

## **R. Bierich: Ueber Art und Wirkungsweise der Bedingungen, unter denen bei Versuchstieren Brustkrebse zustande kommen<sup>1)</sup>.**

Aus dem Krebsinstitut, Univ.-Krankenhaus Eppendorf-Hamburg.

Um die Bedingungen feststellen zu können, unter denen die Krebse der Brustdrüse bei unseren Versuchstieren zustande kommen, müssen wir zunächst die Bedingungen kennen, unter denen die Arbeitsleistungen dieses Organs bei physiologischer Struktur seiner Zellen und physiologischer Zusammensetzung ihres Mediums erfolgen. Durch Vergleich der Arbeitsleistung solcher Zellen mit der von Zellen einer im gleichen Gewebe aufgetretenen Krebsgeschwulst ist dann nachzuweisen, in welcher Richtung und in welchem Grade diese Bedingungen in den Krebszellen abgeändert sind.

Da die physiologischen Arbeitsleistungen der Zellen in erster Linie durch ihre Struktur — bzw. die Reaktivität ihrer Struktur — und die Zusammensetzung ihres Mediums bestimmt werden, haben wir von den Beziehungen auszugehen, die zwischen diesen zwei Faktoren und der physiologischen Arbeitsleistung der Zellen bestehen. Wir wissen hierüber folgendes

Jede Zelle des lebenden Körpers leistet ihre spezifische Arbeit solange unverändert, als ihre Struktur und die Zusammensetzung ihres Mediums qualitativ und quantitativ erhalten sind.

**Zellmedium.** Die spezifischen Strukturen der Grenzflächen, des Cytoplasmas und des Kerns, die die Arbeitsleistungen der Zelle bestimmen, werden dauernd abgenutzt und müssen daher fortlaufend ersetzt werden, damit die volle Arbeitsfähigkeit der Zelle erhalten bleibt. Dies geschieht auch — auf der Höhe des Lebens — dauernd und vollständig, solange das Zellmedium O<sub>2</sub> und Bausteine der Nahrung enthält, die bis zu einer bestimmten Stufe abgebaut sind. Der Abbau bis zu bestimmten Stufen ist dabei nötig, weil die Nahrung

---

<sup>1)</sup> Vortrag in der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg 10. XII. 1942.

aus pflanzlichen und tierischen — also artfremden — Geweben besteht. Diese Gewebe müssen daher 1. soweit abgebaut sein, daß ihre Bausteine, die ins Zellmedium eintreten, nicht mehr toxisch wirken können. Da die Zelle für die Aufrechterhaltung ihrer Struktur freie Energie braucht, müssen diese Bausteine 2. nur soweit abgebaut sein, daß ihre Abbauprodukte noch einen ausreichenden Gehalt an gebundener Energie besitzen und müssen 3. nur soweit abgebaut sein, daß die Zelle mit ihnen die abgenutzten Strukturelemente voll ersetzen kann.

Die Entgiftung der artfremden Nahrungsstoffe geschieht durch ihren Abbau im Verdauungskanal. Die Erschließung der gebundenen Energie und der Bestandteile der Bausteine, mit denen die abgenutzten Strukturen ersetzt werden sollen, geschieht an der Zellgrenzfläche. Hier werden die Bausteine des Zellmediums endgültig abgebaut, mit Hilfe der Abbauprodukte die abgenutzte zelleigene Substanz ersetzt und die beim Abbau freigesetzte Energie in die Energieformen transformiert, die die Zelle für ihre Arbeitsleistungen braucht. Diese freie Energie und den  $O_2$ , den sie aus dem Zellmedium aufnimmt, benutzt die Zelle für die Aufrechterhaltung ihrer spezifischen Arbeitsfähigkeit. Fehlen im Medium  $O_2$  und qualitativ geeignete Bausteine der Nahrung, so kann die spezifische Struktur der Zelle nicht mehr aufrechterhalten werden und sie stirbt ab.

Um die qualitative Zusammensetzung des Zellmediums zu sichern, sind in den Weg, den die Nahrungsstoffe vom Verdauungskanal bis ins Zellmedium durchlaufen, zahlreiche Regulatoren und Katalysatoren eingeschaltet: im Verdauungskanal die Sekrete verschiedener Drüsen und zahlreiche Enzyme, durch deren Wirkung die Nahrungsstoffe aufgespalten und denaturiert werden, und im Zellmedium wieder andere Enzyme, die den Abbau in der Richtung weiterführen, daß schließlich die einfachen Bausteine vorliegen, die an die Zellgrenzflächen adsorbiert werden und bei ihrem Abbau die freie Energie und das Material für den Aufbau zelleigener Substanz liefern.

Die Zusammensetzung des Mediums kann dadurch gestört werden, daß qualitativ unphysiologische Stoffe vom Verdauungskanal — trotz seiner entgiftenden Wirkung — oder von der Haut, ins Blut und an ihm in das Zellmedium eintreten oder dadurch, daß die Quantität bestimmter physiologischer Bestandteile im Medium verändert wird.

Kleine Mengen unphysiologischer Bestandteile können, soweit sie nicht unmittelbar toxisch wirken, in der Regel durch die Enzyme oxydativ abgebaut und damit für die Zelle indifferent gemacht

werden. Größere Mengen unphysiologischer Stoffe können aber umgekehrt die Enzyme schädigen, weil diese infolge ihrer großen Variationsfähigkeit außerordentlich verletzlich sind.

Die Schädigung eines Enzyms kann dazu führen, daß seine Arbeitsleistung ausfällt und der Abbau dann entweder auf der bis dahin erreichten Stufe stehen bleibt oder — wenn der Abbau über ein anderes analoges Enzym umgeleitet ist — nicht mehr das frühere physiologische Endergebnis zustande kommt, weil das stellvertretende Enzym neben den analogen auch individuelle Eigenschaften hat und damit Produkte liefert, die den physiologischen Fortgang des Auf- und Abbaus hemmen oder ganz aufheben können.

Außer durch Eintritt qualitativ unphysiologischer Stoffe kann das Zellmedium dadurch verändert werden, daß sein Gehalt an physiologischen Regulatoren — den Vitaminen oder Hormonen — quantitativ verändert wird, also zu- oder abnimmt.

Die Fermente, Vitamine und Hormone wirken (ABDERHALDEN) primär dadurch, daß sie mit ihren Substraten Zwischenverbindungen bilden, in denen die Struktur der Substrate so umgeordnet wird, daß sie neue chemische, physikalische und biologische Eigenschaften erhalten.

Während die Enzyme die qualitative Zusammensetzung des Zellmediums regulieren, haben die Vitamine und die Hormone offenbar die Aufgabe, die Zusammensetzung der Zellstruktur im Sinne einer dauernden Verjüngung zu erhalten und sie gegebenen gesteigerten Ansprüchen anzupassen. Aus dieser Funktion würde z. B. verständlich werden, daß mit dem Anstieg der Ovarialhormonkonzentration zu der Höhe, die für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale nötig ist, der Turgor und das Vermehrungstempo der Zellen in der Brustdrüsenanlage zunimmt.

Strukturhierarchie. Da die Struktur jedes Gewebes, die bei bestimmter Vergrößerung annähernd homogen erscheint, sich bei stärkerer Vergrößerung als wieder strukturiert erweist und dieser Vorgang sich lückenlos bis in molekulare Dimensionen verfolgen läßt, ergibt sich (JORDAN), daß im Aufbau aller Strukturelemente des Organismus eine Strukturhierarchie besteht, die bis in die molekularen Dimensionen hinabreicht und daß diese molekularen Strukturen die biologischen Vorgänge bestimmen.

Zwischen den verschiedenen Strukturelementen bestehen dabei nach JORDAN Rangordnungen derart, daß größere Einheiten häufig

durch wesentlich feinere — z. B. die Arbeit der Verdauungsorgane durch Enzyme, oder die der Zellen — durch ihren Kern bzw. dessen Gene — gesteuert werden, und da die Gene Makromoleküle sind, so ergibt sich hieraus weiter, daß die Steuerzentren der Zelle molekulare Einheiten sind.

**Mutation, Dauermodifikation.** Dadurch, daß die Makromoleküle der Gene aus Millionen von Atomen bestehen, hat ihre Struktur nach STAUDINGER praktisch unbegrenzte Variationsmöglichkeiten der Reaktion und des Aufbaus. Nach H. FREUNDLICH hat STERN 1918 den Gedanken ausgesprochen, daß man bei der Entwicklung der organischen Welt in ähnlicher Weise mit der Wahrscheinlichkeit rechnen sollte, wie es bei der molekular-kinetischen Auffassung des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik geschieht. STERN nimmt an, daß in der Zelle alle nur möglichen Mutationen auch wirklich auftreten, aus denen dann die bestangepaßten und wahrscheinlichsten bevorzugt zur Geltung kommen. In der ruhenden Zelle und — worauf es für ihre spezifische Arbeitsleistung vor allem ankommt — in den verschiedenen Genmolekülen ihres Kerns, sind die Atome und Atomgruppen der Genstruktur bei ihrer physiologischen Schwankungsbreite offenbar so angeordnet, daß bestimmte, besonders wahrscheinliche Reaktionsgruppen besonders häufig — und andere unwahrscheinlichere — selten zustande kommen und daß die physikalisch-chemischen Reaktionen, die zwischen diesen Gruppen gesetzmäßig aufeinanderfolgen, die Funktionen der Zelle bestimmen. Nimmt man an, daß die physiologische Schwankungsbreite dieser Atombewegungen durch bestimmte Katalysatoren bzw. Regulatoren erheblich gesteigert wird, so könnte bei längerem Bestehen solch einer erhöhten Schwankungsbreite die Daseinsdauer der sonst unwahrscheinlichen und daher seltenen Atomgruppen und Reaktionszentren erhöht und so verlängert werden, daß diese Reaktionsgruppen Dauerbestandteile der Struktur und damit physikalisch wirksam werden. Da das ursprüngliche dynamische Gleichgewicht im Atomverband des Genmoleküls durch das Auftreten dieser neuen Reaktionsgruppen gestört ist, müßte dann eine Umordnung seiner Struktur folgen, die hierbei zustande kommende neue Struktur nicht mehr umkehrbar sein, vererbt werden und die Funktionen des mutierten Genmoleküls bedingen.

Letale Mutationen können in der lebenden Zelle durch Röntgen-, Radium- oder ultraviolette Strahlen zustande kommen, wenn ein einziges Lichtquant ein Gen des Zellkerns trifft. Nach JORDAN sollen letale

Mutationen auch durch chemische Stoffe wie Sublimat, Phenol und vielleicht auch Nikotin und dabei — analog der Strahlenwirkung — durch ein einzelnes Giftmolekül zustande kommen, das ein Gen trifft. Daß in den bisherigen Versuchen mit chemischen Stoffen letale Mutationen nicht erhalten wurden, könnte nach JORDAN dadurch bedingt sein, daß die angewandten Stoffe gerade keine Treffergifte waren.

Nichtletale Mutationen mit Verlust der Teilungsfähigkeit der Zelle wurden durch  $\alpha$ -Strahlen an Colibazillen erzielt, in deren Kulturmedium anscheinend bestimmte Wirkstoffe (Fermente) fehlten. Sie wurden neuerdings durch KUHN und MOEWUS mit Invertseifen an Gameten der Alge Chlamydomonas erhalten und waren dadurch gekennzeichnet, daß in den Gameten ein bestimmtes Gen, das die Bildung des Androtermons beherrscht, zerstört oder inaktiviert war und sie eine herabgesetzte Vitalität hatten. Wenn durch Strahlen oder chemische Stoffe eine nichtletale Mutation mit den Eigenschaften von Krebszellen bisher nicht erhalten wurde, so könnte mit der Wahrscheinlichkeit, daß Mutanten mit solchen Eigenschaften in somatischen Zellen entstehen, allein schon auf Grund der außerordentlichen Variationsmöglichkeit der Genstruktur gerechnet werden.

Die neuen Untersuchungen von CASPERSSON-Stockholm sprechen dafür, daß die Umwandlung physiologischer Zellen in Krebszellen durch eine Strukturumordnung im Cytoplasma — also eine Dauermodifikation — zustande kommen dürfte.

Experimenteller Brustkrebs. Für die Untersuchungen über das Zustandekommen von Krebs ist zunächst das Material wichtig, an dem sie ausgeführt werden. Vor allem ist festzustellen, daß man nicht erwarten kann, die Entstehungsbedingungen einer Geschwulst in den bereits zustande gekommenen Krebszellen nachzuweisen, weil diese das Produkt ihrer Entstehungsbedingungen sind. Die Entstehungsbedingungen lassen sich nicht deduktiv, sondern nur induktiv und in erster Annäherung dadurch erfassen, daß man große Zahlen von Individuen einer Tierart oder -rasse, bei der die betreffende Geschwulst häufig auftritt, mit ebenfalls großen Zahlen von Individuen der gleichen Art oder Rasse vergleicht, bei denen die Geschwulst nicht auftritt. Die Versuchstiere müssen unter gleichen Lebensbedingungen beobachtet und es muß festgestellt werden, wie lange sie durchschnittlich leben, in welchem Lebensalter, unter welchen Bedingungen und in welchem

Prozentsatz bei ihnen der Krebs auftritt und ob in seinem Verlauf Veränderungen in anderen Körperorganen zustande kommen. Für die Untersuchungen über das Zustandekommen von Brustkrebs eignet sich am besten die Maus, weil sie unter den Säugetieren die höchste Krebsbereitschaft hat und bei ihr die Brustdrüse das höchstdisponierte Körperorgan ist. Mäuse, die von Tierhändlern bezogen werden, sind als Material für diese Untersuchungen ungeeignet, weil sie durch Kreuzung von Tieren aus Mischstämmen erhalten sind und bei solchen Tieren und den Nachkommen, die sie mit anderen Tieren aus Mischstämmen liefern, Lebensdauer, Alter und Zahl der auftretenden Geschwülste stark und unübersehbar schwanken. Da diese Werte um so gleichmäßiger werden, je reinerbiger der benutzte Stamm ist, haben wir für unsere Untersuchungen Mäuse aus 5 Inzuchtstämmen benutzt, die an verschiedenen ausländischen Instituten durch zahlreiche Generationen fortgezüchtet waren. Drei von diesen Tierstämmen (II, VII, IX), bei denen Brustkrebs in einem hohen Prozentsatz (bis zu 85 %) auftritt, werden als krebsbereit und 2 Stämme (I, VI), bei denen er in 0—1 % der Tiere auftritt, als krebsresistent bezeichnet.

In einer ersten Versuchsreihe stellten wir fest, daß bei den Tieren der 3 krebsbereiten Stämme die Brustkrebsse in einem für jeden dieser Stämme charakteristischen Lebensalter und Prozentsatz auftreten. Wir bestätigten den Befund anderer Autoren, daß die männlichen Tiere der krebsbereiten Stämme die niedrigste Tumorrates — die praktisch = 0 ist — die nächsthöhere — weibliche Tiere des Stammes haben, die kurz nach der Geburt kastriert wurden, daß die Tumorrates bei den weiblichen Tieren des Stammes ansteigt, die keine Graviditäten durchgemacht haben, also virginell gehalten wurden, noch höher bei weiblichen Tieren ist, die eine bis mehrere Graviditäten in unregelmäßigen zeitlichen, oder wie wir es bezeichnen, in physiologischen Abständen durchgemacht hatten und am höchsten bei Muttertieren ist, auf die — nach der Methode von BAGG — mehrere und möglichst unmittelbar aufeinanderfolgende Graviditäten eingewirkt hatten und denen zudem unmittelbar nach dem Wurf ihre Jungen fortgenommen waren, so daß sie am Säugen verhindert wurden.

Die niedrigste Tumorrates kam also in dieser Versuchsreihe bei weiblichen Tieren zustande, bei denen durch Entfernung der Eierstöcke die Ovarialhormonproduktion ausgeschaltet war und die höchste Tumorrates bei den weiblichen Tieren, bei denen durch

Häufung von Graviditäten besonders hohe Konzentrationen von Ovarialhormon (O.H.) zirkuliert hatten.

Tabelle 1. Für Brustkrebs empfängliche Stämme.

		Zahl der Mäuse	Brustkrebsauftreten	
			Anzahl der Tiere	Prozentsatz
IX	Kastriert	21	0	0 %
	Virginell	440	61	14 %
	„Mütter“	130	87	67 %
	BAGG	54	45	83 %
		645	193	
VII	Virginell	125	20	16 %
	„Mütter“	104	43	41 %
	BAGG	72	37	51 %
			301	100
II	Kastriert	41	0	0 %
	Virginell	231	16	7 %
	„Mütter“	185	57	31 %
			457	73

In einer zweiten Untersuchungsreihe wurde der Einfluß sowohl von wenigen, d. h. physiologischen, wie von gehäuften Graviditäten auf Tiere der 2 krebsresistenten Stämme untersucht und gefunden, daß bei ihnen die für den Stamm charakteristische Tumorrates von 0—1 % unter dem Einfluß gehäufter Graviditäten auf 2 bzw. 4 % anstieg, daß also bei den Tieren unserer sog. resistenten Stämme unter Einwirkung hoher O.H.-Konzentrationen die Brustkrebsrate einwandfrei, wenn auch schwach, ansteigt und sie demnach nur relativ resistent sind.

Tabelle 2. Krebsresistente Stämme.

		Zahl der Mäuse	Brustkrebsauftreten	
			Anzahl der Tiere	Prozentsatz
I	Virginelle	186	1	0,5 %
	„Mütter“	70	0	0 %
	BAGG-Tiere	56	2	3,6 %
			312	3
VI	Virginelle	122	0	0 %
	„Mütter“	200	0	0 %
	BAGG-Tiere	96	2	2 %
			418	2

(Berücksichtigt wurden nur die über 10 Monate alt gewordenen Tiere.)

LACASSAGNE und andere Untersucher haben bei ihren resistenten Mäusestämmen, trotz hoher O.H.-Dosen, einen Brustkrebs nicht erhalten und damit festgestellt, daß es gegenüber O.H. absolut resistente Stämme gibt.

Tabelle 3. Brustkrebsauftreten beim Stamm IX.

		Zahl der Mäuse	Anzahl der Tiere	Prozentsatz
IX	Kastriert	21	0	0 %
	Virginell	440	61	14 %
	„Mütter“	130	87	67 %
	BAGG	54	45	83 %
		645	193	

Brustkrebsauftreten beim Stamm IX Amme VI  
(BITTNER-Versuch).

		Zahl der Mäuse	Anzahl der Tiere	Prozentsatz
IX	Virginell	86	2	2 %
A	„Mütter“	124	7	6 %
VI	BAGG	101	6	6 %
		311	15	

In einer dritten Untersuchungsreihe wurde die Angabe von BITTNER nachgeprüft, daß bei weiblichen Tieren eines krebsbereiten Stammes die für sie charakteristische hohe Brustkrebsrate absinkt, wenn man die Tiere unmittelbar nach der Geburt ihren krebsbereiten Müttern fortnimmt und sie ausschließlich durch Ammen eines gegen Krebs resistenten Stammes säugen läßt. Dieser Befund wurde an unserem und zahlreichen anderen Instituten des Auslandes voll bestätigt und besagt, daß die Mütter aus krebsbereiten Inzuchtstämmen mit der Milch einen Faktor auf die Neugeborenen übertragen, der ihre Tumorrates beeinflusst. Die Übertragung soll nach BITTNER in den ersten 24 Stunden des Lebens erfolgen und muß danach in der noch unentwickelten Brustdrüsenanlage eine Veränderung auslösen, die bis zum Eintritt der Geschlechtsreife latent bleibt und auch nur dann zur Krebsbildung führt, wenn in der Brustdrüse eine Krebsbereitschaft vorliegt und O.H. auf sie einwirkt. Der Milchfaktor soll nach BITTNER bei verschiedenen Stämmen und Tieren eine verschiedene Wirkungsstärke haben und ein Agens oder ein Virus sein.

In einer eben erschienenen Arbeit unseres Instituts teilten wir mit, daß bei Tieren unserer 3 krebsbereiten Inzuchtstämme nach

gehäuften Graviditäten nicht nur der Prozentsatz an Einzeltumoren, sondern auch der an multiplen Tumoren deutlich ansteigt. Aus der Tabelle sehen Sie, daß der Prozentsatz an wenig- und mehrfach-multiplen Tumoren in den Stämmen IX und VII schon bei virginellen Tieren 20 bzw. 21 % beträgt, also relativ hoch ist, daß er

Tabelle 4. Prozentsatz multipler Tumoren.

Stamm	Graviditäten		
	Nach BAGG	In physiol. Abständen	Virginelle Tiere
IX	55 %	37 %	20 %
VII	39 %	24 %	21 %
II	—	43 %	0 %

Tabelle 5. Anzahl der multiplen Tumoren.

Stamm	Graviditäten																	
	Nach BAGG Zahl der Tumoren						In physiol. Abständen Zahl der Tumoren						Virginelle Tiere Zahl der Tumoren					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
IX	20	9	10	2	2	1	50	9	8	2	—	—	45	9	1	1	—	—
VII	20	9	2	2	—	—	32	8	2	—	—	—	11	3	—	—	—	—
II	—	—	—	—	—	—	34	15	9	1	—	—	16	—	—	—	—	—

nach gewöhnlichen Graviditäten bei diesen Stämmen auf 37 bzw. 24 % und nach gehäuften auf 55 bzw. 39 % ansteigt. Besonders eindrucksvoll erscheint der Einfluß der Graviditäten bei Tieren des Stammes II, bei dem der Prozentsatz an multiplen Tumoren für virginelle Tiere 0 beträgt und nach Graviditäten in physiologischen Abständen auf 43 % ansteigt. Der Einfluß gehäufter Graviditäten wurde bei diesem Stamm nicht untersucht. Da bei der Gravidität der O.H.-Spiegel regelmäßig ansteigt, ergibt sich aus diesen Versuchen eindeutig, daß entweder der relative Anstieg oder die langdauernde Einwirkung eines hohen O.H.-Spiegels maßgebend für den Anstieg der Tumorrage ist.

Nach den Untersuchungen von KORTEWEG und VAN GULIK ist die Konzentration des zirkulierenden O.H. bei krebsbereiten Inzuchtstämmen hoch und bei resistenten niedrig. Die Höhe der zirkulierenden O.H.-Menge soll in kausaler Beziehung zum Grad der Krebsbereitschaft stehen.

Da der O.H.-Spiegel während der menstruellen Periode auf das 20fache und während der Gravidität ca. auf das 1—2000fache der Norm ansteigt und kurz nach beendeter Gravidität wieder zur

Norm absinkt, wirken während der menstruellen Periode relativ schwache und während der Gravidität starke Hormonstöße auf die Brustdrüsenzellen ein. Diese Wirkung der hohen O.H.-Konzentration wird bei Häufung der Graviditäten nach BAGG offenbar noch dadurch gesteigert, daß die hohen Konzentrationen hierbei während längerer Zeit ununterbrochen auf die Brustdrüsenzellen einwirken. Es war hiernach zu erwarten, daß der Anstieg der Brustkrebsrate, den wir bei virginellen Tieren durch Einwirkung der menstruellen Periode, bei Muttertieren durch Einwirkung einzelner Graviditäten und bei BAGG-Tieren durch Häufung von Graviditäten erzielt hatten, sich ebenso mit entsprechenden Dosen reiner O.H.-Präparate ergeben müßte. Diese Annahme wurde durch die Resultate anderer Autoren bestätigt, die bei subkutaner Zufuhr mittlerer und hoher O.H.-Dosen, die längere Zeit angewandt wurden, einen analogen Anstieg der Tumorräte sowohl bei weiblichen wie bei männlichen Tieren der krebsbereiten Stämme erhielten.

Die höchste Brustkrebsrate wurde in den krebsbereiten Inzuchtstämmen durch Häufung von Graviditäten und Verhinderung des Säugens oder durch länger dauernde Zufuhr von hohen O.H.-Dosen sowohl bei weiblichen wie bei männlichen Tieren dieser Stämme erreicht. Es fiel aber auf, daß in allen diesen Versuchen zwar eine weitgehende, aber keine absolute Parallelität zwischen der Zahl der Graviditäten bzw. der Höhe der O.H.-Dosen und der Tumorräte und dem Zeitpunkt des Tumorauf tretens gefunden wurde. In den krebsresistenten Mäusestämmen, die wir untersucht haben, wurde durch gehäufte Graviditäten ein deutlicher, wenn auch geringer Anstieg der Brustkrebsrate erhalten, in den krebsresistenten Mäusestämmen, die von anderen Untersuchern mit hohen O.H.-Dosen behandelt wurden, kamen Brustkrebse nicht zustande.

Bei krebsresistenten weiblichen Ratten aus homogenen aber nicht genetisch reinen Stämmen wurde von den meisten Autoren — trotz täglicher Zufuhr von unphysiologisch hohen Dosen verschiedener O.H.-Präparate (bis 100  $\gamma$  täglich) — kein Brustkrebs erhalten. Die O.H.-Präparate wurden aber durchschnittlich 3 bis 5 Monate lang und nur in wenigen Fällen ein ganzes Jahr lang zugeführt. Nur der Amerikaner GESCHICKTER erhielt bei Ratten, denen er täglich 30  $\gamma$ , d. h. ein Drittel der Höchstdosen zuführte, mit denen die anderen Untersucher keine Brustkrebse erzielt hatten, in nahezu 100 % seiner Tiere Brustkrebse, nachdem er das Hormon durch 2 Jahre täglich zugeführt hatte.

Daß bei krebsresistenten Mäusen und Ratten trotz hoher O.H.-Dosen von allen Untersuchern — mit Ausnahme von GESCHICKTER — Brustkrebs nicht erzielt wurden, kann auf Grund der hohen Brustkrebsrate, die GESCHICKTER erzielt hat, zunächst darauf zurückgeführt werden, daß die Einwirkungsdauer der Hormonpräparate zu kurz war, um die Brustdrüsenzellen in Krebszellen zu verwandeln. Die negativ verlaufenden Versuche müssen daher bei denselben Stämmen mit gleich hohen O.H.-Dosen, aber bei wesentlich längerer Einwirkungsdauer des OH. wiederholt werden. (Aus ihnen wird sich dann voraussichtlich auch ergeben, ob bei den untersuchten Tieren eine absolute Resistenz gegenüber dem OH. vorgelegen hat.)

Dafür, daß das O.H. eine Rolle beim Zustandekommen der Brustkrebsse spielen kann, spricht die Erfahrung, daß Krebsse nur bei Tieren beobachtet werden, die ein Hormonalsystem haben. Der Wirkungsbereich des O.H. ist nach den experimentellen Untersuchungen, die von uns und anderen Autoren bisher ausgeführt sind, auf ganz bestimmte Tierrassen — die Nager — und bei diesen wiederum nur auf ganz bestimmte Inzuchtstämme von Mäusen und den Rattenstamm von GESCHICKTER begrenzt, der sich nach Angabe dieses Autors in jahrzehntelanger Beobachtung als krebsfrei erwiesen hatte. Da nach den Erfahrungen aller Autoren die Ratten als hochresistent gegen Brustkrebs gelten, wäre es sehr erwünscht, auch andere als resistent geltende Stämme von Ratten und anderen als resistent geltenden Tierarten jahrelang nach GESCHICKTER mit O.H. zu behandeln, um festzustellen, ob die bei ihnen bisher angenommene absolute Resistenz nicht nur eine relative ist und es demnach überhaupt nicht gegenüber O.H. absolut, sondern nur relativ resistente Tiere gibt.

**Andere Hormone.** An unseren Ergebnissen interessiert uns vor allem die Frage, warum sich bei unseren krebsbereiten und krebsresistenten Mäusestämmen keine einwandfreie Parallelität zwischen Anstieg der O.H.-Konzentration bei der Gravidität und Anstieg der Tumorrates ergeben hat. Es liegt nahe, dies Resultat darauf zurückzuführen, daß gleichzeitig mit oder durch den Anstieg der O.H.-Konzentration Hemmwirkungen von seiten anderer hormonaler Organe ausgelöst werden entweder dadurch, daß die Funktion von Organen gesteigert wird, die antagonistisch wirkende Hormone: Testosteron, thyreotropes Hormon, HVL-Hormon produzieren, oder daß die Funktion von solchen Hormonalorganen ganz oder teilweise

ausfällt, die, wie z. B. das oestrogene Hormon der NN.-Rinde, gleichsinnig mit dem O.H. wirken.

Bei Mäusen und Ratten, denen hohe O.H.-Dosen längere Zeit zugeführt waren, wurden mit histologischen Methoden Hyperplasien und gutartige Geschwülste im HVL., Atrophie der Ovarien, braune Degeneration in der NN.-Rinde und hyperplastische Prozesse in der Schilddrüse und — offenbar als Folge solcher Störungen in den Hormonalorganen — bestimmte Veränderungen in der Leber, Niere und im Knochenmark in zahlreichen Fällen gefunden. Diese histologisch nachgewiesenen Veränderungen sind offenbar bedingt durch eine schwere Störung im Gleichgewicht der Hormonalorgane, die als Folge der durch längere Zeit im Körper zirkulierenden unphysiologisch hohen Konzentration des O.H. auftritt. Es ist hiernach anzunehmen, daß Störungen geringeren Grades im Gleichgewicht dieser Organe auch beim Zirkulieren weniger hoher Konzentrationen dieses Hormons häufiger als es bisher bekannt ist, vorkommen, daß sie aber möglicherweise nicht mit histologischen, sondern erst mit physiologisch-chemischen Methoden nachweisbar sein werden. Nach CRAMER kommt bei dem krebsbereiten R III-Stamm (IX) regelmäßig und vor dem Auftreten der Brustkrebse eine Degeneration der NN.-Rinde mit Ablagerung von braun pigmentiertem Lipoid zustande. Wir haben diesen Befund an Tieren desselben und eines anderen krebsbereiten Stammes bestätigt, und LITTLE hat ihn auch bei weiblichen Tieren des dilute brown-Stammes (II) nachgewiesen. Bei männlichen Tieren des Stammes, die bei der Geburt oder im Alter von 1 bzw. 6 Monaten kastriert waren, stellte er eine Hyperplasie der NN.-Rinde ohne Ablagerung von braunem Pigment fest, die ebenso wie die von CRAMER gefundene braune Degeneration der NN.-Rinde vor Auftreten der Brustkrebse zustande kam und von ihm als Vorstadium der bei den weiblichen Tieren auftretenden braunen Degeneration der NN.-Rinde angesprochen wurde.

Es ist zwar anzunehmen, daß beim Bestehen der histologisch nachweisbaren Veränderungen in den Hormonalorganen auch ihre spezifische Hormonproduktion verändert ist, es liegen aber bisher keine zuverlässigen Belege dafür vor, daß hierbei speziell die Funktion der antagonistischen Hormonalorgane gesteigert bzw. die der gleichsinnig mit dem O.H. wirkenden gehemmt wird und hierdurch die unvollständige Parallelität zwischen O.H.-Konzentration und Tumorate zustande kommt, die wir in unseren Versuchen beobachtet haben. Nach den Befunden von CRAMER könnte man sich z. B.

vorstellen, daß bei der braunen Degeneration der NN.-Rinde die oestrogenen Hormone der NN.-Rinde ausfallen, die sonst gleichsinnig mit dem O.H. wirken, also dessen Wirkung steigern sollen. Durch ihren Ausfall würde dann der Effekt, der sonst durch die Hormone beider Organe erfolgt, abgeschwächt sein. Belege für diese Vorstellung fehlen aber bisher vollständig.

Nach allen Versuchen, über die klare, zuverlässige experimentelle Belege vorliegen, wirkt das O.H. nicht primär krebsbildend, sondern es realisiert nur eine angeborene Bereitschaft, d. h. es wirkt als Katalysator einer Reaktion, die sonst seltener und später zustande kommen würde. Nach dem Ergebnis der BITTNER-Versuche kommt eine hohe Brustkrebsrate nur bei solchen Mäuseinzuchtstämmen zustande, bei denen das Brustdrüsengewebe einen Faktor enthält, der zur Zeit noch unbekannt ist und auf das Gewebe in den ersten 24 Stunden des Lebens durch die Milch der krebsbereiten Mütter übertragen wird. Dieser Milchfaktor müßte dann mit dem O.H. eine komplexe Verbindung eingehen, nach deren Zustandekommen die ursprüngliche Struktur des O.H. und die von ihr abhängende Wirkung: die Brustdrüse zu aktivieren und eine Hyperplasie ihrer spezifischen Zellen auszulösen, dahin verändert wird, daß die Komplexverbindung cancerogen wirkt. Das O.H. würde hiernach an sich keine cancerogene Wirkung, sondern nur die potentielle Veranlagung haben, nach Zustandekommen einer Zwischenverbindung mit dem Milchfaktor bestimmte Vorgänge in der Zellstruktur zu katalysieren.

Daß die Tumorrates nicht parallel mit dem Konzentrationsanstieg und der Einwirkungsdauer eines solchen O.H.-Komplexes erfolgt, könnte schließlich dadurch bedingt sein, daß die Wirkung des cancerogenen Komplexes nicht von seiner Konzentration im Zellmedium, sondern von der an der Zellgrenzfläche abhängt und daß trotz eines hohen Gehalts des Zellmediums an dem cancerogenen Komplex seine Wirkung bei einem Teil der Tiere nicht zustande kommt, weil dieser Komplex bei den betreffenden Tieren nicht an die Zellgrenzflächen absorbiert wird, daß andererseits — trotz niedrigen Gehalts des Mediums an dem cancerogenen Komplex — eine hohe Tumorrates zustande kommen kann, wenn der „cancerogene Komplex“ bei einem hohen Prozentsatz der Tiere an die Grenzflächen adsorbiert wird.

Bereitschaft. Da die Wirkung des cancerogenen Faktors hiernach erst erfolgt, nachdem er an die Zellgrenzflächen adsorbiert ist, hängt das Zustandekommen der Krebsbildung primär von der

Struktur bzw. von der Reaktivität der Zelle ab. Diese Tatsache wird einwandfrei durch das histologische Verhalten der Brustdrüsenanlage von krebsresistenten und krebsbereiten Tieren aus Inzuchtstämmen belegt, über das H. C. TAYLOR-New York 1938 berichtet hat. Die Drüsenanlage wurde durchweg bei 6 Monate alten Tieren beider Stämme untersucht. Unter physiologischen Bedingungen war sie bei krebsresistenten Tieren schwach entwickelt, es fehlten die Seitenverzweigungen der Drüsengänge und vor allem die Drüsenacini; bei krebsbereiten Tieren war sie kräftig entwickelt, die Drüsengänge hatten zahlreiche Seitenäste, der Drüsenkörper war reich entwickelt. Auf die Zufuhr der gleichen Menge O.H. reagierte die Drüsenanlage eines Tieres aus krebsresistentem Stamm nahezu überhaupt nicht — die eines Tieres aus krebsbereitem Stamm mit einer starken Entwicklung des Drüsenkörpers.

Die Drüsenanlagen des krebsresistenten und des krebsbereiten Stammes unterschieden sich also 1. durch ihre Struktur und 2. durch ihre Reaktion auf die Zufuhr der gleichen Menge des Hormons. M. a. W., ihre Zellen sind bei Tieren des resistenten Stammes sowohl unter physiologischen Bedingungen, wie bei Einwirkung einer erhöhten Konzentration ihres natürlichen Katalysators-O.H. — reaktionsträge, bei Tieren des disponierten Stammes — reaktionsbereit.

Um schließlich die Frage zu beantworten, wie die Zellen der Brustdrüse bei unseren Versuchstieren zu Krebszellen werden, greifen wir auf die einleitenden Ausführungen zurück, nach denen die Reaktivität der Zellen durch ihre molekulare Struktur bedingt ist. Wir haben uns hiernach eine Vorstellung darüber zu bilden, welcher Art der Vorgang an dieser Struktur sein muß, durch den die physiologische Zelle zur Krebszelle wird, an welchen Elementen der Struktur dieser Vorgang erfolgt und durch welche Eigenschaften des O.H. oder des O.H.-Komplexes er zustande kommt.

Die Art des Vorgangs, durch den eine physiologische Zelle zur Krebszelle wird, ergibt sich daraus, daß nach ihrer Umwandlung eine Veränderung der Zellfunktion nachweisbar wird, die nicht umkehrbar bzw. dauernd ist und daher auf ihre Tochterzellen übertragen wird. Diese Veränderung der Zellfunktion muß dabei durch eine nicht umkehrbare oder eine Dauerveränderung der Zellstruktur bedingt sein und — je nachdem diese in einem bestimmten Gen des Zellkerns oder im Cytoplasma zustande gekommen ist — wäre dann die Krebszelle das Produkt einer Mutation oder einer Dauermodifikation.

Die für eine Mutation charakteristische Strukturänderung in einem bestimmten Gen könnte nach den eingangs besprochenen Vorstellungen von FREUNDLICH dadurch erfolgen, daß der physiologische Katalysator seiner Struktur — das O.H. — auf sie längere Zeit in erhöhter Konzentration einwirkt und die physiologische Schwankungsbreite der Atome in der Struktur des betreffenden Genmoleküls soweit erhöht, daß sie in die für Krebszellen charakteristische Struktur ungeordnet wird. Das Zustandekommen dieser Strukturumordnung setzt voraus, daß eine Bereitschaft zu ihr schon in der physiologischen Struktur des Genmoleküls vorgelegen hat, daß also die Brustdrüsenzellen bei den Tieren der krebsbereiten Inzuchtstämme schon an sich eine angeborene Bereitschaft eines bestimmten Genmoleküls zu einer spezifischen Strukturumordnung haben. Diese Krebsbereitschaft der Brustdrüsenzellen muß bei Mäusen verschiedener Inzuchtstämme nach unseren Erfahrungen verschieden hohe Grade haben und in bestimmten Inzuchtstämmen so hoch sein, daß schon der geringe Konzentrationsanstieg des physiologischen Regulators der Brustdrüsentätigkeit — des O.H. bzw. des O.H.-Komplexes —, der in der menstruellen Phase erfolgt, ausreicht, um die für Krebszellen spezifische Strukturumordnung im Genmolekül zu bewirken. Bei dem Zustandekommen solch eines Mutationsvorgangs würden dann, ebenso wie bei den experimentellen Mutationen durch Strahlen oder bestimmte chemische Stoffe, die statistischen Gesetzmäßigkeiten der Quantenmechanik die maßgebende Rolle spielen und ein Quantensprung, der im Atomverband eines bestimmten Genmoleküls erfolgt, die Funktionen der Zelle entscheidend abändern.

Nach den neuen Untersuchungen von CASPERSSON in Stockholm ist es aber wahrscheinlich, daß die für Krebszellen charakteristische Abänderung der physiologischen Zellfunktion nicht durch eine Mutation — also nicht durch eine Strukturänderung im Zellkern, sondern durch eine Dauermodifikation — also vermutlich eine Strukturänderung im Cytoplasma der Zelle — zustande kommt.

Auf welchem dieser zwei Wege die Zellen der Brustdrüse bei den Tieren aus krebsbereiten Inzuchtstämmen zu Krebszellen werden, wissen wir zur Zeit nicht. Aus unseren Versuchen ergibt sich die Vorstellung, daß die Funktionswandlung der scheinbar physiologischen Brustdrüsenzellen zu Krebszellen durch eine Formwandlung — und zwar eine Umordnung — bestimmter Zellstrukturen zustande kommt und daß diese ihrerseits durch eine angeborene Be-

reitschaft dieser Strukturen zur Umordnung in die für Krebszellen spezifische Struktur bedingt ist.

Ob diese Bereitschaft nur in den Brustdrüsenzellen der von uns untersuchten Tiere aus Inzuchtstämmen vorliegt und in ihnen einen so hohen Grad hat, daß sie schon durch den geringen, physiologischen Konzentrationsanstieg des natürlichen Katalysators der Brustdrüsenzellen realisiert wird, wissen wir ebenfalls nicht. Möglicherweise liegt eine Bereitschaft zu der für Krebszellen spezifischen Strukturumordnung im Bauplan jeder epithelialen Zelle vor, hat aber von Fall zu Fall einen verschiedenen Schwellenwert. Die Umwandlung einer physiologischen Zelle zur Krebszelle würde dann erfolgen, wenn der Schwellenwert ihrer Reaktionsbereitschaft durch das Produkt aus Konzentration  $\times$  Einwirkungsdauer des Katalysators überschritten ist und längere Zeit überschritten bleibt.

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau](#)

Jahr/Year: 1942

Band/Volume: [38](#)

Autor(en)/Author(s): Bierich R.

Artikel/Article: [R. Bierich: Ueber Art und Wirkungsweise der Bedingungen, unter denen bei Versuchstieren Brustkrebse zustande kommen 207-222](#)