

Aus dem Zentral-Röntgen-Laboratorium des Allgemeinen
Krankenhauses in Wien.

(Vorstand: Prof. Holzknecht.)

Zur Frage der Sensibilisierung in der Strahlentherapie.

Von Dr. Robert Lenk.

Jede lebende Zelle, sei sie normal oder pathologisch, läßt sich durch Röntgenstrahlen schädigen resp. zerstören; die Empfindlichkeit von Zellen verschiedener Organe ist jedoch nicht die gleiche, die des lymphatischen Gewebes z. B. größer als die der Haut, die jugendlicher größer als die Erwachsener, die kranker Zellen im allgemeinen größer als die gesunder. Da nun bei jeder Bestrahlung, besonders in der Tiefe gelegener Krankheitsherde, notwendigerweise das umgebende, in erster Linie das deckende Gewebe (die Ueberschicht) von den Strahlen mitgetroffen wird, so ist natürlich die Beeinflussbarkeit eines Krankheitsprozesses in hohem Grade davon abhängig, ob wir imstande sind, eine genügende Strahlenmenge in dem kranken Gewebe zu deponieren, ohne gleichzeitig gesundes zu schädigen. Der Unterschied in der Strahlenempfindlichkeit des zu beeinflussenden kranken und des umgebenden normalen Gewebes spielt daher in der Radiotherapie eine sehr bedeutende Rolle.

Aus dieser Erkenntnis rühren die von Kothe (Sensibilisierung) und Schwarz (Desensibilisierung) begonnenen und von zahlreichen anderen Autoren immer wieder unternommenen Versuche her, die Radiosensibilität des einen zu steigern, des anderen herabzusetzen, um die Differenz zwischen beiden möglichst zu vergrößern und auf diese Weise die oben genannten Bedingungen zu erfüllen.

Die Frage der Empfindlichkeitserabsetzung (Desensibilisierung) des gesunden, die besonders für die Haut in Betracht kommt, soll hier unerörtert bleiben und nur die der Empfindlichkeitssteigerung, Sensibilisierung des kranken Gewebes, besprochen werden. Die Zahl der bisher vorgeschlagenen Methoden zur Erreichung dieses Zweckes ist recht groß, sie wurden jedoch fast ausnahmslos nach angeblich mehr minder guten Anfangserfolgen wieder fallen gelassen. Hierher gehören die Sensibilisierung durch fluoreszierende Substanzen, durch Wärme (Hyperämie, Thermopenetration), durch chemische Beeinflussung, durch Sekundärstrahlung. Von letzterer soll später noch die Rede sein.

Von einem neuen Gesichtspunkte aus hat vor kurzem Rhorer (Deutsche medizin. Wochenschrift 1918, S. 1394) eine an sich nicht ganz neue Methode der Sensibilisierung von Lymphomen empfohlen. Ueber die Berechtigung seiner theoretischen Erwägungen soll zum Schlusse gesprochen werden. Zunächst seien seine Versuchsanordnungen und seine Erfolge wiedergegeben.

Rhorer empfiehlt, tuberkulöse Lymphome nach ihrer Infiltration mit einer 10%igen Jodkalilösung zu bestrahlen. Er selbst hat auf diese Weise 18 Fälle behandelt. Zu einem abschließenden Urteil glaubt er nicht gekommen zu sein, da die Resultate an einem kleinen Material gewonnen wurden, er außerdem nicht mehr als 1—4 Bestrahlungsserien applizieren konnte; doch äußert er die Meinung, daß die Besserung nach Sensibilisierung schneller eintrat, der Verlauf der Erkrankung günstiger war als nach einfacher Bestrahlung. Heilungen hat er in dieser Zeit überhaupt nicht erzielt. Bei 8 Fällen (d. i. 44%) spricht er von bedeutender Besserung, das heißt, die Lymphome waren wenigstens auf die Hälfte verkleinert, bei 5 Fällen (= 28%) von geringerer, aber deutlicher Besserung, 5 Fälle (= 28%) waren überhaupt nicht merklich gebessert.

Wer Gelegenheit gehabt hat, Lymphomfälle in großen Mengen zu bestrahlen, würde aus diesen Resultaten kaum die Berechtigung zur Empfehlung der Rhorer'schen Methode ableiten. Wenn man auch zur völligen restitutio ad integrum bei Bestrahlung ohne Sen-

sibilisierung im allgemeinen 3—6 Serien, selten mehr braucht, so ist der Prozentsatz der deutlich gebesserten nach 1—4 Serien bei guter Technik ohne jedes Adjuvans mindestens so günstig wie bei Rhorer, der der nicht merklich beeinflussten aber entschieden kleiner. Ziehen wir zum Vergleiche aus unserem großen Material nur die Fälle des letzten Halbjahres heran (es sind viele Hunderte), so können wir ohne eine genaue Statistik, die einer späteren Arbeit vorbehalten ist, zu geben, konstatieren, daß wir völlige Versager, die bei Rhorer 28% betragen, äußerst selten gesehen haben (es handelt sich um bestimmte Formen oder Komplikationen, auf die ich hier nicht weiter eingehe), während die Zahl der „deutlichen Besserungen“, das sind solche, die bei Fortsetzung der Behandlung zu voller Heilung kommen, mindestens 80—90% beträgt.

Wenn man demnach nach so günstigem Verlaufe der Lymphome unter einfacher Bestrahlung von ihrer Sensibilisierung beinahe als von einem Versuche an wenig tauglichem Objekt zu sprechen geneigt wäre, so lohnt sich trotzdem eine Nachprüfung der empfohlenen Methode schon mit Rücksicht auf ihre relativ leichte Durchführbarkeit gerade bei Lymphomen und auf die Möglichkeit ihrer Uebertragung auf weniger röntgenempfindliche Erkrankungen, ferner auf die Möglichkeit, jodstapelnde Organe durch interne Verabfolgung gut zu sensibilisieren; endlich sollte im negativen Falle eine Verlockung zur Ausführung des Verfahrens durch Mitteilung des Resultates einer exakten Prüfung beseitigt werden.

Die durch die Versuche zu beantwortende Frage läßt sich unter den gegebenen Umständen nur so stellen: Tritt bei Bestrahlung von Lymphomen nach Jodkaliinfiltration der Erfolg wesentlich schneller ein als ohne vorhergehende Sensibilisierung?

Da die Zeit, die man bis zu einem deutlichen Resultat bei Lymphombestrahlungen braucht, schon normalerweise in weiten Grenzen schwankt, so wäre, wollte man aus einer aus durchwegs mit oder ohne vorherige Infiltration bestrahlten Fällen gewonnenen Durchschnittszahl bindende Schlüsse ziehen, ein sehr großes Vergleichsmaterial notwendig. Es fehlt auch die Sicherheit, absolut gleich viel gleich hartes Röntgenlicht verschiedenen Patienten durch verschieden dicke Ueberschichten zu geben. Wir haben deshalb einen einfacheren und exakteren Weg gewählt.

Es wurde zu dem Vergleichsversuche ein Fall herangezogen, der auf der einen Halsseite nebeneinander zwei etwa gleich große und, was wichtig ist, gleich alte Lymphdrüsen von gleicher Konsistenz aufwies. Von den beiden Drüsen wurde eine mit einer Jodkalilösung genau nach der Vorschrift Rhorer's infiltriert und gleich darauf beide gleichzeitig, daher verlässlich gleichartig mit der bei Lymphomen üblichen und bewährten Technik (7 H durch 3—4 mm Aluminium gefilterter Strahlen, harte Röhre, parallele Schlagweite von etwa 30 cm) bestrahlt. Eine auf der anderen Halsseite gelegene Lymphdrüse wurde zur Kontrolle, um die mögliche Wirkung einer bloßen Jodkaliinjektion ausschließen zu können, mit Jodkalilösung infiltriert und unbestrahlt gelassen.

Dieser Versuch verlief folgendermaßen:

Frau E. T., 40 J. alt. 1. Untersuchung 3. I. 19. Anamnese: Früher bis auf einen Kropf, der im vorigen August operiert wurde, stets gesund gewesen. Im Oktober beiderseitige Drüsenschwellung, die etwa gleichzeitig aufgetreten, in letzter Zeit nicht gewachsen ist. Status praesens: Mittelkräftige, gut gefärbte Patientin. Innere Organe ohne Besonderheiten.

Am Halse, vorne, quere Operationsnarbe. Submaxillar links vor dem Musculus sternocleidomastoideus eine walnußgroße, gut verschiebliche, derbe Drüse (1), hinter dem Musculus sternocleidomastoideus eine kleinere, flache, sonst ebenso beschaffene (2), rechts submaxillar eine walnußgroße (3) und mehrere kleine Drüsen.

10. I. Drüsen 2 und 3 werden mit je 1 ccm 10% iger Jodkalilösung infiltriert, hierauf die Drüsen 1 und 2 gleichzeitig bestrahlt. (7 H, 3 mm Al.)

24. I. Drüse 3 (die infiltrierte und unbestrahlt gelassene) vergrößert, Drüsen 1 und 2 (die beiden bestrahlten) unverändert.

27. I. Infiltration der Drüse 2 mit $1\frac{1}{2}$ ccm Jodkalilösung. Hierauf Bestrahlung von 1 und 2 (7 H, 3 mm Al.).

10. II. Beide bestrahlten Drüsen deutlich verkleinert.

22. II. (Sechs Wochen nach Beginn der Behandlung). Infiltration wie oben, hierauf Bestrahlung beider Halsseiten (8 H, 3 mm Al.).

19. III. Weitere Verkleinerung der linkseitigen Drüsen in gleichem Maßstab, ebenso auch der rechtseitigen erstmalig ohne Infiltration bestrahlt.

Die Bestrahlung wird hierauf in der gewöhnlichen Weise ohne vorgehende Infiltration fortgesetzt.

Nach weiteren 3 Serien sind alle Drüsen bis auf kleine bindegewebige Reste geschwunden.

Wir sehen also in diesem exakt durchgeführten Vergleichsversuche, daß eine der Bestrahlung vorausgehende Infiltration mit Jodkali die Heilung eines Lymphoms nicht in merklicher Weise beschleunigt.

Was die therapeutische Begründung anlangt, so geht Rhorer von der bekannten Tatsache aus, daß in einem Gewebe nur die absorbierten Strahlen zur Wirkung gelangen können. Da nun die Absorption in einem Körper um so größer ist, je höher das Atomgewicht seiner Elemente, sucht er die Absorption in der Drüse durch Hinzufügung eines schweren Elementes (Jod), das etwa 160mal stärker absorbiert als Körpergewebe, zu erhöhen. Dieser Weg kann aber nicht zum Ziele führen, und es lohnt sich, ihn zu betrachten,

weil er auch anderen theoretischen Sensibilisierungsvorschlägen zu-
 grundgelegt worden ist. Denn die im Jod absorbierten Strahlen
 können natürlich nur in diesem selbst, in jedem Jodmolekül Verände-
 rungen hervorrufen und niemals in der Körperzelle. Das neben dem
 Jodmolekül gelegene Eiweißmolekül absorbiert wegen dieser Nachbar-
 schaft keineswegs mehr Strahlen, denn es ist dadurch spezifisch nicht
 schwerer geworden, daß neben ihm ein spezifisch schwereres gelagert
 wurde. Auf dieses können höchstens Strahlen einwirken, die durch
 die absorbierten Röntgenstrahlen im Jodmolekül erzeugt, aus diesen
 wieder austreten. Solche Strahlen bezeichnen wir als Sekundärstrahlen.
 Diese spielen aber in Sensibilisierungsversuchen schon lange eine
 bedeutende Rolle. Als Sekundärstrahler wurden auch Jodverbindungen
 schon von Rhorer empfohlen.

Es wäre noch die Frage zu erörtern, warum alle bisher an-
 gestellten Sensibilisierungsversuche, ebenso wie der vorbesprochene,
 so wenig günstige Ergebnisse gezeitigt haben, obwohl die Sekundär-
 strahlung die Menge der in einem Krankheitsherde absorbierten
 Strahlen gewiß bedeutend zu vermehren vermag. Vielleicht spielt die
 dabei geübte Technik eine ausschlaggebende Rolle. Bei der Injektion
 wird, obwohl nach Rhorer das Jodkali leicht diffundieren soll,
 wahrscheinlich an einer Stelle des Herdes ein Depot gesetzt, das,
 da die Sekundärstrahlung des Jods relativ weich ist, nur die
 allernächste Umgebung beeinflußt, während es für die tiefer ge-
 legenen Partien sogar eine Blende oder ein Filter darstellt, das die
 von oben eindringenden Strahlen durch Absorption schwächt. Die
 Vermehrung der Strahlenmenge auf der einen Seite wird also durch
 Verminderung auf der anderen kompensiert, vielleicht sogar über-
 kompensiert.

Abgesehen davon ist eine wirklich gleichmäßige Infiltration bei
 multiplen Herden, besonders wenn sie tiefer gelegen sind, technisch
 mit derartigen Schwierigkeiten verbunden, daß sie in der Massen-
 praxis undurchführbar ist; für Herde in inneren Organen, für die
 eine Sensibilisierung in erster Linie erforderlich wäre, da in diesen
 eine Konzentration großer Strahlendosen wegen der Absorption in
 den Ueberschichten sehr schwierig ist, kommt die Infiltrationsmethode
 überhaupt nicht in Betracht.

Vielleicht ist jedoch ein Weg gangbar, der durch Versuche
 Jakobys und anderer angebahnt scheint. Jakoby fand, daß ein
 erkranktes Organ viel größere Mengen eines Arzneimittels aufspei-
 chert als ein gesundes; Löb und Michaud sowie v. d. Velden
 konnten nachweisen, daß tuberkulöses und karzinomatöses Gewebe
 Jod in viel größerer Menge aufnehmen als gesundes Gewebe, und
 zwar auch bei subkutaner Applikation. Neuberg und seine Mit-
 arbeiter konstatierten Stapelung von Schwermetallen in Mäusetumoren,
 eine Tatsache, die vor kurzem von Spieß für Goldkolloide am
 menschlichen Karzinom bestätigt und zu Sensibilisierungsversuchen,
 die allerdings kein greifbares Resultat lieferten, verwertet wurde.

In dieser Richtung wären vielleicht die Versuche fortzusetzen.
 Es wäre, ähnlich, wie dies Ehrlich für Mikroorganismen in seinen
 Bemühungen um die Therapie sterilisans magna getan hat, nach
 chemischen Zusammensetzungen zu forschen, die subkutan oder intra-
 venös injizierbar, folgende Eigenschaften haben müßten:

1. Ungiftigkeit für den Körper,
2. spezifische Affinität zu dem in Frage stehenden pathologischen
 Gewebe (es kommt in erster Linie Karzinom, dann Tuberkulose in
 Betracht),
3. geeigneter Sekundärstrahler, d. h. in genügender Menge relativ
 schwere Elemente (Atomgewicht etwa zwischen 100 und 130) ent-
 haltend.

Wie man sieht, liegt die Lösung der Sensibilisierungsfrage derzeit
 nicht in der Hand des Röntgentherapeuten. Das Wort hat der Bio-
 chemiker. Löst er die ihm gestellte Aufgabe, so eröffnen sich der
 Strahlentherapie neue, weite Perspektiven.