

lokaltherapeutischen Wirkung nicht denen, die wir bei Lokalinfektionen des Menschen vorfinden, da sich *längerdauernde, fortschreitende, lokalbleibende* Gewebsinfektionen beim Tier nicht mit der wünschenswerten Regelmäßigkeit erzeugen lassen.

Sind nun die Ergebnisse der Tierversuche geeignet, die Grundlage für das therapeutische Handeln am Menschen zu bilden? Es hieße doch die Errungenschaften der gesamten modernen Experimentalmedizin zu leugnen, wollte man gerade in der Frage der Antisepsis auf das Tierexperiment verzichten. Aber selbstverständlich genau so wie die Unterschätzung, wäre eine Überschätzung des Tierversuches falsch; gewiß, der Tierversuch ist nur ein Modell, bei dem unmöglich alle die Faktoren berücksichtigt werden können, die bei der natürlichen Infektion des Menschen eine Rolle spielen. Er muß nur so angelegt werden, daß er den natürlichen Verhältnissen beim Menschen soviel wie möglich ähnelt und trotzdem übersichtlich ist und sichere Schlüsse erlaubt. Bei welchen Prüfungsmethoden dies möglich ist, wurde im Vorhergehenden eingehend erörtert. Wir haben gesehen, daß wir exakte Methoden besitzen, um die verschiedenen Grade der Wirksamkeit der Antiseptica prüfen zu können, und es stehen uns Wunddesinfektionsmittel zur Verfügung, deren Wirksamkeit durch das Tierexperiment erwiesen ist.

Wir haben hier ausführlich nur die Prüfungsmethoden der *antiseptischen* Wirkung besprochen. Mit ihr allein ist aber die Bewertung eines Wunddesinfektionsmittels nicht abgeschlossen, sondern von ebensolcher Wichtigkeit ist die *pharmakologisch-toxikologische* Prüfung und dann die *histologische* Untersuchung der behandelten Gewebe.

Nur durch eine solche systematische Untersuchung und strenge Prüfung der Desinfektionsmittel werden wir zu einer Klärung der Frage der Antisepsis gelangen. Nur durch eine objektive Kontrolle wird es möglich sein, die immer noch anwachsende Flut neuer Antiseptica zu hemmen. Eine *staatliche* Kontrolle wäre höchst wünschenswert. Bevor wir dies erreichen, muß gefordert werden, daß kein Chirurg ein Antisepticum verwendet, das nicht in *pharmakologisch-toxikologischer, histologischer und therapeutischer* Wirkung untersucht worden ist.

Dann werden Enttäuschungen dem Chirurgen und dem Kranken erspart bleiben, und Bleibendes wird gewonnen.

BIOLOGISCHE WIRKUNG DER RÖNTGEN-STRAHLEN MIT BERÜCKSICHTIGUNG THERAPEUTISCHER FRAGESTELLUNGEN.

Von

Privatdozent Dr. H. HOLTHUSEN.

Aus dem Röntgeninstitut des Allg. Krankenhauses St. Georg, Hamburg.

Überblickt man die Fachliteratur auf dem Gebiete der Strahlentherapie in den letzten Jahren, so kann man sich der Erkenntnis nicht verschließen, daß die grundlegenden Vorstellungen, welche für unser therapeutisches Handeln bei der Anwendung von hochfrequenten Wellenstrahlen bisher maßgebend waren, eigentlich vollständig ins Wanken gekommen sind. Während wir bis vor wenigen Jahren die Grenzen unseres therapeutischen Könnens im wesentlichen in der technischen Durchführbarkeit der Aufgabe sahen, gewisse, meist kranke Zellen, die sich durch eine besondere Strahlenempfindlichkeit auszeichneten, zu schädigen oder gar zu vernichten, etwa die Haarwurzeln beim Epilationseffekt, die pathologischen Blutzellen bei der Leukämie, die Tumorzellen bei der Carcinombehandlung, die Keimdrüsen bei der Sterilisierung, in jedem Falle also die *Schädigung* einer elektiv empfindlichen Zellgattung das erstrebte Ziel war, hat man in den letzten Jahren das Indikationsgebiet der Röntgenbehandlung zu erweitern gesucht, indem man die im Laboratoriumsversuch an Tier und Pflanze erkannten und klinisch beobachteten Eigenschaften der Strahlen, unter gewissen Umständen auch eine gewöhnlich als „*Reizwirkung*“ bezeichnete fördernde Wirkung auf Wachstum und Funktion von Zellen und Organen auszuüben, für das therapeutische Handeln systematisch ver-

wertete. Während der Aufgabenkreis beider Anwendungsformen ursprünglich getrennt war, setzte die Krisis ein, als man, enttäuscht darüber, daß die erreichten Erfolge mit den Fortschritten der Technik nicht Schritt hielten und man nicht mehr, wie früher, alle Mißerfolge auf eine Unterdosierung schieben konnte, anfang, die bisherige, auf das Prinzip der Zellschädigung gestellte theoretische Begründung überhaupt in Zweifel zu ziehen und sich die Tendenz geltend machte, auch hier Reizwirkungen nicht allein in den Kreis der Betrachtungen zu ziehen, sondern sogar für ausschlaggebend zu halten. Damit stellte sich das Problem der Dosierung in ganz neuer Beleuchtung dar; während bei der Zellzerstörung die Aufgabe so gestellt war, in dem ganzen bestrahlten Bereich eine Minimaldosis nicht zu unterschreiten, handelt es sich bei der sog. „*Reizdosierung*“ darum, über eine bestimmte — und leider häufiger unbestimmte — Maximaldosis nicht hinauszugehen. Eine ausgesprochene Unsicherheit in der Dosierung ist die Folge, und es besteht die Gefahr, von dem einen Extrem höchster Steigerung der verabfolgten Strahlenmengen in das Gegenteil zu verfallen. Besonders der Begriff der „*Reizdosis*“ droht in einer Weise verallgemeinert zu werden, deren Berechtigung erst zu erweisen ist. Eine zusammenhängende Betrachtung der experimentellen Grundlagen der Strahlenwirkung auf Zelle und Gewebe erscheint daher erwünscht.

Die erste Anwendung der Röntgenstrahlen in der Medizin durch FREUND zum Zwecke der Epilation bei einem Naevus pilosus beruhte auf der Beobachtung des Haarausfalls nach längerdauernden diagnostischen Untersuchungen mit den neuen Strahlen, also auf der Beobachtung regressiver Veränderungen an einem Teilorgan der menschlichen Haut. Und wenn auch die erste erfolgreiche Bestrahlung einer Erkrankung innerer Organe, der Leukämie, durch SENN zunächst noch ohne klare Vorstellung über den zugrundeliegenden biologischen Vorgang vorgenommen wurde, so folgte doch die theoretische Begründung durch HEINEKE, der die hohe Radiosensibilität der weißen Blutzellen in zahlreichen Tierexperimenten feststellte, bald nach und ebenso die bekannten Experimente von ALBERS-SCHÖNBERG über die Azoospermie bestrahlter Meerschweinchen, die den ersten Anstoß zu der Anwendung der Röntgenstrahlen in der Gynäkologie gaben. In diesen letztgenannten Versuchen war zum erstenmal eine *elektive* oder genauer gesagt eine qualitativ verschiedene Wirkung der Strahlen auf verschiedene Zelltypen gefunden worden, indem hier die stärkere Schädigung der in der Tiefe liegenden Zellen des samenbildenden Epithels im Vergleich zur nicht alterierten Hautoberfläche als Ausdruck ihrer erhöhten Radiosensibilität angesehen werden mußte. Die auswählende Beeinflussbarkeit verschiedener Zellen und Zellverbände bildet letzten Endes die Voraussetzung für jede therapeutische Verwendung der Röntgenstrahlen. Was die Ansprechbarkeit der Zellen auf Bestrahlungen anbetrifft, so haben zuerst die Franzosen ihre Beobachtungen über die Beeinflussung der Spermiogenese durch Röntgenstrahlen (BERGONIÉ und TRIBONDEAU, REGAUD und BLANC) zu dem Gesetz verallgemeinert, daß undifferenzierte Zellen, Zellen, die in ihrer Morphologie und in ihren Funktionen noch nicht endgültig festgelegt seien, eine besondere Strahlenempfindlichkeit besäßen.

Die leichteste Form der Schädigung besteht in einem Verlust der Zellteilungsfähigkeit, die sich gelegentlich erst nach einigen Generationen geltend macht, bei der Bestrahlung von Trypanosomen, durch HALBERSTÄDTER, ohne andere Veränderungen in ihren Lebenserscheinungen als dem Verlust der Fortpflanzungsfähigkeit, nach stärkeren Dosen jedoch in histologisch nachweisbaren Kernveränderungen von den leichtesten Formen der Pyknose bis zur völligen Zellnekrose. Daß eine übermäßige Bestrahlung an der Haut einen Verlust des Epithels und damit Geschwürbildung, an Drüsen ein Aufhören der Sekretion, an den Hoden eine Azoospermie verursacht, sind nur verschiedene Auswirkungen eines und desselben prinzipiellen Vorganges. Wenn auch durch die verschiedene räumliche Verteilung der Dosis bei weichen, wenig penetrierenden und harten, durchdringenden Strahlen Unterschiede in der Reaktion eines Gewebes gegen Strahlen verschiedener Wellen-

länge bedingt sein können, wie z. B. zunehmender Abstand zwischen Epilationsdosis und Erythemdosis bei steigender Härte der Strahlen, (RITTER, ROST und KRÜGER) so sind doch grundsätzliche Verschiedenheiten in der Wirkung zwischen weichen und harten Strahlen bisher nicht nachgewiesen, wenn auch häufig behauptet (DESSAUER, WARNEKROS u. a.). Insbesondere für den von DESSAUER noch kürzlich wieder gebrauchten Vergleich der Strahlen verschiedener Wellenlänge mit verschiedenen Medikamenten, fehlen irgendwelche Unterlagen. Bei der Beobachtung der pathologischen Abwandlungen der Spermiogenese unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen ergab sich schon ebenso wie aus späteren Beobachtungen von KRAUSE und ZIEGLER über die besondere Empfindlichkeit der Keimzentren in den Lymphdrüsen, die Abhängigkeit der Radiosensibilität von der Zellteilung. Neuerdings wurde an befruchteten Amphibieneiern (BARDEEN) und den Eiern des Pferdespulwurms (MOTTRAM, HOLTHUSEN) unmittelbar festgestellt, daß die Steigerung der Zellempfindlichkeit auf bestimmte Stadien der Mitose beschränkt ist, hier aber bis zum Mehrfachen der Empfindlichkeit im Kernruhezustand betragen kann. Mit dieser Empfindlichkeitssteigerung in der Mitose hat man es erklärt, daß oftmals gerade raschwachsende Tumoren, welche reichlich Mitosen enthalten, besonders gut ansprechen, ein Zusammenhang, der übrigens nicht durchweg besteht. Auch unter dem Gesichtspunkt der therapeutischen Beeinflussung von Carcinomen sind diese Ergebnisse verwertet worden. Englische Autoren haben unter der Voraussetzung, daß für die Lebensdauer einer Krebszellengeneration etwa 4 Tage anzunehmen sind, die Forderung aufgestellt, auch die Bestrahlung über einen so langen Zeitraum auszudehnen, um möglichst alle Zellen im Stadium ihrer erhöhten Angreifbarkeit zu bestrahlen. Die „Verzettelung“ der Dosis hätte hier keine Herabsetzung, sondern eine Steigerung der Wirkung zur Folge. Für diese Sensibilitätsschwankungen im Laufe des Zellebens sind chemische bzw. physikalisch-chemische Zustandsänderungen verantwortlich zu machen. Jedenfalls konnte HOLTHUSEN durch Messung der Sauerstoffatmung bei Askariseiern mit der Empfindlichkeitsänderung in der Mitose parallel gehende Stoffwechselschwankungen ausschließen, und PETRY fand an Weizenkeimlingen ebenfalls die Röntgenwirkung vom Stoffwechsel unabhängig. Schon vorher hatten FRIEDRICH und KRÖNIG für Froschembryonen die Unabhängigkeit der Empfindlichkeit von der Temperatur für das Intervall zwischen 0° und 30° festgestellt. So ist denn überhaupt die Abhängigkeit der Radiosensibilität vom Stoffwechsel, seit den Untersuchungen von SCHWARZ über die Empfindlichkeitsunterschiede zwischen ruhenden und keimenden Samen geradezu ein Dogma in der Strahlenbiologie, durchaus zweifelhaft geworden. Von den chemischen Körpern, welche für die Strahlenempfindlichkeit maßgebend sind, wissen wir nichts Bestimmtes. Die Anschauung, daß in dem Abbau des Lecithins und den Eigenschaften des Umwandlungsproduktes Cholin (WERNER) der wesentliche Mechanismus gefunden sei, hat sich nicht aufrechterhalten lassen. Alles, was wir sagen können, ist, daß dem Zustande des Zellkerns offenbar eine maßgebende Bedeutung zukommt. Befunde, wie der von SCHAUDINN, daß unter den verschiedenen von ihm untersuchten Protozoenarten die wasserreichsten Amöben die empfindlichsten waren, geben einen eventuellen Hinweis auf Einflüsse des Quellungs Zustandes der Protoplastmakolloide.

Die Radiosensibilität schwankt nicht nur von Zellgattung zu Zellgattung, sondern auch von Zelle zu Zelle derselben Art. Selbst bei einem denkbar gleichartigen Material (z. B. Askarideneiern von einem Muttertier im gleichen Zellstadium) kommen Empfindlichkeitsunterschiede von 1 : 10 vor. Betrachten wir den Einfluß von Bestrahlungen auf die Haut, auf Tumoren, wo die verschiedenen Mitosestadien die Variationsbreite der Empfindlichkeit noch erhöhen, also auf eine Summe von Einzelzellen, für welche das Gesetz großer Zahlen gilt, so können wir allenfalls von einer mittleren Empfindlichkeit sprechen. Schon nach dieser einen Beobachtung ist es leicht vorstellbar, daß selbst bei einer Dosis, welche die mittlere weit übersteigt, z. B. einzelne Carcinomzellen in einem

im übrigen vollständig zerstörten Tumor am Leben bleiben.

Es lag nahe, den Versuch zu machen, die Strahlenempfindlichkeit des Gewebes, welches man therapeutisch beeinflussen wollte, künstlich zu erhöhen, eventuell die Empfindlichkeit des umgebenden Gewebes herabzusetzen. Wir können zwischen einer biologischen und einer physikalischen Sensibilisierung unterscheiden. Die Versuche, durch Hyperämie (Diathermie; MÜLLER-Immenstadt) die Aktivität der Zellen zu steigern, durch Anämie (Kompression; SCHWARZ, Adrenalin; REICHER und LENZ) herabzumindern, gehören hierher. Sie sind zweifellos berechtigt, wenn auch nicht eingebürgert. Unsicherer begründet ist der Versuch, durch eine „Funktionssteigerung“ die Zellen strahlenempfindlicher zu machen. Als sichergestellt kann gelten, daß entzündlich verändertes Gewebe eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit besitzt. Ob für dieselbe nur die stärkere Durchblutung verantwortlich zu machen ist (WETTERER), oder ob ihr eine, den Entzündungsvorgang begleitende „Funktionssteigerung“ zugrunde liegt (BIER, SCHWARZ, s. auch weiter unten), ist eine noch offene Frage. SCHWARZ empfiehlt geradezu die Bestrahlung so zu verteilen, daß der Hauptteil der zu verabfolgenden Gesamtdosis in die Zeit des Früherhythms fällt. Die Vermehrung des Stoffumsatzes kann nach dem oben Gesagten zur Erklärung nicht herangezogen werden.

Von bestimmten physikalischen Vorstellungen über den Modus der Strahlenwirkung gehen die zahlreichen Versuche aus, das Gewebe durch Einbringen geeigneter Substanzen strahlenempfindlicher zu machen. Wenn man anfangs versuchte — in Analogie mit dem ähnlichen Effekt beim sichtbaren Licht, der sog. photodynamischen Wirkung (TAPPEINER, JODLBAUER) — mit im sichtbaren Licht fluoreszierenden Substanzen die Röntgenwirkung zu erhöhen, so war ein derartiges Vorhaben von vornherein wenig erfolgversprechend, da die Erregung der Moleküle durch sichtbares Licht und durch Röntgenstrahlen etwas weitgehend Verschiedenes ist. Benutzte man dagegen Stoffe, welche erfahrungsgemäß durch Röntgen- und Radiumstrahlen zur Fluoreszenz erregt werden, so konnte man zwar im Modellversuch gelegentlich eine sensibilisierende Wirkung hervorrufen, wie es z. B. HAUSMANN gelang, die β - und γ -Strahlenhämolyse in der Umgebung von Calciumwolframatdepots zu beschleunigen. Allein es war wenig Aussicht vorhanden, in der praktischen Anwendung die hier in Betracht kommenden Stoffe in genügender Konzentration an die Wirkungsorte zu bringen. In jedem Falle blieb es fraglich, ob die etwa erreichte Wirkung auf die Fluoreszenz im Gebiete des aktinischen Lichtes oder auf die sekundäre Röntgenstrahlung hochatomiger Metalle zurückzuführen sei. Den Vorschlag, durch die sekundäre Röntgenstrahlung, speziell die leicht absorbierbare und daher besonders wirksame Fluoreszenzstrahlung bzw. die entsprechend gesteigerte Elektronenstrahlung eine Gewebssensibilisierung herbeizuführen, machte zuerst BARCLA. Im Hinblick auf die praktische Verwendbarkeit muß man sich darüber klar sein, daß jeder wirksame Sekundärstrahleneffekt mit einer vermehrten Absorption verbunden ist, die schon in geringen Gewebstiefen durch Schwächung der Gesamtstrahlung die etwa zu erwartende Wirkungssteigerung überkompensiert. Bei der Verwendung zur Sensibilisierung lebender Zellen in der Therapie bleibt zudem das Problem, die Eigenstrahler in genügender Konzentration ins Gewebe zu bringen, unlösbar. So hatten praktische Versuche sowohl an Bakterien (CLUZET und KOFMANN), wie beim Tier und Menschen (GUDZENT) ein eindeutig negatives Resultat, oder schienen doch nicht überzeugend (STEPP und CERMAK, ROHRER, PALUGYAY). Oberflächliche Steigerungen der Röntgenwirkung lassen sich durch Heranbringen von geeigneten Sekundärstrahlern erreichen (Einbringen von Kollargol in die Blase; Jodoform in die Vagina, M. FRÄNKEL; Geschwüre auf der Magenschleimhaut mit Barium gefütterter und dann bestrahlter Kaninchen, GHILARDUCCI). Neuerdings gelang es ELLINGER, Thoriumsalze in solcher Konzentration in lupöses Gewebe zu injizieren, daß eine Steigerung der Strahlenreaktion nachweisbar wurde.

Bei allen derartigen Versuchen war eine Abtötung der Zellen das erstrebte Ziel, von den gelegentlichen rein empirisch erfolgten Bestrahlungen bei Neuralgien und Arthralgien abgesehen, der Form der Beeinflussung, nach welcher bis vor kurzer Zeit die Strahlentherapie fast ausschließlich orientiert war. Nur den schon früher begonnenen (H. E. SCHMIDT, E. SCHWARZ), während des Krieges systematisch aufgenommenen, aber nicht gerade ermutigenden Versuchen, die Granulationsflächen von Wunden zu bestrahlen, um sie zum Wachstum anzuregen, lag die Absicht zugrunde, die den Röntgenstrahlen seit langem zugeschriebene Fähigkeit einer *stimulierenden Wirkung* auf das Gewebe in schwachen Dosen therapeutisch auszunutzen. Als „Wachstumsreiz“ war die Wirkung meist unerwünscht, als „Funktionsreiz“ bot sie die Möglichkeit, in die Beziehungen der Organe untereinander, insbesondere der innersekretorischen Drüsen, einzugreifen, nun nicht mehr allein auf dem Wege der Zellschädigung, abzielend auf eine Funktionsverminderung (z. B. Schilddrüsenbestrahlung beim Basedow), sondern auch durch einen fördernden Impuls auf ein unterwertiges Organ (z. B. Wachstumsförderung nach Hypophysenbestrahlung; STETTNER, ferner M. FRÄNKEL u. a.). Dazu kam, daß gerade in den letzten Jahren die Auffassung, bei der Carcinombekämpfung einseitig die Carcinomzelle selber zu betrachten, in ihrer schroffen Vertretung durch SEITZ und WINTZ bis zur Aufstellung einer einheitlichen „Carcinomdosis“ und „Sarkomdosis“ zu einem toten Punkt geführt hatte und einer umfassenderen Betrachtungsweise des Krebsproblems Platz machte, die davon ausging, daß es sich um einen Kampf zwischen zwei Kräftegruppen, Neubildung und Körpergewebe und demgemäß bei einer rationalen Therapie nicht nur darum handeln könne, den Angriff abzuschlagen, sondern ebenso sehr darum, die Abwehr zu unterstützen. Führten Erwägungen dieser Art dazu, eine Funktionssteigerung des wesentlich in Betracht kommenden Bindegewebes und seiner Abkömmlinge durch entsprechend gewählte Dosierung anzustreben, so gaben andererseits die in den letzten Jahren gewonnenen Erfahrungen über Proteinkörpertherapie mit den ihr zugrunde liegenden theoretischen Vorstellungen auch der „Reizstrahlentherapie“ einen neuen Impuls.

Es ist das Verdienst von STEPHAN, scharf zwischen dem „Wachstumsreiz“ und dem „Funktionsreiz“ unterschieden zu haben. Als erwiesen kann gelten, daß Keimung und Wachstum von Pflanzen durch Bestrahlung mit kleinen Dosen von Radium und Röntgenstrahlen unter gewissen Bedingungen gesteigert werden kann (MALDINEY und THOUVENIN, KÖRNICKE, SCHWARZ u. a., zuletzt HALBERSTÄDTER u. SIMONS). Auch die Versuche von MOLISCH, wonach Radiumemanation — eindeutiger als die festen Radiumsalze — die Eigenschaft hat, die Ruheperiode der Winterknospen verschiedener Gehölze in einer gewissen Phase aufzuheben und die bestrahlten Knospen frühzeitig zum Austreiben zu bringen, gehören hierher. Aber es zeigten sich Einschränkungen. In der Zeit der festen Ruheperiode hatte die Bestrahlung keinen Erfolg, in der Zeit des spontanen Treibens schlug die Wirkung oft in ihr Gegenteil um. KÖRNICKE, dem wohl die größte Erfahrung auf diesem Gebiete zuzusprechen ist und ebenso E. SCHWARZ, konnte nur bei ruhenden oder eben angekeimten Samen eine geringe Wachstumsbeschleunigung finden, in vorgerückterem Keimungszustand war auch nach schwächsten Dosenförderung des Wachstums nicht sichtbar. In den Versuchen von PFEIFFER und SIMMERMACHER, an *Vicia faba*, wurde nach Röntgenbestrahlung das Längenwachstum lediglich bei beschränktem Lichtzutritt und in sehr geringem Grade erhöht: Die Trockensubstanzproduktion erfuhr nur eine „andeutungsweise Vermehrung“. Sehen wir also, daß selbst bei Pflanzen der „Wachstumsreiz“ nach Schwachbestrahlung kein allgemeingültiges Gesetz ist, so ist es gewiß nicht angängig, derartige Beobachtungen auf Tier und Mensch zu übertragen, zumal wenn man berücksichtigt, in welch andersartigen und komplizierteren Beziehungen Pflanzen unter physiologischen Bedingungen zur strahlenden Energie stehen (Anregung bzw. Verhinderung der Keimung durch Belichtung, Einwirkung des kurzwelligen Lichtes auf das Längenwachstum der Pflanzen,

Étiollement); Beziehungen, welche man bei der nahen Verwandtschaft zwischen Licht und Röntgenstrahlen gewiß nicht aus dem Auge lassen darf. In diesem Zusammenhange gewinnt auch die Bemerkung von JÜHLING, daß es ihm in jahrelang fortgesetzten Bohnenversuchen nie gelang, einen direkten Wachstumsreiz auf die Wurzeln zu beobachten, während er an Pflanzensprossen gelegentlich bei Dosen, die 10% der letalen Wurzeldosis betrug, rascheres und üppigeres Wachstum feststellen konnte, besondere Bedeutung. Bei Tieren sind die Beobachtungen eines Wachstumsreizes wesentlich spärlicher und die Angaben widersprechend (ISELIN und DIETERLE an Forellenembryonen und Eiern; BECKTON und LAZARUS-BARLOW an Askarideneiern, dagegen negative Befunde an Kaulquappen von GAUSS und LEMBCKE). Übereinstimmend sind die gefundenen Wachstumssteigerungen bzw. Beschleunigungen der Zellteilung sehr gering (neuerdings MARKOWITS an Protozoen, HOFFMANN an Eiern und Larven von *Rana fusca*). Auch hier ist daran zu denken, daß es sich um einen komplizierten Vorgang handelt, bei dem, wie uns die schönen Versuche von ROMEIS gezeigt haben, beschleunigende und hemmende Einflüsse ineinandergreifen und ebenso wohl an den Wegfall einer Hemmung gedacht werden muß, als an einen direkten Wachstumsreiz. HOFFMANN konnte zudem zeigen, daß kleine Dosen durchaus nicht immer wachstumsfördernd wirken, sondern daß äußere Lebensbedingungen anderer Art (thermische und chemische Reize) die „erregende“ Wirkung vereiteln oder sogar ins Gegenteil umschlagen lassen. Am Menschen ist der „Wachstumsreiz“, der besonders bei Tumoren seit langem unter dem Eindruck der oben geschilderten Pflanzenversuche gefürchtet wurde (FR. SCHULZ, H. E. SCHMIDT, BERGONIE und TRIBONDEAU u. a.), noch stärker umstritten (KIENBÖCK, STEPHAN, SCHWARZ lehnen ihn ab; auf der anderen Seite SACHS, RITTER und LEWANDOWSKY). Alles in allem kann man sagen, daß beschleunigtes Wachstum unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen offenbar vorkommt, daß aber die Bedingungen, unter denen es stattfindet, schwer greifbar und nicht unter allen Umständen reproduzierbar sind und die Verhältnisse jedenfalls ganz anders liegen, als für den Effekt der Strahlenschädigung. Zur Angabe einer „Reizdosis“ in Prozenten der Schädigungsdosis ganz allgemein oder auch nur bei Tumoren (SEITZ und WINTZ) reichen die Unterlagen jedenfalls nicht aus.

Dem Begriff des „Funktionsreizes“ suchte in erster Linie STEPHAN eine experimentelle Grundlage zu schaffen. Als Wesentlichstes fand er eine Förderung der Blutgerinnung nach Milzbestrahlung, die er als Reizwirkung auf den retikuloendothelialen Apparat, der Bildungsstätte für das speziell vermehrt gefundene Proferment, auffaßt. Versuche über die Anregung zur Diurese bei Anurie, Besserung von Diabetes und Pankreasdiarrhöe durch Pankreasbestrahlung, günstige Beeinflussung von tuberkulösem Granulationsgewebe durch minimale Dosen, führen diesen Autor dazu, den Funktionsreiz als eine allgemein durch geeignete Dosierung erreichbare Wirkungsweise der Strahlen aufzufassen und ihn auch auf die Carcinomzelle zu übertragen. Beobachtungen anderer Autoren betrafen Drüsen mit innerer Sekretion (STETTNER, BROCK, KRECKE), wobei jeweils die Wirkung ihre Erklärung in einem Reiz des bestrahlten Organes fand, aber auch anderer Drüsen (Steigerung der Magensaftsekretion, SZEGÖ und PROTHOR; Speichelfluß während der Bestrahlung, CATTANI), des Knochenmarkes bei perniziöser Anämie (GUGGENHEIMER). Doch sind auch hier die Resultate, und noch viel weniger ihre Deutung, unbestritten. Während z. B. die Steigerung der Blutgerinnung als solche allgemeine Anerkennung gefunden hat, fand ihre Deutung als Steigerung der Funktion des retikuloendothelialen Zellapparates vielfachen Widerspruch. Einmal zeigte sich die Wirkung nicht auf die Milz beschränkt, wenn auch besonders deutlich nach Bestrahlungen des Abdomens (Tichy), vor allem aber konnte FEISSLY nach der Bestrahlung von Blut in der abgebundenen Jugularvene des Pferdes und in vitro als Citratblut zeigen, daß der Zerfall von Blutplättchen und Leukocyten und das dabei freiwerdende Enzym eine Gerinnungsbeschleunigung herbeiführt. Unsicherer liegen die Verhältnisse bei der Drüsenbestrahlung,

und KLEWITZ konnte keine Dosis ausfindig machen, die bei der BIERMERSCHEN Anämie funktionssteigernd auf das Knochenmark wirkte. Selbst unter der Voraussetzung, daß sich alle diese Beobachtungen, die nur einen Ausschnitt aus dem hierhergehörigen Versuchsmaterial darstellen, bestätigen sollten, bleibt zu untersuchen, wie weit es sich dabei um einen direkten „Funktionsreiz“ der Röntgenstrahlen im Sinne einer primär durch den Strahlenimpuls ausgelösten erhöhten funktionellen Zelltätigkeit (STEPHAN) handelt, wobei man an prinzipiell ganz neuartige auf alle Fälle schwer verständliche Formen von Übertragung physikalischer in vitale Energie denken müßte. Die Brücke zum Verständnis scheint geschlagen durch die Beziehungen, welche zwischen den zuletzt besprochenen Erscheinungen und den durch die sog. Proteinkörpertherapie im Organismus ausgelösten Vorgängen bestehen. Nach KAZNELSON ist die Steigerung der Blutgerinnung nur ein Teilvorgang einer Reihe von Veränderungen, welche sich im Körper im Anschluß an Röntgenbestrahlungen abspielen, zu denen weiterhin die Erhöhung des Blutzuckerspiegels, des Agglutinititers im abfallenden Ast der Antikörperkurve und Anstieg des Bilirubinspiegels gehören. Und wie bei der Reizkörpertherapie das wirksame Prinzip aller Wahrscheinlichkeit nach in *Zerfallsprodukten* zu sehen ist (WEICHARDT, FREUND und GOTTLIEB), so nimmt auch KAZNELSON an, daß eiweißartige Stoffe, die aus den schon bei geringen Strahlendosen zerfallenden, überall vorkommenden Lymphocyten entstehen, die Ursache für die genannten Veränderungen im Blute Bestrahlter bilden. Inzwischen gelang FREUND im Alkoholextrakt des Blutes bestrahlter Kaninchen der direkte Nachweis derartiger, durch ihre pharmakologische Wirkung definierter Körper, die sich den bei Zellerfall und nach Caseosaninjektionen auftretenden Giften analog verhielten. Während KAZNELSON die Parallele mit der Proteinkörpertherapie nur bei den Allgemeinwirkungen der Röntgenstrahlen zieht und von einer „allgemeinen Leistungssteigerung als Fernwirkung therapeutischer Röntgenbestrahlungen“ spricht, außerdem aber die lokale „Reizwirkung“ und die zellschädigende Wirkung als besondere Formen der Röntgenwirkung gelten läßt, geht CATTANI in der Annahme einer „lokalisierten Leistungssteigerung“ einen Schritt weiter, indem er auch die am Orte der Bestrahlung auftretenden funktionsfördernden Wirkungen mit der Proteinkörperwirkung in Parallele setzt. Alles, in erster Linie die Unberechenbarkeit und Unüberschaubarkeit der Bedingungen für den Eintritt der Wirkung, spricht dafür, daß es sich um einen sehr komplizierten Vorgang handelt, bei dem eine Reihe Mechanismen miteinander gekoppelt sind.

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse haben wir Anlaß anzunehmen, daß unter dem Einfluß der Strahlen in erster Linie *Abbauprozesse* sich abspielen. Die schädigenden Wirkungen nach großen Dosen erklären sie ohne weiteres.

Ob es sich bei den sog. „Reizwirkungen“ nach geringen Strahlenmengen immer um die Folgeerscheinungen eines völligen Zellerfalls handelt, oder ob nicht auch in den Zellen entstehende Abbauprodukte ohne Zerstörung, ja ohne sichtbare morphologische Veränderung derselben (VIRCHOWS formativer Reiz) örtlich, analog der Wirkung experimentell erzeugter Eiweißabbauprodukte, angreifen können, bleibt dabei zunächst noch unentschieden.

Betrachten wir zum Schluß von diesem Gesichtspunkt aus die Strahlentherapie der Tumoren, so ist festzustellen — und diese Auffassung bricht sich auch immer mehr Bahn — daß der Standpunkt, welcher einseitig die unmittelbaren Schädigungen der Tumorzellen unter der Strahlenwirkung ins Auge faßt, zu eng gewählt ist. Zwar, an der maßgebenden Bedeutung der Herkunft der eigentlichen Tumorzellen für die Radiosensibilität des Tumors als Ganzem dürfte angesichts allgemeingültiger Erfahrungen, wie der auffallenden Radiosensibilität der Keimdrüsentumoren (BÉCLÈRE), der Lymphosarkome, der verhältnismäßig geringen Ansprechbarkeit der Drüsencarcinome, nicht zu zweifeln sein. Allein die Vorstellung, daß in dem Prozeß, durch welchen nach einer Bestrahlung das Tumorgewebe zerfällt, auch das Bindegewebe und seine Abkömmlinge eine aktive Rolle spielt, eine schon in den ersten Jahren der Röntgentherapie vertretene (EXNER, v. MARSCHALCO) auf Grund der Arbeiten THEILHABERS von vielen Autoren angenommene Auffassung, und fernerhin den Lymphocyten Bedeutung beigemessen werden muß (RIBBERT, OPITZ, MURPHY), ist nicht von der Hand zu weisen. Beobachtungen, wie die KEYSSERS, daß die Dosis, um einen übertragbaren Mäusetumor abzutöten, vor der Transplantation wesentlich größer sein mußte, als nach derselben, spricht für einen direkten Einfluß der Strahlen auch auf das Tumorbett. Daß es sich auch hierbei um Vorgänge handeln dürfte, die mit den Wirkungen von Eiweißabbauprodukten in Beziehung zu bringen sind, wird durch die ausgedehnten Erfahrungen von BIER, der nach Injektion artfremden Blutes große Tumoren sich zurückbilden, und seines Schülers RITTER, der ein inoperables Sarkom sogar zu völliger Heilung kommen sah, nahegelegt. Auch die von WERNER geschehene Rückbildung von Tumoren nach Injektion von Cholin salzen (Encytol) gehört hierher und verdient mit Recht — allerdings in einem anderen Sinne als ursprünglich gedacht — als „Imitation der Strahlenwirkung“ bezeichnet zu werden. Daß sich bei dieser Sachlage das Dosierungsproblem wesentlich schwieriger gestaltet, ist leicht verständlich. Schon mehrten sich die Mitteilungen erfahrener Strahlentherapeuten, die von ungünstigen Erfahrungen bei höchster Dosierung sprechen. Die Diskussion, die über die prophylaktische Bestrahlung von Brustkrebsen geführt wird, ist nur ein Beispiel für die bestehende Unsicherheit.

ORIGINALIEN.

ÜBER DIE INDIKATIONEN DER MILZ-EXSTIRPATION¹⁾.

Von

Professor P. MORAWITZ,

Direktor der Medizinischen Klinik Würzburg.

Wenn ich als Internist es unternehme, an dieser Stelle über die Indikationen der Milzexstirpation zu sprechen, so tue ich das deshalb, weil die Milzpathologie im Laufe des letzten Jahrzehnts ein wahres Grenzgebiet zwischen innerer Medizin und Chirurgie geworden ist. Bei vielen Krankheitszuständen, deren Behandlung bisher ausschließlich der inneren Medizin zukam, erwägen wir heute die Aussichten der chirurgischen Therapie. Dieser Fortschritt ist erst durch unsere bessere Erkennung der Milzfunktionen ermöglicht worden.

Daß die Milz das Grab für absterbende Blutelemente oder auch für Fremdkörper ist, die in der Blutbahn kreisen, wußte

man schon lange. Aber man stellte sich die Rolle der Milz zu sehr als eine passive vor, man erblickte in der Milz eine Art mechanisch wirkenden Filters, das in die Blutbahn eingeschaltet ist. Ein Ausdruck dieser Anschauung ist die Bezeichnung „spodogener“ Milztumor, d. h. Milztumor durch Anhäufung von Schlacken. Neuere Untersuchungen haben nun aber gezeigt, daß die Bedeutung der Milz doch darüber hinaus eine viel aktivere ist, *die Milz ist ein hämolytisches Organ*, das wahrscheinlich verändernd auf die Elemente des Blutes einwirkt, sie ist nicht nur als Ablageplatz für schon geschädigte Blutelemente anzusehen. Die hämolytische Milzfunktion erschließt sich uns weniger aus pathologisch-anatomischen Untersuchungen normaler Organe, als vielmehr aus gewissen experimentellen und klinischen Erfahrungen. Die experimentelle Toluylendiaminvergiftung war hier von großer theoretischer Bedeutung: nach BANTI¹⁾, JOANNOVICS²⁾, PATON und

¹⁾ BANTI, Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., 24, 21, 1898.

²⁾ JOANNOVICS und PICK, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 7, 185, 1909.

¹⁾ Nach einem Vortrage, gehalten auf der mittelhessischen Chirurzentagung 22. I. 22.