

Aus der Universitäts-Frauenklinik in München.
(Direktor: Geh.-Rat Döderlein.)

Klinische Blutuntersuchungen bei der gynäkologischen Tiefentherapie.

Von Dr. **Ludwig Nürnberger**, Assistenzarzt, z. Z. im Felde.
(Schluß aus Nr. 24.)

Die durch die Einwirkung der γ -Strahlen an dem Leukozytenbestand des Blutes gesetzten Bewegungen verlaufen nun nicht immer nach dem gleichen, irreversiblen Schema. Dies ist bei der Komplexität der mitbestimmenden, unbekannten Größen leicht verständlich, und da wir über den intimen Mechanismus der Strahlenwirkung auch heute noch nicht viel wissen, so sind wir meist auch nicht imstande zu sagen, warum sich die Verschiebungen in dem einen Falle so und in dem anderen Falle anders vollziehen.

Ein Beispiel für den inversen Typus der Reaktion der Bestrahlungen bildet folgende Kurve:

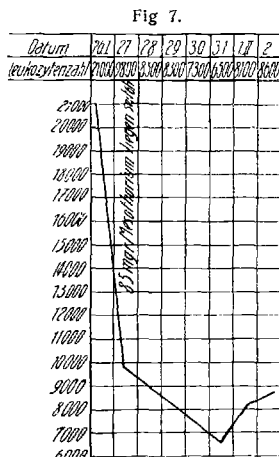
Es handelt sich um eine 44jährige Frau K. S., die am 26. I. 1914 in die Klinik kam. Die Portio war in einen großen, stark zerfallenen Blumenkohl verwandelt, von dem sich stinkende, gangränöse Fetzen mit dem Finger entfernen ließen. Die Diagnose lautete: Ausgedehntes, jauchendes Portiokarzinom. Die Blutuntersuchung am Tage des Eintritts ergab folgende Werte:

Blutdruck: 105 — 75	Mononukleäre: 9%
Hb: 55%	Lymphozyten: 9,3%
Rote: 4.320.000	Eosinophile: —
Weiß: 21.000	Mastzellen: —
Polynukleäre: 81%	Reizzellen: 0,7%

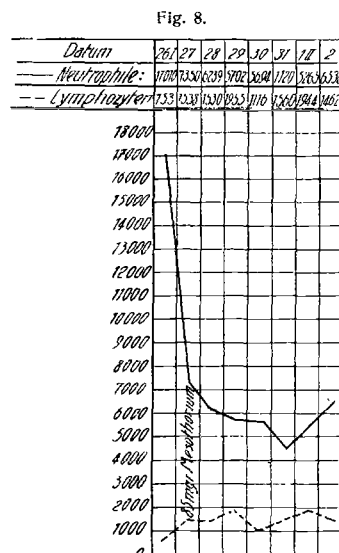
Patientin bot beim Eintritt in die Behandlung also das Bild einer ziemlich schweren Krebskachexie. Die Lymphozyten waren wie bei septischen Prozessen sehr vermindert (jauchendes Karzinom!). Die Eosinophilen und Mastzellen fehlten gänzlich, dagegen waren Reizungsformen vorhanden.

Am 27. I. wurden, nachdem die zerfallenden Krebsmassen zuvor mit dem scharfen Löffel entfernt worden waren, 85 mg Mesothorium¹⁾ in die Scheide eingelegt. Die Untersuchung fand am Nachmittag statt, nachdem das Mesothorium seit sechs Stunden gelegen hatte.²⁾

Die Gesamtleukozytenzahl (Fig. 7), die bei Eintritt der Patientin in die Klinik 21.000 Weiße im Kubikmillimeter betragen hatte, war unter dem Einfluß der Mesothoriumbestrahlung auf 9800, also auf normale Werte, abgestürzt. Die folgenden Tage brachten ein weiteres, gleichmäßiges, langsames Absinken auf



S.: Gesamtleukozytenzahl



S.: Neutrophilen- und Lymphozytenkurve.

6500, also nicht unter die Norm, dann stellte sich der Leukozyten Spiegel auf Mittelwerte ein. Die Neutrophilenkurve (Fig. 8) verlief auch hier vollkommen parallel der der Gesamtleukozyten: steiler Abfall im unmittelbaren Anschluß an die Mesothoriumeinlage, hierauf langsames weiteres Absinken bis an die untere Grenze des Durchschnittswertes, dann leichte Erhöhung.

Die Lymphozyten (Fig. 8) waren beim Eintritt der Patientin in die Klinik prozentual und absolut stark reduziert. Am Tage der Mesothoriumeinlage (27. I.) trat dann ein Anstieg bis etwas über die untere Grenze der Norm ein, der zwei Tage später (29. I.) die obere Durchschnittsgrenze erreichte. Der dritte Tag (30. I.) nach der Mesothoriumeinlage brachte eine mäßige prozentuale und absolute Verminderung. Schon am nächsten Tage (31. I.) hatte sich aber die Lymphozytenzahl wieder auf normale Werte eingestellt. Hand in Hand mit dem Verschwinden der pathologischen (kachektischen) Leukozytose ging eine qualitative Umstimmung des Blutbildes. Am klarsten dokumentierte sich diese in dem Verschwinden der Türkschen Reizformen. Beim Eintritt der Patientin in die Klinik machten diese pathologischen Zellformen 0,7% der weißen Blutzellen aus. Am Tage der Mesothoriumeinlage standen sie auf 0,3%, erhielten sich dann auf diesem Werte

¹⁾ Goldfilter (1 mm) in Paragummi.

²⁾ Daß die Entfernung des jauchenden, ständig Toxine produzierenden Karzinomherdes einen besessenden Einfluß auf das Blutbild hat, ist nicht zu leugnen. Wie uns aber eigens darauf abzielende Untersuchungen lehrten, lassen sich durch die Exkochleation allein nie die imposanten Leukozytenstürze erzielen, wie sie unter dem Einfluß der Strahlenwirkung auftreten; auch sind die Remissionen des hyperfunktionellen Blutbildes im Anschluß an die Auskratzung keine dauernden, sondern werden mit dem Nachwachsen des Karzinomgewebes bald wieder rückgängig.

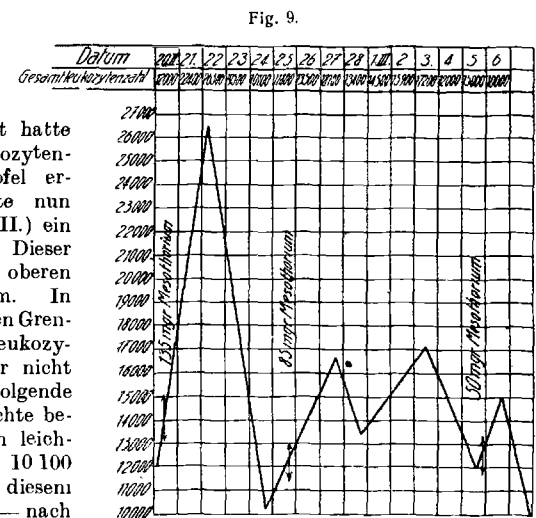
noch drei Tage lang und waren vom vierten Tage nach der Behandlung an vollkommen und endgültig aus dem Blute verschwunden.

Zusammenfassung. Im Anschluß an eine intrazervikale Einlage von 85 mg Mesothorium trat bei einer Patientin mit schwerer kachektischer Leukozytose ein akuter Absturz der Gesamtleukozyten und Polynukleären und eine Zunahme der verminderten Lymphozyten ein. Die anfangs vorhandenen Türkschen Reizformen verschwanden nach vier Tagen aus dem Blute. Das Markante an dem Falle ist die vollkommene Redressierung des hyperfunktionellen Zustandes des leukopoetischen Apparates und die dauernde Einstellung des Blutbildes auf normale Werte. Die ganz eklatante Besserung des pathologischen Blutverhältnisses erinnert an die schönen Remissionen bei Leukämie unter dem Einfluß der Strahlenbehandlung.

In den bisher untersuchten und erwähnten Fällen handelte es sich um ein erstmaliges, einmaliges, radioaktives Trauma. Es mußte nun von Interesse sein zu sehen, wie sich das Blut wiederholten Einwirkungen strahlender Energie gegenüber verhält. Dies demonstriert ein weiteres Beispiel: Es handelte sich um eine 55jährige Frau K. M., die am 18. Februar in die Klinik kam. Die ganze Scheide war ausgefüllt von einem großen, höckerigen, ulzerierten Tumor, der breitbasig der Cervix aufsaß und die ganze Scheidenwand ergriffen hatte (Carcinoma portionis mit Scheidenmetastasen). Der Allgemeinzustand der Patientin, die einen leidenden Eindruck machte, war sehr reduziert.

Beim Eintritt der Patientin in die Klinik (20. II.) bestand eine leichte Leukozytose, an der hauptsächlich die Neutrophilen, daneben aber auch, in etwas geringerem Grade, die Lymphozyten beteiligt waren. Am folgenden Tage (21. II.) wurden um 11 1/2 Uhr morgens 135 mg Mesothorium¹⁾ in die Scheide eingelegt, 22 Stunden lang. 5 1/2 Stunden später, während also das Mesothorium noch lag, fand die nächste Blutuntersuchung statt.

Die Gesamtleukozytenzahl (Fig. 9) war um fast das Doppelte in die Höhe geschossen (von 12.000 auf 22.400). Der nächste Tag (22. II.) brachte eine weitere, wenn auch verhältnismäßig geringere Steigerung (bis zu 26.500). Hiermit hatte die Gesamtleukozytenkurve ihren Gipfel erreicht, es folgte nun (am 23. und 24. II.) ein rapider Absturz. Dieser ging bis zur oberen Grenze der Norm. In die physiologischen Grenzen kehrte die Leukozytenzahl auch hier nicht zurück. Der folgende Tag (25. II.) brachte bereits wieder einen leichten Anstieg (von 10.100 auf 11.800). An diesem Tag wurden nun — nach der Blutuntersuchung — 85 mg Mesothorium²⁾ eingelegt.



M.: Gesamtleukozytenzahl.

Dieses neue Trauma manifestierte sich in der Gesamtleukozytenkurve durch einen neuen Gipfel. Dieser (am 27. II.) fällt wie der erste auf den zweiten Tag nach der Einlage. Ihm folgte (am 28. II.) wieder ein Absturz (von 18.700 am 27. II. auf 13.400 am 28. II.). Allerdings sind nach der zweiten Mesothoriumeinlage der Gipfel und der Absturz nicht so prononziert wie bei der ersten Einlage. Diesem zweiten Gipfel folgte nun eine weitere, noch niedrigere Zacke drei Tage später (3. III.), die dadurch entstand, daß am folgenden Tage (4. III.) die Leukozytenzahl ziemlich beträchtlich absank (von 17.200 am 3. III. auf 12.000 am 4. III.). Hier erfolgte die dritte Einlage (50 mg Mesothorium¹⁾, die einen Tag später, dem Entlassungstage der Patientin, wieder zu einem neuen Anstieg von 12.000 am 4. III. auf 15.000 am 5. III. führte.

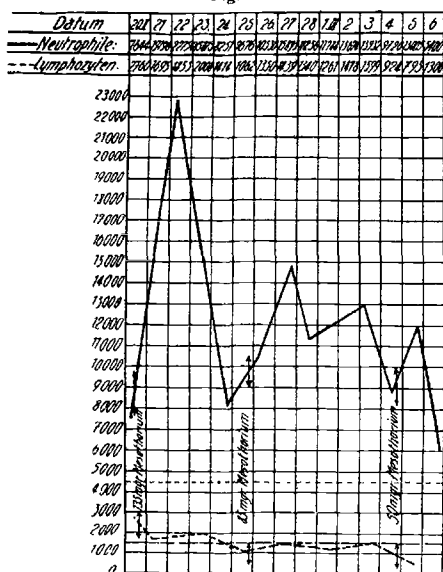
Die Neutrophilenkurve (Fig. 10) bildet das getreue Abbild der Gesamtleukozytenkurve, ihre Bewegungen vollziehen sich durchaus

¹⁾ Messingfilter (1,5 mm) in Paragummi und Wattetupfer.

²⁾ Messingfilter (1,5 mm), Paragummi, Gaze.

konform denen der Gesamtleukozyten. Die beim Eintritt der Patientin in die Klinik etwas erhöhte Neutrophilenzahl schnell im Anschluß an die erste Mesothoriumeinlage auf weit über das Doppelte ihres Anfangswertes empor (von 7644 am 20. II. auf 19 196 am 21. II.), der folgende

Fig. 10.



M.: Neutrophilen- und Lymphozytenkurve.

beim erstenmal. Nach einer dritten, spontanen, noch niedrigeren Zacke (13 932 am 3. III.) erfolgte wieder ein Abfall, der aber, wieder in Kongruenz mit den Gesamtleukozyten, nicht den relativ niedrigen Wert des ersten Absturzes erreichte.

Gegenüber den durchaus gleichsinnigen und konformen Bewegungen der Gesamtleukozyten- und Neutrophilenkurve verhalten sich die Lymphozyten (Fig. 10) vollkommen verschieden. Die bei der ersten Blutuntersuchung konstatierte leichte Lymphozytose macht schon unter der ersten Bestrahlung normalen Werten Platz. Die Lymphozytenzahl bewegt sich dann im großen und ganzen innerhalb der physiologischen Breite. Dem ersten Absinken im Anschluß an die Mesothoriumbestrahlung folgt ein zweites, tieferes (auf 1062) vier Tage später (25. II.). Eine Alteration (vom 26. II. an) der flachen, sich eng an die Durchschnittswerte haltenden Lymphozytenkurve durch die zweite Einlage ist nicht zu konstatieren. Sieben Tage später erfolgt ein Abfall der Lymphozyten (924 am 4. III.), der durch die dritte, letzte Mesothoriumeinlage noch verstärkt wird (795 am 5. III.).

Zusammenfassung. Im Anschluß an eine vaginale Einlage von 135 mg Mesothorium trat eine ziemlich starke polynukleäre Leukozytose, kombiniert mit leichter relativer Lymphopenie, auf. Eine nach dem Abfall der Leukozytose fünf Tage später erfolgte neue Einlage von 85 mg Mesothorium bewirkte eine gleichnamige, aber entschieden schwächere Reaktion.

Die an der leukozytären Komponente des Blutes unter der Einwirkung der radioaktiven Substanzen primär sich einstellenden Alterationen lassen sich also dahin zusammenfassen: Entweder unmittelbar im Anschluß an die Bestrahlung oder nach ein- bis zweitägiger Latenzzeit erfolgt ein akuter Anstieg der Gesamtleukozyten und Neutrophilen, kombiniert mit einem Schwund der Lymphozyten. Nach ein bis drei Tagen fallen die Gesamtleukozyten und Polynukleären auf normale bis subnormale Werte ab unter gleichzeitigem Anstieg der Lymphozyten, und erst nach sechs bis acht Tagen, vom Tage der Bestrahlung ab gerechnet, ist der Blutprozeß abgelaufen. Bei mehrmaligen, kurz aufeinanderfolgenden Einwirkungen von Strahlen auf das Blutbild zeigen sich die gleichen Alterationen, doch sind in der Regel die späteren Ausschläge geringer als der erste.

Die Beteiligung der übrigen weißen Blutzellen, der Mononukleären, Eosinophilen und Mastzellen, ist schwer zu charakterisieren, da sie eine ziemliche Regellosigkeit ihres Verhaltens zeigten.

Von Heineke (20) ist zum erstenmal die Vermutung ausgesprochen worden, daß der sogenannte „Röntgenkater“

auf eine Schädigung der weißen Blutzellen zurückzuführen sein könnte. Diese Vermutung scheint in der Tat zuzutreffen. Die oben erwähnte Patientin J. klagte an dem Tage, an dem die polynukleäre Leukozytose einsetzte, plötzlich über Uebelkeit, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, deprimierte Stimmung und Ähnliches, kurz, sie bot das typische Bild des Röntgenkaters. Dieser dauerte am nächsten Tage, an dem die Leukozytose noch um ein Geringes zunahm, mit unverminderter Stärke fort. Schon am folgenden Tage, an dem die Leukozyten zum erstenmal die Tendenz zum Fallen zeigten, fühlte Patientin sich wohler, und am nächsten Tage waren alle Beschwerden wie mit einem Schlage verschwunden. Einen ganz gleich gelagerten Fall sahen wir auch einmal bei Mesothoriumanwendung. Auch hier war die Akme der nach der Bestrahlung einsetzenden polynukleären Hyperleukozytose von einer charakteristischen Störung des Allgemeinbefindens begleitet. Diese schwand mit der Wiederherstellung normaler Blutverhältnisse. — Wenn es nun auch voreilig wäre, aus diesen beiden Beobachtungen bindende Schlüsse zu ziehen, so erscheint die eigenartige zeitliche Koinzidenz von polynukleärer Leukozytose nach Bestrahlung und Alteration des Allgemeinbefindens doch zum mindesten auffallend. Sollten weitere Untersuchungen diese Befunde bestätigen, so wäre damit in der Tat eine gewisse morphologische Unterlage für den Röntgenkater gefunden.

Im Vorhergehenden wurden nur die unmittelbar im Anschluß an die Bestrahlung auftretenden Blutalterationen, ihr zeitlicher Ablauf und die hierbei sich ergebenden morphotischen und numerischen Verschiebungen des qualitativen Blutbildes erörtert. Es zeigte sich, daß der leukozytäre Apparat auf die Einwirkung der Strahlen hin, ganz allgemein ausgedrückt, mit einer Funktionsänderung antwortet, die aber rasch abklingt.

Für die Frage eventuell auftretender Spätschädigungen ist es nun aber von größter Wichtigkeit, das weitere Verhalten des Blutes bei den bestrahlten Patientinnen zu verfolgen. Denn, wie bereits betont, muß sich eine dauernde Schädigung durch die strahlende Energie doch wohl am ersten und leichtesten an einem Organsystem fixieren, das sich den Strahlen gegenüber so labil verhält, wie es bei den Blutbildungsstätten der Fall ist. Aus diesem Grunde haben wir bei allen unseren 20 Patientinnen, die während der Strahlenbehandlung hämatologisch untersucht worden waren, in verschiedenen Zeiträumen Nachuntersuchungen vorgenommen. Hierbei ergaben sich durchgehend normale Blutverhältnisse.

So zeigte die Patientin J., als sie am 4. III. zur zweiten Serie kam, folgenden Blutbefund:

Weißer:	5700	Mononukleäre	3,0 %
Polynukleäre	69,0 %	Eosinophile	2,7 %
Lymphozyten	25,3 %		

Vor Verabreichung der dritten Serie am 2. IV. 1914 wurde folgender Befund festgestellt:

Weißer:	8900	Mononukleäre	7 %
Polynukleäre	70 %	Mastzellen	1 %
Lymphozyten	21 %		

Bei der Patientin G., die in der Zeit vom 4. III. 1914 bis 13. V. 1914 490 mg Mesothorium 103 Stunden lang bekommen hatte, fand sich am 17. VI. folgender Blutbefund:

Weißer:	9400	Mononukleäre	8 %
Polynukleäre	70 %	Eosinophile	1 %
Lymphozyten	20 %	Mastzellen	1 %

Die Patientin S. hatte in der Zeit vom 27. I. bis 18. II. 1914 255 mg Mesothorium 66 Stunden lang liegen gehabt. Bei einer Nachuntersuchung am 27. IV. konstatieren wir folgenden Befund:

Weißer:	9700	Mononukleäre	7,0 %
Polynukleäre	77,4 %	Mastzellen	1,3 %
Lymphozyten	17,3 %		

In dem Falle M. fanden sich, nachdem Patientin vom 21. II. bis 5. IV. 1914 mit 375 mg Mesothorium 81½ Stunden lang behandelt worden war, am 14. V. 1914:

Weißer:	8500	Mononukleäre	5 %
Polynukleäre	69 %	Eosinophile	3 %
Lymphozyten	21 %	Mastzellen	1 %

Diese wenigen Beispiele, die sich durch Heranziehung der übrigen Fälle leicht vermehren ließen, zeigen zur Evidenz, daß bei den bestrahlten Patientinnen eine dauernde Schädigung der blutbildenden Organe nicht nachzuweisen war.

Bekanntlich ist nun aber in der Literatur eine Reihe von dauernden Blutschädigungen nach Einwirkung von

Röntgenstrahlen und radioaktiven Substanzen bekannt geworden. Eine übersichtliche Zusammenstellung der bisher beobachteten Fälle findet sich in der bereits mehrfach erwähnten Arbeit von Heineke. Es handelt sich hierbei durchgehend um Röntgenologen, die jahrelang der unvermeidbaren Einwirkung kleinster Strahlendosen ausgesetzt waren. Die bei ihnen festgestellten Veränderungen bestanden in einer Verarmung des Blutes an weißen Elementen, woran bald mehr die Lymphozyten, bald mehr die polynukleären Leukozyten beteiligt waren. Ferner sind zurzeit bereits sechs Fälle von Leukämie bei Radiologen bekannt.

Gelegentlich der erwähnten Blutuntersuchungen haben wir nun auch das Blut der in der Radiologischen Abteilung der Münchener Universitäts-Frauenklinik hauptsächlich beschäftigten Personen untersucht. Es wurden hierbei folgende Werte erhoben:

Dr. G., 29 Jahre alt, 16. V. 1914, 5 h⁴⁵ p. m.

Hb	85 %	Lymphozyten	18 %
Rote	5 000 000	Mononukleäre	13 %
Weiße	7 900	Eosinophile	1 %
Polynukleäre	75 %	Mastzellen	1 %

Schwester Th., 29 Jahre alt, seit etwas über zwei Jahren an der Röntgenabteilung. 15. V. 1914, 6 h p. m.

Hb	80 %	Lymphozyten	19 %
Rote	3 900 000	Mononukleäre	6,3 %
Weiße	6 600	Eosinophile	1,7 %
Polynukleäre	72 %	Mastzellen	1,0 %

Schwester R., 39 Jahre alt, seit zehn Monaten an der Abteilung. 15. V. 1914, 6 h³⁰ p. m.

Hb	80 %	Lymphozyten	18 %
Rote	4 500 000	Mononukleäre	8 %
Weiße	6 200	Eosinophile	2 %
Polynukleäre	70 %	Mastzellen	1 %

Es zeigte sich also bei allen diesen Personen keine wesentliche Alteration des Blutbefundes. Dies ist zum Teil ja vielleicht darauf zurückzuführen, daß sie alle erst relativ kurze Zeit an der Abteilung beschäftigt sind, sicher ist es aber auch den angewendeten Vorsichtsmaßregeln zuzuschreiben.

Dagegen sahen wir in einem Falle die jüngst von Gudzent und Halberstaedter (21) beschriebenen chronischen Hautveränderungen durch radioaktive Substanzen.

Es handelte sich um eine unserer Schwestern (R.), die viel mit dem Mesothorium zu tun hatte und trotz wiederholter Warnungen die Kapseln häufig mit der bloßen Hand anfaßte. Subjektiv fanden sich in diesem Falle Parästhesien in den Fingerspitzen, Abstumpfung des feinen Gefühls, hier und da traten auch spontane Schmerzen auf. Objektiv erschien die Haut glatt, pergamentartig, die normale Hautzeichnung war undeutlich und verwischt, die Nägel brüchig, infolge der herabgesetzten Schweißsekretion fühlte sich die Haut trocken und rau an. Prognostisch günstig und interessant ist, daß alle diese Erscheinungen seit der Anwendung entsprechender Vorsichtsmaßregeln im Rückgange begriffen sind.

Schluß. Nach den in der Literatur vorliegenden Erfahrungen läßt sich die Möglichkeit einer chronischen Blutschädigung durch protrahierte, jahrelang dauernde Einwirkung auch kleiner Strahlendosen nicht in Abrede stellen. Andererseits glauben wir uns aber auch auf Grund unserer bisher in 20 Fällen gemachten, übereinstimmenden Erfahrungen zu dem Schlusse berechtigt, daß bei sachverständiger Verabreichung auch sehr großer Mengen von Röntgenlicht und radioaktiven Substanzen eine dauernde, irreparable Schädigung der blutbildenden Organe nicht gesetzt wird.

Literatur: 1. Mitt. Grenzgeb. 14, 1904. H. 1. Zschr. f. Chir. 78, 1905. — 2. D. Arch. f. klin. M. 83, 1905. — 3. Fortschr. d. Röntgenstr. 8. — 4. W. kl. W. 1936 Nr. 21. — 5. Méd. expér. et d'Anat. path. 20, 1908. — 6. Experim. Beitr. zur Wirkung der Röntgenstr. auf menschl. Blut I. D. Jena 1908. — 7. Die jüngst erschienene Arbeit von Fürstenberg „Ueber die Beeinflussung des Blutbildes durch die X-Strahlen und die radioaktiven Substanzen“. J. D. Berlin 1914 berichtet über keine eigenen Untersuchungen. — 8. Strahlenther. 4 H. 2. — 9. M. m. W. 1913 Nr. 48. — 10. Der Blutdruck des Menschen. Wien und Leipzig 1913. — 11. Lazarus, Handb. d. Radiobiologie und Therapie. Wiesbaden 1913. — 12. Strahlenther. 3. — 13. M. m. W. 1904 Nr. 23. — 14. B. kl. W. 1904 Nr. 49. — 15. M. m. W. 1915 Nr. 34. — 16. M. m. W. 1905 Nr. 4. — 17. M. m. W. 1905 Nr. 4. — 18. Strahlenther. 2, 1913. — 19. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik (2) Leipzig 1912. — 20. M. m. W. 1913 Nr. 48. — 21. D. m. W. 1914 Nr. 13.