(Aus der Augenklinik Zürich [Direktor: Prof. Dr. *Sidler*] und der Chirurgischen
Klinik Zürich [Direktor: Prof. Dr. *Clairmont*].)

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Röntgen- empfindlichkeit der einzelnen Teile des Auges.

Von

Dr. med. **A. Rados** und Dr. med. **H. R. Schinz.**

Mit 4 Textabbildungen.

In der Augenheilkunde sind die therapeutischen Röntgenbestrahlungen viel weniger als in anderen Gebieten angewandt worden. Dieser Umstand beruht teilweise auf unbefriedigenden Erfahrungen älterer Herkunft, als die Dosierung in der Strahlentherapie noch viel zu wünschen übrig ließ. Aus dieser ersten Zeit der Röntgenbestrahlungen stammen die Fälle, wo infolge ungenauer Dosierung schwere Schädigungen des Sehorgans entstanden sind. Diese Tatsache wirkte gegen die Verbreitung der therapeutischen Röntgenbestrahlung in unserem Gebiete. *Stumpf*¹⁾ hebt in seiner Arbeit hervor, daß wir über das Versuchsstadium noch nicht herausgekommen seien, da dem Ophthalmologen die strahlentherapeutische Schulung und dem Strahlentherapeuten die ophthalmologische Erfahrung fehle. Erst in der jüngsten Zeit scheint eine Änderung, hauptsächlich durch Arbeiten und Versuche von *Jendralski*, *Ch. Müller*, *Stumpf*, *Salzer*, *Seefelder* einzutreten. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß bei genauer exakter Dosierung keinesfalls schädliche Wirkungen zu befürchten sind und daß die Toleranz des Auges gegen Röntgenstrahlen eine viel größere ist, als auf Grund älterer Publikationen bisher angenommen worden war.

Am weitesten geht in dieser Beziehung *Stumpf*. Er gibt eine tabellarische Übersicht der Reiz- und Schädigungsdosis, aus der ersichtlich ist, daß die Schädigungsdosis bei Cilien ca. 75%, bei der Lidhaut, Linse, Iris, Netzhaut, Aderhaut und beim Glaskörper über 100%, bei der Binde- und Hornhaut 120—150% der Hauteinheitsdosis beträgt. Seine Ergebnisse stehen in schroffen Gegensatz zu den Angaben, die von älteren Autoren im Anfangsstadium der Strahlentherapie gemacht wurden. Diese älteren Daten lassen sich schwer be-

¹⁾ *Stumpf*, Technik und Erfolge der Strahlenbehandlung in der Ophthalmologie. Arch. f. Augenheilk. **90**, 109. 1921.

urteilen, ein Vergleich mit der heutigen Methodik ist undurchführbar, da die Arbeiten von *Birch-Hirschfeld*, *Bossuet*, *Patou* noch zu einer Zeit abgefaßt wurden, wo z. B. Angaben über Qualität und Quantität der verwendeten Röntgenstrahlung sich auf Ausdrücke wie mittelweiche Röhren und ähnliche unkontrollierbare Dosenangaben beschränken mußten. Wenn die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das gesunde und erkrankte Auge beurteilt werden soll, so müssen diese älteren Arbeiten unberücksichtigt bleiben, da die Technik sich in der Zwischenzeit so mächtig und rapid entwickelte, daß wir heute mit ganz bestimmten, definierbaren Strahlenqualitäten und -quantitäten arbeiten können, was seinerzeit nicht der Fall war. In unserer Mitteilung, welche die Angaben *Stumpfs* im Tierexperiment prüft und auf allgemeinbiologischen Boden stellt, sollten daher nur die Arbeiten berücksichtigt werden, in denen die Dosierung nach heutigen Begriffen eine vergleichbare und reproduzierbare ist.

Die Durchsicht dieser Publikationen zeigt, daß der *Skeptizismus der therapeutischen Anwendung* der Röntgenstrahlen in der Ophthalmologie *proportional den Fortschritten der Dosierung abgenommen hat*. Experimentelle Angaben existieren auch aus dieser Zeit nur wenige. Meistens handelt es sich um Beobachtungen und Nebentbefunde bei Bestrahlung der dem Auge benachbarten Organe. Die Arbeit von *Rauch*¹⁾ befaßt sich eingehend mit der Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Auge und versucht, mit Zuhilfenahme der modernen Technik der Frage der Röntgenschädigung des Auges beizukommen. *Rauchs* Versuche sind schon im Jahre 1913 publiziert und schon zu dieser Zeit betonte er, daß bei der bisherigen Anwendung der Röntgentherapie in der Augenheilkunde auf die Größe der Dosis zu wenig geachtet wurde und daß Stromstärke, Röhrenhärte, Belastungszeit und Fokusabstand genau zu berücksichtigen sind. Die *Rauchschen* Versuche wurden hauptsächlich an *Kaninchenaugen* angestellt. Als Maximum kam die Erythemdosis in Anwendung, teilweise in einmaliger Applikation, teils als Summe mehrerer Bestrahlungen, meist aber wurde eine suberythematische Dosis benützt. Auch wurde die Bestrahlung mit 1 proz. Eosinlösung kombiniert zum Studium der hierdurch erhöhten Sensibilität. Bei allen Versuchen kam ein und dieselbe Röhre von mittlerer Härte (7—8 Wehnelt) bei gleichem Fokusabstand (30 cm) in Anwendung. Es wurden 14 Versuche gemacht: zwei Versuche mit 10 X in einmaliger Sitzung, wobei ein Kaninchen mit Lähmung der hinteren Extremitäten und starken Diarrhöen zum Exitus kam, während das andere Conjunctivitis und starke Venenerweiterung am Fundus zeigte. Ver-

¹⁾ *Rauch*, Über die Anwendung von X-Strahlen gewisser Intensität auf das Auge. (85. Verh. deutsch. Naturforsch. u. Ärzte Wien, 1913.) Strahlentherapie 4, H. 1, S. 471.

suche mit verschiedener, mehrmaliger Bestrahlung durch Teildosen bei einer Gesamtdosis von 8 und 10 X ergaben bei einem Kaninchen Lähmung der hinteren Extremitäten bei starker conjunctivaler Sekretion, in den übrigen fünf Fällen ziemlich gleichartige conjunctivale Sekretion, Haarausfall und Erweiterung der Hintergrundgefäße. Fünf Versuche mit suberythematöser Dosis (2–5 X) mäßige Sekretion, kein Haarausfall, keine Veränderung des Hintergrundes. Nicht belanglos erscheint, daß in den drei ersten Versuchen mit 10 X (geteilt und ungeteilt) nebenbei auch noch das andere Auge mit 6 X in geteilten Dosen bestrahlt wurde. Hier kann es sich — und dafür sprechen die schweren Ausgänge mit Lähmung — um kumulative Vorgänge handeln. In zwei Versuchen mit geteilter Applikation bis zu 10 X stellten sich Gefäßveränderungen am Fundus ein, demnach stellt die Erythemdosis ein schädigendes Bestrahlungsquantum für den lichtempfindlichen Apparat dar, gleichgültig, ob sie ganz oder geteilt appliziert wird. Die Inkubationszeit der Schädigung verschiedener Teile des Auges ist verschieden. Die Bestrahlung mit verzettelten Dosen erzielte einen höheren Effekt als die einmalige Bestrahlung. (Kumulativwirkung.) Die Anwesenheit von Eosin soll die Wirkung der Dosis erhöhen. Suberythematöse Dosen verträgt das normale Auge nahezu reaktionslos. Letztere Dosis wurde außerdem in drei Fällen am menschlichen Auge erprobt, in einem Falle von epibulbärem Sarkom mit negativem Erfolg, bei einem Fall von Ulcus rodens palp. inf. sin. mit zeitweiligem Erfolg, in einem Fall von malignem Melanoblastom mit gutem Erfolg (neunmonatige Beobachtung), dann operative Entfernung mit nachträglicher Strahlenbehandlung. In den Versuchen von *Rauch* wurde also zweifellos gezeigt, daß *das erwachsene Auge suberythematöse Dosen ohne Schädigung erträgt*. Die Erythemdosis wird von *Rauch* schon als schädliche Dosis gedeutet; uns scheint jedoch hierfür die angeführte Gefäßveränderung nicht genügend beweiskräftig zu sein. Außerdem können wir der Behauptung des Autors, daß die verzettelten Dosen einen höheren Effekt erzielen als einmalige Bestrahlung, in dieser allgemeinen Fassung nicht beipflichten. *Kümmell*¹⁾ berichtet von der Anwendung der *Carcinomdosis* nach *Seitz* und *Wintz*. Der Autor fand nach mehrfacher Bestrahlung des Auges mit der Carcinomdosis eine erhebliche Herabsetzung der Hornhautsensibilität und eine gewisse Auflockerung des Hornhautepithels. Die Veränderungen sind wohl auf die Neigung der Hornhaut zu oberflächlicher Geschwürsbildung zurückzuführen. Auch die Sensibilität der Haut leidet im Bereich des bestrahlten Gebietes, nicht aber im Ausbreitungsgebiet der Trigeminusstämmen (N. supra- und infraorbitalis). Es handelt sich also offenbar

¹⁾ *Kümmell*, Eigenartige Schädigung der Hornhaut durch Röntgenstrahlen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **66**, 480. 1921.

um eine Schädigung der Endausbreitungen der Hornhautnerven im Sinne verminderter Reizfähigkeit. An Linse und Netzhaut waren sichtbare Veränderungen, bezw. Störungen der Funktion nicht nachweisbar.

Diese und die später noch anzuführenden Zitate zeigen schon, daß die *Hornhaut gegen Röntgenstrahlen nicht sensibler ist als die übrige Haut*. Abgesehen von diesem Ergebnis ist ganz klar, daß die tieferen Teile des Auges nicht geschädigt sein können, falls sie nicht unendlich viel sensibler als die Hornhaut sind, denn bei unfiltrierten Strahlen ist infolge der Absorption und der quadratischen Intensitätsabnahme mit der Zunahme des Abstandes die Tiefendosis sehr viel kleiner als die Oberflächendosis. Dementsprechend konnten die Autoren nie Starbildung nach Röntgenbestrahlung beobachten. *Stumpf* betont, daß es in seinen Versuchen nie zu einer Starbildung kam, obwohl die Dosierung in der Linse wenigstens 100% der *HED* betrug. Auch *Chalupecky*¹⁾ hebt hervor, daß die Linse unverändert bleibt; auch dann, wenn frische Linsen direkt den Röntgenstrahlen ausgesetzt werden; das Linseneiweiß soll nach intensiver direkter Bestrahlung auch keine physikalischen oder chemischen Veränderungen zeigen. Allerdings schien die Empfindlichkeit der Linse und des Auges in hohem Maße vom Entwicklungsgrad und Alter abzuhängen. An *jungen Tieren* läßt sich *leichter eine Röntgenschädigung erzeugen, als an ausgewachsenen*, wie die schönen Versuche von *Tribondeau* und seinen Mitarbeitern zeigen. *Tribondeau* und *Belley* konnten mit ganz schwachen Dosen bei neugeborenen Katzen regelmäßig Katarakt erzeugen. *Tribondeau* und *Lafargue* haben festgestellt, daß diese Empfindlichkeit während des ersten Monates rapid abnehme, so daß diejenige Dosis, welche am Tage der Eröffnung der Lider Katarakt hervorrufe, einen Monat später wirkungslos bleibe. Die Linse einer Katze nach dem zweiten Monat ist nicht mehr empfindlich. Wird nach *Tribondeau* und *Recamier* noch vor Eröffnung der Lider das Auge einer neugeborenen Katze bestrahlt, so findet sich nicht nur eine Katarakt auf der bestrahlten Seite, sondern auch eine Volumsverminderung des bestrahlten Auges. Diese Erfahrung steht im Einklang mit den Beobachtungen von *v. Hippel*²⁾, daß nach Bestrahlung trächtiger Kaninchen (am 9., 11. und 13. Tage der Schwangerschaft) bei den Jungen angeborener Schicht- und Zentralstar nachweisbar war, und mit den Versuchen von *Pagenstecher*³⁾, in welchen Rosettenbildung in der Netzhaut bei Tieren und Menschen

¹⁾ *Chalupecky*, Über die Wirkung verschiedener Strahlungen auf das Auge. Strahlentherapie 8, 141. 1918.

²⁾ *v. Hippel*, Über eine neue biologische Wirkung der Röntgenstrahlen. Naturw. med. Verein. Heidelberg 1905.

³⁾ *Pagenstecher*, Strahlenwirkung auf fötale Augen. Ophthalmol. Ges. Heidelberg 1916.

vorgefunden wurde, vorausgesetzt daß sie in ganz fötalem Zustand bestrahlt wurden.

Beim ausgewachsenen Tiere und beim Menschen veranlaßt aber die oberflächliche Therapie keinesfalls Starbildung, vorausgesetzt daß die Dosierung eine zielbewußte war und sie keine Schädigung der Hornhaut verursacht.

Wir möchten hier auch der Vollständigkeit halber auf die schönen Untersuchungen *Mieschers*¹⁾ über die Pigmentgenese im Auge aufmerksam machen. Der Verfasser hat versucht, im Auge durch Röntgenbestrahlung die Pigmentbildung zu reaktivieren, allein es gelang auch nach intensiver Bestrahlung nicht, weder morphologisch die Zeichen einer Pigmentvermehrung noch biochemisch die geringste Andeutung einer Dopareaktion zu erhalten. Im Auge ist die Fähigkeit, Pigment zu bilden ausschließlich ein Attribut der Embryonalzeit im Gegensatz zur äußeren Körperhaut. Mit dem Abschluß der Entwicklung scheidet das hoch spezifische Ferment definitiv aus dem Zellchemismus aus.

Erfreulicherweise wird in letzter Zeit häufiger mit immer mehr Erfolg die Röntgenstrahlentherapie zur Behandlung von Augenleiden herangezogen. Diese Bestrahlungen sind wohl geeignet, unsere daraufbezüglichen Kenntnisse zu erweitern, besonders da die angewandten Dosen genau mitgeteilt wurden.

*Christoph Müller*²⁾ hat am deutlichsten betont, daß *kein Teil des normalen Auges gegen die Strahlen empfindlicher sei als die äußere Haut*. Solange die *HED* nicht überschritten wird, brauchten wir schädliche Folgen nicht zu fürchten. Ein hyperaemisches Auge sei 20–40% empfindlicher als ein normales.

Diese Angaben finden ihre Bestätigung in Bestrahlungsprotokollen, bei denen trotz begleitender mehr oder weniger schwerer Hautschädigung der Bulbus intakt blieb. Solche Fälle teilt z. B. *Seefelder* mit.³⁾

Der Autor bestrahlte intensiv ein pigmentarmes Leukosarkom des Ciliarkörpers ohne den Tumor, welcher trotz erheblicher Größe wie eine cystische Geschwulst diaskleral durchleuchtbar war, zu beeinflussen, noch die Sehschärfe zu schädigen, letztere betrug unmittelbar vor der Enucleation $\frac{6}{8}$, während die Haut 8 Tage nach der Bestrahlung eine Hautverbrennung 2. Grades aufwies. Im 2. Falle wurde ein Oberkiefercarcinom ohne jeden Schutz des gleichseitigen Auges mit hohen Dosen bestrahlt; der Tumor verschwand, und das Auge blieb völlig intakt und reaktionslos. Einige Jahre nach der Bestrahlung volle Sehschärfe; dabei 10 Tage nach der 3. Serie: Hautverbrennung 3. Grades. In beiden Fällen betrug die Dosis 13 H einer stark gefilterten Strahlung (3,5 mm Al.).

¹⁾ *Miescher, G.*, Die Pigmentgenese im Auge nebst Bemerkungen über die Natur des Pigmentkornes. *Klin. Wochenschr.* 1, Nr. 4, S. 173. 1922.

²⁾ *Müller, Christoph*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 7.

³⁾ *Seefelder*, Beitrag zur Strahlentherapie am menschlichen Auge. *Ber. d. dtsh. ophthalmol. Ges.* 42, 307. 1920.

Die Erfahrungen veranlaßten *Seefelder* zu ermutigenden Versuchen, die Röntgenstrahlen therapeutisch am Auge zu verwenden. 3 Fälle von sympathischer Ophthalmie, einige Fälle von schwerer Keratitis eczematosa wurden herangezogen; besonders ein leichterer Fall der ersten drei reagierte günstig. Die Sehschärfe stieg von Beginn der Behandlung an bis auf 1,5. — 3 Monate nach Ausbruch der sympathischen Ophthalmie und 6 Wochen nach Beginn der Bestrahlung Entlassung mit reizlosem Auge. Die Bestrahlungen von *Seefelder* sind besonders wichtig, da *am Menschenauge Dosen appliziert wurden, die an der Haut schwere Reaktionen auslösten, ohne das Auge zu schädigen*. In dieser Beziehung stimmen die Autoren mit unserer Erfahrung überein, daß das Auge größere Mengen von Röntgenstrahlen reaktionslos ertragen kann als die Haut, d. h. die Röntgensensibilität der ersteren ist kleiner. Auch *Martenstein*¹⁾ empfiehlt bei malignen Tumoren der Augen und deren Umgebung Kombination von Röntgen- und Radium- bzw. Mesothoriumbestrahlung. Bei Carcinomen begnügt sich *Martenstein* mit 80% der Hauteinheitdosis (*Seitz und Wintz*), die in Abständen von 4 Wochen so oft als nötig appliziert wird.

Salzer hat ähnliche Beobachtungen veröffentlicht :

*Salzers*²⁾ Patientin war 58 Jahre alt. Vor 4 Jahren wurde vor dem rechten Ohre eine bösartige kleine Geschwulst entfernt. Befund: rechts: plus 0,75 = $\frac{5}{15}$, links: $\frac{5}{50}$, Glas ohne Besserung. Nach oben, besonders nach außen ziemlich großer Gesichtsfelddefekt. Hinter der Linse ein offenbar vom Ciliarkörper ausgehender, erbsengroßer Tumor von gelblicher Farbe mit leicht höckeriger Oberfläche, an der Oberfläche stellenweise Gefäße, jedoch kein Pigment erkennbar. Netzhaut an der Tumorstelle abgehoben. Linse in ihrer hinteren Rindensubstanz leicht streifig getrübt. Scleralgefäße der unteren, inneren Lederhaut geschlängelt. Dicht neben den Gefäßen Züge von verwaschenen schwärzlichen Fleckchen (Pigment in den Lymphscheiden?). Eine Drüse an der linken Halsseite mäßig geschwollen. Sonstiger Körperbefund negativ.

Diagnose: Sarkom oder allenfalls ein metastatisches Aderhautcarcinom. Behandlung: Zunächst mit Bestrahlung. Beginn der Röntgenbestrahlung 11. III. 1918. Dauer 3 Monate. Bestrahlung mit Hauteinheitdosen unter 0,5 mm Zink bei möglichst kleinen Einfallsfeldern. Nach 4 Tagen ist die Geschwulst etwas flacher, Gesichtsfeld unverändert, Sehschärfe auf $\frac{5}{18}$ gestiegen, ob infolge von Besserung oder Atropinwirkung, bleibt unentschieden. Später wird die Abflachung ausgesprochener, Auftreten einer weißen größeren Stelle in der Peripherie, sowie mehrerer weißer feiner Pünktchen, außerdem kleine Hornhauttrübung und Erythem mäßigen Grades in der Umgebung des Auges. 19 Tage nach der 1. Bestrahlung (total 7 Bestrahlungen): Auge leicht gerötet. Pupille etwas unregelmäßig, vermehrte Synchien. Geschwulst total verändert, bei hervortretenden Gefäßen starke Abflachung, Grenzen von leichtem Schleier umgeben. Nachher Röntgenverbrennung der Lidhaut (2. Grades).

¹⁾ *Martenstein*, Technik der Tiefenbestrahlung usw. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **66**, 929. 1921.

²⁾ *Salzer*, Über den Verlauf eines seit 3 Jahren mit Röntgenstrahlen behandelten Aderhautcarcinoms. Münch. med. Wochenschr. **68**, 203. 1921.

Der von *Salzer* beobachtete Fall gibt wichtige Auskünfte, wie hohe Dosen das Auge reaktionslos oder ohne nennenswerte Schädigung ertragen kann. Es wurde ja innerhalb $2\frac{1}{3}$ Jahren mehr als 30 mal bestrahlt. Ungefähr nach sieben Bestrahlungen trat eine Verbrennung zweiten Grades der Lidhaut auf, die Hornhaut blieb jedoch gut erhalten bis zum Abschluß der Strahlenbehandlung. Der Tumor verkleinerte sich auf etwa ein Drittel seiner ursprünglichen Größe. Die Linsenveränderung wird von *Salzer* als Bestrahlungsfolge aufgefaßt, jedoch ist seine Auffassung nicht von schlagender Beweiskraft, da schon vor der Bestrahlung eine streifige Trübung in der hinteren Corticalis verzeichnet wurde. Es darf somit nicht mit voller Sicherheit behauptet werden, daß ohne die Röntgenbestrahlung die Trübung in der Linse ausgeblieben wäre.

Überhaupt stammen die Mitteilungen über *Linsenschädigungen* beim Menschen nach Röntgenbestrahlungen aus älterer Zeit und halten einer strengen Kritik nicht stand.

*Wilkinson*¹⁾ z. B. beschreibt einen Fall von doppelseitiger Starbildung bei einer erst 40jährigen Frau: Die Patientin litt an Lupus und war etwa zwei Jahre lang mit Röntgenstrahlen behandelt worden, ohne daß dabei die Augen abgedeckt waren. Im ganzen war ihr Gesicht etwa 60 mal bestrahlt worden. Der Verfasser sieht in der schädigenden Wirkung der Röntgenstrahlen die Ursache der Katarakt, obwohl die Patientin trotz noch relativ jungem Alter bereits graue Haare hatte, wie auch ihre nächsten Verwandten (familiäre frühzeitige Canities), woraus man auch an vorzeitiges Altern epithelialer Gebilde, also auch der Linsen schließen könnte. Ähnliche „Bestrahlungsfolgen“ sind zweifelhaft und sollen deshalb nicht weiter angeführt werden.

Mit diesen Erfahrungen stehen anscheinend die Ergebnisse von *Birch-Hirschfeld*²⁾ im Widerspruch. *Birch-Hirschfeld* behauptet, daß bei Applikation von Strahlendosen, wie sie zur Beeinflussung intraokulärer Tumoren nötig sind, nicht nur ohne, sondern auch mit Abdeckung sehr ernste Schädigungen des Auges entstehen. Der Indikation zur Bestrahlung, sowie auch deren Durchführung ist daher größte Sorgfalt und Vorsicht zuzuwenden. Zur Bekräftigung dieser Ansicht führt er zwei Fälle an, in denen die vorhandenen Veränderungen durch Röntgenstrahlen entstanden sein sollen. In seinem ersten Falle entwickelten sich während der Behandlung feine Infiltrate der tieferen Hornhautschichten. Doch kann der Fall nicht genau verwertet werden, da außer Röntgenstrahlen auch eine $4\frac{1}{2}$ stündige Bestrahlung mit

¹⁾ *Wilkinson*, Cataract probably due to X-ray expos., Americ. journ. of ophthalmol. **3**, 435. 1920.

²⁾ *Birch-Hirschfeld*, Zur Frage der Schädigung des Auges durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie **12**, 565. 1921.

120 mg Radiumbromid vorgenommen wurde. Der zweite Fall betraf ein Auge mit absolutem Glaukom, er berechtigt noch weniger zu Schlußfolgerungen über Bestrahlungsschädigung des Auges durch Röntgenstrahlen; nicht nur weil die Veränderungen — klinisch und mikroskopisch — auch als glaukomatöse gedeutet werden können, sondern weil die genaue Menge und Qualität der Röntgenstrahlen nicht eruierbar ist. *Fischroeders*¹⁾ Fall scheint dagegen eine *richtige Röntgensschädigung* des Auges infolge Überdosierung darzustellen, indem er 8 Tage nach der 2. Bestrahlungsserie eine Conjunctivitis und dann langsame Trübung der Hornhaut beobachtete. Es bildete sich das Bild der Keratitis parenchymatosa aus. Dabei kam es zu kleinen, mehr körnigen Trübungen, die die Oberfläche vorbuckelten.

Die sicheren Röntgensschädigungen des Auges sind entschieden selten, besonders wenn wir auch die Gliombestrahlungen von *Axenfeld*, *v. Hippel*, *Kümmell*, *Jendralski* usw. berücksichtigen. Wenn sich auch die sich an diese Behandlung knüpfenden Hoffnungen bis jetzt nicht erfüllt haben, was vielleicht mit der Eigentümlichkeit des Gewebes oder mit ungenügender Dosierung im Zusammenhang stehen kann, so zeigen diese Bestrahlungen doch, daß die energische therapeutische Anwendung der Röntgenstrahlen keine Schädigung der brechenden Medien verursachte.

Eben diese Mißerfolge in der Behandlung veranlaßten uns, die Frage der Röntgensschädigung des Auges mit genauer Technik tierexperimentell zu verfolgen, um die Gefahrgrenze für einmalige Intensivbestrahlungen festzustellen, und zwar vor allem für die Hornhaut, dann aber auch für Linse und Retina.

Wir haben hierzu Kaninchen benutzt, und zwar in zwei Serien. In der ersten Serie (Serie A) handelte es sich um *einmalige* Augenbestrahlungen von Kaninchen in *einmaliger Sitzung* mit großen Dosen. Der leitende Gedanke war dabei der, daß nur durch einmalige Strahlenapplikation die Toleranzgrenze und bei Überschreiten derselben die resultierende Schädigung durch Röntgenstrahlen sicher festgestellt werden könne, da Endsummen aus einzelnen in mehr oder weniger langen Zwischenräumen erfolgten Bestrahlungen deshalb falsch sind, weil sie geändert sind durch die zwischen den einzelnen Bestrahlungszeiten mögliche Erholung der Zellen. Ferner sollte nicht nur die *Oberflächendosis* festgestellt werden, sondern auch die *Tiefendosis* bestimmt werden, da das Erfolgsorgan, z. B. die Linse oder die Retina in der Tiefe liegt. Fast alle Literaturangaben über Röntgenbestrahlungen der Augen lassen dies aber bis jetzt vermissen.

¹⁾ *Fischroeder*, Über Schädigung am vorderen Augenabschnitt durch Röntgenstrahlen usw. Zeitschr. f. Augenheilk. 44, 160. 1920.

In der zweiten Serie (Serie B) handelt es sich um Bestrahlungen mit *verzettelten kleinen Dosen*, die während längerer Zeiträume in kurzen Intervallen appliziert wurden. Die Technik war folgende:

Die Tiere wurden mit Somnifen narkotisiert und aufgebunden, die Lider mit Lidspanner geöffnet und die Röntgenröhre auf die Cornea eingestellt bei einem Fokus-Corneaabstand von 28 cm. Die Bestrahlungen wurden mit einem Bleiglas-Tubus vorgenommen bei einer Belastung von 2,5 MA, bei einer Parallelfunkenstrecke (Spitze: Spitze) von 24 bis 26 cm. Das Instrumentarium bestand aus einem Siemens-Spezialtiefentherapieapparat mit Ölinduktor, mit Wechselstromanschluß, 50 Perioden (Unterbrecherzahl 1500) und Siemens-Glühkathodenröhren. Die Strahlung wurde nicht filtriert, da es sich ja in erster Linie um Oberflächenbestrahlungen handelte.

Die HED, d. h. die Dosis, welche beim Menschen eine leichte Rötung nach 8 Tagen und eine Bräunung nach 3 Wochen erzeugt, wird dabei, wie zahlreiche Versuche ergeben haben, bei derselben Apparatstellung, Belastung und demselben Fokus-Hautabstand in 13,5 Min. erreicht. Die *Tiefendosen betragen dabei in 1 cm Tiefe ca. 40% der auffallenden Strahlung und in 2 cm Tiefe ca. 25%*. Da wir nun heute gewohnt sind, in der modernen Tiefentherapie alle unsere Dosierungen in Prozent der menschlichen HED anzugeben, haben wir, um Vergleiche mit uns bekannten Dosenangaben anstellen zu können, die applizierten Dosen jeweils in Prozent der menschlichen HED angegeben. Dann, und das ist der zweite Grund, ist die Feststellung der HED beim Tier wegen der Behaarung außerordentlich schwierig. Für Tierversuche eignet sich zwar statt der HED die *Epilationsdosis*. Wir haben an anderen Tieren die mittlere Körperpartie bestrahlt und haben die *Epilationsdosis des Kaninchens* festgestellt. Sieben Tage nach einmaliger Bestrahlung von 60 Min. Dauer bei 2,5 MA-Belastung, Fokus-Hautabstand 28 cm und Parallelfunkenstrecke von 24–26 cm (Spitze: Spitze), ohne Filter, trat *Epilation* auf. Sie beginnt, also ähnlich wie die Hautrötung, ungefähr 7 Tage nach der Bestrahlung, wird in den nächsten 14 Tagen stärker, um dann durch neues Haarwachstum zu verschwinden. In Prozent der menschlichen HED ausgedrückt beträgt also die

$$\text{Epilationsdosis des Kaninchens} = 450\% \text{ HED des Menschen.}$$

Wir könnten also unsere Dosen auch in Kaninchenepilationsdosen ausdrücken, doch fehlt uns damit der Vergleich zum Menschen. Wir haben ja gerade Tierversuche angestellt, um von denselben Rückschlüsse auf den Menschen zu ziehen. Wie gesagt, sind deshalb die Dosen in Prozent der HED des Menschen angegeben.

Die Tabelle A (vgl. dieselbe) stellt übersichtlich die Versuche und die Resultate zusammen; es wurde bei acht verschiedenen Kaninchen je ein Auge einer verschieden großen, einmaligen Intensivbestrahlung

Tabelle A: Augenbestrahlungen von Kaninchen in einmaliger Sitzung mit großen Dosen.

Versuch Nr. des Kaninch.	Dosis in HED %	Dosis in Minuten	Effekt	Bemerkungen
1	650	90	nihil	—
3	1000	150	nihil	—
30	1300	180	nihil	—
13	1700	240	Nach 3 Wochen Epilation der Lider, nach 4 Wochen Bindehaut gerötet, in der Mitte der Hornhaut 2 strahlenförmige Trübungen: Ganz leichte Keratitis. Linse normal.	—
21	2100	300	Nach 3 Wochen Ober- und Unterlid völlig epiliert, starke Reizung und Sekretion der Bindehaut. Nach 4 Wochen Lidhaut rötlich und schmerzhaft, Lidränder ektropiniert, Bindehaut stark injiziert und gerötet, Hornhaut in ganzer Ausdehnung gräulich, porzellanartig getrübt. (Schwere Keratitis.) Keine Gefäße in der Hornhaut.	Röhre flackert, ist inkonstant, Dosierung deshalb unsicher.
12	2600	360	Nach 3 Wochen Oberlid und Unterlid epiliert. Bindehaut gerötet, nach 4 Wochen Haut noch nicht nekrotisch, an der Hornhaut leichteste oberflächliche Trübung, gleichmäßig, gleichartig. Linse und Hintergrund normal. (Leichte Keratitis.)	—
20	2600	360	Nach 3 $\frac{1}{2}$ Wochen ganz schweres Ulcus corneae mit konsekutiver Panophthalmie und Starbildung, wie die Enucleation des Bulbus zeigt. Die Umgebung des Auges nekrotisch.	—
Schw.	2600	360	Nach 3 Wochen ein Ulcus corneae.	—

unterworfen. Erst nach 4stündiger, einmaliger Bestrahlung = 1700% HED trat eine *leichte Keratitis* auf. Nach 5—6stündiger Bestrahlung = 2100—2600% der HED trat eine *schwere Keratitis* auf, ja z. T. auch ein richtiges *Ulcus corneae*. Die beigegebene Photographie, von Tier Nr. 20 stammend, zeigte den Lokalbefund nach 23 Tagen. Wir erkennen ein schweres *Ulcus corneae* und in der Umgebung des Auges schwere Nekrosen, Ektropium, Epilation.

Über die Größe der Dosen in den verschiedenen Tiefen gibt Abb. 2 Auskunft.

Abb. 1.

Abb. 2.

Sie zeigt die Absorptionskurve in Wasser, rechts ausgedrückt in Prozent der einfallenden Strahlung und links ausgedrückt in Prozent der HED. Gleichzeitig sind die Halbwertschichten H_2 und H_1 angegeben. Oberhalb der Absorptionskurve ist ein Kaninchenauge in doppelter Vergrößerung ebenso wie die Kurve hingezeichnet, punktierte

Linien lassen direkt die Dosen in dem bestrahlten Augenniveau erkennen, sie sind außerdem noch an der Kurve mit Namen, mit Angaben der einfallenden Strahlung in Prozent der HED angegeben. Wir finden z. B., daß an der Hinterwand der Cornea noch 2060% der HED vorhanden sind, d. h. daß also die Cornea 540% der Gesamtstrahlung absorbiert hat. Durch diese Strahlendosis ist die Cornea so geschädigt worden, daß sie mit einer Keratitis und schließlich mit einem Uleus corneae reagierte. Der vordere Linsenpol ist von 1770% der einfallenden Strahlung getroffen worden, der hintere Linsenpol ließ noch 990% durchgehen, so daß die Linse ohne Schädigung 760% der einfallenden Strahlung absorbiert hat. Auf die Retina im Papillenniveau fielen 755% der einfallenden Strahlung. Der Glaskörper

hat also 235% der einfallenden Strahlen ohne Reaktion absorbiert.

Abb. 3 zeigt ebenfalls das Kaninchenauge und darunter die Absorptionskurve bei einer Einfallsdosis von 1300% der HED, die von

der Cornea ohne Schädigung toleriert wird. Wir dürfen diese Dosis als *Toleranzdosis der Kaninchencornea* betrachten. Die Intensitäten in den verschiedenen Tiefenniveaux können direkt aus der Kurve abgelesen werden.

Bemerken müssen wir noch, daß alle Absorptionskurven mit einer großen Ionisationskammer und einem *Wulfschen* Einfadenelektrometer gemessen werden und daß dabei die Streustrahlung unberücksichtigt bleibt. In Wirklichkeit dürfte also zu der gemessenen Dosis in einer bestimmten Tiefe noch eine Streuzusatzdosis hinzukommen, die gemessene und in den Kurven angegebene Dosis ist also als Minimaldosis aufzufassen. Hervorheben möchten wir noch, daß der Effekt erst nach einer *Latenzzeit* von 3 Wochen sich bemerkbar gemacht hat und daß der Höhepunkt der Röntgenläsion nach $3\frac{1}{2}$ bis 4 Wochen erreicht war.

Bei der Serie B, die in Tabelle B (vgl. diese) zusammengestellt ist, handelt es sich um Cornealbestrahlungen von Kaninchen mit kleinen verzettelten Dosen während langer Zeiträume in kurzen Intervallen. Die Technik der Bestrahlung war dieselbe, nur die Dosis war kleiner. Die jeweilige sehr kleine Dosis bewegte sich zwischen 20% und 165% der menschlichen HED. Die Gesamtdosis bewegte sich zwischen 120% und 2400% der HED. Die Zahl der Bestrahlungen schwankte zwischen 2 und 19. Die Intervalle betrug jeweils im Mittel 2 bis 4 Tage. Die Beobachtungszeit betrug 3–112 Tage. Das Ergebnis läßt sich dahin zusammenfassen, daß *verzettelte Dosen auf lange Zeit verteilt erst bei einer höheren Gesamtdosis als bei einmaliger Intensivbestrahlung eine Keratitis erzeugen.* (Tier Nr. 3 und 16). Der Organismus hat jedenfalls die Zeit und das Vermögen, während der bestrahlungsfreien Intervalle gewisse Schädigungen zu kompensieren und sich zu

Abb. 3.

Tabelle B: Bestrahlungen mit verzettelten kleinen Dosen während längerer Zeiträume.

Nr. des Tieres	Einmal. Dosis in HED. ‰	Gesamtdosis in HED. ‰	Zahl der Bestrahlungen	Intervall zwischen den einzelnen Betrachtungen	Schlußeffekt
3	165	2475	15	4 Tage im Verlauf von 90 Tagen	Oben feine beginnende Randkeratitis, was bei einmaliger Bestrahlung bei 1700‰ HED aufgetreten ist. Nach 6 Bestrahlungen (22 Tage) Lider und ebenso deren Umgebung vollständig epiliert. Nach 11 Bestrahlungen (73 Tage) Exulceration der Lider.
16	110	2110	19	4—6 Tage im Verlauf von 112 Tagen	Nach der 7. Bestrahlung vollständige Epilation der Lider und -Umgebung (29 Tage). Weitere Bestrahlung abgebrochen, da das Tier einging.
98	20	200	10	2—3 Tage im Verlauf von 24 Tagen	Nihil, gleiche Bestrahlungen am Oberschenkel führten nach 9 Tagen, also nach 60‰ HED, zu Epilation, und nach 18 Tagen nach 100‰ HED zu Teleangiektasien.
	60	120	2	Im Verl. weiterer 3 Tage	Nihil
	110	660	6	3—4 Tage im Verlauf von 25 Tagen	Nach 6 Wochen starke Conjunctivitis, viel Sekret, Hornhaut klar.
	total	980	18	52 Tage	Bei Abbrechen des Versuches klinisch und histologisch nachgewiesene oberflächliche Keratitis.
91	20	200	10	3 Tage im Verlauf von 28 Tagen	Nach 9 Tagen Epilation am linken Schenkel, nach 18 Tagen Schuppung am linken Schenkel.
	135	945	7	3 Tage im Verlauf von 22 Tagen	
	total	1145	17	59 Tage	Feine oberflächliche Trübung der Hornhaut

erholen. *Verzettelte Dosen auf kürzere Zeit zusammengedrängt lassen schneller eine Keratitis entstehen als die einmalige Intensivbestrahlung.* (Tier Nr. 98 und 91). Die Gesamtdosis beträgt dann nur ca. 1000‰ der HED des Menschen, ist also bedeutend kleiner als bei einmaliger Massendosierung.

Abb. 4 zeigt ein Kaninchenauge, 2 Monate nach sechsmaliger Röntgenbestrahlung in 3—4tägigen Intervallen bei einer Einzeldosis von 165% HED. und einer Gesamtdosis von ca. 1000% HED. Man erkennt, daß die Lider und ihre Umgebung vollständig epiliert sind und daß vor allem das obere Augenlid z. T. etwas nekrotisch ist, die Lider sind geschlossen, die Cornea darunter und ebenso der Bulbus intakt.

Zusammenfassend möchten wir unsere Ergebnisse dahin präzisieren, daß wir folgende allgemein-biologisch und tier-pathologisch interessanten und praktisch wertvollen Schlüsse ziehen können.

A. Allgemein biologische Ergebnisse:

1. Die Kaninchenhornhaut verträgt ohne Schädigung entzündlicher oder degenerativer Natur die 1300fache Dosis der menschlichen HED

Abb. 4.

in einmaliger Sitzung und ungefähr eine ebenso große Dosis als Summe vieler Teilbestrahlungen.

2. Die Kaninchenlinse verträgt 1000% der HED ohne Reaktion. Es ist uns nie gelungen, direkte Starbildung zu erzeugen. Die Angaben der Literatur über die Starbildung durch Röntgenstrahlen bei erwachsenen Tieren sind höchst wahrscheinlich falsch.

3. Die Kaninchenretina verträgt sicher ca. 400% der HED. ohne Reaktion, auch die histologische Untersuchung (bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung) hat keine Veränderung der Retina gezeigt. Die diesbezüglichen Angaben der Literatur von *Birch-Hirschfeld* und anderen dürften auf Irrtum beruhen. Sie können leider nicht nachkontrolliert werden, da die Angaben über die verwendeten Quantitäten und Qualitäten der Strahlen ungenügend sind. Die von uns festgestellte Unempfindlichkeit der Retina gegenüber Röntgenstrahlen stimmt überein mit der

Unempfindlichkeit des Zentralnervensystems überhaupt gegenüber Röntgenstrahlen, wie sie von verschiedenen Seiten festgestellt worden ist.

B. Tierpathologische Ergebnisse:

1. Durch einmalige Bestrahlung konnte bei der Kaninchencornea eine *Keratitis* erzeugt werden mit einer Dosis von 1700% HED. Der Grad der *Keratitis* geht ungefähr parallel mit den applizierten Dosen. Bei stärkerer Dosis (2600% HED) kann ein richtiges *Ulcus corneae* erzeugt werden. Die Umgebung des Auges ist dabei epiliert und exulceriert. Durch periodische Bestrahlung mit 2–3tägigen bestrahlungsfreien Intervallen wird eine *Keratitis* bei ca. 1000% HED erzeugt, bei 3–4tägigem Intervall ist eine viel größere Gesamtdosis notwendig.

2. Experimentell konnte durch Röntgenbestrahlung *kein Star* erzeugt werden. Bei einem Tier zeigte allerdings die histologische Untersuchung einen Star, derselbe war aber im Anschluß an die Panophthalmie aufgetreten und Folge dieser Panophthalmie, jedenfalls nicht direkte Wirkung der Röntgenstrahlen.

3. Es gelang nicht, im Experiment primäre Retinalveränderungen zu erzeugen. Bei den Tieren mit eitriger Einschmelzung der Augenhäute bestand selbstredend auch eine komplette leukocytäre Infiltration der Netzhaut. Diese Veränderung kann aber keinesfalls als direkte Einwirkung der Röntgenstrahlen hingestellt werden, da bei hochgradigen Eiterungen des vorderen Bulbsabschnittes ähnliche Veränderungen sekundärer Natur sich immer einstellen.

C. Praktische Folgerungen:

Aus diesen tierexperimentellen Resultaten ergeben sich folgende Folgerungen für die Praxis:

1. Entgegen vielen Angaben der Literatur ist das Auge eines der röntgenunempfindlichsten Organe des Körpers. Es ist viel unempfindlicher als die Haut, man kann deshalb ohne Risiko für den Bulbus große Intensitätsbestrahlungen vornehmen, wie wir sie sonst nirgends applizieren können und es dürfte sich empfehlen, bei intraoculären Tumoren, Gliomen, Carcinomen der Cornea, Tumoren der Iris usw. sehr große Dosen zu verwenden.

2. Die Gefahr des Auftretens eines Stars ist wohl sehr gering, nach unseren tierexperimentellen Untersuchungen besteht sie überhaupt nicht.

3. Die obere Grenze der Dosis ist durch das Auftreten einer leichten in kurzer Zeit abheilenden *Keratitis* gegeben, diese obere Gefährzone liegt aber sehr hoch; und die untere Gefährzone, die Reizdosis des

Krebses, kann deshalb leicht vermieden werden. Für Röntgenbestrahlungen dürften deshalb Augentumoren ganz speziell geeignet sein.

4. Die Abdeckung des Auges bei Gesichtsbestrahlungen ist ausschließlich zur Schonung der Lider und der Conjunctiva palpebrarum notwendig, zur Schonung des Bulbus selbst ist sie überflüssig. Durchleuchtungen mit Bleiglasbrille schonen deshalb nicht die Augen, sondern höchstens die Wimpern und Augenbrauen, da wir z. B. in unseren Versuchen öfters erlebt haben, daß die Lider der Versuchstiere nicht nur eine vollständige Epilation, sondern auch Ulcerationen der Lidhaut zeigten, ohne daß auch nur die minimalsten Veränderungen der Hornhaut, der Linse oder der Retina trotz der genauesten Untersuchungsmethoden nachweisbar gewesen wären.