

(Aus der I. medizinischen Klinik Wien. — Vorstand: Prof. K. F. Wenckebach.)

Lipoide und Carcinomwachstum¹.

Von

S. Bernstein und H. Elias.

(Eingegangen am 10. September 1927.)

I. Fragestellung.

Schon seit vielen Jahren beschäftigen sich die Biologen mit dem Studium der Oberflächenaktivität der Lipoide. Seitdem durch das Gibbssche Theorem festgestellt worden war, daß alle die Oberflächenspannung herabsetzenden Substanzen der Oberfläche auch angehören müssen, ist in dieser Frage bereits eine kolossale theoretische Arbeit geleistet worden. Für diese grundlegenden Zellprobleme standen neben den Eiweißkörpern vor allem die Phosphatide, die fettsauren Ester, die Lecithine als Ampholyte resp. Elektrolyte und die Cholesterine als praktisch Anelektrolyte im Mittelpunkt des Interesses. Dabei konnte immer ein gewisser Antagonismus zwischen Cholesterin und Lecithin festgestellt werden: die Isolation der Zelle wird im wesentlichen durch Cholesterin besorgt; Lecithin kann diese Isolation herabsetzen und aufheben. Je höher der Cholesteringehalt der vitalen Oberfläche (*Thannhauser*), umso stärker nach *Brinkmann* und *van Dam* die elektrische Isolation, umso geringer die Ionenbewegung, umso größer die Wasserretention. Und wenn auch diese Rolle des Cholesterins in seiner Beteiligung an der Oberflächenfunktion auch heute durchaus noch nicht widerspruchsfrei geklärt erscheint (vgl. z. B. *Adler*, Zeits. f. ges. exp. Med. 1925), so steht es doch ziemlich fest, daß es nicht so sehr auf die absolute Menge der Cholesterine und der übrigen Lipoide in der Zelle ankommt, sondern auf das gegenseitige Mengenverhältnis aller Fettstoffe untereinander, die man durch den lipocytischen Koeffizienten charakterisiert (*Meyer, Schaeffer* und *Bloor, Feigl* usw., vergleiche das ausgezeichnete Referat von *Thannhauser*).

Als wir Anfangs Januar 1914 unsere ersten Versuchsreihen an Mäusen und Ratten anstellten, schien es uns wahrscheinlich, daß eine erzwungene Änderung des Gehaltes an Fett, an Cholesterin und Lecithin in der Zelle

¹ Vgl. *H. Elias*, Diskussionsbemerkung beim Mikrobiologentag in Wien, Juni 1927.

eine veränderte Zellmembran hervorrufen müßte. Diese veränderte Zellmembran müßte dann auch in ihrer Oberflächenspannung und in ihrer Permeabilität sehr geändert erscheinen, zwei Funktionen, die uns für die Zellteilung im allgemeinen und für die Zellteilung beim Carcinom im besonderen von ausschlaggebender Bedeutung erschienen.

Durch den Krieg wurden diese Versuche unterbrochen; durch äußere Umstände konnten wir sie erst nach 11 Jahren wieder aufnehmen. Da die alten Protokolle verloren gegangen waren, begannen wir von neuem. Inzwischen sind aber eine große Reihe von einschlägigen Arbeiten erschienen.

Es kann hier nicht unsere Sache sein, die ganz immense über diese Frage aufgelaufene Literatur einer kritischen Besprechung zu unterziehen. Es sei diesbezüglich auf die Hand- und Lehrbücher der Biologie, physikalischen Chemie, Kolloidchemie verwiesen (z. B. *Höber*, *Abderhalden*, *Ostwald* usw.). Es seien nur einzelne Arbeiten und Tatsachen herausgegriffen, die uns die eine oder andere Seite der komplizierten Frage näherbringen sollen.

So ist es vor allem *E. Bauer* (Comp. rend. de Sienc. d. la soc. de Biol. Paris 1922) gelungen, Askarideneier zu einer rascheren Entwicklung zu zwingen, wenn er irgendeine oberflächenaktive Substanz, z. B. Tributyrin dem sie umspülenden Wasser zusetzte. Diese Eier zeigten früher Teilungsvorgänge; diese vollzogen sich auch viel rascher als bei Eiern, die in gewöhnlichem Wasser lagen. Die Erniedrigung der Oberflächenspannung war also imstande, der Teilung einen Impuls zu verleihen und sie zu beschleunigen. In ähnlicher Weise hatte schon früher *Petris* (Atti Accad. Lincei. 1913, S. 509, zit. n. *Bauer*) durch Injektion des oberflächenspannungsherabsetzenden Natriumglycocholat an der Weinrebe eine Hyperplasie der Gewebe hervorrufen können. Daß oberflächenspannungsvermindernde Substanzen, wie Lanolin, Anilin, vor allem Teer, wahrscheinlich auf verschiedene Art und Weise die Zellteilung bis zum pathologischen Exzeß anregen, ist auch bereits lange bekannt und *Schminke* und *Wacker* hatten sich bereits im Jahre 1911 dahin ausgesprochen, daß alle proliferationsbefördernden Stoffe die Gruppeneigenschaft der Lipoidlöslichkeit besitzen.

Ganz besonders interessant erscheinen diese Verhältnisse beim Carcinom. *E. Bauer* findet nach der Methode von *Brinkmann* und *E. van Dam* die Oberflächenspannung des menschlichen Serums bei Carcinomen gegenüber Nichtcarcinomatösen und Nichterysipelatösen herabgesetzt, 58,3 dyn/cm im Mittel gegenüber 59,2 dyn/cm. *Kopaczewski* stellt an Tieren, Ratten und Kaninchen, mit transplantiertem Sarkom resp. Teerkrebs im Serum und Plasma eine deutlich herabgesetzte Oberflächenspannung fest. Er konnte auch nachweisen, daß die Substanzen, die ein pathologisches Wachstum auslösen, wie Teer und Anilin, die

Oberflächenspannung im Serum stark herabsetzen, Substanzen hingegen, die die Geschwulstbildung hemmen, wie Kupfer, Magnesium, Blei, Selen, die Oberflächenspannung erhöhen.

Kagan konnte durch oberflächenaktive Extrakte aus Krebsgeweben die Tumorbildung beschleunigen und eine ähnliche Wirkung erzielen, wenn der zur Inokulation bestimmten Tumoraufschwemmung oberflächenaktive Stoffe, wie Tributyrin zugesetzt wurden. Übrigens zeigen die Extrakte aus bösartigen Tumoren immer deutlich niedrigere Oberflächenspannung als die aus gutartigen Geschwülsten und normalen Geweben (*Solowiev*).

Unter den Lipiden scheint aber dem Cholesterin nach *Rofo* eine ganz besondere Bedeutung als Bestandteil des Blutes und der Gewebe bei den malignen Tumoren der Ratten zuzukommen. So konnte auch *Borst* an mit Cholesterin gefütterten Kaninchen in 40% der Tiere einen Teerkrebs erzeugen, der viel stärker wucherte als bei den nicht mit Cholesterin gefütterten Tieren. Ähnliche Resultate haben *Eber*, *Klinge* und *Wacker* mitgeteilt, die nach Pinselung mit wenig wirksamen also sonst kaum zu Carcinom führenden Teer und Paraffinöl an 9 Mäusen, die mit Cholesterin und Scharlachrot versetztem Brei genährt waren, trotzdem 6mal Krebs erzeugen konnten, darunter 2mal mit ausgedehnten Metastasen. Hierher gehören auch die interessanten Arbeiten von *S. Fränkel* und seinen Mitarbeitern, ferner die leider noch nicht ausführlich mitgeteilten Versuche von *Friedberger*, die zwar nicht von der Frage der Oberflächenspannung und ihrer Beeinflussung durch Lipide ausgehen, aber bei denen doch das Carcinomwachstum unter verschiedenen Ernährungsbedingungen, also auch bei Ernährung mit verschiedenem Lipidgehalt studiert wurde.

Nach dem Angeführten bereits „liegt der Gedanke nahe, daß durch entsprechende Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels auch das Wachstum von Neoplasmen beeinflußt werden könne“ (*Joannovics* im Jahre 1924 als Referent der Arbeit von *Rofo*). Jedenfalls aber schien es interessant, das Carcinomwachstum an Tieren zu studieren, die in bezug auf Lipide ganz verschieden ernährt waren.

Versuchsordnung.

Zu jedem unserer Versuche verwendeten wir 60—70 Mäuse, die wir meistens in 4 Gruppen teilten. Die Durchschnittsgewichte der Mäuse dieser 4 Gruppen waren ungefähr die gleichen, wenn wir nicht absichtlich zu einem besonderen Zweck von dieser Regel abgingen (Vers. D). Die Mäuse waren immer zu zweit in je einem Glaskäfig untergebracht, der alle 2—3 Tage vollständig gereinigt wurde. Wasser und Futter wurden ihnen in je einem Glasnapf in den Käfig hineingestellt, so zwar, daß die Tiere (von ihrer Nahrung abgesehen) immer nur mit den Glaswänden in Berührung waren. Alle Käfige standen in 2 Reihen in einem durch das große Fenster hell beleuchteten Zimmer; von einer verschiedenen Beleuchtung der Tiere konnte nicht die Rede sein (vgl. *Joannovics*, der 1916 bei starker Belich-

tung die Ca-Ausbeute sinken sah). Die Tiere wurden alle 3 Tage revidiert und gewogen, das Notwendige wurde notiert.

Das Futter wurde nach den Steppschen Angaben hergestellt. Brot oder Semmel wurde fein zerrieben und dann total im Soxhletapparat mit Alkohol, Äther und Alkohol extrahiert (lipoidfreies Futter). Zur Kontrolle für die Gruppe die mit diesem lipoidfreien Futter ernährt wurde, wurde eine andere Gruppe der Tiere entweder mit *nichtextrahiertem Futter* versehen oder mit *lipoidfreiem Futter, dem Eierextrakt zugesetzt* war. Außerdem wurde jedesmal eine Serie der Tiere mit „Cholesterinfutter“ gespeist. Dieses wurde auf die Weise hergestellt, daß man zum lipoidfreien Futter auf einer flachen Schale eine ätherische Cholesterinlösung zusetzte. Der Äther verdampfte bald und das Cholesterin blieb als feiner, gleichmäßig verteilter Pulverstaub an dem Futter haften. In ähnlicher Weise wurde das Lecithinfutter mit einer alkoholischen Lecithinlösung (Lecithin Merck) hergestellt. Diese Nahrung mußte erst 48 Stunden getrocknet werden und erschien mehr bräunlich gefärbt. Der Gehalt dieser Nahrungsgemenge an Cholesterin resp. Lecithin betrug ca. 10%.

Zur Verimpfung des Tumors, den uns Prof. *Silberstein* immer in dankenswerter Weise zur Verfügung stellte, wurde eine sterile gleichmäßige Emulsion aus einem nicht erweichten und nicht exulcerierten Mäuse-(Adenocarcinom) in physiologischer NaCl-Lösung verwendet. Die Emulsion wurde durch vorsichtiges Verreiben des Tumors in einer sterilen gläsernen Reibschale hergestellt. Zur Injektion wurde in den späteren Versuchen eine Mikrospritze benützt, die durch die besondere Art des Stempels ein feines Dosieren der Injektion bis auf Bruchteile eines Tropfens gestattet.

Die übrigen Details der Methode werden sich am besten aus den Protokollen entnehmen lassen.

Bevor wir an die Wiedergabe der Versuche gehen können, müssen wir die Versuchsanordnung selbst einer Kritik unterziehen. Sie gestattet einmal das Fortschreiten des Tumors bei einem normal ernährten Tier mit dem eines *lipoidarm* ernährten zu vergleichen. Bei unserer lipoidfreien Kost gingen unsere Tiere auch ohne Tumorerinokulation unweigerlich nach einer geringen anfänglichen Gewichtszunahme (in der 1. Woche) nach ca. 3 Wochen zugrunde, und ebenso wie *Stepp* konnten wir am Morgen das verendete Tier ohne Gehirn im Käfig antreffen. Denn dieses war vom lipoidhungrigen Kameraden aufgefressen worden. Selbstverständlich mußten in solchen Fällen beide Tiere aus dem Versuch ausscheiden, wie wir überhaupt ziemlich viel Tiere in der ersten Zeit aus dem Versuch ausfallen lassen mußten.

Daß das *Cholesterin* durch die Fütterung in reichlicher Menge und zwar als freies Cholesterin und als Ester den Körperzellen zugeführt werden kann, erscheint durch die zahlreichen Arbeiten auf dem Gebiet sowohl durch morphologische wie durch chemische Untersuchung festgestellt. (*Borst, Versé, Berberich* und *Eliassow, Wacker* und *Hueck* u. v. a.) Da reinstes Cholesterin Merck verwendet wurde, bestand auch wenig Gefahr, daß das fettlösliche Vitamin in in Betracht kommenden Dosen mitgefüttert wurde. Die Lipoidfreiheit der Kost, die zu einer Lipoidverarmung und zu einer Cholesterinverarmung der Gewebe (vgl. *Asado*

Kazuo) führen mußte, mußte die Einlagerung von Cholesterin in den Zellen nur unterstützen und das Verhältnis der Lipoide zugunsten des Cholesterins verschieben.

Nur unsere *Lecithinversuche* scheinen uns nicht eindeutig zu sein, denn das Lecithin Merck ist ja nicht ein chemisch einheitlicher Körper und in Lecithin Witte ist z. B. Vitamin A nachgewiesen worden. (*Eichholtz*.) Auch erscheint die unveränderte Resorption des Lecithins in keiner Weise bewiesen; die Infiltration der Leber mit isotropen Fetten nach Lecithinfütterung (*Wesselkin*) hat diesbezüglich gar keine Beweiskraft; doch erschien uns der Versuch interessant, zu einer lipidfreien Ernährung auch ein anderes Lipoid als das Cholesterin zum Vergleich hinzuzufügen.

Versuche.

Es sei zunächst als Beispiel ein Versuch von 16tägiger Dauer angeführt:

Versuch B

Wie sich im Verlaufe der späteren Versuche ergab, waren die Resultate der Einzelversuche durchaus nicht ganz übereinstimmend, es zeigte sich vielmehr eine recht bemerkenswerte Streuung, so daß man erst aus dem Durchschnitt mehrerer Versuche ein verwertbares Ergebnis erwarten durfte. Daher soll die Besprechung der Versuche erst später an der Hand einer Übersichtstabelle aller brauchbaren Versuche erfolgen.

Es sei nur hier bereits erwähnt, daß uns bald nach Beobachtung der verschiedenen Gewichtsabnahme unserer Versuchstiere die Frage auftauchte, wie weit die „Atreptische Immunität“ (*Ehrlich*, später z. B. *Moreschi*, *Rous*, *Sweet*, letzthin *Friedberger*) die Verschiedenheit der Tumorausbeute hervorgerufen haben könnte. Darum stellten wir Versuche an, bei denen einer Gruppe von Mäusen zwar Normalkost, aber in unzureichendem Ausmaße gereicht wurde, so daß sie an Gewicht abnahmen. Es stellte sich dabei heraus, daß bei diesen Tieren, die Tumorausbeute nicht geringer wurde, sondern wuchs. Damit schien uns bei unserer Versuchsanordnung eine Wirkung der Gewichtsabnahme unserer Tiere im Sinne eines Schutzes gegen das Tumorstadium ausgeschlossen. Auch ein solcher Versuch sei ausführlich mitgeteilt:

Versuch E

Jetzt folgt eine Übersichtstabelle, die wenigstens die wichtigsten Daten aller Versuche wiedergibt:

Wenn wir zunächst das Verhalten der Kontrolltiere betrachten, so sehen wir, daß die bei normaler und zureichender Kost gehaltenen Mäuse im Durchschnitt im Körpergewicht gleich geblieben sind (Gewichtszunahme von 1,3% ihres Körpergewichts), daß aber ganz im Einklang mit dem Ergebnis der Versuche mit normaler unzureichender Kost

Versuch B.

56 erwachsene Mäuse, Männchen und Weibchen (im gleichen Käfig, gleiches Geschlecht) werden führt. Zu Beginn des Versuches waren bei Gruppe I und II die Körpergewichte annähernd gleich,

Datum und Wägung	Normalkost									Lecithinfutter					
	Tiernummer														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2. XII. 1925. 1. Wägung	12,3	11,7	12,5	10,8	11,2	11,5	10	12,8	12	12,5	12	12	13	12	20
Körpergew. im Durchschn.	11,6									12,3					
5. XII. 1925. 2. Wägung alle Tiere mit Ca injiziert	12	11,4	12,2	10	10,9	10,7	10	12	11	11	11	10,7	11	11	18
7. XII. 1925. 3. Wägung	12,3	12,5	13	11,2	11,6	11,7	10,2	13,7	12,6	11,2	11	11,2	11,2	10,7	17,5
10. XII. 1925. 4. "	12,7	12,6	13,6	12,7	11,9	11,8	11	14,2	13,6	12,1	11,3	12,1	11,8	11,5	17,3
14. XII. 1925. 5. "	13,8	12,2	13,9	11,8	11,4	11,35	10	13,3	12,6	11,2	10,3	11	11	11,2	16,35
16. XII. 1925. 6. "	14,6	12,3	14,8	12,2	11,85	11,60	9,8	14,6	12,85	10,5	9,5	11,3	11,8	11,8	16
18. XII. 1925. 7. "	14,2	12,9	14,8	12,3	11,9	11,1	9,4	14,2	14,5	10,4	9,2	11	11,6	11,3	16,8
Körpergew. im Durchschn.	12,8									10,7					
Körpergew. im Durchschn. ohne Tumor	11,8									10,3					
Gewichtsabnahme (absol.) in % des Anfangswertes	(+0,2) +1%									(—2,0) 17%					
Gewichte der herausge- nommenen Tumoren	1,3	1,2	1,8	0,65	0,4	0,6	1,6	0,4	0,6	—	—	0,5	0,5	1,1	0,3
Durchschnittliches Tumor- gewicht (absolut)	0,96									0,4					
Tumorgewicht in % des anfängl. Körpergewichts	8,3%									3,3%					

(Stab 17—20) nicht dieser Umstand des erhaltenen Körpergewichtes zu einer höheren Tumorausbeute geführt haben kann, denn z. B. im Versuche B und C zeigt diese Gruppe von Tieren ungefähr dieselbe Carcinomausbeute von 8%. Im Versuch B ist 1% Gewichtszunahme, in C 11,5% Gewichtsabnahme verzeichnet. Gleich der nächste Versuch D mit fast 9% Gewichtsabnahme bringt eine Tumorausbeute von nur 1%, übrigens zeigt auch die kleine Gruppe von Tieren, die mit Eierextrakt komplettes lipoidfreies Futter erhielten, bei einem Gewichtsverlust, der den bei lipoidfreiem Futter noch übersteigt, ein Tumorgewicht, das etwas höher ist als bei den Normaltieren und mehr als 3 mal so hoch als bei dem mit lipoidfreiem Futter ernährten Tieren. Die Änderung im Körperbestand kann auch hier die Verschiedenheit des Tumorwachstums nicht erklären.

Wenn wir die *Gewichtsverluste* aller Gruppen miteinander vergleichen, so haben die mit Lecithinfutter ernährten Tiere am meisten

2. XII. 25 bis bis 18. XII. 25.

in den Versuch genommen, am Schlusse des Versuches verbleiben 36 Tiere, nur die werden ange-
in Gruppe III und IV wurden absichtlich schwerere Tiere eingestellt.

Cholesterinfutter														lipoidfreie Kost											
Tiernummer																									
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36					
17,3	17,2	17,2	18	18,5	19	19	20,3	18,8	18	16,6	19,7	20,8	20,1	21	19,5	15	18,5	17,2	17,5	13,5					
18,7														17,6											
16,5	17	16,1	16,5	17,7	17,8	17,5	19,5	16	17	16	19	19	18	17,5	17,4	13	15	14	14	13,8					
17	17,7	17,1	17,3	19,1	15,4	16,7	19,8	17,3	18	15,8	20,8	19,7	18,5	16	15,5	13,7	15,7	14,5	15,7	14,5					
16,7	17,2	16,3	17,5	20	17,5	17,5	21	17,7	17,3	14,8	23,7	20,5	20,1	15,6	17,1	14,8	16,1	14,9	14,9	14,6					
14,35	16,1	15,35	20,85	19,7	15,4	17,7	20,2	16,8	16,2	13,8	22,2	19,7	18,8	14	18,1	14,4	16,35	14,2	14,9	12,1					
14,3	16,5	16,5	22	20,85	15	17	20	16,35	15,5	13,8	22,5	19,8	18,5	14,2	17,7	15,8	16,7	13,8	14,7	12,6					
13,8	17,1	17,5	21,2	20,5	14,7	17,2	19,5	16	14,3	15,3	22,2	19,7	18,4	12,8	17,5	16	17,7	13,3	13,1	13,1					
16,9														14,8											
16,3														14,4											
(2,4) 13%														(3,2) 18%											
—	0,6	1,1	2,2	1	—	0,7	0,8	—	0,25	—	0,35	1,15	—	—	0,65	0,8	0,6	—	0,3	0,6					
0,6														0,4											
3%														2,3%											

an Körpergewicht eingebüßt 17,8% (dasselbe haben bereits *Berberich* und *Eliassow* gefunden; das Lecithinfutter wird von den Mäusen nicht so gerne gefressen), dann folgen die Tiere, die bei normaler Kost unzureichend ernährt wurden, mit 16,6% Gewichtsverlust, dann die mit Cholesterinfutter ernährten Mäuse mit 15% Gewichtsabnahme und dann die lipoidfrei ernährten und die mit lipoidfreien, aber mit Eierextrakt komplettiertem Futter ernährten Tiere mit fast gleichem Gewichtsverlust 13% und 13,6%.

Ganz anders ist die Reihenfolge der Tiere nach der *Tumorausbeute* geordnet. Da stehen zuoberst die Kontrolltiere, an der Spitze die mit Normalkost unzureichend versorgten Tiere mit 10,75% Tumorausbeute, dann die Tiere, die eine zuerst von Lipoid befreite, aber mit Eierextrakt komplettierte Kost erhalten hatten 6% Tumorgewicht) und knapp danach die normal und zureichend ernährten Tiere mit 5,5% Tumorgewicht.

Versuch R.

50 erwachsene Mäuse, Männchen und Weibchen getrennt, werden in den Versuch genommen, Nur die werden angeführt. Zu Beginn des Versuches waren die Durchschnittsgewichte in den ver-

Datum und Wägung	Normale zureichende Kost									Normale						
	Tiernummern															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
18. I. Beginn des Versuchs 1. Wägung	20	24	19,3	16,8	20	19,5	22,8	19	17,8	18,8	24,3	20,3	18,3	18,2	18,3	20
Gewicht im Durchschnitt	19,9									19,7						
20. I. 2. Wägung. . . .	19,3	22,8	18,2	15,7	16	17,8	21,2	16,3	17	15,5	20,9	16,8	16,9	19,1	16	16
22. I. 3. "	19	22,9	16,5	15,2	15,1	17,8	21,7	16	16,5	16,2	18,8	17	16,9	18	16,4	13,8
24. I. 4. "	20	22,5	17	14,8	16,3	18,2	20,5	15	16,7	15,9	20,9	18,4	17,3	21,6	18,6	22,1
26. I. 5. "	20,8	22,9	17,1	14,6	18,2	18,5	20,7	14,8	15,5	16,3	21,2	18,2	18	21,2	18,45	18,15
28. I. 6. "	21,8	23,2	16,8	15,2	19,5	18,7	20,7	15,6	13,2	16,9	20,7	18,8	16,9	21,2	17,2	16,9
31. I. 7. "	21,2	22	15,1	15	14	17,7	19	15,8	13	15,2	18	17,2	16,1	20,2	15,3	16,3
3. II. 8. "	17,5	21	15	15	13,3	17	19,5	15	15	14,5	16,5	17	16,3	20,5	16	16,2
5. II. 9. "	17	22	16	16,4	14	18	19,6	17	15,7	16,2	15,8	17,8	16,6	21,2	17,2	18,5
Danach alle Tiere mit Tumoremulsion injiziert. Gewicht im Durchschnitt	17,43									17						
7. II. 10. Wägung . . .	20,3	21,7	16	16	13,5	17,8	19,7	16,8	16,2	16,5	16,8	19,1	15,8	21	17,7	18,5
9. II. 11. " . . .	21,2	21,6	14,8	15,5	12,6	18,3	19	16,6	15,5	16,1	17,6	17,6	14,5	18,9	16,5	17,6
12. II. 12. " . . .	20,8	22,4	12,7	15	12,2	15,5	18,2	15,7	13,9	17	18,5	16,8	14,2	18,2	15,7	17,7
14. II. 13. " . . .	20	21,8	13	15,9	13,8	17,3	19,8	17	15,5	18,3	20,7	18,7	15	18,1	17,3	19,8
16. II. 14. " . . .	20	21,8	13	16,6	14,1	19,1	20,1	17	15,2	18,3	21,8	17,5	16	18	18,3	20,3
18. II. 15. " . . .	20,5	21,5	12,9	16,7	14,7	18,2	20	18	16,2	19	23,5	18	16,2	16,6	17,5	19,2
21. II. 16. " . . .	20,2	22,2	12,8	16,2	14,3	18	18,2	18	15,2	18,2	22,2	17,7	14,7	15	16,7	18,2
Gewicht im Durchschnitt	17,2									16,2						
Gewicht im Durchschnitt ohne Tumor	17,02									14,42						
Gewichtsabnahme (absolut) in % des Anfangsgewichtes	(0,41) 2,3%									(2,58) 15,2%						
Gewicht der entnommenen Tumoren	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,15	0,2	0,2	0,1	4	4,8	0,2	1,3	3,5	0,3	0,5
Durchschnittsgewicht des Tumors	0,18									1,78						
Tumorgewicht in % des an- fänglichen Körpergewichtes	1,3%									10,5%						

¹ 1/3 der zureichenden Kost. ² Eitrig exulceriert.

Tabelle I.

Versuch	Datum	Zahl der Tiere	Dauer des Versuchs, Tage	Normale zureichende Kost										Normale unzureichende Kost										lipoidfreies Futter																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
				Körpergew. i. Durchschn.			Gewichts- abnahme		in % des Anfangsgew.		Tumorgew. im Durchschn.		in % d. anfängl. Körpergew.		Körpergew. i. Durchschn.			Gewichts- abnahme		in % des Anfangsgew.		Tumorgew. im Durchschn.		in % d. anfängl. Körpergew.		Körpergew. i. Durchschn.		Gewichts- abnahme		in % des Anfangsgew.		Tumorgew. im Durchschn.		in % d. anfängl. Körpergew.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
				vorher	nachher	nachher ohne Tumor	absolut in g			absolut in g			absolut in g			absolut in g			absolut in g			absolut in g			absolut in g			absolut in g			absolut in g			absolut in g																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
				5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Versuch	Datum	Zahl der Tiere	Dauer des Versuchs, Tage	lipidfreies Futter und Eiextrakt						Cholesterinfutter						Lecithinfutter												
				Körpergew. i. Durchschn.		Gewichts- abnahme		in % des Anfangsgew.		Tumorgew. im Durchschn.		in % d. anfängl. Körpergew.		Körpergew. i. Durchschn.		Gewichts- abnahme		in % des Anfangsgew.		Körpergew. i. Durchschn.		Gewichts- abnahme		in % d. anfängl. Körpergew.				
				Zahl der Tiere	vorher	nachher	nachher ohne Tumor	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g	absolut in g				
1	2	3	4	20	30	31	82	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	
A	4. IX. 1925	29	(19) 17	4	18,4	17	15,9	2,5	- 13,6	1,1	6	10	19,1	14,7	14,1	5,0	- 0,26	0,61	3,2	10	18,9	17,2	16,5	2,4	2,4	2,4	0,72	3,8
B	2. XII. 1925	86	(16) 16									15	18,7	16,9	10,8	2,4	7 13	0,6	3	5	12,8	10,7	10,8	2,9	- 17	0,4	3,3	
C	23. X. 1925	29	(23) 16									4	18,5	16,9	15,9	2,6	- 14	< 0,1	< 0,6	9	15,9	12,8	12,1	3,8	- 23,9	0,1	0,6	
D	29. III. 1926	29	(21) 17									7	18,9	13,8	13,2	0,7	- 5	0,59	4,2									
E	18. I. 1927	87	(84) 16									6	16,5	13,6	12,9	2,7	- 17	0,7	4,8									
F	15. V. 1927	18	(80) 15																									
G	7. V. 1927	18	(80) 18																									
H	9. V. 1927	19	(82) 14																									
	Zusammenh	205		4				- 13,6			6	41			- 15			< 3,1	24					- 17,8			2,6	

Wenn wir zunächst diese zahlreiche Gruppe (57 Stück) unter den Kontrolltieren, die die niedrigste Carcinomausbeute aufwiesen, mit der fast ebenso großen Gruppe (56 Tiere) von lipoidfreien Tieren verglichen, so ist der Unterschied der Mittelwerte der Tumorgewichte ein sehr bedeutender. Die lipoidfreien Tiere weisen weniger als ein Drittel von dem Tumorgewicht der normal ernährten Tiere auf, 1,7:5,5; während die Mittelwerte der Einzelversuche bei den lipoidfrei ernährten Tieren nur zwischen 0,6 und 3,6% schwanken, schwanken sie bei den normalen Werten zwischen 1 und 10,5%; man sieht deutlich, wie sich die Resultate der beiden Versuchsreihen durch ihre große Streuung überdecken. Ja, es gibt sogar einen Versuch, Versuch D, der als einziger von den 7 Versuchen ein größeres Tumorgewicht bei den lipoidfreien als bei den normaleren ernährten Tieren aufweist und so aus der Reihe fällt. Trotzdem scheint uns aus der Gesamtheit dieser Versuche einwandfrei hervorzugehen, daß die lipoidfreie Kost das Carcinomwachstum bei der Maus außerordentlich hemmt¹.

Wir hatten zuerst beabsichtigt, diese hemmende Wirkung der lipoidfreien Kost auch durch die Zahl der aufgegangenen Tumore bei den verschiedenen Gruppen von Tieren zum Ausdruck zu bringen (vgl. Vers. B). Wir verließen aber diese Methode, als es sich manchmal als unmöglich erwies, makroskopisch zu entscheiden, ob ein Tumor aus der Infektionsstelle gewachsen war oder nicht und als Serienuntersuchungen großer Stücke notwendig wurden.

Die Tiere, die zum lipoidfreien Futter noch Lecithin erhielten, zeigten bereits ein stärkeres Carcinomwachstum, 2,6 gegen 1,7%; freilich muß man dabei berücksichtigen, daß das Körpergewicht der Lecithintiere, das als Basis für die Berechnung der Tumorausbeute verwendet wurde, besonders niedrig ist und so das Tumorwachstum intensiver erscheinen läßt.

Aber noch deutlicher zeigt sich die Steigerung des Tumorwachstums, wenn Cholesterin dem lipoidfreien Futter zugesetzt wird; diese Gruppe von 41 Tieren zeigt fast ein doppelt so großes Tumorgewicht als die lipoidfrei ernährten Tiere, 3,1:1,7%. Auch hier decken sich z. T. die Resultate der einzelnen Versuchsreihen durch ihre große Streuung, indem die Tumorausbeuten nach lipoidfreier Fütterung von 0,6 bis 3,6%, nach Cholesterinfutter von 0,5 bis 4,8% variieren; auch hier zeigt ein Versuch, Versuch C, gegenteiliges Verhalten, trotzdem fällt aber auf, wenn man die Zahlen betrachtet, daß bei Cholesterinfutter bis auf 4 Tiere alle ein Tumorgewicht von 3 bis 5% des Körpergewichtes aufweisen, während

¹ In ähnlicher Weise konnte *Friedberger* bei seinen mit übergar gekochten Speisen ernährten Mäusen ein geringeres Tumorwachstum beobachten, während *Fränkel* und *Führer* einen Einfluß der wachstumsfördernden Stoffe auf das Tumorstadium nicht feststellen konnten.

bei lipoidfreiem Futter, überhaupt nur bei einem Versuch, der Wert von 3% überstiegen wurde. *Daß der Cholesterinzusatz das Wachstum des Carcinoms bei der lipoidfrei ernährten weißen Maus fördert*, kann als richtig angenommen werden. Ähnliches haben übrigens auch unter anderen Versuchsbedingungen *Brailsford Robertson and Burnett, Borst, Eber, Klinge und Wacker, Joannovic* (1913), *Shaw Mackenzie* beobachtet. Ferner zeigt sich wenigstens bei dieser Versuchsanordnung, bei der die Lipoide einzeln einer sonst lipoidfreien Kost zugesetzt wurden und so peroral eingeführt wurden, *kein gegensätzliches Verhalten von Cholesterin und Lecithin*, wie wir es eigentlich erwartet hätten. Dieses negative Resultat könnte von einer gewissen Bedeutung für die Vorstellung der Zelloberflächen im Organismus werden, wenn es sich in weiteren Versuchen unter den verschiedensten Bedingungen, bei gleichzeitiger chemischer und physikalischer Untersuchung der Gewebe immer wieder ergeben sollte.

Zusammenfassung.

1. Bei lipoidarmer Kost wird das Carcinomwachstum an weißen Mäusen außerordentlich gehemmt. Die Hemmung ist nicht auf atrepische Immunität zurückzuführen.
2. Der Zusatz von Cholesterin und Lecithin setzt die Wachstumshemmung herab, wobei sich das Cholesterin wirksamer als das Lecithin erweist.
3. Ein gegensätzliches Verhalten von Cholesterin und Lecithin ließ sich bei dieser Versuchsanordnung nicht feststellen.

Literatur.

Berberich, I., Neue Untersuchungen über den Cholesterinstoffwechsel. *Klin. Wochenschr.* **3**, 2003. 1924. — *Berberich, I.*, und *A. Eliassow*, Experimentelle Untersuchungen über die Heilung von Hautwunden nach Cholesterin- und Lecithinfütterung. *Bruns' Beitr. z. klin. Chir.* **134**, 561. 1925. — *Borst, Max*, Krebserzeugung durch lokale Reize bei gleichzeitiger Cholesterinfütterung (nach Versuchen an Kaninchen). *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **21**, 337. 1924. — *Braissford, Robertson und Burnett*, *Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med.* 1913; *Journ. of exp. med.* **17**. 1913. — *Brinkmann und van Dam*, *Biochem. Zeitschr.* **108**. 1920. — *Eberw, Fr., Klinge und L. Wacker*, Über den Einfluß der Nahrung auf die Erzeugung des experimentellen Mäusecarcinoms. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **22**, H. 4, S. 359. 1925. — *Eichholtz, Fritz*, Über die Anwesenheit von Vitamin A in Handelslecithin. *Biochem. Zeitschr.* **144**. 1924. — *Fraenkel, Sigmund*, und *Edine Fuerer*, Kritische Studien zur experimentellen Therapie maligner Neoplasmen. 6. Mitt. Versuche zur Beeinflussung des Tumorstwachstums durch sog. akzessorische Nährstoffe (Vitamine). *Wien. klin. Wochenschr.* **29**, 483. 1916. — *Fraenkel, S.*, und *Bianca Bienenfeld und E. Fuerer*, Kritische Studien zur experimentellen Therapie maligner Tumoren. 8. Mitt. Über die Einwirkung verschiedener Ernährung auf Neoplasmen. *Wien. klin. Wochenschr.* **30**, 1131. 1917. — *Friedberger*, *Dtsch. Kongr. f. inn. Med.* 1927; *Mikrobiologentag in Wien* 1927. — *Joannovics, Georg*, Über

das Verhalten transplantiertter Carcinome in künstlich anämischen Mäusen. Wien. klin. Wochenschr. **25**, 37. 1912. — *Joannovics, Georg*, Über die Wirkung von Morphin, Cocain und Schleischer Lösung auf das Wachstum der transplantablen Mäusetumoren. Wien. klin. Wochenschr. **26**, 1540. 1913. — *Joannovics, Georg*, Zur Wirkung auf das Wachstum der transplantablen Mäusetumoren. Wien. klin. Wochenschr. **29**, 851. 1916. — *Joannovics, Georg*, Experimentelle Studien zur Frage der Geschwulstdisposition. Wien. klin. Wochenschr. **29**, 345. 1916. — *Joannovics, Georg*, Immunität bei experimentellen Tumoren. Seuchenbekämpfung **2**, 6. 1925. — *Kagan, Cécilie*, Der Einfluß der künstlichen Oberflächenspannungsniedrigung auf das Wachstum transplantabler Carcinome. Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**, 453. 1924. — *Kazuo, Asada*, Der Fettstoffwechsel bei der Avitaminose. 1. Mitt. Der Gesamtfettgehalt des Körpers bei normaler und avitaminöser Ernährung. Biochem. Zeitschr. **141**, 166. 1923. — *Kopaczewski, W.*, La tension superficielle et le probleme du cancer. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **179**, 1445. 1924. — *Mackenzie, Shaw*, Proc. of the roy. soc. of med. 1912. — *Moreschi*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **2**, 651. 1909. — *Rofo, A. H.*, La cholestérine dans les tumeurs malignes. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer **13**, 500. 1924, Kongreß-Zentralblatt. — *Rofo, A. H.*, und *L. M. Correa*, Die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf den Cholesteringehalt der Carcinome. Strahlentherapie **18**, 871. 1924. — *Rous*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. 1911, S. 128; Journ. of exp. med. **20**, 433, zit. nach *Fraenkel*. — *Schmincke und Wacker*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 30/31. — *Solowiev, B. M.*, Die bösartigen Geschwülste und die Oberflächenspannung. Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**, 456. 1924. — *Sweet, Corson-White und Saxon*, Journ. of biol. chem. **15**, 181. 1913; **21**, 309. 1915, zit. nach *Fraenkel*. — *Thannhauser*, Ref. Über den Cholesterinstoffwechsel. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 20. Tag. d. dtsh. pathol. Ges. in Würzburg 1925, S. 5. — *Versé*, Pathologentagung in Würzburg 1925. Ref. über den Cholesterinstoffwechsel. (Morphol. Teil.) Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **36**, 67. 1925. — *Wacker*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **80**, 383. 1912. — *Wacker und Hueck*, Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **71**, 373. 4. Mitt. Über den Cholesteringehalt des Blutes verschiedener Tiere und den Einfluß künstlicher Cholesterinzufuhr besonders mit der Ernährung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 416. 1913.
