

wie vor allem auch diejenigen von CHARGAFF¹, keine Veränderungen im Basenverhältnis der Tumor-DNS zeigten, bzw. zu keinen eindeutigen Ergebnissen gelangten.

Die beobachteten Veränderungen wurden gelegentlich mit der erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit der Tumorzellen in Zusammenhang gebracht. Ob eine erhöhte mitotische Aktivität aber wirklich das Basenverhältnis der DNS beeinflusst, ist bis jetzt noch nicht geklärt². Die beim Ehrlichschen Mäuse-Ascites-Karzinom gefundene Veränderung seiner Wachstumspotenz³ drückt sich offenbar, soweit sich das bei dem relativ geringen Umfang des bisher untersuchten Materials sagen lässt, nicht durch eine veränderte Basenzusammensetzung der DNS aus.

Eine interessante Parallele zu den von uns beobachteten Abweichungen im Aufbau der Karzinomzellen gegenüber normalen Körperzellen ergibt sich morphologisch beim Vergleich der chromosomalen Zusammensetzung dieser beiden Zellarten. Nach den Untersuchungen von BAYREUTHER⁴ zeigen die Chromosomen der Zellkerne des Ascites-Karzinoms gegenüber denen der normalen Körperzellen charakteristische Veränderungen. Ob diese mit einer Veränderung im chemischen Aufbau der DNS einhergehen, lässt sich heute noch nicht entscheiden. Die Parallelität beider Befunde eröffnet jedenfalls eine Reihe von Aspekten sowohl für die Biochemie der Nukleinsäuren wie auch für die Krebsforschung, die noch einer weiteren Untersuchung bedürfen.

W. SCHNEIDER und H. EBNER

Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, den 17. September 1955.

Summary

The proportion of purines and pyrimidines in the DNA of the Ehrlich mouse ascites carcinoma is examined and compared with the base proportion of the DNA from liver and kidney of the normal mouse. The following findings were obtained: The DNA of the ascites tumor contains more guanine and less cytosine and thymine than the DNA of the normal mouse. For guanine this difference is statistically significant. The changed base compound is discussed with regard to the changed growing rate in tumors and the altered chromosome structure in the Ehrlich ascites carcinoma.

¹ E. CHARGAFF, Exper. 6, 201 (1950). – E. CHARGAFF und R. LIPSHITZ, J. Amer. chem. Soc. 75, 3658 (1953).

² R. ABRAMS, Phosphorus Metabolism 2, 335 (1952), zitiert nach K. K. REDDI, Biochim. biophys. Acta 15, 585 (1954). – N. I. GOLD und S. H. STURGIS, J. biol. Chem. 196, 143 (1952); 206, 51 (1954). – K. K. REDDI, Biochim. biophys. Acta 15, 585 (1954). – D. V. N. REDDY, M. E. LOMBARDO und L. R. CERECEDO, J. biol. Chem. 198, 267 (1952).

³ G. KLEIN und L. RÉVÉSZ, J. nat. Canc. Inst. 14, 229 (1953). – E. F. HUTH, Z. Krebsforsch. 59, 230 (1953).

⁴ K. BAYREUTHER, Z. Naturforsch. 7b, 554 (1952).

follicles¹, and that the phase of hair regeneration profoundly affects skin responses to carcinogens².

It is also now generally accepted that carcinogenesis may be accelerated or increased by the application of carcinogens to healed wounds, or by wounding areas previously treated with carcinogens³; that carcinomas regularly develop *at the edges of scars* in some types of wounds⁴ or *within scar epithelium* of other types of wounds⁵, and that damage to the *dermis*, in some unaccountable way, plays an important rôle in the pathogenesis of skin carcinomas⁶.

We have repeatedly demonstrated the invariable occurrence, during wound healing, of invasions of regenerating epithelium into sub-epithelial new connective tissues. Depending on the type of wound and treatment, such epithelial invasions of the dermis may either (a) be eliminated through epithelial pearl-formation and subsequent foreign-body reaction and fibrosis, or (b) form *new* hair follicles and sebaceous glands⁷. At the time of our first communication, this finding was not in conformity with generally accepted views summarized by WOLBACH who stated: "In the mouse, new follicles do not form from the epidermis, under any circumstances, after the original post-natal formation has been completed." Considerable substantiation for our views, however, has recently been provided by BREEDIS⁸ who clearly demonstrated that neo-genesis of hairs and sebaceous glands can occur in scar epithelium.

In a large series of mice, under various experimental conditions, we found that painting the skin repeatedly with methylcholanthrene leads to almost total elimination of hair follicles and to damage of the important connective tissue of the stratum papillaris and surrounding the hair follicles. This trauma to the skin is followed by epithelial hyperplasia and by invasions of the dermis by epithelium with the consequent formation of pseudo-rete-pegs, similar to those seen during wound healing. In mice, these invading epithelial processes may be induced to form new hair follicles and sebaceous glands with repilation, if the underlying connective tissue can respond by the neo-genesis of hair papillae. If the dermis is grossly altered by previous insults, or, as commonly occurs, by the formation of cysts and micro-ulcers, then hair formation ceases. The epithelial spurs invading the dermis, in the course of normal healing, may then fail to form new hairs, but instead become hyperplastic, cystic and papillomatous or develop directly into subcutaneous carcinomata, depending on local and systemic conditions.

¹ N. C. FOOT, Amer. J. Path. 23, 1 (1947); Ann. N. Y. Acad. Sci. 53, 749 (1951). – W. F. LEVER, Arch. Derm. Syph. 57, 679, 709 (1948). – F. B. MALLORY, Principles of Pathologic Histology (W. B. Saunders, Philadelphia 1914), p. 371. – S. B. WOLBACH, Ann. N. Y. Acad. Sci. 53, 517 (1951).

² E. ANDREASEN, Acta path. microbiol. scand. 32, 157 (1953). – E. ANDREASEN and J. ENGELBRETH-HOLM, Acta path. microbiol. scand. 32, 165 (1953). – H. B. CHASE and W. MONTAGNA, Proc. Soc. exper. Biol. 76, 35 (1951). – A. LACASSAGNE and R. LATARJET, Cancer Res. 6, 183 (1946). – S. B. WOLBACH, Ann. N. Y. Acad. Sci. 53, 517 (1951).

³ A. LACASSAGNE and R. LATARJET, Cancer Res. 6, 183 (1946). – F. LINELL, Acta path. microbiol. scand. [suppl.] 71, 1 (1947). – R. W. PICCAGLI *et al.*, J. invest. Derm. 22, 317 (1954).

⁴ A. LACASSAGNE and R. LATARJET, Cancer Res. 6, 183 (1946).

⁵ J. MARCHANT and J. W. ORR, Brit. J. Cancer 7, 329 (1953).

⁶ T. GILLMAN *et al.*, Brit. J. plast. Surg. 6, 153 (1953); (1955), in press; Brit. J. Surg. (1955), in press; Brit. J. Cancer, 9, 272, (1955). – J. MARCHANT and J. W. ORR, Brit. J. Cancer 7, 329 (1953). – J. W. ORR, J. Path. Bact. 49, 159 (1939).

⁷ T. GILLMAN *et al.*, Brit. J. plast. Surg. 6, 153 (1953); (1955), in press; Brit. J. Surg. (1955), in press; Brit. J. Cancer, 9, 272 (1955).

⁸ C. BREEDIS, Cancer Res. 14, 575 (1954).

Implications of Epidermal-Dermal Relations Following Injury for Understanding Association of Carcinogenesis with Hair Regeneration or Scars

It is widely maintained that in man and in animals skin carcinomas invariably develop in relation to hair

Our findings, viewed in the light of embryogenesis of hairs, lead us to suggest that as long as hair formation can supervene in an epidermal downgrowth, occurring during the healing of physically and/or chemically traumatized skin, then carcinoma will *not* develop. Induction of hair formation in invasive epidermal spurs, in the embryo, in early post-natal life or following injury, depends not only on the epidermal "Anlagen" but also on the competence of dermal connective tissue to develop hair papillae which in turn organize the epidermal "Anlagen" or invasive spurs into hair follicles. Alternatively, as in wound healing in man, excessive epidermal spurs may be eliminated.

CAIRNS and SAUNDERS¹ have shown that ectoderm-free *leg* mesoderm, implanted into the wings of chick embryos can influence the determination of the specific morphogenetic activities of the overlying ectodermal cells of the wing into scales, claws and feathers, characteristic of the leg. TEIR *et al.*² claim to have induced epidermal neoplasia with methylcholanthrene in the normally resistant rat, by simultaneously injecting embryonic skin suspensions. These studies provide indications of the importance of mesodermal derivatives in determining the direction of differentiation of surface foetal and adult ectoderm.

Thus, wherever dermal damage with fibrosis is associated with hyperplastic, invasive, healing epidermis or aborted attempts at hair follicle formation, carcinomas may be evoked more easily by appropriate treatment. Perhaps, epidermal neoplasia may therefore be regarded as the consequence of failure of a damaged dermis to differentiate hair papillae cells in response to pluripotential invasive epidermal spurs or *new* epidermal hair "Anlagen", formed during normal healing of skin injuries induced by physical and/or chemical agents. This hypothesis may account for most of the above mentioned experimental findings, and seems heuristically valuable.

The expenses incurred during this study were defrayed primarily by a generous grant from the Schlesinger Organisation, South Africa. Literature was made available, in part, through the Florence Powell Cancer Research Library Grant and through the kind assistance of Mrs. B. H. ROBINOW. We also acknowledge the technical assistance of PATRICIA R. LOW.

TH. GILLMAN, J. PENN,
DORIS BRONKS, and MARIE ROUX

Brenthurst-Schlesinger Research Unit, Department of Physiology, University of Natal, Medical School, Durban, Natal, and Brenthurst Clinic, Johannesburg, Transvaal, South Africa, August 12, 1955.

Zusammenfassung

Während des normalen Heilungsvorganges in Hautverletzungen wurde nachgewiesen, dass das Epithel die unterliegende traumatisierte Cutis «überfällt». Normalerweise werden solche «überfallenden» Epithelsporen entweder durch Fremdkörperreaktion des Bindegewebes eliminiert, oder aber eine «kompetente» Cutis bewirkt die Bildung von Talgdrüsen oder neuer Haarfollikel. In Anbetracht der engen Korrelation zwischen Haarbildung, Narben und Carcinogenese wird auf Grund der histologischen Befunde der Autoren und aus einer Übersicht der einschlägigen embryologischen

Forschungsliteratur gefolgert, dass das endgültig massgebliche Verhalten solcher «überfallenden» pluripotenten Epithelsporen während des Wundheilungsvorganges teilweise von der Natur der epikutanen Überfälle abhängig ist, und vornehmlich von der Reaktivität der unterliegenden Cutis.

Epikutane Neoplasie könnte infolgedessen hauptsächlich als Ergebnis des Versagens einer beschädigten Cutis betrachtet werden, die weder die überfallende Epidermis eliminiert, noch die Haarpapillen differenziert, in ihrer Reaktion gegen überfallende, epidermale Sporen oder neue Haar-Anlagen, die während normalem Heilungsvorgang gebildet wurden; dies gilt für jedwede Verletzung, die chemisch oder physisch verursacht wurde. Überfallende epidermale Sporen könnten zuerst verhornte Zysten bilden, in welchen späterhin neoplastische Veränderungen in Erscheinung treten.

Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des Kontaktekzems¹

Wenn auch das Kontaktekzem nur eine der verschiedenen klinischen Ekzemformen darstellt, ist die Kenntnis seines Entstehungsmechanismus für die anderen Formen ebenfalls von Interesse, da er bei diesen zumindest als nützliche Arbeitshypothese verwendet werden kann. Indessen ist auch die Pathogenese des Kontaktekzems nicht lückenlos bekannt. Wir haben uns deshalb vorgenommen, Ort und Zeit des pathogenetischen Geschehens beim Kontaktekzem zu bestimmen, das heisst, die verschiedenen Etappen vom ersten Kontakt mit der Noxe bis zum Auftreten der generalisierten Sensibilisierung zu verfolgen sowie die verschiedenen Organe und Gewebe, die sich daran beteiligen, zu erfassen.

Als Versuchsobjekt wählten wir das Meerschweinchen, welches sich in bekannter Weise mit 2,4-Dinitro-1-chlorbenzol (DNCB) willkürlich sensibilisieren lässt. Wir begannen unsere Untersuchungen am Anfang des pathogenetischen Geschehens, nämlich beim ersten Kontakt der Noxe mit der Haut, und bestimmten die minimale Kontaktzeit, die zur Entstehung der Sensibilisierung notwendig ist. Eine kurze Kontaktzeit würde dafür sprechen, dass die Rolle der Haut lediglich darin besteht, als Eintrittspforte zu dienen, eine lange jedoch, dass ihr bedeutendere Funktionen im Gesamtprozess zukommen.

Durch Exzision der Kontaktstelle weit in der umgebenden, gesunden Haut in zeitlich steigenden Intervallen konnten wir bei insgesamt 109 Tieren feststellen, dass vor 8 h Kontaktzeit Sensibilisierung niemals eintritt, dass hingegen nach 16 h 50% der Tiere und nach 32 h 100% der Tiere sensibilisiert sind. In Anbetracht der Tatsache, dass generalisierte Sensibilisierung erst nach 7–9 Tagen eintritt, ist eine Kontaktzeit von 32 h als kurz anzusehen und die Funktion der Haut eher als Eintrittspforte zu betrachten.

Dem Verlauf des Geschehens weiter folgend, versuchten wir festzustellen, auf welchem Wege die von der Kontaktstelle ausgehenden Wirkungen in den Organismus gelangen. Wir untersuchten diese Frage an Hautstücken – wir nennen sie Hautexplantate –, die wir von ihrer Unterlage und der umgebenden Haut völlig trennten, die mit dem Organismus nur durch einige Arterien, Venen und Nerven verbunden waren und somit mehrere

¹ J. M. CAIRNS and J. W. SAUNDERS, JR., *J. exper. Zool.* 127, 2 (1954).

² H. TEIR *et al.*, *Acta path. microbiol. scand.* 34, 218 (1954).

¹ Ausführliche Publikation erscheint demnächst in *Dermatologica*, Basel.