicklung zuschreiben, und man müßte annehmen, daß Krebs um so leichter auftritt, je stärker diese Entwicklung der Drüsen erfolgt. Aber selbst diesbezüglich geben die Statistiken kein einheitliches Bild. *Birkett*¹⁾ hat als erster nachgewiesen, daß Frauen, die geboren haben, häufiger an Mammakrebs erkranken als die Sterilen. *A. Herzog* berichtet über ebensoviele Frauen mit Partus wie Sterile und Ledige. Unter den Ledigen dürften wohl

¹⁾ Diseases of the Breast. London 1850.

auch Frauen mit Partus gewesen sein, so daß die Frauen mit Partus überwiegen. Hingegen gibt *Anderson*¹⁾ an, daß bei steril Verheirateten Mammakrebs häufiger vorkommt, als bei fruchtbaren, eine Ansicht, der auch *Weinberg* und *Gastpar*²⁾, ebenso *Oppenheimer*³⁾ zustimmen. Nach letzterem hatten nur 20,7% von den an Mammakrebs erkrankten Frauen geboren und nur 32% von diesen gestillt. Auch *Lehmann*⁴⁾ fand, daß in den Staaten, wo das Stillen der Säuglinge die Regel bildet, der Krebs der Brustdrüse entschieden seltener vorkommt. Ein abschließendes Urteil läßt sich derzeit wohl nicht fällen. Besser verwertbar sind die Angaben über das Zusammentreffen von Mammacarcinom und Schwangerschaft. So berichtet *Wolff*⁵⁾, daß Fälle von Mammacarcinom in der Schwangerschaft und in der Lactationsperiode sehr selten sind. Nach *Schwarzkopf*⁶⁾ finden sich in der Gravidität 3% und in der Lactationsperiode 4%. Nach *Salomon*⁷⁾ 1% gegenüber 3%. *Rosenberg*⁸⁾ hatte unter 162 Fällen gar keinen in der Gravidität und 2% im Puerperium. *Wolff* 5% gegenüber 8%. Es fällt wieder das außerordentlich seltene Auftreten auf. Nach *Wolff* entsteht die Mehrzahl der Mammacarcinome nach der Menopause. Bis zum Alter von 40 Jahren kommen nur 20% vor. Das Durchschnittsalter der Mammacarcinome liegt nach *Boss* bei 49,8. Nur besonders bösartige Fälle zeigen sich vor dem 40. Lebensjahre. Das beweist wieder die Beobachtung von *Wolff*, daß kein Fall von Mammacarcinom, der vor dem 40. Lebensjahre zur Beobachtung kam, ein rezidivfreies Intervall von nur einem Jahr gehabt hat. Andererseits zeigt gerade *Wolff*, daß in der Gravidität selbst das Mammacarcinom zumeist stationär bleibt und erst im Puerperium sehr bösartig wird. Wieder ein Beweis dafür, daß hier irgendein hemmender Einfluß seitens der Schwangerschaft wirksam sein wird.

Die Deutung der bisher angeführten Tatsachen führt also zu derselben Anschauung, wie die vorher mitgeteilten hinsichtlich des Krebses außerhalb der Genitalsphäre. Es darf aber nicht übersehen werden, daß die Kastration bei noch menstruierenden Frauen eine Zeitlang zur Behandlung des inoperablen Mammakrebses nicht allein empfohlen, sondern auch anscheinend mit Erfolg angewendet wurde (*Schinzinger*⁹⁾ *Roger Williams*¹⁰⁾, *Beatson*¹¹⁾, *Hermann*¹²⁾ usw.). Im allgemeinen gewinnt man aus der Literatur den Eindruck, daß die Carcinome sowohl wie die Rezidiven nach der Kastration für einige Zeit verschwanden,

1) Glasgow med. journ. 1886.

2) Zeitschr. f. Krebsforsch. 1906.

3) Inaug.-Diss. Würzburg 1903.

4) Inaug.-Diss. München 1903.

5) Arch. f. klin. Chirurg. 117.

6) Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. 80.

7) Arch. f. klin. Chirurg. 101.

8) Arch. f. klin. Chirurg. 63.

9) 18. chirurg. Kongr. 1889.

10) Brit. med. journ. 1897.

11) Brit. journ. of gynecol. 1887.

12) Lancet 1898.

um dann später wieder aufzutreten. Doch werden auch absolute Heilungen erwähnt, die man nicht so ohne weiteres negieren kann. Daß der Wegfall der Sekretion des Ovariums als solcher die Besserung oder Heilung nicht bewirkte, liegt auf der Hand, denn wir sehen ja die meisten Fälle von Carcinom nach dem Klimakterium auftreten. Wir müssen vielmehr annehmen, daß, wenn das Ovarium, welches das Wachstum der Mamma beherrscht, in Wegfall kommt, in die nun einsetzende Schrumpfung der Drüsen auch die krebsigen Drüsen miteinbezogen werden. Aus diesem besonderen Grunde meinte ich oben, daß die Mamma eine Ausnahmestellung einnimmt. Das eben Gesagte gilt natürlich nur für das menstruierende Ovarium; nur solange die Menstruation besteht, beherrscht das Ovarium die Mamma. Es schützt zwar durch seine innere Sekretion zumeist die Mamma vor der Entstehung des Krebses, andererseits führt aber die Wegnahme des Ovariums zur Schrumpfung der Mamma, in die mitunter der Krebs miteinbezogen wird. Läßt das Ovarium in seiner sekretorischen Tätigkeit nach oder zessiert diese Sekretion, dann fällt die schützende Kraft des inneren Sekretes des Ovariums weg und die nun einsetzenden Krebse werden durch die nur allmählich zunehmende Schrumpfung, die möglicherweise schon ganz aufgehört hat, nicht mehr berührt. Den besonderen Einfluß, den die Mamma auf das Genitale hat und der auch den Standpunkt rechtfertigt, den Mammakrebsen eine besondere Ausnahmestellung einzuräumen, zeigt die Beobachtung von *Seneaux*¹⁾. Nach Operationen des Mammacarcinoms treten oft die Menstruationen, die bis dahin ausgeblieben waren, wieder auf. Bekannt ist ja, daß die Hypertrophie der Mamma, die beispielsweise in der Lactation auftritt, mit der Amenorrhoe der Stillenden in Zusammenhang gebracht wird, wie ja auch Mammaextrakte mit Erfolg bei Blutungen und angeblich auch bei Myomen angewandt wurden. Es scheint also, daß das Mammacarcinom ähnlich wie die hypertrophische Mamma zu einer Amenorrhoe führt, die nach Wegnahme des Mammacarcinoms behoben wird. Wie schon oben erwähnt, geben *Weinberg* und *Gastpar* an, daß die relative Unfruchtbarkeit der Frauen mit Carcinoma mammae ein gesichertes Ergebnis sei, und *Delmann*²⁾ bestätigt dies. Die Unfruchtbarkeit kann möglicherweise ein Zeichen der geminderten Sekretion des Ovariums sein, und entsprechend der hier vertretenen allgemeinen Anschauung würde diese geminderte Sekretion des Ovariums den Krebs leichter in Erscheinung treten lassen. Wir sehen deshalb, daß trotz der besonderen Ausnahmestellung, welche das Mammacarcinom einnimmt, doch eine Reihe von Beobachtungen dafür sprechen, daß die Entstehung und das Wachstums des Mammakrebses von der inneren Sekretion des Ovariums abhängig ist.

¹⁾ Montpellier 1798. ²⁾ Zeitschr. f. Krebsforsch. 1921.

Anscheinend sehr widersprechend ist die Literatur über den Einfluß der Schwangerschaft und des Ovariums auf den Uteruskrebs. Wie schon oben erwähnt, könnte die Häufigkeit des Uteruskrebses beim Rinde wohl den Gedanken aufkommen lassen, daß die Häufigkeit damit zusammenhängt, daß das Dasein der Kuh vollkommen ausgefüllt ist von ununterbrochenen Perioden der Trächtigkeit und der Lactation, wobei entsprechend dem oben Gesagten und den Ansichten vieler Autoren hinsichtlich des Uteruscarcinoms am Menschen das Schwergewicht auf die Lactationsperiode zu legen wäre. *Roger Williams* ist der Ansicht, daß das Fehlen der Menopause bei den Tieren die Ursache für die seltene Krebserkrankung des Uterus ist. Auch diese Anschauung würde für die Abhängigkeit der Krebserkrankung von der ovariellen Funktion sprechen.

Die Verhältnisse am Menschen lassen sich am besten auf Grundlage der sehr sorgfältigen und reichen Sammelstatistik von *Peller* beurteilen. Betrachten wir zunächst die Zahl der Unfruchtbaren, so beträgt diese 12% aller an Collumkrebs erkrankten Frauen. Nach der Statistik von *Sibley*¹⁾ waren unter den Uteruskrebskranken 86% fruchtbare und 14% sterile (ähnlich *Scanzoni*, *Funk*, *Roger Williams*). Dieses Prozentverhältnis ist vielleicht etwas geringer als sonst das Prozentverhältnis zwischen Unfruchtbaren und Fruchtbaren. Ein Schluß läßt sich daraus nicht ziehen. Die durchschnittliche Anzahl von ausgetragenen Schwangerschaften bei den Uteruskrebskranken ist ungefähr so groß, vielleicht sogar etwas kleiner als die Durchschnittszahl bei gesunden Frauen. Ich berechne aus der *Pellerschen* Statistik bei den Krebskranken eine Durchschnittszahl von 3 Geburten, bei Gesunden wird sie mit 3—4,7 angegeben. Die Zahl der Schwangerschaften bei Krebskranken ist also sicherlich nicht vermehrt. Man kann daher *Knack*²⁾ nicht zustimmen, wenn er sagt, daß die Zahl der auf eine Frau treffenden Geburten bei den an Gebärmutterkrebs erkrankten Frauen bedeutend höher ist als bei der Gesamtheit der Frauen. Was die Zahl der Geburten an sich anlangt, so finden sich in der *Pellerschen* Statistik fast ebensoviel I. bis IV. Gebärende (715) wie mehr als IV. Gebärende (690); während sonst das Verhältnis der I. bis IV. Gebärenden als etwa viermal so groß angegeben wird, woraus man wohl den Schluß ziehen kann, daß mit der größeren Zahl der vorausgegangenen Geburten oder Puerperalzustände auch die Häufigkeit des Uteruskrebses zunimmt. *Peller* meint, daß in der Reihe der Collumcarcinome die auf Frauen mit einer Gravidität entfallende Anzahl am größten ist. Das stimmt nicht. Es sind 752 I. Gebärende und 170 II. Gebärende. Frauen mit einem Kinde waren wohl früher sehr selten; es dürfte sich das Verhältnis 152 : 170 wahrscheinlich nicht sehr von dem Verhältnis unter-

¹⁾ Med. chirurg. transact. 1859

²⁾ Zeitschr. f. Krebsforsch. 1912.

scheiden, das auch sonst bei gesunden Frauen vorkommt. *Peller* meint weiter, daß Patienten mit 2, 3, 4 und noch mehr Graviditäten durch immer kleiner werdende Zahlen vertreten sind. Dies stimmt. Aber da bei einem Geburtendurchschnitt von 4 Graviditäten die Zahl der Frauen mit mehr Graviditäten mit jeder Gravidität immer mehr abnimmt (die von *Peller* in einer Tabelle beigefügten Zahlen aus der Klinik *Piskazek* sind selbstverständlich nicht verwertbar), kann man *Peller* schwer zustimmen, wenn er meint, daß eine Vermehrung der Graviditäten, wenn es sich um II. bis VIII. Gebärende handelt, nicht zu einer Zunahme, sondern eher zu einer Häufigkeitsabnahme der Genitalcarcinome führt. Man nehme nur beispielsweise die VIII. Gebärenden, deren *Peller* 48 hat unter 1400 krebserkrankten Frauen, also $3\frac{1}{2}$ auf 100, während unter den III. Gebärenden 65 sind, also 5 auf 100. Um wie viel zahlreicher sind Frauen, die dreimal geboren haben gegenüber Frauen, die achtmal geboren haben? Mit der Zahl der vorausgegangenen Geburten nimmt also die Zahl der krebserkrankten Frauen zu. Vollkommen beistimmen muß man *Peller*, wenn er behauptet, daß für die Lokalisation des Carcinoms der Umstand, ob die Trägerin des Carcinoms ein Nullipara war oder ob sie geboren hat, sehr wichtig ist. Das Collum uteri ist in beiden Gruppen (Nulliparae und Frauen, die geboren haben) am meisten beteiligt. Doch bei Nulliparae weniger oft (47%) als bei Frauen mit Geburten (80%), was wohl darauf schließen läßt, daß die Verletzungen bei der Geburt für die Entstehung des Carcinoms von großer Bedeutung sind. Hingegen sind alle anderen Stellen des Genitale bei Nulliparae mehr betroffen als bei Multiparae. *Peller* meint mit Recht, daß dies, im Zusammenhang mit den Forschungsergebnissen von *Schottländer* und *Kermauner*, dafür spricht, daß die verlagerte ektropionierte Schleimhaut einen locus minoris resistentiae bildet.

Zu besonderen Schlußfolgerungen führt die Zusammenstellung *Pellers* hinsichtlich des Durchschnittsalters der tumorkranken Frauen. Das Carcinoma corporis ergibt ungefähr einen Altersdurchschnitt wie sonst bei Krebskranken, nämlich 50—60. Die allgemeinen Statistiken (nach den Todesfällen zusammengestellt) ergeben zwar einen Durchschnitt von 60—70 sowohl für Frauen, als auch für Männer. Aber die Statistiken der Krankenhäuser weisen eine solche von 50—60 auf, welchen Umstand *Kolb* mit Recht auf die besonderen Verhältnisse des in den Krankenhäusern befindlichen Materials zurückführt. Da aber das *Pellersche* Material zum größten Teil auch aus Krankenhäusern stammt, so unterscheidet sich das Durchschnittsalter der Krebskranken kaum von dem der an Carcinoma corporis Erkrankten. Hingegen ist der Altersdurchschnitt für Carcinoma colli um 10 Jahre herabgesetzt, nämlich 45—51. Das spricht mit allem früher Erwähntem für die An-

schauung, daß die durch die Geburten gesetzten Veränderungen am Collum, also insbesondere das Ectropium, nicht allein eine besondere Disposition für die Entstehung des Krebses abgeben, sondern daß das Ectropium früher, also leichter carcinomatös degeneriert, demnach zu einer Zeit, wo die Schutzkräfte des Organismus bereits nachlassen, diese Schutzkräfte aber für die Entstehung anderer Krebse noch genügend ausreichen. Es liegt die Vermutung nahe, daß das Nachlassen oder die Veränderungen der inneren Sekretion der weiblichen Sexualorgane hier eine Rolle spielen. Daran ändert nichts der Umstand, daß wir die gleiche Beobachtung bei Nulliparae machen. Was dort das Ectropium ist, dürfte hier die Erosion sein (die Unfruchtbarkeit ist ja oft die Folge einer Gonorrhöe), womit aber andererseits die Theorie, daß das Ectropium und nicht die Narbe nach der Geburt das Carcinom verschuldet, an Boden gewinnt.

Nach *Peller* steigt das Erkrankungsalter mit der Anzahl der Geburten sowohl beim Corpus- wie beim Cervixcarcinom. Diese Tatsache ist so auffallend (der Unterschied beträgt 6—7 Jahre), daß sie wohl einer Erklärung bedarf. Diese kann nicht in einer etwaigen Ansammlung von Schutzstoffen durch die Graviditäten gesucht werden; diese Theorie dürfte zu gewagt sein und auch nicht stimmen. Zudem folgt ja auf die Schwangerschaft das Puerperium mit seinen bösen Folgen. Vermutungsweise möchte ich folgende Theorie erwähnen: Frauen mit vielen Graviditäten haben möglicherweise eine starke Sekretion des Ovariums und ein spätes Klimakterium. Sichere Tatsachen sind darüber in den Statistiken nicht zu finden. Diese stärkere Sekretion des Ovariums läßt das Carcinom später in Erscheinung treten. Einigermaßen für diese Theorie würde auch sprechen, daß das Durchschnittsalter der Nulliparae, also von Frauen, von denen ein Teil (Infantilismus und sehr fette Frauen) sicher eine geminderte Sekretion des Ovariums aufweist, das gleiche Durchschnittsalter haben wie I. und III. Gebärende. Frauen mit vielen Graviditäten, also mit einer stärkeren Sekretion des Ovariums, erkranken später an Krebs. Für diese Theorie würde vielleicht auch die Erfahrung von *A. Mayer*¹⁾ sprechen, der unter 243 krebserkrankten Frauen 45% hatte, die mit 17 Jahren oder später zu menstruieren begonnen hatten, die demnach ein hypoplastisches Ovarium besaßen. Nicht sehr sicher fundiert ist die weitere Angabe *Pellers*, daß eine raschere Aufeinanderfolge der Graviditäten den Übergang des Carcinoms aus dem Stadium der Latenz in das der Aktivität beschleunigt.

Mit der allgemeinen Anschauung, die dahin geht, daß die Carcinome jüngerer Frauen viel bösartiger sind als diejenigen älterer, steht die Angabe *Pellers*, daß die 30—49jährigen eine größere Mortalität haben

¹⁾ Zentralbl. f. Gynäkol. 1921.