

# Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich

unter Mitwirkung von

C. BURRI, A.U. DÄNIKER, P. FINSLER, H. FISCHER, A. FREY-WYSSLING, H. GUTERSOHN, P. KARRER,  
B. MILT, P. SCHERRER, H. R. SCHINZ, FR. STÜSSI und M. WALDMEIER

herausgegeben von

HANS STEINER, ZÜRICH 7

Druck und Verlag: Gebr. Fretz AG, Zürich

Nachdruck auch auszugsweise nur mit Quellenangabe gestattet

Jahrgang 99

HEFT 3

30. September 1954

## Abhandlungen

### Krebs als pathologisches Grundphänomen

Von

H. STÜNZI (Thalwil)<sup>1)</sup>

Aus dem Veterinär-pathologischen Institut der Universität Zürich  
(Direktor: Prof. Dr. H. Stünzi)

Wenn wir Entstehung und Wachstum der Krebsgeschwulst als pathologisches Grundphänomen bezeichnen wollen, so sehen wir uns vorerst vor die Aufgabe gestellt, den Begriff des pathologischen Grundphänomens zu definieren.

Im kranken Organismus lassen sich funktionelle und strukturelle Abweichungen von der Norm feststellen, die nicht nur von der Krankheitsursache, sondern auch von der individuellen Konstitution und der zoologischen Art des Patienten bestimmt werden. Entstehen bei verschiedenen Krankheitsursachen grundsätzlich übereinstimmende pathologische Erscheinungen, so dürfen wir von pathologischen Grundphänomenen sprechen. Der Begriff des pathologischen Grundphänomens umfasst also solche strukturelle und funktionelle Störungen, die sich durch eine prinzipielle qualitative Übereinstimmung bei den verschiedenen Tierarten auszeichnen. Solche Phänomene sind nicht nur von der Individualität, sondern auch von der zoologischen Art des Patienten, innerhalb gewisser Grenzen, unabhängig. Sie stellen gleichsam Reaktionskategorien dar. Solche Reaktionskategorien sind beispielsweise Entzündung, Nekrose, Wachstums- und Regenerationsstörungen, Entstehung von Geschwülsten (Blastomen) u. a. m. Das Studium solcher Grundphänomene ist integrierender Bestandteil der allgemeinen Pathologie. Diese Forschungsrichtung basiert zunächst auf einer Anzahl korrespondierender Einzelbeobachtungen, die sich mit

<sup>1)</sup> Antrittsvorlesung vom 11. Juli 1953 an der Universität Zürich.

der Zeit zu allgemeinen Erfahrungen verdichten. Solche Erkenntnisse gestatten schliesslich, sorgfältig aneinandergesetzt und gegen einander abgewogen, Regeln abzuleiten. Vergleichende Betrachtungen von korrespondierenden krankhaften Erscheinungen bei Individuen verschiedener Tierarten führen zu einer wesentlichen Bereicherung der allgemeinen Pathologie.

Wenn wir die Entstehung von Krebsgeschwülsten als pathologisches Grundphänomen bezeichnen, so erhebt sich zunächst die Forderung, vergleichende Geschwulstforschung auf breiter Basis, speziell unter Einbezug der spontanen Blastome der Haustiere zu betreiben. Lassen sich bei den natürlicherweise vorkommenden Gewächsen der Haustiere Regeln ableiten, die von der humanmedizinischen Geschwulstforschung bestätigt werden?

Wir wollen uns vorerst einen Überblick über die Ergebnisse der Geschwulstforschung am Menschen verschaffen und dann von dieser Basis aus nach Analogien bei den Blastomen der Haustiere suchen. Wir werden gleichzeitig versuchen, uns die Problematik der Geschwulstforschung beim Haustier vor Augen zu führen, um der Gefahr voreiliger Deutungsversuche auszuweichen.

Das Phänomen der Geschwulstbildung beim Menschen war schon im Altertum bekannt. Dem Stande des damaligen ärztlichen Denkens entsprechend, wurden die von Hippokrates mit «tuma», «onkos» und ähnlichen allgemeinen Termini bezeichneten Schwellungen auf eine fehlerhafte Mischung der Körpersäfte zurückgeführt. Von den vier Kardinalsäften — Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle — wurde die letztgenannte als Ursache der Geschwulstbildung betrachtet. Diese Hypothese hat sich bis ins 18. Jahrhundert halten können. Erst mit der Entwicklung der Anatomie und insbesondere mit der Schaffung der Zellentheorie durch BROWN, SCHLEIDEN und SCHWANN trat die Krebsforschung aus dem Banne der überlieferten Humoralpathologie der Antike heraus. Die Einführung einer pathologisch-anatomischen und funktionellen Betrachtungsweise hat nicht nur das klinische Denken und Handeln fruchtbar gestaltet, sondern auch die Geschwulstforschung wesentlich angeregt. Erst mit dem Ausbau der Morphologie, insbesondere der Histologie, wurde die Krebsdiagnostik auf wissenschaftliche Basis gestellt und damit eine ernsthafte Forschung ermöglicht.

Die Frage der Geschwulsterkrankungen beim *Haustier* wurde schon im Laufe des 18. Jahrhunderts diskutiert. Erst im 19. Jahrhundert gelangte man zur Erkenntnis, dass echte Geschwülste bei Haustieren tatsächlich vorkommen. Seither ist eine grosse Zahl von Geschwülsten bei allen Haustierarten beschrieben worden. Leider sind aber diese Befunde aus dem letzten Jahrhundert oft nur lückenhaft mitgeteilt und häufig allzu willkürlich interpretiert worden.

Nach diesem kurzen historischen Überblick wollen wir uns der Frage nach dem *Wesen* der Geschwülste zuwenden. Wir werden uns dabei auf solche Gesichtspunkte beschränken, die für unsere Problemstellung von grundsätzlicher Bedeutung sind.

Die Geschwulstzelle ist eine körpereigene Zelle, die sich durch grosse Wucherungstendenz auszeichnet, wobei *eigene* Gesetzmässigkeiten bestehen. Sie ordnet sich nicht in den Bauplan des Organismus ein und zeichnet sich

durch ein gleichsam rücksichtsloses Verhalten aus. Trotz dieser Eigengesetzlichkeit entstehen Bildungen, die eine mehr oder weniger grosse Ähnlichkeit mit dem Gewebe des betreffenden Mutterbodens aufweisen. Morphologische Methoden erlauben deshalb bei einer grossen Zahl von Geschwülsten Rückschlüsse auf die Abstammung dieser Zellen. Der Grad der zytologischen und architektonischen Übereinstimmung lässt zwei Hauptgruppen, nämlich gut- und bösartige Geschwülste, unterscheiden. Wir wollen die bösartigen Geschwülste, die Malignome oder Krebse im weitern Sinne, in das Zentrum unserer Betrachtung stellen, nicht nur, weil ihre Bedeutung für den Geschwulstträger stärker in die Augen springt, sondern weil die charakteristischen Eigenschaften solcher Wucherungen deutlicher in Erscheinung treten. Wie beim Menschen treten die Malignome auch beim Tier häufiger auf als die gutartigen Geschwulstformen.

Bei der Katze z. B. sind ungefähr 80 % der Blastome als bösartig zu betrachten. Lediglich beim Rind halten sich die gut- und bösartigen Gewächse ungefähr die Waage, weil bei dieser Tierart gewisse gutartige Hautgeschwülste, die Papillome, besonders häufig vorkommen (TAMASCHKE).

Welches sind die histologischen Merkmale, die als Ausdruck der Malignität aufgefasst werden dürfen? Der sich aus sich selbst heraus vermehrende Staat von Geschwulstzellen führt zu einer Verdrängung und Infiltration der Nachbarbezirke. Die Geschwulstzellen zerstören aber nicht nur das umliegende gesunde Gewebe, sondern wuchern oft in Blut- und Lymphgefässe, in Nervencheiden und in Kanalsysteme verschiedener Art ein. Dieser Einbruch von Krebsgewebe in vorgebildete Kanäle kann zur Bildung von Tochtergeschwülsten (Metastasen) innerhalb des gleichen Organes oder in entfernten Organsystemen führen. Die sog. Metastasierung ist ein fakultatives, aber sehr prägnantes Kennzeichen der Malignität, das selbstverständlich für die Prognose des krebserkrankten Organismus von entscheidender Bedeutung wird. Die Tochtergeschwülste stimmen histologisch weitgehend miteinander überein, da sie ja dem gleichen Mutterboden entstammen. Ein weiteres, für die histologische Diagnostik entscheidendes und für das biologische Verhalten der Krebsgeschwulst charakteristisches Kennzeichen ist die sehr grosse, ich möchte sagen, übersteigerte Proliferationstendenz. Die enormen Wucherungen führen zu einer eigenartigen, funktionell kaum verständlichen Architektur des Malignoms. Im mikroskopischen Präparat zeigen die Malignomzellen mehr oder weniger zahlreiche Kernteilungsfiguren, die sich unter Umständen von normalen Mitosen morphologisch unterscheiden. Wir sehen dann statt der symmetrischen bipolaren, gelegentlich tripolare Teilungsfiguren, wechselnde Zell- und Kerngrösse, gelegentlich ein- oder mehrkernige Riesenzellen u. a. m. Der erhöhte Blutbedarf der sich rasch vermehrenden Zellpopulation kann stellenweise oft nicht mehr befriedigt werden, so dass bestimmte Krebsbezirke absterben. Das ernährende Stützgewebe kann regressive Veränderungen, wie Verfettung, Hyalinisierung, Verkalkung oder Verknöcherung erleiden. Als Ausdruck zirkulatorischer Störungen in den neugebildeten und vom umliegenden Geschwulstgewebe beeinflussten Blutgefässen können Blutungen entstehen.

Abgesehen von der Metastasierung ist keines der soeben angeführten morphologischen Kriterien an sich typisch für Krebs; erst die Synthese der histologischen Teilphänomene gestattet die Diagnose. Die Geschwulstzelle ist aber nicht nur durch morphologische Besonderheiten ausgezeichnet, sondern zeigt auch funktionelle Abweichungen von der Mutterzelle. Diese funktionellen Unterschiede sind auf an sich unspezifische Änderungen im Enzymsystem zurückzuführen. Hat sich eine Körperzelle einmal zur Krebszelle umgewandelt, so behalten sie und ihre Nachkommen diese Merkmale bei.

Welche Hilfsmittel stehen der Krebsforschung zur Verfügung? Abgesehen von morphologischen Methoden haben stoffwechselphysiologische Forschungen schöne, wenn auch oft zu optimistisch interpretierte Ergebnisse gezeitigt. Grosse Möglichkeiten bieten die experimentellen Untersuchungen. Bei einer ganzen Reihe von Geschwülsten ist eine künstliche Übertragung auf gesunde Versuchstiere möglich. Durch fortgesetzte Bepinselung mit gewissen Teerprodukten, durch Verfütterung von Buttergelb und andern chemischen Substanzen kann eine krebsige Entartung von Körperzellen hervorgerufen werden. Voraussetzung ist allerdings, dass diese Stoffe während längerer Zeit verabreicht werden. Neben den verschiedenen sog. cancerogenen Substanzen, wie Benzpyren, Brenzkatechin, Buttergelb, Arsenverbindungen können auch physikalische Noxen wie Röntgen- oder radioaktive Strahlen Krebs erzeugen. Neben diesen verschiedenen Noxen sind in der Human- und speziell in der Veterinärmedizin auch belebte geschwulsterzeugende Agentien bekannt geworden. Ich erinnere hier nur an die parasitären Krebse, sowie an die Virusgeschwülste der Hühner und des Kaninchens. Überblicken wir die Vielfalt der krebs erzeugenden Noxen bei Mensch und Tier, so wird man den immer wieder auftauchenden Pressemeldungen über die Entdeckung des Krebserregers die nötige Skepsis entgegenbringen.

Wie kann eine solche Vielfalt von exogenen und endogenen Faktoren zu einer grundsätzlich übereinstimmenden, irreversiblen Umwandlung von Körperzellen führen?

Die Krebszelle ist eine kranke Zelle, die zum Schaden des Wirtsorganismus durch die krebs erzeugende Noxe nicht abgetötet, sondern umgewandelt wird. Neben einer optimalen Konzentration und einer langdauernden Verabreichung des cancerogenen Agens ist eine gewisse Bereitschaft der Körperzellen für die Entdifferenzierung erforderlich. Wir dürfen annehmen, dass die cancerogenen Stoffe, von denen einige hundert Arten bekannt sind, solche Zellen umwandeln, die sich in einem besonders labilen Zustand befinden. Eine solche Bereitschaft ist z. B. bei chronischen regenerativen Reizen im weitern Sinne gegeben.

Wie kann eine solche irreversible Umwandlung körpereigener Zellen zustande kommen? Verschiedene Hypothesen versuchen, eine Antwort auf diese Frage zu geben. Wir wollen uns hier auf die sogenannte *Mutations-theorie* beschränken, die zwar nicht den modernsten, so doch den bekanntesten Versuch darstellt, die krebsige Umwandlung zu erklären. Die Mutation beruht bekanntlich auf einer plötzlichen Änderung des Erbgefüges einer Zelle. In der Stammesgeschichte spielt sie bei der Entstehung neuer Arten eine Rolle.

Neben den mutativen Änderungen der Geschlechtszellen kennt man auch eine somatische Mutation, die sich in beliebigen Körperzellen abspielen kann. Im Experiment gelingt es, durch Zufuhr von Energie, z. B. in Form von Röntgenstrahlen oder durch chemische Substanzen Mutationen zu erzeugen. Die Mutationstheorie (K. H. BAUER u. a.) sieht in der Umwandlung eines bestimmten Gens die Ursache der krebsigen Entartung. Ob die cancerogenen Agentien direkt am Kern angreifen oder primär Plasmaänderungen hervorrufen, ist noch eine offene Frage. Neuere und neueste Untersuchungen von A. v. ALBERTINI haben mit aller Deutlichkeit gezeigt, dass einseitige Betrachtungen des Zellkerns niemals eine Antwort geben können. Auf Grund von Untersuchungen mit dem Phasenkontrast- und dem Elektronenmikroskop stellte er Beziehungen zwischen zytoplasmatischer Desorganisation und Malignität fest. Dieser kurze Hinweis möge genügen, um die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen sowohl des Zytoplasmas als auch des Zellkernes zu unterstreichen.

Meine bisherigen Ausführungen basieren auf den Ergebnissen der humanmedizinischen Geschwulstforschung.

Die Tierheilkunde hat auf dem Gebiet der Krebsforschung, vielleicht abgesehen von den virusbedingten Geschwülsten, herzlich wenig beigetragen. Diese Zurückhaltung der Veterinärpathologie beruht zur Hauptsache auf der kleinen Anzahl von tierärztlichen Geschwulstforschern, auf beschränkten Mitteln der veterinärmedizinischen Institute und nicht zuletzt auf der Fülle von praktisch wichtigeren Problemen, die in der Tierheilkunde noch einer Lösung harren. Die Geschwülste beim Haustier sind mehr von theoretischem Interesse, denn verglichen mit den Seuchen oder Mangelkrankheiten stellen sie kein grosses wirtschaftliches Problem dar. Die Problemstellung in der Veterinärpathologie und der gesamten Tierheilkunde überhaupt, darf sich aber nicht nur nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten richten. Die Veterinärpathologie, die zwar zunächst eine Krankheitslehre der verschiedenen Haustierarten ist, hat die unschätzbare Möglichkeit, die bei verschiedenen Tierarten gewonnenen Erfahrungen zu vergleichen, Gemeinsames zu einer Hypothese zu verbinden und nicht Übereinstimmendes bei der Interpretation zu berücksichtigen.

Es steht heute ausser Zweifel, dass das Phänomen der Geschwulstbildung keineswegs eine spezifische Eigenheit der Spezies *Homo sapiens* darstellt. Wir wissen, dass prinzipiell nicht nur alle Haussäugetiere, sondern überhaupt alle Säuger krebsanfällig sind. Seit etwa 80 Jahren ist bekannt, dass Malignome bei Vögeln, ferner auch bei Reptilien, Amphibien und Fischen vorkommen. Der Krebs kann somit als potentielle Krankheit aller Wirbeltiere bezeichnet werden. Offenbar bestehen Beziehungen zwischen der Regenerationsfähigkeit der Gewebe und der biologischen bzw. phylogenetischen Organisationsstufe. Die Regenerationsfähigkeit der Gewebe ist bekanntlich bei den Wirbeltieren bedeutend geringer als bei den primitiven Organismen. Bei höher organisierten Tieren nimmt offenbar die Regenerationsfähigkeit ab. An Stelle des fast unbegrenzten Regenerationsvermögens der Wirbellosen tritt beim Wirbeltier die Möglichkeit der krebsigen Entartung.

Wenn wir die Geschwulstentstehung als pathologisches Grundproblem der höher entwickelten Tiere bezeichnen, so setzen wir voraus, dass bei den verschiedenen Tierarten Analogien vorhanden sind, aus denen sich allgemeingültige Schlüsse ziehen lassen. Welchen Beitrag kann nun die Veterinärmedizin zur Geschwulstforschung liefern? Können die Beobachtungen am Versuchstier mit den Erfahrungen am spontan erkrankten Haustier koordiniert werden? Nur wenn sich wesentliche Übereinstimmungen herauslesen lassen, sind wir berechtigt, von einem pathologischen Grundphänomen zu sprechen.

Wir wollen uns im Folgenden auf die epithelialen Malignome, die Carcinome im engeren Sinne der domestizierten Säugetiere beschränken und Vergleiche mit dem Carcinom des Menschen anstellen. Lassen Sie mich folgende vier Gesichtspunkte aus der Vielfalt der Probleme herausgreifen:

1. Wie müssen die Krebsstatistiken unserer Haustiere interpretiert werden?
2. Welches sind die für Krebs anfälligen Organe bei den verschiedenen Haustieren?
3. Lassen sich aus den veterinärpathologischen Beobachtungen Rückschlüsse auf die Krebsursache ziehen?
4. Kann die humanmedizinische Einteilung der Geschwülste prinzipiell auch von der Tierheilkunde übernommen werden?

Die Statistik der Krebsgeschwülste bei unseren Haustieren ist letzten Endes ein Problem der *Altersstaffelung* der verschiedenen Populationen. Wie beim Menschen ist das Vorkommen von Carcinomen beim Tier grundsätzlich in jeder Altersstufe möglich. Die Zahl der Carcinome im engeren Sinne nimmt mit dem Alter eindeutig zu. Ganz allgemein können wir ihre maximale Häufigkeit in das vierte Fünftel des biologischen Lebensalters verlegen. Überlegen wir uns aber, dass gewisse Haustiere, wie z. B. das Schwein, bereits im jugendlichen Alter geschlachtet werden, so werden wir uns der Schwierigkeiten einer vergleichbaren Krebsstatistik erst richtig bewusst. Aber auch diejenigen domestizierten Tiere, die wegen des geringen Schlachtwertes ein relativ höheres Alter erreichen, gelangen oft kaum ins Carcinomalter. Unsere Pferde können beispielsweise ein Alter von 35 Jahren erreichen, der Landwirt wird aber bereits sein 20jähriges Pferd durch ein jüngeres, leistungsfähigeres ersetzen. Beim Rind liegt das durchschnittliche Schlachalter bei 7—8 Jahren. Bei Hund und Katze liegen die Verhältnisse etwas günstiger, da stärkere gefühlsmässige Bindungen des Besitzers bestehen und ein Schlachterlös, wenigstens in der Schweiz, nicht in Betracht gezogen wird. In der Statistik von DOBBERSTEIN wurde die maximale Frequenz der Carcinome beim 11jährigen Hund angegeben. Die bösartigen Geschwülste des Binde- und Stützgewebes treten auch im jugendlichen Alter relativ häufig auf. Die Altersstaffelung der Haustiere ist Grund für die verhältnismässig grosse Zahl von Sarkomen. Vergleichen wir das Verhältnis der Carcinome zu den Sarkomen beim jugendlichen Menschen mit demjenigen beim Haustier, so erhalten wir fast *übereinstimmende* Zahlenverhältnisse. Die Carcinome stellen bei fast allen Haussäugetieren die domi-

nierende Geschwulstart dar. Lediglich beim Schwein treffen wir neben Misch-tumoren vor allem Geschwülste des Stützgewebes an. Es hängt dies mit dem niedrigen Lebensalter dieser Tiere zusammen.

Die veterinär-medizinische Geschwulststatistik hat sich mit vielschichtigen Problemen auseinanderzusetzen, die bei vergleichenden Betrachtungen sorgfältig berücksichtigt werden müssen. Wohl am zuverlässigsten sind die Krebsstatistiken bei Hund und Katze, wobei allerdings auch dort die Wahrscheinlichkeit der Sektion bzw. der klinischen Feststellung von verschiedenen Faktoren abhängt. Um die Carcinomstatistik des Menschen einerseits und diejenige von Pferd, Hund und Katze andererseits ohne weiteres vergleichen zu können, müsste die Humanmedizin ihre Statistik beim 50jährigen Menschen abschliessen.

Bei gewissen Krebsgeschwülsten des Menschen besteht eine eindeutige G e s c h l e c h t s d i s p o s i t i o n. Können wir bei unseren Haustieren ähnliche Beobachtungen erheben? Bei der Beantwortung dieser Frage müssen wir uns vergegenwärtigen, dass z. B. beim Rind das zahlenmässige Verhältnis der männlichen zu den weiblichen Tieren sich ungefähr wie 1 : 10 verhält, während bei Pferd, Schwein, Hund und Katze die beiden Geschlechter ungefähr gleich häufig vertreten sind. Die Zahl der männlichen Rinder, Schafe und Ziegen ist in den meisten Fällen zu klein, um irgendwelche statistischen Erhebungen anzustellen. Bei den übrigen Haustieren kann die Frage der Geschlechtsdisposition kaum befriedigend beantwortet werden, weil entsprechende Untersuchungen auf einem zu kleinen Material basieren. Nach unseren Erfahrungen sind z. B. primäre Nierencarcinome beim Rüden eindeutig häufiger als bei der Hündin (STÜNZI).

Beim Pferd und wohl auch beim Fleischfresser lässt sich der Einfluss der K a s t r a t i o n auf die Krebsfrequenz studieren. Nach DOBBERSTEIN treten z. B. Peniscarcinome beim Wallach in relativ viel grösserer Zahl auf als beim Hengst, während Milchdrüsengeschwülste bei Hündinnen nach unseren Erfahrungen häufiger sind als bei kastrierten Tieren.

Ein weiteres Problem, das noch der Abklärung bedarf, ist die Frage der R a s s e n d i s p o s i t i o n. Es gibt aber z. B. bei Hunden, Pferden und Katzen derart viele Rassen, dass die einzelnen Gruppen auch in einem grösseren Untersuchungsmaterial zu klein werden. Wir wissen lediglich, dass gewisse Hirngeschwülste bei kurzköpfigen Hunderassen, wie Boxern, Bulldoggen usw. besonders häufig auftreten (DOBBERSTEIN). Die Frequenz der Melanosarkome des Pferdes hängt eindeutig von der Haarfarbe ab. So werden Melanosarkome bei fast allen alten Schimmelpferden beobachtet.

Die älteren Krebsstatistiken der Haustiere basieren oft auf einem zu kleinen und manchmal etwas willkürlich klassifizierten Untersuchungsmaterial. Aber auch in den modernen Statistiken lassen sich gewisse Lücken kaum vermeiden, weil das Untersuchungsmaterial in mancher Hinsicht zu klein ist. Statistische Erhebungen an einem kleinen Sektionsmaterial können aber aus folgenden Gründen doch eine Bedeutung erlangen. In der Schweiz besteht zwischen der Grösse der Haustierpopulationen und der Zahl der Menschen folgen-

des Verhältnis, wobei die entsprechenden Zahlen für Deutschland in Klammern beigelegt werden: Auf 100 Menschen entfallen 3 (5) Pferde, 36 (30) Rinder, 20 (35) Schweine, 4 (5), Schafe, 3 Ziegen, 6 (5) Hunde und rund 138 Hühner. Diese Proportionen lassen erkennen, dass sich jede Statistik aus dem Gebiet der Veterinärpathologie a priori auf ein kleineres Material stützen muss.

Geschwülste verschiedener Art sind sowohl bei wildlebenden als auch bei Tieren aus zoologischen Gärten beschrieben worden. Die Altersstaffelung ist bei diesen Tierarten aber derart schwierig zu beurteilen, dass statistische Erhebungen kaum möglich sind. Oft sind solche Fälle laienhaft oder unvollständig untersucht und beschrieben worden, so dass auf weittragende Rückschlüsse verzichtet werden muss.

Zusammenfassend dürfen wir feststellen, dass eine Geschwulststatistik bei den verschiedenen Haustieren grundsätzlich möglich ist, dass uns aber in der Interpretation grösste Zurückhaltung auferlegt ist.

Wenden wir uns der zweiten Frage zu: Welches sind die für Krebs prädestinierten Organe beim Haustier?

Wir wollen vorerst feststellen, dass nach den modernen veterinärpathologischen Geschwulststatistiken die Frequenz der Carcinome beim Rind ungefähr 2, beim Pferd 2 bis 3, beim Hund rund 5 und bei der Katze 4 bis 5 % beträgt.

Beim Pferd sollen die Carcinome der Nasenschleimhaut (inklusive Schleimhaut der Nasennebenhöhlen), des Penis und der Lidbindehäute dominieren. Beim Rind steht der Krebs der Lidbindehäute an erster und derjenige der Leber an zweiter Stelle. Beim Hund, über dessen Geschwülste wir am besten orientiert sind, herrschen die Carcinome der Schilddrüse, der Milchdrüse und der Haut vor.

In Stockholm z. B. dominiert bei Hunden das Schilddrüsenkarzinom, (STÜNZI), während in unserem Zürcher Sektionsmaterial das Malignom der Mamma überwiegt (STÜNZI). Diese beiden Geschwulstformen stehen bei fast allen modernen Statistiken an der Spitze.

Beim Menschen steht bekanntlich der Magenkrebs an erster Stelle. Bei Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Kaninchen und Hund sind Carcinome des Magens selten, sie stehen an 10. bis 14. Stelle der Statistiken. Dagegen sollen Geschwülste des Zahnfleisches bei Pferd und Hund relativ häufiger vorkommen als beim Menschen. Nach CORCHIN leiden die Katzen in England nicht selten an Carcinomen der Speiseröhre, auch werden dort anscheinend viele Krebse der Tonsillen beim Hund festgestellt.

Der Krebs der Atmungsorgane tritt beim Haustier häufiger auf. Beim Pferd entfallen nach DOBBERSTEIN nicht weniger als 18 % aller Carcinome auf die Respirationsorgane. Es handelt sich dabei allerdings vorwiegend um Krebse der Nasenschleimhaut. Die Lungengeschwülste bei Pferd, Rind und Hund machen etwa 4 bis 7 % aller Krebsgeschwülste aus. Auffallend selten werden Kehlkopf-, Portio- und Prostatacarcinome beschrieben. Beim Hund werden in der Vorstehdrüse allerdings gelegentlich krebsige Prozesse beobachtet, doch sollen sie auch dort etwa dreimal seltener sein als beim Men-



schen<sup>2)</sup>). Die neuern veterinärmedizinischen Statistiken lassen eindeutig erkennen, dass jede Spezies ihre eigenen Prädilektionsstellen für Krebsgeschwülste hat. Diese Unterschiede dürften mit dem anatomischen Bau und der funktionellen Beanspruchung der Organe, d. h. mit Disposition und Exposition zu erklären sein. Wie bei den Infektionskrankheiten lässt sich hier die Regel aufstellen, dass nah verwandte Tierarten eine ähnliche Disposition aufweisen. Diese Erfahrung verdient bei der Auswahl der Versuchstiere Beachtung. Man wird für die experimentelle Forschung stets diejenigen Tierarten wählen, bei der die betreffende Krankheit auch unter natürlichen Umständen häufig vorkommt.

Wenn die Hauptlokalisation der Carcinome von Tierart zu Tierart wechselt, so sollte es möglich sein, gewisse Hypothesen über auslösende Faktoren bei einzelnen Organkrebsen mit Hilfe der veterinärpathologischen Erfahrungen zu überprüfen. Die Frage nach der kausalen und formalen Genese des Carcinoms der Haustiere soll deshalb etwas eingehender diskutiert werden.

Wenden wir uns vorerst der Frage nach der Entstehungsweise der Geschwülste zu! Wir haben bei unsern allgemeinen Ausführungen bereits darauf hingewiesen, dass die krebssige Umwandlung in eine Phase der besonderen Labilität des Teilungsapparates der Zelle verlegt werden darf. Solche Bedingungen sind bei langdauernden, intensiven Regenerationen gegeben. Offenbar ist die Quote der normalen Mitosen beschränkt. Diese Annahme basiert u. a. auf der alten Erfahrung, dass die Carcinome im höhern Lebensalter häufiger auftreten und dass bei der experimentellen Geschwulsterzeugung mit irgendwelchen cancerogenen Stoffen stets mit einer langen Latenzzeit gerechnet werden muss. Dieses präcanceröse Stadium ist durch eine starke Regeneration von Zellen gekennzeichnet. Solche abnormen Zellwucherungen können durch exogene, belebte oder unbelebte krebserzeugende Substanzen oder auch durch endogene Faktoren wie lang dauernde hormonale Störungen ausgelöst werden. Endokrine Störungen sind offenbar beim Tier, bei dem ja das Stammhirn als funktionelles Prinzip dominiert, seltener als beim Menschen, bei dem der Einfluss der Grosshirnrinde überwiegt.

In den Lehrbüchern der Pathologie wird unterschieden zwischen Teratomen, dysgenetischen und sogenannten Reizgeschwülsten. Wir wollen die Teratome hier nicht miteinbeziehen. Die sogenannten dysgenetischen oder dysontogenetischen Geschwülste nehmen ihren Ursprung von liegen gebliebenen embryonalen Zellgruppen. Diese verlagerten Keime befinden sich in einem fremden, inadäquaten Milieu und können jederzeit blastomatös entarten. Die dysgenetischen Geschwülste sind selbstverständlich vom Alter des betroffenen Organismus wenig abhängig. Wir finden deshalb gerade beim jüngern Tier relativ häufig solche Gewächse. Nach einer Zusammenstellung von TAMASCHKE sollen beim Pferd 4,3, beim Hund 6,9 und beim Schwein sogar 26,2 % der Blastome als Mischgeschwülste zu betrachten sein. Unter diesen Mischgeschwülsten des

<sup>2)</sup> DOBERSTEIN.

Schweines dominiert mit 64 % das sogenannte embryonale Nephrom, eine spezielle Geschwulst der Niere. Wir werden aus diesen und ähnlichen Feststellungen keine allzu grossen Rückschlüsse ziehen dürfen, denn das Schwein erreicht kaum die Schwelle des Carcinomalters. Wir werden deshalb bei diesen jugendlichen Tieren vor allem solche Geschwülste antreffen, die vom Alter weniger abhängig sind. Beim Schwein kommt allerdings noch ein weiterer Umstand hinzu: Wir beobachten bei dieser Tierart besonders häufig Missbildungen im Harngeschlechtsapparat (Zystennieren, Ovariotestis usw.). Die relativ grosse Frequenz solcher Missbildungen lässt es verständlich werden, weshalb wir bei dieser Tierart häufiger embryonale Nephrome feststellen können als z. B. bei Hund und Katze (STRÜNZI).

Die Annahme, dass chronische hormonale Störungen als krebsbegünstigende Faktoren in Betracht kommen, erhält eine Stütze durch folgende Beobachtungen: Wir können bei den meisten älteren Hündinnen, die eine Milchdrüsen- geschwulst aufweisen, Eierstockzysten und chronische Gebärmutterentzündungen feststellen. Die krankhaften Veränderungen der Ovarien und der Gebärmutterschleimhaut deuten auf eine hormonale Störung. Systematische Untersuchungen über solche funktionellen Zusammenhänge stehen im Arbeitsprogramm unseres Institutes.

Beim Menschen stehen die sogenannten Reizgeschwülste im Vordergrund. Schädigungen chemischer oder physikalischer Art, die während längerer Zeit einwirken, können nach einer jahrelangen Latenzzeit den Anstoss zur Krebsentstehung geben. Hierher gehören die in der Humanmedizin gut bekannten Berufskrebse, z. B. der Anilin-, Chromat- und Asbestarbeiter. Diese Leute sind durch ihren Beruf den schädigenden Einflüssen dieser Stoffe während Jahrzehnten ausgesetzt und erkranken im höhern Alter oft an Harnblasen- bzw. Lungenkrebs.

Wir kennen in der Tierheilkunde Leiden, die mit den Berufskrankheiten des Menschen in Analogie gesetzt werden können (vgl. HEUSSER). Diese äussern sich beim Haustier vorwiegend in Entzündungen gewisser überbeanspruchter Organe, z. B. der Sehnen der Zug- und Reitpferde, der Milchdrüse des Rindes u.a.m. Eigentliche Berufskrebse im Sinne der Humanmedizin sind aber beim Haustier kaum bekannt geworden. Ein seltenes Beispiel stellt das Carcinom an der Hornbasis gewisser Zeburassen dar, die mittels eines der Hornbasis aufliegenden Joches zum Zug verwendet werden. Wir müssen annehmen, dass Haustiere mit chronischen Entzündungen getötet werden, bevor sich eine Krebsgeschwulst entwickeln kann. Das Lebensalter unserer landwirtschaftlichen Nutztiere wird ja in erster Linie von ökonomischen Gesichtspunkten bestimmt.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, dass der Krebs der Verdauungsorgane beim Haustier selten vorkommt. Eine Ausnahme scheint der Zungen- und Speiseröhrenkrebs der Katze darzustellen. (COTCHIN). Die Hypothese, dass die kleine Zahl von Zungen-, Speiseröhren-, Magen- und Darmcarinomen beim Tier mit der Ernährung in Zusammenhang stehe, dürfte wohl zu Recht bestehen. Da dem Haustier im allgemeinen weder

scharf gewürzte noch heisse Speisen verabreicht werden, sind chronische Reizungen der Verdauungsorgane kaum zu erwarten. Ich möchte noch als Randbemerkung beifügen, dass nervös bedingte Magen- und Darmleiden, wie z. B. Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre beim Haustier nicht oder nur äusserst selten vorkommen.

Die virusbedingten spontanen Geschwülste des Huhnes und des Kaninchens haben in der Humanmedizin kein Analogon. Es würde zu weit führen, auf diese hochinteressanten, praktisch aber weniger wichtigen Gewächse näher einzutreten. Die Frage nach der Ursache der Geschwulstbildung hat durch diese Beobachtungen eine wertvolle Bereicherung erfahren.

Bei der Ratte ist es gelungen, durch Verfütterung von bestimmten Rundwürmern Magengeschwülste hervorzurufen (FIBIGER). Als Prototyp einer durch Parasiten induzierten Geschwulst wäre der Bilharziakrebs des Menschen zu betrachten. Dieses Harnblasencarcinom macht in Ägypten 6,5 % aller Krebsgeschwülste aus. Es wird vorwiegend bei den Fellachen angetroffen, die bei der Bebauung ihrer Felder im Nilschlamm waten und dabei Bilharzia aufnehmen. Diese Würmer schmarotzen in der Harnblasenschleimhaut und rufen schliesslich krebsige Wucherungen hervor. Ähnliche Beobachtungen lassen sich aus der Veterinärmedizin anführen: Viele Katzen in Holland leiden an Leberegelkrankheit und bekommen anscheinend häufig primäre Lebercarcinome (HOGLAND). Bei unseren Katzen tritt der Leberegel nicht auf; dementsprechend ist das primäre Lebercarcinom unserer Katzen äusserst selten. Beim Schaf sind drüsige Geschwülste in der Lunge ziemlich häufig. Da fast alle Schafe Würmer haben, die in der Lunge schmarotzen, wurde von verschiedener Seite dieser Parasit als Ursache der Lungenadenome betrachtet.

Die letzte Frage, die wir in unsere Betrachtung einbeziehen wollen, bezieht sich auf die Klassifikation der Geschwülste des Haustieres.

Grundsätzliche Unterschiede bezüglich des Bauschemas von Geschwülsten bestehen bei den einzelnen Tierarten nicht. Es ist dem Histologen nicht möglich zu entscheiden, ob ein Carcinom von einem Pferd oder von einer Katze stammt. Die tierartigen Unterschiede beziehen sich lediglich auf die Frequenz der Krebse in den einzelnen Organen.

Die Tendenz, Tochtergeschwülste zu bilden, dürfte beim Haustier eher kleiner sein als beim Menschen. Diese Frage lässt sich aber kaum befriedigend beantworten, weil hier die frühzeitige Schlachtung die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung einschränkt.

Soweit unsere Erfahrungen reichen, kann die humanmedizinische Klassifikation der Geschwülste im Prinzip auch von der Veterinärpathologie übernommen werden. Die einzelnen Geschwulstgruppen können, soweit wir wissen, grundsätzlich bei allen Tierarten vorkommen. Dass beim Haustier bisher z. B. keine Chorionepitheliome gefunden worden sind, hängt selbstverständlich mit der besonderen Art der Plazentation beim Menschen zusammen. Wir haben in der Veterinärmedizin vereinzelte Geschwulstformen, die beim Menschen nicht vorkommen, bzw. noch nicht beschrieben worden sind. Es wären hier

gewisse Geschwülste beim Hund zu erwähnen, z. B. bestimmte übertragbare Malignome der Haut, ferner Tumoren, die von den Chemorezeptoren der Herzbasis ausgehen (BLOOM, STÜNZI).

Die Beobachtungen an spontanen Gewächsen unserer Haussäugetiere lassen folgende, für die vergleichende Pathologie wichtige Schlüsse ziehen:

Das Carcinom ist bei Mensch und Haustier eine Krankheit des höhern Lebensalters. Die Häufigkeit und die bevorzugte Lokalisation der Krebsgeschwülste variiert von Tierart zu Tierart. Die artspezifische Frequenz der einzelnen Organkrebse ist abhängig vom Bau und insbesondere von der Funktion der einzelnen Organe. Disposition und Exposition entscheiden über die Häufigkeit der in einem bestimmten Organ auftretenden Carcinome; hingegen besteht kein grundsätzlicher Unterschied im morphologischen oder funktionellen Verhalten. Wie beim Menschen hat auch das Carcinom der Haustiere ganz verschiedene Ursachen. Chronische Entzündungen verbunden mit starker Regeneration oder hormonale Störungen kommen beim Tier wie beim Menschen als krebsauslösende Faktoren in Betracht. Die Klassifikation der Geschwülste des Menschen kann von der Veterinärmedizin übernommen werden. Die weit aus meisten Geschwulstformen des Menschen kommen auch beim domestizierten Säugetier vor; Ausnahmen lassen sich grösstenteils durch artspezifische Besonderheiten in Bau und Funktion der Organe erklären.

Diese grundsätzlichen Übereinstimmungen gestatten uns, den Krebs als pathologisches Grundphänomen zu bezeichnen.

Bei der Komplexität des Geschwulstproblems können statistische Untersuchungen nur an einem grösseren Material befriedigend interpretiert werden. Wir sehen uns deshalb vor die Aufgabe gestellt, die tierärztliche Geschwulstforschung (trotz geringer ökonomischer Bedeutung für die Landwirtschaft), beständig zu intensivieren. Aus den Beobachtungen an spontanen Geschwülsten unserer Haustiere lassen sich allgemeingültige Rückschlüsse ziehen, die für die Interpretation der Tierversuche wertvoll sind und darüber hinaus eine recht interessante Ausweitung der allgemeinen Pathologie darstellen.

---