

„Alles- oder Nichts“ ist daher eine Vereinfachung, eines ursprünglich wesentlich komplizierteren Mechanismus, der auf einer Art von funktioneller Plastizität des Nerven beruht. Bei den Wirbeltieren kommt diese wahrscheinlich nur noch den Zentren zu, während die peripheren Teile des Nervensystems eine mechanischere Funktion haben. In solchen Fällen hat das einfachere System nur eine partielle Funktion; man kann an solch sekundär vereinfachten Objekten daher niemals die allgemeinen Gesetze der Funktion selbst finden. Auf alle Fälle müssen wir ernsthaft davor warnen, die Leitungserscheinungen in den Zentren auf Grund des am Frosch-Ischiadicus Gefundenen erklären zu wollen. Eher ist es wahrscheinlich, dass man auch am Ischiadicus noch Reste jener Plastizität wird finden können, die wir bei den Fussnerven von *Aplysia* nachweisen können; darauf beruhen vielleicht die Angaben jener Forscher, die sich gegen das Alles- oder Nichtsgesetz beim Wirbeltiernerven wenden. Doch glauben wir sagen zu können, dass die Erregungsleitung beim Frosch-Ischiadicus in efferenter Richtung nicht jene innere Korrelation des Geschehens zwischen allen Teilstrecken des Nerven nötig hat, da in der Tat unabhängig von solcher Korrelation jeder Teil das hergibt, was er hat. Das ist jedoch, wie sich gezeigt hat, bei *Aplysia* fundamental anders: Die Beziehung zwischen allen Teilen des Nerven bedingt die Abhängigkeit der Erregungsgrösse in allen Teilstrecken voneinander, und dementsprechend auch vom Reize, oder von der aus den Zentren kommenden Erregung, und es ist wahrscheinlich dass das Dekrement eine Funktion dieser Korrelation ist.

---

**Pathology.** — *Blastom und experimentelle Leukämie.* Von N. PH. TENDELOO.

(Communicated at the meeting of December 17, 1932).

Zahlreiche Versuche zum Nachweis eines Krebsparasiten sind fehlgeschlagen, so dass wir das masslose Wachstum der Blastome als autonomes Wachstum auffassen. Krebse, die sich im Anschluss an bestimmte chronische entzündliche Gewebsveränderungen parasitären Ursprungs entwickeln, wie der Wangenkrebs nach *Lupus faciei*, wachsen trotzdem autonom, wenn auch wir nicht anzugeben vermögen, wann der Krebs als autonom wachsendes Gewächs im lupösen Gebiet entstehe. Wir nennen sein Wachstum, d. h. seine Zellteilung, *autonom*, weil es ganz unabhängig von einem pathologischen extrazellulären Reiz parasitärer oder nicht-parasitärer Natur geraume Zeit vor sich geht. Bezeichnet man das Gongylonema, das im Rattenmagen Krebs erzeugt, als *neoplasticum*, so könnte man mit gleichem Recht den Tuberkelbazillus, der *Lupus faciei* hervorruft, dem sich Wangen-

krebs anschlieszt, als neoplasticus andeuten, gleichgültig ob dieser Lupuskrebs seltener ist.

Welche Rolle spielt denn der Parasit bei der Entstehung des Krebses in diesen Fällen? Beim Lupus finden sich nicht selten atypische, aber beschränkte Epithelbildungen, jedoch viel seltener Krebs. Ob dieser aus solchen anfangs beschränkt bleibenden Epithelherden herauswächst, ist eine offene Frage. Die beschränkte Epithelbildung ist ebenso wie das bindegewebige Knötchen (Tuberkel) als „Reaktion“, als reaktive Zellteilung nach der Einwirkung des tuberkulösen Virus und als dadurch unmittelbar bedingt zu betrachten. Mit dieser extrazellulären Reizung durch das Virus entsteht die Zellteilung und hört sie auf. Sie ist somit keine autonome Erscheinung. Ein Krebsparasit müsste unmittelbar reaktive Epithelzellteilung bewirken, die mit seinem Schwund aufhörte.

Der Krebs nach Lupus oder nach bestimmten anderen Reizungen von gewisser Stärke und Dauer wächst hingegen unabhängig von irgend einem ungewöhnlichen extrazellulären Reiz, der auf das krebsbildende Epithel einwirkt, maszlos. Der Lupuskrebs entsteht erst längere Zeit nach dem Anfang des Lupus, ja sogar erst nach seiner Heilung, sei es auch mit Narbengewebe, ohne dasz es gelingt Tuberkelbazillen nachzuweisen. Der Spiropterkrebs bei Ratten bildet metastatischen Krebs ohne Nematoden oder deren Eier. Wir halten uns jedoch nicht für berechtigt, diesen Krebs oder den Lupuskrebs ohne weiteres einer „Toxinwirkung“ zuzuschreiben.

Hat sich denn vielleicht ein ungewöhnlicher exogener Reiz in den krebsbildenden Epithelzellen eingenistet, der sich mit diesen Zellen teilt usw.? Von einem solchen Reiz hat sich nichts auffinden lassen.

Wir werden zur Annahme geführt, es finde in bestimmten Fällen von Lupus allmählich eine derartige Veränderung gewisser Eigenschaften oder der Konstellation von Eigenschaften bestimmter Epithelzellen statt, dasz diese Zellen ein auszerordentliches Wachstumsvermögen bekommen und sich bei ausreichender Ernährung schrankenlos teilen, metastatische Gewächse bilden usw. ganz unabhängig vom Parasiten, der die voraufgegangene Entzündung, und mittelbar oder unmittelbar die Veränderung der Epithelzellen bewirkte. Bisher kennen wir aber noch keine Merkmale der einzelnen Zellen, die ihr autonomes Wachstumsvermögen beweisen. Dieses postirritative autonome Wachstum ist grundverschieden von der „reaktiven“ Zellbildung, die unmittelbare Folge von einer extrazellulären proliferativen Reizung und durch diese bedingt ist. Ein solches pathologisches autonomes Wachstum zeichnet das Blastom aus, als dessen Beispiel wir den Krebs betrachten.

Von demselben Gesichtspunkt aus können wir auch die Krebsbildung nach anderen lange dauernden Reizungen verschiedener Art betrachten: durch lange dauernde oder häufig wiederholte mittelbare oder unmittelbare Einwirkung bestimmter relativ schwacher extrazellulären Reize auf bestimmte Epithelzellen bekommen diese allmählich autonomes Wachstums-

vermögen. Autonomes Wachstum beweist die krebsige Natur einer Epithelbildung, die blastomatöse Natur eines bindegewebigen Gewächses usw.

Nicht alle Reizungen langer Dauer führen zu autonomem Wachstum; wahrscheinlich sind auch nicht alle Epithelzellen dafür gleich empfindlich; auf diese individuellen Unterschiede kommen wir unten zurück. Von vornherein müssen wir aber nicht allein die Bedeutung der Reizart und der Reizdauer, sondern auch die Bedeutung des Verhältnisses von der Reizstärke zur Reizbarkeit betonen.

Obwohl weitere Untersuchungen erforderlich sind, weisen doch schon jetzt viele Wahrnehmungen auf die Bedeutung dieses Verhältnisses hin: manche Reize bewirken in gewisser Stärke Nekrose, Entartung oder Atrophie, in geringerer Stärke aber sofortige Zellteilung.

Auf dem Nederlandsche Natuur- en Geneeskundige Congres wurden 1903 im Haag Wahrnehmungen vom Verfasser mitgeteilt (*Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde* 1903. I. 882 f.), welche darauf hinwiesen, dass Röntgenstrahlen die oberflächlichen Teile eines Wangen- und eines Lippenkrebses abtöteten, während sie anscheinend die tieferen Krebschichten, die sie abgeschwächt erreichten, zu starkem Wachstum anregten. Der Röntgenkrebs war damals noch nicht bekannt. Es liegen ferner zahlreiche Wahrnehmungen von mikrobieller Wirkung vor, die wir von demselben Gesichtspunkte aus verstehen: das tuberkulöse Virus tötet in bestimmter relativer Stärke ein Gewebe ab, dessen Zellen es in geringerer Stärke zur Teilung bringt. Auch manche eiterbildenden Mikroben vermögen es. So verstehen wir die bindegewebige Abkapselung eines Käseherdes, eines Abszesses, wenigstens groszenteils. Auch die Syphilispirochaete vermag in bestimmten Fällen Abszesse zu bilden, in anderen zu Bindegewebsbildung anzuregen, wie wir besonders deutlich in der Leber von Neugeborenen mit angeborener Lues sehen können.

Wir verfügen auszerdem schon längst über Versuche mit einfachen leicht verteilbaren flüssigen Stoffen, wie z. B. Ameisensäure, womit kollaterale Entzündung erregt wurde. Wird im Kern (Zentrum) des Entzündungsherd (in der Lunge von 2- bis 3 monatigen Kaninchen) durch einen solchen Stoff Nekrose bewirkt, so bilden sich um diesen Kern herum der Reihenfolge nach eine Schicht mit zelliger, eine Schicht mit vorwiegend fibrinöser und eine Schicht mit seröser Entzündung und weiten Blutkapillaren. Die ausgetretenen Leukozyten in der ersten Schicht gehen an der Grenze bei dem nekrotischen Kern zugrunde. Wir nehmen an und haben diese Annahme durch weitere Versuche begründet, dass diese Schichten verschiedenartiger Entzündung entstehen durch Verbreitung des eingespritzten entzündungserregenden Stoffes vom Kern aus — wo die eingespritzte Flüssigkeit aus der Spritzenkanüle in das Gewebe tritt — durch die kollateralen Gewebespalten in die Umgebung des Kernes; dabei nimmt die Konzentration des Giftes durch Bindung, Mischung mit Gewebesaft usw. allmählich ab, so dass die verschiedenartigen histologischen Entzündungsformen der einzelnen Gewebeschichten Verschiedenheiten der Reiz-

stärke entsprechen. Einspritzungen von tuberkulösem Virus ergaben ähnliche Veränderungen.

Ohne auf weitere Einzelheiten einzugehen, beschränken wir uns auf die Hinzufügung, dass hier und da in den Gewebeschichten mit relativ schwacher Reizung sich teilende oder ganz junge Bindegewebszellen oder gereizte Epithelzellen nachweisbar sind. Diese Zellen sind ebenso wenig allein in einer einzigen bestimmten Gewebeschicht (Mantel) aufzufinden wie die einzelnen Schichten überall scharf, wie etwa durch konzentrische kugelförmige Flächen, abgegrenzt sind. Wir verstehen diese Unregelmäßigkeiten aus örtlichen Unterschieden der Eigenschaften des Lungengewebes, des Blut- und Gewebesafthalts, der kinetischen Energie dieser Flüssigkeiten, welche auch die Verteilung des eingespritzten Stoffes und die Dauer der Berührung zwischen eingespritztem Stoff und Gewebe bedingt, ferner aus örtlichen Unterschieden der äusseren und inneren Atmung. Diese Eigenschaften stellen mit anderen noch näher zu erforschenden die Reizbarkeit des Lungengewebes dar.

Obwohl nur bestimmte Stoffe diese oder ähnliche Gewebsveränderungen hervorzurufen vermögen, begreifen wir doch viele pathologische Vorgänge und Veränderungen vom obigen Gesichtspunkt aus. Auch für unsere Einsicht in Blastombildung sind Reizart, Reizdauer und das Verhältnis von der Reizstärke zur Reizbarkeit wichtig. Daraus wird es klar, dass Röntgenstrahlen gewisser Stärke Krebs abtöten, oder zur Atrophie bringen, während schwächere Strahlen Krebs anfachen oder gar erzeugen, wie z.B. den Röntgenkrebs bei offenbar nicht ausreichend dagegen geschützten Röntgenologen. Auch manche individuellen Verschiedenheiten werden daraus verständlich (*Krankheitsforschung* I. 567 ff., 1925).

Wir müssen aber zugleich auf einige bedeutenden Unterschiede hinweisen. Die lupöse Zellbildung in den oben erwähnten Wahrnehmungen beim Menschen und bei Versuchstieren ist eine unmittelbare „Reaktion“ auf den Reiz, während ein Blastom wächst durch autonome Zellteilung. Ferner bekommt nur ein kleiner Bruchteil sämtlicher Lupösen Krebs im Lupusgebiet und ebenso führt nur ein kleiner Bruchteil sämtlicher chronischer Haut- und Schleimhautgeschwüre zu Krebs. Wahrscheinlich werden auch nicht alle im gleichen Masse ungenügend gegen Röntgenstrahlen geschützten Menschen gleich rasch oder überhaupt Röntgenkrebs bekommen. Worin diese individuellen Verschiedenheiten wurzeln, ist durch weitere Forschung zu bestimmen.

Sehr beachtenswert ist ferner, dass es keinen Parallelismus zu geben scheint zwischen der reaktiven Zellbildung bei den hier erwähnten chronischen Entzündungen und der Krebsbildung, d. h. zwischen reaktiver und autonomer Zellbildung im lange gereizten Gewebe. So kann Lupus zu starker Narbenbildung und Entstellung führen ohne nachfolgenden Krebs, während man diesen hingegen sieht ohne starke lupöse Gewebsveränderungen. Bei der Erforschung der Quelle dieser Erscheinungen beim Menschen begegnen wir der grossen Schwierigkeit, dass wir die Reizstärke bei

ihm so gut wie nie unmittelbar festzustellen vermögen. Zur Bestimmung ihrer Bedeutung erscheinen Tierversuche unumgänglich.

Nicht allen Krebsen geht aber eine nachweisbare ungewöhnliche langdauernde Reizung voraus. Man hat sie in manchen Fällen nicht nachweisen können. So entsteht nicht selten Krebs in oder aus einer Gewebsmiszbildung, z. B. in einer Dermoidzyste oder aus einem Muttermal, oder aus einem anderen Choristom oder Hamartom. Es liegt auf der Hand, in solchen Fällen eine Störung der Differentiation missbildeter Epithelzellen anzunehmen, die eine besondere Anlage oder Disposition zu Krebs schafft. Das wäre möglich, indem nicht differenzierte Zellen ein ungewöhnliches embryonales autonomes Wachstumsvermögen behalten haben, so dass sie sich ohne ungewöhnliche Reizung oder schon infolge von nicht erkannter sehr geringfügiger Reizung gewisser Dauer maszlos weiter teilen. Ebenso wie bestimmte Miszbildungen erblich in gewissen Familien zu sein scheinen, dürfte auch für die daraus wachsenden Krebse Erbllichkeit anzunehmen sein. Es wächst aber nur ausnahmsweise Krebs aus einer Miszbildung heraus, ähnlich wie chronische Reizungen viel häufiger krebsfrei bleiben als zu Krebs führen (*Krankheitsforschung* II. 1. 1925).

Aber auch ohne nachweisbare oder wenigstens bisher nachgewiesene Miszbildung ist Erbllichkeit einer Anlage oder Disposition zu Krebs beim Menschen in bestimmten Fällen ebenso wahrscheinlich wie sie bei den Versuchstieren MAUD SLYE's (ohne vorausgegangene Reizung) unabweislich zu sein scheint.

Wollen wir beim Versuchstier maszloses autonomes Wachstum durch langdauernde Reizung anregen, so müssen wir, wie sich aus obigem ergibt, zunächst einen dazu geeigneten Stoff auswählen und in geeigneter Stärke anwenden, sodann nachweisen, dass das eingetretene maszlose Wachstum nicht reaktiver Natur ist, sondern geraume Zeit nach dem Aufhören der chronischen Reizung fort dauert, während sonstige ungewöhnliche extrazelluläre Wachstumsreize ausgeschlossen sind.

Der künftigen Forschung erwächst die Aufgabe, die Grenze zwischen reaktiver und autonomer Zellbildung möglichst scharf zu ziehen. Wir vermögen es noch nicht, so dass wir auch noch nicht den Nachweis des Krebsanfangs fordern dürfen.

LIGNAC hat im Leidener Pathologischen Laboratorium seit 1925 versucht, *Leukämie* bei weissen Mäusen hervorzurufen (*Krankheitsforschung* IX S. 403, 1932). Wir betrachten nämlich Leukämie als ein Blastom blutbildenden Gewebes, das zu einer Aussaat von Lymphozyten bei lymphatischer Leukämie, von Granulozyten, Myeloblasten und Myelozyten bei myeloider Leukämie, und zwar nicht nur in das periphere Blut, sondern ausserdem durch dieses Blut in verschiedene Körperteile führt. Metastatische Gewächse können daraus entstehen, was jedoch vielfache (multiple) autochthone Entstehung von Leukämieherden an verschiedenen Stellen aus myelopotenten Zellen nicht ausschlieszt. Damit nimmt die Leukämie

aber keine ausschliessliche Sonderstellung als Blastom ein, weil wir nicht allein die multiple Neurofibromatosis, sondern auch die metastatisch weit verbreitete Miliarcarcinosis und Miliarsarcomatosis kennen.

Als reizender Stoff wurde thiophenfreies Benzol gewählt, weil dieser Stoff nach SELLING u. a. Leukozyten und blutbildende Gewebe beim Versuchstier angreift. VON KORANYI behandelte dann mit einigem Erfolg Leukämie beim Menschen mit Benzol, musste jedoch wegen Vergiftungserscheinungen von einer weiteren Anwendung absehen. Benzol greift somit in gewisser Stärke auch beim Menschen weisse Blutkörperchen und deren Mutterzellen an. Es dürfte in geringerer Stärke diese Zellen zu Vermehrung anregen.

Aber wieviel Benzol wäre weissen Mäusen zur Erzeugung von Leukämie einzuverleiben? Es wurde zunächst 3 mal wöchentlich je 3 cmm steriles Benzol, gemischt mit sterilem Olivenöl, unter die Haut bei 26 weissen Mäusen eingespritzt. Nach 46 Einspritzungen bekamen 8 Weibchen aber Blutungen und starben bald nacheinander. Ihre blutbildenden Organe erwiesen sich bei der Autopsie nicht vergrößert, sondern im Gegenteil atrophisch; bei 3 anderen Mäusen wurden Zellanhäufungen in der Leber gefunden. Es war offenbar zu viel Benzol verabreicht worden.

Es wurde dann bei 54 weissen Mäusen nur einmal wöchentlich je 1 cmm Benzol unter die Haut eingespritzt. Trotz dieser kleineren Benzolmenge bekamen 12 dieser Mäuse Atrophie der Milz und anderer Organe; 9 andere erlagen einer Infektion; es waren überhaupt die einzigen Mäuse, bei denen durch gesetzmässige bakteriologische Untersuchung von Milz, Leber und Blut Mikroben nachgewiesen wurden. Von den übrigen 33 Mäusen bekamen 8 Leukämie oder sehr verwandte Veränderungen, besonders der Milz und Leber, weniger des Knochenmarks, zum Teil mit leukämischem Blutbild; 2 andere hatten grössere lymphatische Herde in einigen Organen.

Ausserdem sei noch erwähnt, dass in einer anderen Versuchsreihe von 36 weissen Mäusen, bei denen Teerbenzol eingespritzt wurde, ein einziger männlicher Maus 8 Monate nach der ersten, und 4 Monate nach der letzten Einspritzung starb. Er wies bei der Autopsie eine Lymphoblastenleukämie auf. Schliesslich wurde bei einer Maus A aus einer anderen Versuchsreihe von 20 Mäusen, die 28 mal mit ultraviolettem Lichte bestrahlt wurde und ausserdem 10 Einspritzungen bekommen hatte, 2 Monate nach der ersten Einspritzung eine Milzvergrösserung beobachtet; 1½ Monat später wurden nach dem Nachweis einer Myelämie die Hälfte der Milz, die durch myeloide Leukämie vergrößert erschien, in Stückchen zerschnitten, welche bei 30 normalen Mäusen verimpft wurden. Von diesen Mäusen wurden 15 täglich während 10 Minuten mit ultraviolettem Licht bestrahlt. Eine unbestrahlte Maus B erlag 7 Monate nach der intraperitonealen Impfung einer myeloiden Leukämie mit erheblicher Vergrösserung der Leber und Milz.

Sämtliche Versuche mit Teerbenzol wurden im Leidener Pathologischen

Laboratorium von KREUZWENEDICH VON DEM BORNE und LIGNAC (ib. S. 447) vorgenommen.

Waren diese Leukämien und ihnen verwandten Veränderungen einer autonomen Teilung blutbildender Zellen zuzuschreiben?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden die Einspritzungen eingestellt, sobald eine Vergrößerung blutbildender Organe unverkennbar war. Eine der 8 Mäuse der zweitgenannten Versuchsreihe lebte dann noch 1 Woche, die übrigen 7 von 1 bis 3 Monaten, Maus *B* noch 4 Monate. Die Organe vergrößerten sich dennoch fortwährend bis zum Tode, ohne dass bei der Autopsie und mikroskopisch eine andere Quelle dieser Vergrößerung nachweisbar war als leukämische Wucherung. Wir müssen diese Wucherung somit als eine autonome, und die Leukämie ebenso wie das bei 2 Mäusen gebildete Lymphoblastoma (Lymphosarcomatosis) als ein Blastom betrachten.

Diese Auffassung findet eine Stütze in dem starken Wachstum der intraperitoneal verimpften Milzstückchen der Maus *A* bei einer anderen Maus *B*. Die Milz dieser Maus wies ungefähr das 80-fache Volumen der Volumen der normalen Mäusemilz auf. Das Volumen wurde freilich nicht voluminometrisch bestimmt, sondern aus den gefundenen 3 Dimensionen berechnet. Obwohl dieses Verfahren nicht ganz genau ist, lässt der große Unterschied der Volumina keinen Zweifel.

Wie müssen wir aber das Ausbleiben leukämischer oder verwandter Veränderungen bei der großen Mehrheit der Versuchsmäuse auffassen? Ohne Zweifel als Folge der individuellen Verschiedenheiten der Empfindlichkeit gegenüber Benzol: In der ersten Versuchsreihe waren bei 8 unter 23 Mäusen die blutbildenden und andere Organe atrophisch, bei 3 anderen aber fanden sich einige wahrscheinlich leukämische Zellenanhäufungen in der Leber, obwohl alle die gleiche Menge Benzol bekamen. Von den 54 Mäusen der zweiten Versuchsreihe gingen 12 ein mit mehr oder weniger allgemeiner Atrophie, besonders aber der Milz, während 8 andere an Leukämie oder verwandten Veränderungen starben. Alle bekamen die gleiche Benzolmenge einmal wöchentlich und die gleiche Nahrung usw. Weil nun das mittlere Körpergewicht beim Anfang der Versuche für die 12 Mäuse 23.4 g, für die 8 aber nur 21.7 g betrug, bekamen jene weniger Benzol für jedes Gramm Körpergewicht als diese, ihre Empfindlichkeit (Reizbarkeit) war somit eine größere.

Die individuellen Verschiedenheiten erwiesen sich auch in den verschiedenen Formen der Leukämie oder leukämieverwandten Veränderungen bei den 8 Mäusen. Die Konstellationen der Faktoren, welche die verschiedenen Empfindlichkeiten bedingen, erheischen die Fortsetzung einer gerade angefangenen eingehenden Forschung. Die individuellen Verschiedenheiten stellen dabei eine sehr wichtige Erscheinung dar. Mit Hinsicht auf Leukämie sind auch die verschiedenen Empfindlichkeiten der verschiedenartigen Blutkörperchen zu berücksichtigen. Wir leiten sie aus mehreren Wahrnehmungen ab.

Man könnte vielleicht anführen, es sei das Wachstum der Leukämie kein autonomes, sondern von einer gewissen Menge Benzol abhängig, das sich im Mäusekörper angehäuft habe und noch mehrere Monate wirksam bliebe. Diese Frage dürfte wegen der sehr kleinen Benzolmengen chemisch schwer einwandfrei zu beantworten sein. Wir müssen aber vielmehr annehmen, dass das flüchtige Benzol, sofern es nicht oxydiert oder gebunden wird, ähnlich wie Chloroform, durch die Lungen und vielleicht auch durch die Nieren ausgeschieden wird. Sollten ferner etwa die verimpften Stückchen, zusammen den  $\frac{1}{60}$  der Milz der Maus *A* darstellend, soviel Benzol und Teer in den Körper der anderen Maus *B* eingeführt haben, dass diese die ausgedehnteste myeloide Leukämie davontrug?

Man könnte ferner aufwerfen, ob die Leukämie auch ohne Einwirkung von Benzol mit oder ohne Teer nicht bei diesen Mäusen entstanden wäre. Eine solche Möglichkeit ist niemals sicher auszuschließen. Wir müssen jedoch demgegenüber betonen, dass sämtliche Versuchstiere einer Sammlung von 1465 Mäusen entnommen wurden, die seit 9 Jahren sorgfältig gezüchtet wurden, und dass keine der anderen Mäuse bisher je Leukämie oder irgend eine Blutkrankheit überhaupt aufwies. Es ist ferner schwerlich als Zufall zu deuten, dass so viele obiger Versuchsmäuse freilich keine Leukämie, aber doch Atrophie der blutbildenden Gewebe bekamen.

Zum Schluss sei hier bemerkt, dass seit 1928 drei Fälle von Leukämie bei Menschen beobachtet wurden, die längere Zeit bei der täglichen Arbeit kleinste Mengen Benzol eingeatmet hätten. So teilt P. EMILE WEIL (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris* 5 février 1932 no. 5) mit, dass eine Frau von 62 Jahren 15 Jahre in einer Kautschukfabrik gearbeitet hätte ohne je erkrankt zu sein, bis sie vor 2 Jahren durch Körperschwäche genötigt wurde, diese Arbeit aufzugeben. Im November 1930 wurde sie wegen Anämie und Erschöpfung ins Spital aufgenommen, worin sie den 16. Januar 1931 starb. Sie hatte bei ihrer Aufnahme eine starke myeloide Leukämie. Wie lange diese bestand, geht nicht aus der Krankengeschichte hervor. Ob die Leukämie in den letzten zwei Jahren zugenommen hatte, erhellt ebenso wenig, so dass die Frage, ob hier autonomes Wachstum bestand, nicht zu beantworten ist. Die Frau könnte doch, nachdem sie ihre Arbeit aufgegeben hatte, allmählich kranker geworden sein infolge der starken Anämie, während die Leukämie gleich blieb. Hätte diese Frau ausreichend mehr Benzol eingeatmet, so wäre die Leukämie wahrscheinlich ausgeblieben.

Wann das autonome Wachstum einsetzt, ist eine wichtige, aber jetzt noch nicht zu beantwortende Frage.

Wir haben aber bei Leukämie beim Menschen, ebenso wie bei Blastomen überhaupt, die Fragen zu beantworten:

ob irgend eine relativ schwache Reizung des blastombildenden Gewebes während geraumer Zeit voraufging,

ob nach dem Aufhören dieser Reizung die Zellbildung zunahm, während andere ähnliche Reize ausgeschlossen sind,

ob Miszbildung des blastombildenden Gewebes anzunehmen ist,

ob Erbllichkeit, auch verwandter Abweichungen, nachweisbar ist.

Bei hinreichender Beantwortung dieser Fragen werden wir zu beurteilen vermögen, ob die Zellbildung als reaktive Erscheinung oder als autonomes Wachstum zu betrachten ist, und wie sie entstand.

Die Verschiedenheiten der individuellen Empfindlichkeit für autonomes Wachstum können, ebenso wie autonomes Wachstum selbst, ererbt oder durch Reizung bestimmter Art, Dauer und Stärke erworben sein.

Die grosse relative Seltenheit des Blastoms durch voraufgegangene abnorme Reizung sowie die des Blastoms, entstanden in oder aus einer Miszbildung oder ohne nachgewiesene Miszbildung und ohne nachgewiesene voraufgegangene abnorme Reizung, verstehen wir, wenn wir bedenken, dass autonomes Wachstum bedingt wird durch eine bestimmte Konstellation oder bestimmte Konstellationen von Reizart, Reizdauer und Reizstärke einerseits und Empfindlichkeit andererseits. Diese Empfindlichkeit wird ebenfalls durch eine Konstellation individuell qualitativ oder quantitativ verschiedener Eigenschaften bestimmt.

*Pathologisches Laboratorium der  
Reichsuniversität Leiden.*

**Physics.** — *Kristallin-flüssiger Charakter von Dipolflüssigkeiten am Schmelzpunkt.* Von L. S. ORNSTEIN, W. KAST und P. J. BOUMA.

(Communicated at the meeting of December 17, 1932).

Bei dielektrischen Verlustmessungen an der kr. fl. Phase des *p*-Azoxy-anisol, die die Existenz einer anomalen Dispersion bei Frequenzen der Grössenordnungen  $10^5$ — $10^6$  bestätigten, wurde ein weiteres Verlustmaximum in unmittelbarer Nähe des Übergangspunktes kr. fl.  $\rightleftharpoons$  fest beobachtet. Zur Deutung dieser Erscheinung, die bei allen Frequenzen des angegebenen Bereiches und sowohl bei steigender wie bei fallender Temperatur auftritt, machen wir uns die Vorstellung, dass unmittelbar nach dem Schmelzen und ebenso unmittelbar vor Auskristallisieren auch der Teil der Moleküle, der in der kr. fl. Phase nicht zu den typischen Schwärmen zusammengefasst ist, zu Gruppen assoziiert ist, die ihre Grösse schnell ändern. Diese Deutung lässt erwarten, dass auch bei Verbindungen, die keine kr. fl. Phase besitzen, in unmittelbarer Nähe des Schmelzpunktes vorübergehend solche Schwärme existieren, besonders wohl bei Molekülen mit einem permanenten Dipolmoment, das die Assoziation begünstigen sollte.

Daraufhin an Benzophenen ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—C}_6\text{H}_5$ ) angestellte Versuche ergaben im gleichen Frequenzbereich wohl eine Andeutung des erwarteten