

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Morphologisches und Kritisches zur Strahlenwirkung durch Radium.

Von
Professor Dr. J. Wätjen.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Juli 1929.)

Im Hinblick auf das umfangreiche Schrifttum über die geweblichen Veränderungen nach Strahleneinwirkung sollte man meinen, daß eine genügend große Summe wissenschaftlicher Erkenntnis vorläge, die als gefestigte Grundlage für weitere und andersgerichtete Forschungswege in der Strahlenbiologie ausreichen würde. Setzt man die Sonde kritischer Wertung an diese vielen, zum Teil sehr verstreut im Schrifttum niedergelegten histologischen Befunde, so ist man erstaunt, wie viele unzureichend beobachtete und, was bedenklicher erscheint, wie viele unrichtig bewertete und zu zuweitgehenden Schlußfolgerungen verwandte Befunderhebungen schon gemacht worden sind.

Gewiß werden der anatomischen Betrachtungsweise Schwierigkeiten genug im Wege stehen, die vor allem darin bestehen, die geweblichen Veränderungen auch mit Sicherheit als durch eine angewandte Strahlung hervorgerufene zu bestimmen. Alle Gewebe, die an sich geneigt sind, Veränderungen ihres Aufbaues, ihrer zelligen Zusammensetzung, von selbst einzugehen, sind besonders schwierig in diesem Zusammenhang zu beurteilen. Dazu gehören vor allem die Gewächsbildungen mit schnellem Wachstum und zerstörender Ausbreitungsart, die ja besonders das Anwendungsgebiet der Strahlenbehandlung geworden sind.

Die Tatsache, die nicht genug hervorgehoben werden kann, daß von selbst entstehende rückschrittliche Veränderungen in Neubildungen der erwähnten Art den gleichen morphologischen Ausdruck haben können wie solche nach Einwirkung der strahlenden Energie, erschwert eine sichere gewebliche Beurteilung in der Hauptsache. Es ist ein besonderes Verdienst von *Prym* in seiner kritischen Studie auf diese Zusammenhänge nachdrücklichst hingewiesen zu haben.

Je länger nach Einwirkung einer Strahlengabe die Gewebsuntersuchung stattfindet, um so unsichere Befunde werden sich über die

unmittelbaren Folgen der Bestrahlung erheben lassen, da durch die Strahlenwirkung ungemein verwickelte Vorgänge im Gewächs, in seiner näheren und weiteren Umgebung sich einzustellen pflegen, die zum Teil nur mittelbar der Strahlenbeeinflussung gutgeschrieben werden können. Es hat dann die strahlende Energie wohl eine Bresche geschlagen, wohl rückschrittliche Vorgänge eingeleitet, aber zumeist nicht zu Ende geführt. Der Organismus selbst übernimmt die Aufräumungsarbeit, die unter dem Auftreten entzündlicher Erscheinungen mit Aufsaugung, Fortschaffung der Zerfallsmassen und ausbessernder Wucherung das Werk vollendet.

So geben Spätuntersuchungen ein Bild zusammengesetzter, verwickelter geweblicher Erscheinungen, die nur bedingt auf Rechnung der zuvor verabfolgten Strahlengabe zu setzen sind. Mag das im einzelnen für den günstigen Behandlungserfolg nicht ins Gewicht fallen, so wird doch die histologische Beurteilung vor eine schwere Aufgabe gestellt, die angesichts der erkannten rückschrittlichen Veränderungen hinsichtlich der Frage nach ihrer Ursache schließlich eine einwandfreie Beantwortung ablehnen muß.

Aus Probeausschnitten in verschiedenen Zeiten nach der Bestrahlung ein zusammenhängendes Bild sich von der Strahlenwirkung auf eine Neubildung zu machen gelingt wohl, ohne dabei die Schwierigkeit der Erkennung einer unmittelbaren Strahlenbeeinflussung umgehen zu können.

So ist es gekommen, daß ein und dieselben Gewebsbilder eine sehr verschiedene Auslegung erhalten haben. Schon die Frage, an welchen Bestandteil eines Gewächses, wie es der Krebs ist, die Strahlenwirkung zuerst einsetzt, ist verschiedenartig beantwortet worden, und bald die unmittelbare rückschrittliche Beeinflussung der epithelialen Anteile, bald eine Reizwirkung auf das Gewächsgerüst oder gar auf den Gesamtorganismus als auslösender Vorgang für die Zerstörung der epithelialen Verbände als erstliches Ergebnis hingestellt worden.

Was demnach zur Entscheidung dieser strittigen Frage immer wieder zu fordern ist, ist die Untersuchung von Geweben und Organen nicht zu lange nach der Bestrahlung, weil es so noch am ehesten möglich sein wird, unmittelbare von mittelbaren Strahlenwirkungen zu unterscheiden, soweit sie wenigstens einen geweblichen Ausdruck dieser oder jener Art zu finden vermögen.

Besonderer Wert wird darauf zu legen sein, Gewebsuntersuchungen ausführen zu können, die einen viel umfassenderen Überblick über bestrahlte Gewebsabschnitte und ihre Umgebung gestatten, als kleine Probeausschnitte, in denen oftmals durch die Herausnahme selbst Veränderungen entstehen, die störend die Beurteilung der Strahlenwirkung beeinflussen können, unter denen Gewebsquetschungen, Blut-

austritte, Lymphstauungen mit Lymphaustritten aus den Gefäßbahnen als nur die wesentlichsten genannt sein sollen.

Ein solches Material, das diesen Ansprüchen am besten gerecht werden kann, wird von den immerhin seltenen Todesfällen bald nach einer verabfolgten Bestrahlung gebildet, deren Beobachtungsmöglichkeit zugleich ein zwingender Grund sein sollte, derartige Fälle auch weiterhin noch mitzuteilen.

Schon für die Frage des Beginnes einer geweblich nachweisbaren Strahlenwirkung sind solche Befunde überaus wertvoll. Wird daran auch kaum zu zweifeln sein, daß die strahlende Energie Veränderungen des Zell- und Gewebslebens hervorrufen wird, die am Gewebspräparat einen in ihren Anfängen kaum sichtbaren Niederschlag ergeben, so herrscht doch über den Zeitpunkt des Beginnes der für den Strahlenhistologen besonders leicht zu verfolgenden rückschrittlichen Veränderungen noch sehr geteilte Ansicht. Das bezieht sich auch auf den beim Menschen vorkommenden Krebs, von dem *Prym* aussagt, daß es schwer zu entscheiden sei, „wie lange nach der Bestrahlung diese degenerativen Veränderungen auftreten“. So schnell, fast explosionsartig, wie am lymphatischen Gewebe (*Heineke*), macht sich an keinem anderen Gewebe des Körpers die Strahlenwirkung in Gestalt des Zellzerfalles bemerkbar. Für den Krebs schwanken die Angaben. *Perthes* sah am Mammakrebs erst am 17. Tage nach der Bestrahlung rückschrittliche Veränderungen am Epithel, die am 7. Tage noch nicht erkannt werden konnten. *Prym* erwähnt, daß kurz nach der Bestrahlung, mitunter auch nach Tagen, noch keine morphologischen Veränderungen zu sehen seien.

An der Richtigkeit dieser Angaben ist im gegebenen Falle sicher nicht zu zweifeln. Immerhin wird es auf die der Bestrahlung ausgesetzten Gewebsart, auf Bestrahlungsgröße und Strahlenart sehr ankommen, wann geweblich zu verfolgende Bestrahlungsfolgen eintreten werden. Aus den verschieden lautenden diesbezüglichen Angaben werden sich demnach allgemeingültige Richtlinien bisher schwer ziehen lassen.

Das mir vorliegende Untersuchungsmaterial besteht aus 4 Fällen bestrahlter Gebärmutterkrebs, die in der ersten Hälfte des Jahres 1929, ziemlich schnell hintereinander, nach kurz zuvor erfolgter letzter bzw. erster Bestrahlung zur Sektion kamen. Es handelte sich also um eine zufällige Häufung von Fällen, wie sie im Schrifttum der Strahlenheilkunde nicht häufig erwähnt worden sind. In all meinen Fällen ist ein Krebs, vom gleichen Organ ausgehend, bestrahlt worden. Die Technik der Bestrahlung war an allen übereinstimmend mit Radiumpräparaten in annähernd gleicher Dosierung und gleicher Filterung durchgeführt worden. Bestrahlt wurde im ersten Falle von der Scheide aus, in den 3 anderen durch Einführung des Radiums in den Gebärmutter-

hals. Die Zeit, die nach Einlegung der Radiumkapsel bis zum Tode verflossen war, betrug als kürzeste Frist einen Tag im ersten Falle, in den 3 anderen 5 bzw. 6 Tage. Außer beim ersten Falle, der 2 Monate zuvor schon eine Strahlenbehandlung durchgemacht hatte, war bei den anderen Fällen die eingeleitete Bestrahlung die erste gewesen.

Eigene Befunde¹.

1. Fall. 62 Jahre alte Frau, am 16. V. 1923 operative Entfernung der Gebärmutter mit ihren Anhängen wegen Krebs des Gebärmutterkörpers. Anfang November 1928 wiederum Aufnahme in die Klinik wegen erneut auftretender Beschwerden. Jetzt faustgroßes Infiltrat im rechten Parametrium, das in die seitliche Scheidenwand durchgebrochen ist und stark blutet.

Behandlung: Am 8. XI. 1928 Radium 48 mg Element, Filterung 0,2 mm Platin, 0,4 mm Gold, in Holzröhre für 24 Stunden in die Scheide gelegt. Am 11. XI. 1928 dieselbe Strahlengabe in gleicher Anwendungsart für 24 Stunden. Dann Entlassung. — Wiederaufnahme am 29. I. 1929. Tastbefund: Halbfaustgroßes hartes Gewächs, 3 Querfinger unter der Nabelhorizontalen mit schräg verlaufendem, stumpfem Rand. Im rechten hinteren Scheidengewölbe eine kleine eingezogene Narbe. Das Gewächs drängt mit groben Höckern gegen die Wand des Mastdarmes vor. Faustgroßes Infiltrat der rechten Beckenwand.

Behandlung: Am 29. I. 1929 Radium 48 mg Element, Filterung 0,2 mm Platin, 0,4 mm Gold, in Holzröhre in die Scheide gelegt. Tod am 30. I. 1929 5 Uhr morgens. Sektion am 30. I. 1929 10 Uhr vormittags.

Auszug aus dem Sektionsbefund (S.-Nr. 125/29).

Etwa faustgroßer Gewächsknoten in der rechten Beckenhälfte bei operativem Fehlen der Gebärmutter und ihrer Anhänge. Starke Zusammendrückung des rechten Harnleiters, daumenstarke Erweiterung desselben oberhalb der Zusammendrückungsstelle. Rechtesseitige Hydronephrose. Erbsen- bis walnußgroße Metastasen in rechter und linker Lunge. Verkrümmung der Brust- und Lendenwirbelsäule. Erweiterung und Hypertrophie der rechten Herzkammer. Stauungsfettleber. Stauungsverhärtung der Milz. Frische und ältere (organisierte) Thromben der Becken- und Oberschenkelblutadern. In Organisation begriffener daumengroßer Embolus im Hauptschlagaderast der rechten Lunge. Kleinere Emboli in den Lungenschlagaderästen beider Lungen. Hämorrhagische Infarkte in der rechten Lunge. Allgemeine Blutarmut. Fleckförmige Verfettung der Herzmuskulatur.

Mikroskopischer Befund: Gewächs in der rechten Beckenhälfte. Es handelt sich um einen Krebs, der ausgereifte Abschnitte vom Aussehen eines reinen Drüsengeschwürs enthält, neben anderen Teilen, die halb ausgereifte und völlig unausgereifte Krebswucherungen zeigen. In den halb ausgereiften Teilen finden sich Ansätze zu Drüsusbildungen in Gestalt von zylindrischen Zellreihen, die oftmals den äußeren Umfang ganz solider Krebszellzapfen auf größere und kleinere Strecken hin umgeben. Die ganz unausgereiften Teile bestehen aus dicht aneinander gelagerten, nicht zylindrischen, mehr platten Krebszellen ohne irgendeine Andeutung von Hohlraumbildung. *Keine Kernteilungsfiguren.*

Das Stroma ziemlich rundzellenarm, viel junges Bindegewebe, in breiten und schmalen Strängen, namentlich in den drüsigen Abschnitten sehr zurücktretend. In diesem Stroma, dem oberen Scheidengewölbe benachbart und ebenso in den diesem entfernter liegenden Teilen Zerfallsherde, in deren Mitte ein fettiger Detritus

¹ Für die Überlassung der klinischen Angaben bin ich der Universitäts-Frauenklinik der Charité und dem Leiter ihrer Röntgenabteilung, Herrn Priv.-Doz. Dr. v. Schubert, zu Dank verpflichtet.

mit Cholesterinkristallen bzw. deren Lücken, eingefaßt von Fremdkörperriesenzellen, umgeben von einem dichten Kranz stark fett- und pigment- (hämösiderin-)haltiger Zellen zu erkennen ist. In einzelnen dieser Herde frische Krebszellwucherungen in Nesterform. Breites, zellarmes Bindegewebe umgibt in der Regel diese Zerfallsherde, stellenweise auch frische Blutaustritte.

Rückschrittliche Veränderungen im Bereich dieser Teile an den im Innern gewucherten Krebszellen in Gestalt von Kernvergrößerungen, Bildung von Riesenkernen mit starker Chromatinverklumpung. In den ausgereiften Abschnitten des Krebses, besonders häufig in den der Scheide anliegenden Teilen frische Nekrosen, die oft schlagschattenartig die drüsigen Wucherungen durchziehen, dabei der drüsige Aufbau noch gut zu erkennen bei völligem Verlust der Kernfärbung. Das schmale Stroma ist im allgemeinen arm an Rundzellen, stellenweise reich an oxydasepositiven Zellen, die auch in die nekrotischen Drüsenschläuche eingewandert sind. Daneben kommen Drüsenepithelien vor, die meist auf kürzere Strecken verfolgbar, die oben erwähnten Kernveränderungen zeigen, wobei es auch zu einer Ablösung der Zellen vom Stroma gekommen ist. In den halb ausgereiften und unausgereiften Krebsanteilen zahlreiche rückschrittliche Kern- und Zellveränderungen, Karyorhexis, Riesenkernbildungen, Chromatinverklumpungen, verfettete Krebszellen, freiliegendes Lipoid, leukocytäre Reaktionen in benachbarten Teilen des Stromas geringfügig oder fehlend.

Diese Veränderungen lassen sich ziemlich gleichmäßig verstreut in den dem Scheidengewölbe nahen und entfernteren Gewächsabschnitten erkennen.

Zusammenfassung.

Bei einer 62jährigen Frau ist es nach gänzlicher Entfernung der Gebärmutter und ihrer Anhänge wegen Krebs des Gebärmutterkörpers zu einem Krebsrezidiv im Becken gekommen, das etwa 2 Monate vor dem Tode zum ersten Male in 2 Sitzungen und zuletzt fast 24 Stunden vor dem Tode bestrahlt worden ist.

Die unmittelbare Todesursache ist in der aufgefundenen Lungenembolie zu suchen.

An dem bestrahlten Krebsrezidiv finden sich rückschrittliche Veränderungen teils sicher älterer und teils frischerer Natur. Die älteren aus Zerfallsherden bestehend, mit fettigem Detritus, Lipoid und Blutpigment führenden Zellen von derbem Bindegewebe umgeben. Trotz der Zerfallserscheinungen sind frische Krebszellwucherungen in ihnen zu erkennen, an deren Zellen Kernveränderungen und Verfettung zu sehen sind. Von frischen rückschrittlichen Veränderungen sind die Nekrosen hervorzuheben, die besonders in den drüsigen Teilen des Gewächses schlagschattenartig aufgetreten sind und nur an einigen Stellen eine stärkere leukocytäre Reaktion ausgelöst haben. Derartige frische Nekrosen sind an den halb ausgereiften und ganz unreifen Gewächsabschnitten viel seltener. Einzelne Drüsenepithelien lassen reichlich Kernveränderungen im Sinne der Riesenkernbildung und Chromatinverklumpung erkennen mit Loslösung der Zellen von ihrem Stroma. Dieselben Veränderungen erscheinen verstreut in den unausgereiften Gewächsanteilen, nirgends Kernteilungsfiguren.

2. Fall. 76jährige alte Frau, seit 24 Jahren in der Menopause, seit 5 Wochen Ausfluß mit Blut vermischt.

Klinikaufnahme am 5. III. 1929. Mäßiger Ernährungszustand. Muttermund zerstört. Finger dringt in den tiefen Krater eines Gewächses, das links hinten auf die Scheidenwand übergreift. Gebärmutterhals verbreitert. Links ein breites, kaum bewegliches Infiltrat bis zur Beckenwand.

Behandlung: 6. III. 1929 Einlegung von 48 mg Element Radium für 36 Stunden in den Halskanal. Filterung 0,2 mm Platin und 0,4 mm Gold. 9. III. 1929 dieselbe Radiumgabe für gleiche Zeitdauer.

Keinerlei Reaktionen allgemeiner Art. Normaler Stuhlgang. Körperwärme immer unter 37°.

Am 11. III. 1924 nachmittags, nachdem die Radiumeinlage schon einige Stunden entfernt war, beim Aufstehen der Patientin plötzlich auftretende Blausucht und Tod innerhalb von 10 Minuten unter dem Zeichen schwerster Atemnot um 13½ Uhr.

Sektion am 12. III. 1929 um 9 Uhr.

Auszug aus dem *Sektionsbefund* (S.-Nr. 268/29).

Gebärmutter: Starke Zerstörung des Muttermundes durch eine zerklüftete und zerfallene Gewächsmasse, die sich links auf das hintere Scheidengewölbe erstreckt und den gesamten Gebärmutterhals einnimmt. Gebärmutterkörper frei von Gewächsmassen, auch nirgends anderswo Metastasen. Das Gewächs von weißlicher Farbe, oberflächlich schmierig belegt, milffarben und weich.

Allgemeine Abmagerung und Blutarmut, braune Atrophie der Leber und Herzmuskulatur. Allgemein ausgebreitete, stärkere Atherosklerose der Aorta, der Kranzgefäße des Herzens und der Nierenschlagadern. Granularatrophie der Nieren. Erweiterung und Hypertrophie der linken Herzkammer. Nirgends Thromben. *Keine Lungenembolie.*

Mikroskopischer Befund: Gewächs der Gebärmutter.

1. Scheidenabschnitt.

An einigen wenigen Stellen noch unverändertes Scheidenepithel, zumeist ist dieses durch Gewächsgewebe zerstört. Plattenepithelkrebs mit nur wenig erkennbarer Neigung zur Verhornung, der an den der Gebärmutterlichtung zu gelegenen Teilen starken Zerfall aufweist. In der Unterschleimhaut Krebszellzapfen, die in sich geschlossene Wucherungen darstellen. Starke Tiefenwucherung des Krebses. In der oberflächlichen Zerfallsschicht schwere Zerstörung an den Krebssträngen mit Lockerung ihres Gefüges, fast an sämtlichen Krebszellen rückschrittliche Kernveränderungen, Zerfall, Aufblähung, Pyknose, Chromatinverklumpung und Kernvergrößerungen. Die tiefer gelegenen Krebszapfen lassen diesen starken Zerfall durchweg vermissen. An einigen derselben in ihrer Mitte Kernzerfall, Verfettung der Zellen, Kernveränderungen der beschriebenen Art und Verhornungsbeginn.

Im *Stroma* der oberflächlichen Zerfallsschicht starke leukocytäre Durchsetzung (Oxydasereaktion). Eindringen der Leukocyten in die sich auflösenden Krebszapfen. Plasmazellinfiltrate herdförmig um zerfallene und nicht zerfallene Krebsstränge. Stroma reich an jungen Bindegewebszellen, die sich oftmals eng um Krebszapfen herumlegen. Stellenweise Ablagerung von Blutpigment, das zum Teil freiliegt, zum Teil von Makrophagen eingeschlossen ist.

2. Gebärmutterhalsabschnitt.

Fast die ganze Wandschicht durchsetzender weicher Plattenepithelkrebs. Noch stärkerer Zerfall der Krebsstränge nahe der Lichtung. Zum Teil völlige Umwandlung in nekrotische Massen, die nur noch an der Anordnung der Kernzerfallsbröckel die einstigen Krebszapfen erkennen lassen. Nirgends erhaltene Schleimhaut.

In der dieser Nekrose folgenden Schicht scheinbar gut erhaltene Krebszapfen, die aber bei Untersuchung mit stärkeren Vergrößerungen doch oft im ganzen Umfang Kernveränderungen erkennen lassen, zumeist in Form von Gestalts-, Größenveränderungen und Chromatinverklumpungen. In diesen, wie an der oberflächlichen Nekrose, starke Leukocytenumlagerung und -durchsetzung. Herdförmig Plasmazelleninfiltrate des Stomas, als breite wallartige Ringe solche Krebszapfen umgebend.

Noch tiefere Schicht: Nur wenig Leukocyten im Stroma ohne Beziehung zu den Krebssträngen, auch nicht zu solchen, die in ihrer Mitte beginnenden Zerfall, wie oben beschrieben, zeigen. An den Gefäßen vielfach Hyalinablagerungen in ihren Wandschichten, Lipoidablagerungen, Intimawucherungen mit Verengerung ihrer Lichtung.

Körperabschnitt an der Grenze zum Halsabschnitt: Schleimhaut im Fundus teilweise gut erhalten mit Drüsenschläuchen, an deren Epithel keine Veränderungen, ihre Lichtungen oftmals mit Leukocyten angefüllt. Weite und stark blutgefüllte Schleimhauthaargefäße. Zum Gebärmutterhalsabschnitt hin mehrere millimeterbreite völlige Nekrose, Fibrinausscheidung und dichte Leukocytendurchsetzung. Nur spärliche Reste stark veränderter Krebszellen, die aus ihrem Verbande gelöst, schwerste Kernveränderungen genannter Art zeigen. Die starke Krebsdurchsetzung der Wandung hat aufgehört, nur einige Krebsnester unmittelbar unter der Nekrose. Alle Zellen derselben zeigen Kernzerfall.

Zusammenfassung.

Bei einer 76jährigen Frau wird wegen eines Muttermundkrebses, der auf Gebärmutterhals und Scheide übergreift, eine zweimalige, $1\frac{1}{2}$ Tage auseinander liegende Radiumbehandlung durchgeführt. 2 Tage nach Einlegung der zweiten Radiumkapsel, wenige Stunden nach ihrer Entfernung, erfolgt unter Erscheinungen wie bei einer Lungenembolie der Tod.

Der Sektionsbefund zeigt einen stark in Zerfall begriffenen Krebs am Muttermund, der histologisch sich als tief infiltrierend erweist. Eine Lungenembolie wird bei der Sektion als unmittelbare Todesursache nicht gefunden.

Dem grobanatomischen Zerfallsbereich an der Oberfläche der Neubildung entsprechend finden sich dort auch mikroskopisch starke, sicherlich frisch entstandene rückschrittliche Veränderungen, zum Teil unter Bildung eines nekrotischen Schorfes.

Auflockerung der Krebsstränge, Kernveränderungen unter Vergrößerung, Verklumpung und Aufblähung sind in den der oberen Schicht nach außen folgenden zu erkennen. Starke leukocytaire Durchsetzung des Schorfes und der darunterliegenden Schleimhautabschnitte, auch Leukocytendurchsetzung der aufgelockerten Krebsstränge. Plasmazelleninfiltrate um erhaltene und zerfallene Krebsnester. Die rückschrittlichen Veränderungen werden seltener, je weiter man sich von der Oberfläche nach außen entfernt.

Von dem Zerfall ganzer Krebsstränge in allen Teilen zu trennen sind Zerfallserscheinungen, die in der Mitte mancher Krebsnester zu

finden sind, bei denen die benachbarten Zellen gleiche rückschrittliche Veränderungen an den Kernen aufweisen wie in den im ganzen zerfallenen Krebssträngen.

3. Fall. 64jährige Frau, seit Weihnachten 1928 fast andauernd Blutungen und übelriechender Ausfluß. Seit einiger Zeit Herzangst und Atemnot. Keine Schmerzen.

Klinikaufnahme am 6. IV. 1929. Herztöne paukend. Arythmia perpetua. Blutdruck 115/60. Jauchiges Sekret aus der Scheide. 2 Finger oberhalb des Scheideneinganges eine für Fingerspitze durchgängige Verengerung, darüber mit bröckeligen Massen angefüllter Krater. Muttermund völlig zerstört. Hintere Scheidenwand geschwürig zerfallen.

Verlauf und Behandlung: 9. IV. 1929 48 mg Element Radium für 24 Stunden.

12. IV. 1929 20 mg Element Radium für 36 Stunden.

Filterung: 0,2 mm Platin und 0,4 mm Gold.

Am 15. IV. Tod durch Lungenembolie um 18 Uhr.

Sektion: Am 16. IV. 10 Uhr.

Auszug aus dem Sektionsbefund (S.-Nr. 407/29).

Stark zerfallenes Gewächs des Muttermundes und des oberen Scheiden gewölbtes. Tödliche Lungenembolie, kleinere Lungenemboli mit frischen hämorrhagischen Lungeninfarkten. Alte tuberkulöse Herde in beiden Lungenspitzen. Frische Perikardtuberkulose, vernarbtes (tuberkulöses) Geschwür im Ileum.

Mikroskopischer Befund des Gewächses an Muttermund und Scheide:

1. Abschnitt: Aus der Gegend des früheren Muttermundes mit Übergang zur Scheide.

Sehr starke Zerstörung des ganzen Gewebes mit Zerkliüftung und Zerfall an der Oberfläche. Ganz aufgelockerte Krebszapfen eben noch erkennbar, Krebszellen einzeln liegend mit starken rückschrittlichen Veränderungen an den Kernen, Riesenkernbildung, Chromatinverklumpung, Vakuolisierung von Kern und Zelleib, vereinzelt auch Verfettung. Ganz oberflächlich gelegene Krebsstränge völlig nekrotisch, aber mit noch erkennbaren Zellgrenzen und Kernschatzen. Mäßig starke Leukocytenansammlung um diese zerfallenen Krebsteile, wenig Plasmazellen. Kein Eindringen von Leukocyten in die aufgelockerten Krebsnester. Starke Blutfüllung in den unterhalb dieser Zerfallszone liegenden Gefäßen, die zum Teil Nekrose ihrer Wandungen an dem Teil, der der Oberfläche zuliegt, aufweisen. Thromben in den Gefäßen. Die Wand ist mäßig tiefreichend mit Krebssträngen durchsetzt, vom Aussehen eines wenig verhornten Plattenepithelkrebses.

2. Abschnitt: Ähnliche Befunde wie im 1. Abschnitt, nur ist die krebsige Durchsetzung der Uteruswandung hier an der Grenze zwischen Muttermund und Halsabschnitt stärker als im vorigen Abschnitt. Während an den oberflächlichen, stark zerfallenen und zerklüfteten Schleimhautschichten der gleiche starke Zerfall der Krebsstränge vorherrscht, sind hier auch in den tieferen Schichten an einigen, nicht allen Krebszellenzapfen stärkere Auflockerungen zu erkennen, die den ganzen Umfang des Krebszapfens einnehmen und Kernveränderungen zeigen in Gestalt der Kernvergrößerungen und Chromatinverklumpungen. Solche Krebsstränge liegen oft unmittelbar benachbart solchen, die Veränderungen dieser Art ganz vermissen lassen. Eine besondere Reaktion im Stroma ist in den tieferen Schichten nicht erkennbar.

Zusammenfassung.

Bei einer 64jährigen Frau ist ein stark zerfallener Muttermundskrebs (wenig Neigung zur Verhornung zeigender Plattenepithelkrebs)

kurz hintereinander mit Radium bestrahlt worden. 3 Tage nach Beginn der zweiten, 6 Tage nach Beginn der ersten Bestrahlung, erfolgt der Tod durch Lungenembolie.

Die rückschrittlichen Veränderungen am Krebs sind sehr stark ausgeprägt an den der Strahlenquelle nahe gelegenen Teilen, wo völlige Nekrose schorfähnlicher Art die Krebszellen mit Erhaltung ihres Zusammenhangs und ihrer Zellgrenzen in Abtötung zeigt. Zunächst liegende Krebszapfen weisen stärkere Auflockerung und rückschrittliche Kernveränderungen auf, was sich auch in den tieferen Schichten an einzelnen Krebssträngen nachweisen lässt. Die entzündliche Reaktion im Stroma im Bereich der nekrotischen Teile und unmittelbar unter denselben ist mäßig stark entwickelt, sie fehlt fast völlig in den tiefen Wandabschnitten, dann auch meist in der Umgebung der rückschrittlich veränderten Krebszapfen.

Fall 4. 78jährige Frau. Seit einem Jahre Blutungen. Mit 51 Jahren Menopause. Schmerzen im Leib in letzter Zeit. Mit 40 Jahren Gelenkrheumatismus.

Aufnahme in die Klinik am 26. II. 1929.

Starker Verfall. Der ganze Leib druckschmerhaft. Muttermund glatt, starke Blutungen aus demselben.

Ausschabungsbefund: Drüsiger Krebs des Gebärmutterkörpers (histologisch).

Behandlung: 26. II. 1929 43 mg Element Radium für 40 Stunden.

Filterung: 0,2 mm Platin und 0,4 mm Gold.

Verlauf: 27. II. 1929 Körperwärme 38°.

Tod am 4. III. 1929 unter den Erscheinungen wie bei einer Lungenembolie 5 Tage nach Radiumeinlage.

Auszug aus dem Sektionsbefund (S.-Nr. 237/29).

Am Beginn des Gebärmutterkörpers, links auf die Halsgegend übergreifend, eine mit eitrigem Belägen bedeckte flache Eindellung in Ausdehnung von 5 zu 4 cm, die sich in etwa 4—5 mm Tiefe auf die Wandung fortsetzt. Erweichte Wandteile mit eitrigem Belag an der Vorderseite des Gebärmutterkörpers mit bis zur Serosa reichender Abscessbildung. Keine grobanatomisch sicht- und feststellbare Öffnung zum Bauchraum, doch Bauchfellüberzug an dieser Stelle eitrig belegt. Krebsgewebe nicht mehr nachweisbar. Eitrig-fibrinöse Beläge im hinteren Douglaschen Raume. Keine in der übrigen Bauchhöhle ausgebreitete Entzündung. Keine Krebsmetastasen. Abgelaufene Endokarditis an der Mitralklappe. Herzmuskel-schwielen. Abgelaufene Herzbeutelentzündung. Allgemein ausgebreitete starke Arteriosklerose. Allgemeine Abmagerung und Blutarmut. *Keine Lungenembolie.*

Histologischer Befund: Schnitt quer durch die eitrig belegte Eindellung am Gebärmutterkörper:

An keiner Stelle wird mehr eine Spur von dem in der Ausschabung sicher gestellten Drüsengewebe gefunden. Es findet sich eine über die grobanatomische Erscheinung tiefer reichende Nekrose der Schleimhaut und der oberen Wandabschnitte, an einigen Stellen fast bis zur Serosa reichend, die auf das dichteste mit Leukocyten und Fibrin durchsetzt ist (Abb. 1). In diese Nekrose sind Schleimhautgefäße, Muskulatur und Bindegewebe in gleicher Weise einbezogen worden. Ganz oberflächlich liegt ein Schorf ohne Leukocyten mit dichtem Bakterienrasen, dann folgt eine breite Leukocytenschicht mit feinfädigen und balkigen Fibrinnetzen untermischt. An der Grenze zu der in ihrem Aufbau erhaltenen Gebärmutterwandung frische Blutungen.

Die der Nekrose zugekehrten Wandabschnitte kleinerer Wandarterien sind in hyaline Nekrosen umgewandelt, die abliegenden Wandteile von Leukocyten durchsetzt, ihre Lichtung von zum Teil zerfallenen Leukocyten erfüllt. Einige cystisch erweiterte, mit Leukocyten angefüllte Hohlräume sind vereinzelt als Drüsenreste zu erkennen. Dichte, allgemein ausgebreitete, zum Teil mehr strangförmig in die Tiefe reichende, oft die Gefäße begleitende Leukocytendurchsetzung der äußeren Wandschichten. Sehr starke Hyalinumwandlung an den größeren Wandgefäßen mit Lipoidablagerung, zum Teil Kalkinlagerung in den Gefäßwandungen. Verschluß der Lichtung mancher dieser Gefäße durch Intimawucherungen.

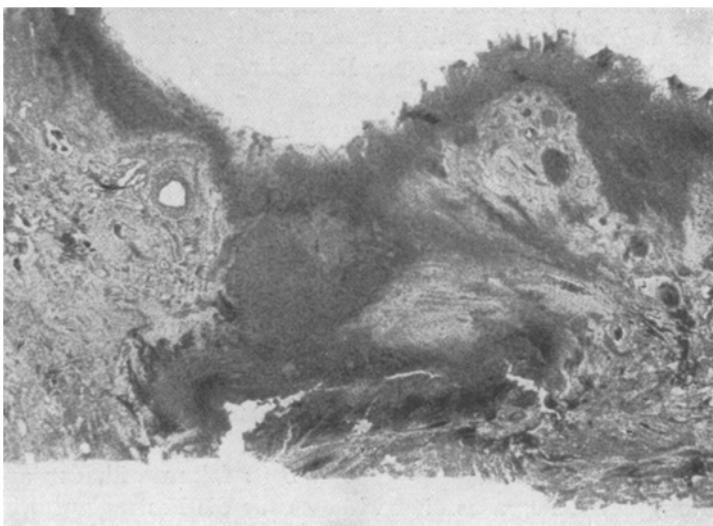


Abb. 1. Fall 4. S.-Nr. 237/29. Schw. Vergr. Cytokaustische Nekrose der Uteruswand nach Radiumeinlage. Tiefreichende Wandphlegmone.

Zusammenfassung.

Bei einer 78jährigen Frau wird durch Ausschabung ein Drüsengeschwulst des Gebärmutterkörpers festgestellt, und danach eine einmalige Radiumbestrahlung für 40 Stunden vorgenommen. Schon am nächsten Tage Erhöhung der Körperwärme. Tod 5 Tage nach Radiumeinlage unter embolieartigen Erscheinungen. Histologisch kein Krebs mehr nachweisbar. An der Stelle der Lage der Radiumkapsel tiefgreifende Nekrose, die zur Wandphlegmone und Wandabsceßbildung und einer auf das kleine Becken beschränkt gebliebenen Bauchfellentzündung geführt hat. In den oberflächlichen Schichten der Nekrose ist das gesamte Gewebe der Schleimhaut, die Muskulatur, die Gefäße und das Bindegewebe abgestorben, mit Fibrin und Leukocyten dicht durchsetzt, umgeben und durchzogen von frischen Blutaustritten. In den tieferen Wandschichten zeigt sich eine phlegmonöse Leukocytendurchsetzung der Muskulatur, stellenweise den Gefäßbahnen bis zum

Bauchfellüberzug folgend. Starke arteriosklerotische Veränderungen an den Gebärmutterwandgefäßen. Keine tödliche Lungenembolie.

Vergleichsbetrachtung und Schlußfolgerungen.

Eine zusammenfassende Darstellung der oben in möglichster Kürze mitgeteilten Fälle gründet sich auf die Tatsache, daß hier ein Vergleichsmaterial vorliegt, das von gemeinsamen Gesichtspunkten besprochen zu werden verdient. Es handelt sich in allen Fällen um Gebärmutterkrebs, von denen zwei als Krebse des Muttermundes, den Bau der weichen Plattenepithelkrebs aufweisen. Ein durch das Ausschabungsergebnis sichergestellter Drüsenerkrankung (Adenocarcinom) hat im 4. Fall seinen Sitz im Gebärmutterkörper gehabt.

Nur im 1. Falle ist ein Krebsrezidiv nach Entfernung der Gebärmutter und ihrer Anhänge wegen Krebs des Gebärmutterkörpers einer mehrfachen Bestrahlung unterworfen worden, wobei die der letzten Bestrahlung vorangehenden ungefähr genau 2 Monate vor der letzten vorgenommen sind. Knapp 24 Stunden nach der letzten Radiumeinlage ist der Tod erfolgt.

Nimmt dieser Fall also eine gewisse Sonderstellung ein, schon hinsichtlich der geübten Bestrahlungsmaßnahmen, so zeigt auch der gewebliche Aufbau des Krebsrezidives nicht das einheitliche Bild der anderen Krebse. Wir haben hier drüsig ausgereifte und unausgereifte Krebsanteile im bunten Wechsel nebeneinander.

Wenn man der Namengebung von *Seitz* folgen will, der auf die Bedeutung des Reifegrades eines Krebses für die Bestrahlungswirkung mit Recht hingewiesen hat, so würde es sich in den vorliegenden Fällen bei den Muttermundkrebsen um mittelgereifte Plattenepithelkrebsen (Fall 2 und 3), um einen voll ausgereiften Drüsenerkrankung (Fall 4) und um ein Krebsrezidiv von der Art eines im Durchschnitt mittelausgereiften Zylinderzellenkrebses und unausgereiften Krebses handeln. Legt man den Reifungsgrad des Krebses der Vergleichsbetrachtung zugrunde, so würde eine unmittelbare Gegenüberstellung sich nur bei Fall 2 und 3 in diesem Sinne rechtfertigen lassen. Aber auch bei geweblich ihrem Reifegrade und Bau nach vergleichbaren Krebsen hat eine vergleichende Betrachtungsweise für den Ausfall einer Bestrahlungswirkung doch immer damit zu rechnen, daß die Strahlenbeeinflussbarkeit in Abhängigkeit von der „Individualität“ des Krebses stehen wird und des Krebsträgers, von der die Reaktionsweise des Gewächses und seiner Umgebung mit allen ihren Folgeerscheinungen zugunsten der rückschrittlichen Beeinflussbarkeit maßgebend bestimmt wird.

Streng genommen dürfte dann kein Krebs mit einem anderen, auch bei Voraussetzung gleicher oder annähernd gleicher Behandlungsweise, in Vergleich gesetzt werden.

Dieser aus biologischen Erwägungen heraus wohl zu rechtfertigende Standpunkt würde uns in der Suche nach etwaigen Gesetzmäßigkeiten einer Strahlenbeeinflußbarkeit des Krebses wenig weiter bringen, er würde einem Verzicht gleichkommen müssen.

Gegenüber der Feststellung, daß im Schrifttum der Strahlenforschung bei Vergleichsbesprechungen hierauf zumeist wenig Rücksicht genommen ist, und noch dazu die Strahlenbeeinflussung des Krebses unter ganz verschiedener Strahlengabe und Strahlenquelle ausgewertet ist, hat das mitgeteilte Material wenigstens den einen großen Vorzug, daß lediglich Radium zur Bestrahlung verwandt wurde, und daß die jedesmalige Strahlengabe und Bestrahlungsdauer keine zu großen Unterschiede aufweist, als daß schwerwiegende Vergleichsbedenken entstehen müßten.

Auch das Alter der Frauen, Fall 1 und 3 über 60 Jahre, Fall 2 und 4 über 70 Jahre, liegt nicht erheblich auseinander, jedenfalls gehören sie alle der höheren Lebensaltersstufe an.

Trotzdem also für die Vergleichsbesprechung individuelle Unterschiede und nicht erhebliche, aber doch vorhandene Bestrahlungsverschiedenheiten bestehen, wird hier die Frage zu beantworten sein, sind an den zur Beobachtung gekommenen Krebsfällen Veränderungen zu erkennen gewesen, die bislang als Strahlenwirkungen gedeutet worden sind.

Ich möchte in dieser Beziehung bei den in der Gebärmutter noch nachweisbaren Krebsen (Fall 2 und 3) und beim Krebsrezidiv (Fall 1) auf einen übereinstimmenden Befund hinweisen, das ist der vollkommene Mangel an Kernteilungsfiguren.

Lacassagne und *Monot* haben darauf hingewiesen, daß Röntgen- und Radiumstrahlen als gemeinsame Wirkung das sofortige Verschwinden der Kernteilungen im durchstrahlten Gewebe zukäme. *v. Wassermann* faßte dieses so auf, daß die strahlende Energie bei der Krebszelle zuerst auf den Fortpflanzungsapparat (Genoceptoren) einwirke, nicht aber auf den Ernährungsapparat (Nutriceptoren), und daß die zur Fortpflanzung unfähig gemachte Zelle erst im Anschluß daran durch Alter und zelltötende Kräfte des Körpers zugrunde ginge.

Der Mangel an Kernteilungsfiguren in dem vorliegenden Untersuchungsmaterial ist so auffallend, daß hier eine Bestätigung der Auffassung von *Lacassagne* und *Monot* sich zu ergeben scheint, zumal hier gründliche Durchsuchung nach Kernteilungsfiguren in allen Abschnitten der Gewächsbildungen erfolgen konnte. Auch für den sehr kurz unter der letzten Strahlenwirkung stehenden rezidivierenden Krebs des Falles 1 ist dieser Befund besonders hervorhebenswert, denn dieser Krebs enthielt als einziger gräßere Abschnitte unausgereifter Teile, deren proliferative Neigung unter dem Auftreten vieler Kernteilungsfiguren

als erkennbar zu erwarten gewesen wäre. Die Sektion erfolgte bei diesem Fall schon 5 Stunden nach dem Tode.

Die Ansicht *v. Wassermanns* über die Ursache des weiteren Zugrundegehens der in ihrer Fortpflanzung empfindlich gestörten Krebszelle soll dadurch aber nicht eine Bestätigung erfahren, da ich, wie in einer gemeinsamen Abhandlung mit *Lubarsch* schon ausführlich behandelt, mehr der Meinung bin, daß, wenn auch am Kern die ersten Folgeerscheinungen, so etwa durch Schwund der Mitosen, auftreten, eine Schädigung des Zelleibes sehr wohl zugleich vorhanden sein kann, die mit den gewöhnlichen Färbemethoden auch nicht nachweisbar, doch für das weitere Zugrundegehen der Zelle in Betracht kommt (Zerfall der Plastosomenstrukturen).

Im übrigen sind bei all den dafür in Betracht kommenden Krebsen (Fall 1, 2 und 3) rückschrittliche Veränderungen erwähnt worden, die als ausgebreitete Nekrosen frischer Herkunft (Fall 1) und vorwiegend als Kernveränderungen (Fall 2 und 3) zum geweblich erkennbaren Ausdruck gekommen sind.

Von der Erfahrung ausgehend, daß durch die Strahlenwirkung beim Krebs jedoch keine rückschrittlichen Veränderungen im histologischen Bilde verursacht werden, die nicht auch von selbst entstehenden Veränderungen dieser Art ihre Herkunft verdanken könnten, eine Ansicht, die in der Strahlenwirkungslehre jetzt erfreulich sich durchgesetzt hat, muß besonders untersucht werden, inwieweit das vorliegende Material geeignet ist, die rückschrittlichen Veränderungen am Krebsparenchym als durch die Bestrahlung erzeugte anzusehen.

Die Frage nach der seit der letzten oder, wenn kurz hintereinander bestrahlt wurde, vorletzten Bestrahlung verflossenen Zeit wird hierfür stark berücksichtigt werden müssen.

Der Latenzbegriff spielt in der Biologie der Strahlenwirkung nach wie vor eine große Rolle im Strahlenschrifttum, wenn er auch meines Erachtens nur das zeitlich verschiedene Auftreten der zum sichtbaren Ausdruck kommenden Zellbeeinflussung, wenigstens bei geweblicher Beurteilung, bedeuten kann und also bei manchen Zellarten und Geweben (lymphatisches Gewebe) praktisch kaum in Frage kommt. Auch für das Verschwinden der Mitosen lehnen ihn *Lacassagne* und *Monot* ab.

So schnell wie das lymphatische Gewebe scheint nach aller bisheriger Erfahrung, mit Ausnahme wohl des Mitosenschwundes, ein Krebs nicht seine Beeinflussung zu zeigen, wenngleich, wie schon einleitend hervorgehoben, über den Zeitpunkt der Krebsbeeinflussung in histologisch verfolgbarem, rückschrittlichen Sinne die Angaben noch schwanken. Ist, wie im ersten Fall beim Krebsrezidiv, der Tod noch innerhalb der für 24 Stunden veranschlagten Bestrahlung erfolgt, so kann mit Recht daran gezweifelt werden, daß die schlagschattenartigen frischen

Nekrosen, besonders in den ausgereiften Krebsanteilen, als Bestrahlungsfolgen aufgefaßt werden dürfen. Dasselbe gilt für die rückschrittlichen Kernveränderungen an den gleich- und ungleichgebauten Krebsanteilen dieses Falles, die ganz den als Strahlenwirkung beim Krebs beschriebenen sonst gleichen, und gerade dieser Umstand gibt Anlaß zum erneuten Hinweis auf die Schwierigkeit des histologischen Nachweises einer Strahlenwirkung in seiner Abgrenzung gegen von selbst entstandene Rückbildungerscheinungen am Krebs. Er zeigt ferner, wie wichtig die Kenntnis des Abstandes vom letzten Bestrahlungstermin bis zum Zeitpunkt der Gewebsuntersuchung ist.

Die alten Zerfallsherde im Fall 1 mit ihrem fettigen Detritus, lipoid- und pigmenthaltigen Zellen in der Umgebung auf die früheren Bestrahlungen zurückzuführen, ist eine Annahme, die sich mit allergrößter Wahrscheinlichkeit wohl machen läßt.

Lahm hat erst kürzlich ganz ähnliche Zerfallsherde nach früher vorgenommener Bestrahlung bei später operativ entfernter Gebärmutter beschrieben. Die im Fall 1 zu erkennenden frischen Krebszellwucherungen inmitten dieser Herde scheinen mir ein gutes Beispiel für die hartnäckige Rezidivierungsneigung mancher Krebse zu sein, die einer noch so gründlich durchgeführten Bestrahlung Trotz bieten können.

Die frischen rückschrittlichen Veränderungen an diesen rezidivierenden Krebsnestern auf die letzte Bestrahlung zu beziehen, ist nicht ganz leicht. Es wird sich in der Umgebung dieses Zerfalles mit seiner bindegewebigen Abkapselung, mit seinen sicherlich im allgemeinen wenig günstigen Ernährungsverhältnissen, auch manches für einen Spontanzerfall anführen lassen, wenn es auch möglich wäre, daß hier schon untergangsnahe Zellen einer auch kurzdauernden Bestrahlung um so leichter zum Opfer fallen könnten.

Im Fall 2 und 3 liegen die Verhältnisse für die Beurteilung der rückschrittlichen Veränderungen am Krebsparenchym in ihrer Abhängigkeit von der Strahlenwirkung insofern günstiger, als einmal die Bestrahlung unmittelbarer auf den Krebs einwirken konnte, dann der Tod erst 5 bzw. 6 Tage nach erster Radiumeinlage, 2 bzw. 3 Tage nach der zweiten Bestrahlung eingetreten ist. Diese Fälle gaben eine besonders günstige Gelegenheit, alle Wandschichten, die dem Strahlenpräparat unmittelbar benachbarten und die entfernteren Krebsabschnitte in einem verhältnismäßig sehr frühen Bestrahlungszustand zu übersehen.

Die starken oberflächlichen Zerfallerscheinungen an beiden Muttermundkrebsen müssen unbedingt als Strahlenwirkung angesehen werden, wobei die verschorende Ätzwirkung des Radiums am Krebsparenchym besonders eindeutig in die Erscheinung getreten ist. Bemerkenswert ist dabei die Nekrotisierung der oberflächlichen Krebsstränge im ganzen Zusammenhang mit noch erhaltenen Zellgrenzen.

Daß dies keine für das Radium allein eigentümliche Wirkung ist, geht schon aus dem Vergleich mit Fall 1 hervor, bei dem ähnliche Nekrosebilder ebenfalls hervorgetreten sind. Wenn aber hier diese nekrotisierende Wirkung des Radiums als sicher bestehend angenommen werden kann, dann haben wir sie im Fall 2 und 3 im Anschluß an eine Bestrahlung wahrgenommen, die vom Eintritt des Todes an gerechnet als äußerste Grenze 120 Stunden nach Einlegung des Radiumpräparates (Fall 2) und 144 Stunden (bei Fall 3) zurückliegen würde. Wir sind aber nicht imstande, bei

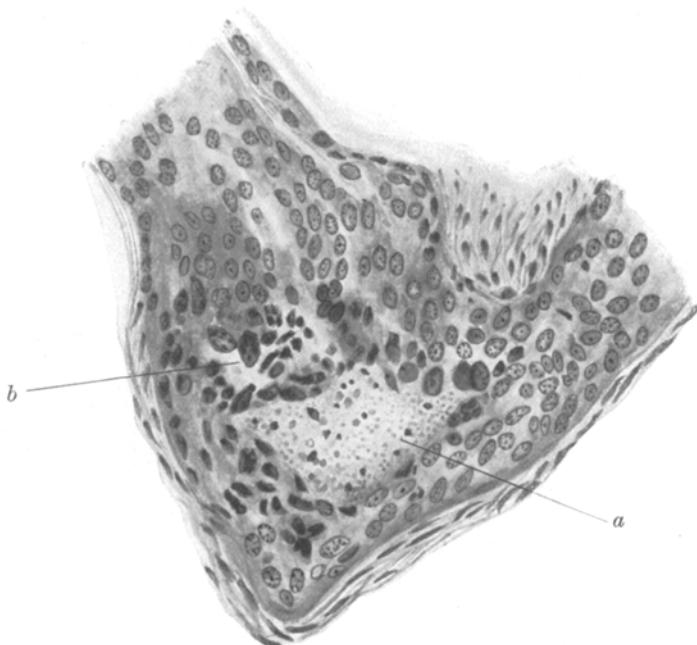


Abb. 2, S.-Nr. 268/29, Fall 2. Zentraler Zerfall eines Krebszapfens, *spontane* Rückbildung. *a* = zentrale Nekrose; *b* = Kernveränderungen. Leitz, Ok. 1, Obj. 6.

dieser verhältnismäßig kurzen Zeit nach der eingeleiteten Bestrahlung ganz Sicher es über ein durchgemachtes Latenzstadium auszusagen.

Der oberflächlichen Nekrotisierung folgen in beiden Fällen rückschrittliche Veränderungen anderer und schwächerer Art an den Krebssträngen in den tieferen Schichten, die aber in beiden Fällen nicht ganz gleichmäßig sich erkennen lassen. Im Fall 3 ist die Auflockerung der Krebszellnesten im allgemeinen bis in größere Wandtiefe als im Fall 2 zu verfolgen, wobei auch die Kernverunstaltungen an diesen Krebsanteilen stärker als im Fall 2 in die Erscheinung treten.

Auflockerungen des Gefüges der Krebszellen und die im beschreibenden Teile genauer dargestellten Kernveränderungen sind als Strah-

lenwirkungen wohl bekannte Erscheinungen, so daß auch in diesen Fällen zunächst mit Recht an Strahlenrückbildungen gedacht werden muß. Ganz sicher scheint das bei den Krebsabschnitten getan werden zu können, die der oberflächlichen nekrotischen Zerfallsschicht unmittelbar benachbart liegen. Gegen eine Strahlenwirkung würde nicht der Umstand sprechen, daß in den tieferen Schichten nicht an allen Krebssträngen diese Zerfallserscheinungen gleichmäßig stark ausgesprochen sich finden, ja, daß neben geweblich ganz unveränderten, geschädigte

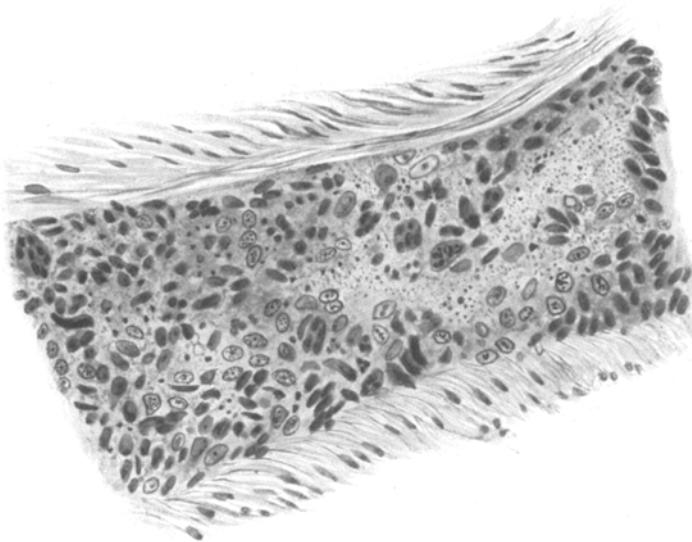


Abb. 3. S.-Nr. 268/29. Fall 2. Bestrahlungsrückbildung eines Krebszapfens, keine Stromareaktion. Kernveränderungen wie in Abb. 2, nur über den ganzen Zapfen verstreut. Leitz, Ok. 1, Obj. 6.

Krebsteile liegen können. Je weiter von der Strahlenquelle entfernt man untersucht, um so ungleichmäßiger kann die Bestrahlungsfolge bei Divergenz der Strahlen werden.

Im Fall 2 sind aber zweifellos in den Krebssträngen auch spontane Zerfallserscheinungen vorhanden, die nichts mit einer Strahlenwirkung zu tun haben. Ich möchte hier auf die Abb. 2 und 3 hinweisen, die für die Unterscheidung von selbst entstandener und Bestrahlungsrückbildung an Krebsen mir wertvoll zu sein scheinen. Ein ausgesprochen zentraler Zerfall der Krebsstränge (Abb. 2) muß an spontane Rückbildung denken lassen, während Rückbildungerscheinungen an den Krebszapfen im ganzen Umfange (Abb. 3) unter den hier gegebenen Bedingungen für einen Bestrahlungszerfall sprechen. Dabei ist hervorzuheben, daß die Kernveränderungen bei beiden einander ganz gleichen.

Der Umstand, daß im Fall 3 die geweblich ablesbare Strahlenwirkung im allgemeinen stärker zum Ausdruck kommt, auch in den tieferen Wandabschnitten, könnte damit in Zusammenhang stehen, daß Fall 3 einen Tag später nach Beginn der ersten Bestrahlung gestorben war, die Bestrahlungszeit 6 Tage statt 5 Tage im Fall 2 betrug. Auch dieser Schluß ist jedoch mit Vorsicht zu machen, weil auch die „Individualität“ des Krebses bei geweblicher und struktureller Übereinstimmung dafür bestimmd sein könnte.

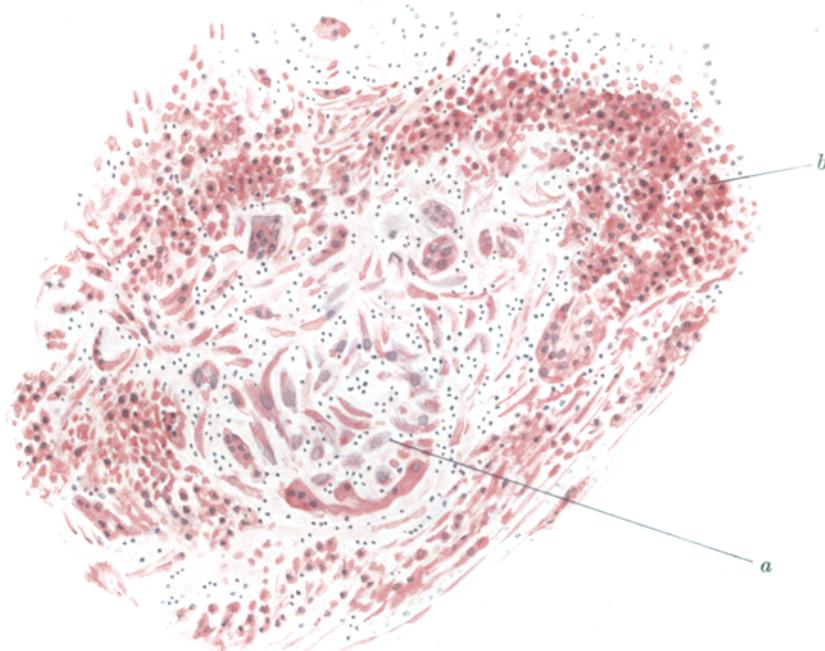


Abb. 4. S.-Nr. 268/29. Fall 2. Plasmazelleninfiltrate (b) um ein in Auflösung begriffenes, von Leukocyten durchsetztes Krebszellennest (a). Methylgrün-Pyroninfärbung. Leitz, Ok. 3, Obj.4.

Fall 4 hat über eine Beeinflussung des Krebsgewebes keine Aufschlüsse insofern ergeben, als Krebsbestandteile in der Gebärmutter sich überhaupt nicht mehr haben nachweisen lassen. Ob mit der Ausschabung der drüsige Gebärmutterkörperkrebs vollständig entfernt worden ist, was keineswegs undenkbar wäre, oder ob noch Restteile des Krebses ganz in die tiefgreifende Nekrose aufgegangen sind, kann nicht entschieden werden.

Wird demnach im Fall 2 und 3 eine rückschrittliche Beeinflussung der Krebse an morphologischen Veränderungen der Krebszellen sich nachweisen lassen, und weist das Fehlen der Kernteilungsfiguren an den frisch zur Sektion gekommenen Fällen 1, 2 und 3 ebenfalls auf eine

Strahlenwirkung hin, so handelt es sich dabei in diesen Fällen um Veränderungen am Krebsparenchym selbst, und es erhebt sich die Frage, ob in den genannten Fällen die Stromaveränderungen als unmittelbare, den Veränderungen am Krebsparenchym gar vorangehende Bestrahlungsfolgen aufgefaßt werden dürfen.

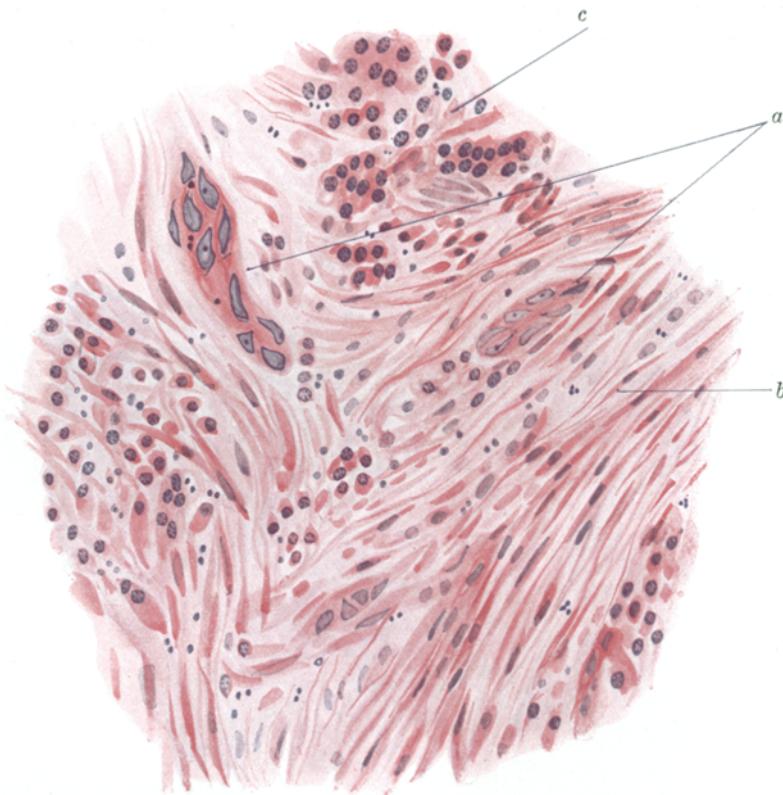


Abb. 5. S.-Nr. 268/29. Fall 2. Umklammerung kleinerer Krebszellhaufen (a) durch Bindegewebe (b). In einiger Entfernung Plasmazellinfiltrate (c). Methylgrün-
Pyronin. Leitz, Ok. 1, Obj. 4.

Wie im beschriebenen Teile ausführlicher geschildert, sind im Stroma der Krebse der Fälle 1—3 Reaktionsvorgänge in wechselnder Stärke zu beobachten gewesen. So im Fall 2 und 3 starke Leukocyteninfiltrate unmittelbar um die im Zerfall und Nekrose befindlichen oberflächlichen Krebsabschnitte, bei denen ein Eindringen von Leukocyten in die zerfallenen Krebszüge und -nester vielfach zu beobachten war. Im Fall 2 waren herdförmige leukocytäre und plasmazellige Zellansammlungen im allgemeinen wesentlich stärker als im Fall 3, wobei sowohl um rückschrittliche Veränderungen aufweisende Krebsanteile

wie um geweblich anscheinend wenig oder gar nicht veränderte die Plasmazelleninfiltrate dichte Mäntel gebildet hatten, ohne jedoch in unmittelbare Berührung mit den Krebszellen gekommen zu sein (siehe Abb. 4). Das bezieht sich auch auf die tieferen Wandschichten in diesem Falle. Junges, d. h. zellreiches Bindegewebe, umschließt im Fall 2 mehrfach kleinere Krebszellhaufen so dicht, daß wohl von einer Umklammerung gesprochen werden kann (Abb. 5).

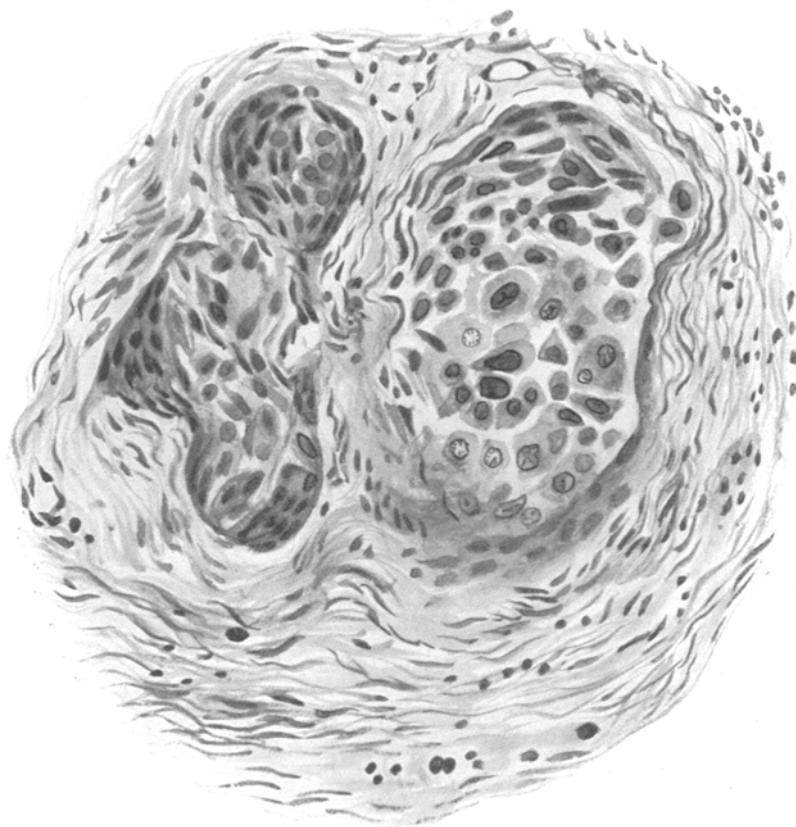


Abb. 6. J.-Nr. 407/29. Fall 3. Rückschrittliche Strahlenveränderung eines Krebszapfens, daneben ein unveränderter. Keine Stromareaktion. Leitz, Ok. 1, Obj. 6.

Die Blutgefäße sind im Stroma aller dieser Fälle sehr weit, mit roten Blutkörperchen prall gefüllt, vielfach ist es zu Blutungen gekommen.

Wie steht es bei diesen Stromaveränderungen mit der Frage ihrer Abhängigkeit von der Strahlenwirkung? Daß alle diese genannten, im Stroma sich abspielenden Erscheinungen von manchen Untersuchern als unmittelbare, sogar als erstliche Strahlenwirkung aufgefaßt werden,

ist bekannt, und gerade das Einwandern der Leukocyten in die Krebsnester, ihre Abdrosselung durch frisch wucherndes Bindegewebe wurden als ein Beweis des durch die Bestrahlung aktivierten Mesenchyms aufgefaßt, was folgerichtig schließlich zu der Annahme führen mußte, daß es die Strahlenwirkung auf den Gesamtkörper selbst sei, die in allgemeiner, an der örtlichen Reaktion sich wiederspiegelnder Beeinflussung als erstliche Reaktion auftrete und in zweiter Linie erst zur Auflösung und Vernichtung des Krebsgewebes führe (*Kovács*).

Ich will auf diese Frage hier nicht ausführlicher eingehen, da ich sie an anderen Stellen und auch in der mit *Lubarsch* gemeinsam bearbeiteten Abhandlung schon eingehend besprochen habe. Nur auf folgendes sei hingewiesen:

Es kann vom allgemein pathologischen Standpunkt aus gar keine Frage sein, daß dort, wo Zerfall lebenden Gewebes in lebender Umgebung aus irgendwelcher Ursache entsteht, Reaktionen auftreten, die den hier geschilderten durchaus gleichen. Das Beispiel des blanden Infarktes sei hierfür angeführt. Wir kennen beim Krebs, auch wenn er mit einer Strahlenquelle niemals in Berührung kam, solche Erscheinungen ebenfalls zur Genüge, wobei auf *Ribberts* Beobachtungen von selbst entstehender Rückbildungerscheinungen am Krebs hingewiesen sei. Schon diese Befunde sollten genügen, zum mindestens mit großer Vorsicht diese gewöhnlichen Erscheinungen am bestrahlten Krebse zu beurteilen.

In den hier zur Untersuchung vorliegenden Fällen sind, ich verweise auf Fall 3, rückschrittliche Veränderungen am Krebs der tieferen Wandteile gesehen worden, die eine solche Stromareaktion in ihrer Umgebung nicht aufweisen (siehe Abb. 6). Die mesenchymalen Reaktionen verlieren ferner an Stärke, je weiter man sich von der oberflächlichen Zerfallszone des Krebses entfernt. Das trifft auch für Fall 2 zu. Beim Krebsrezidiv des Falles 1, bei dem die kurze Bestrahlungsdauer für die Nekrose des Krebses ihre Bestrahlungsabhängigkeit zweifelhaft erscheinen läßt, finden sich Nekrosen mit und ohne jegliche leukocytäre Reaktion. Blutüberfüllung der Gefäße wurde, wie in den anderen Fällen, so auch in Fall 4 beobachtet, wo möglicherweise der Krebs vor der Bestrahlung entfernt wurde und eine tiefgreifende Gewebsnekrose entstanden war.

Muß es nicht auch in diesen Fällen wieder der durch die Strahlenwirkung hervorgerufene Gewebszerfall sein, einerlei, ob er am Krebs- oder am Wandgewebe eingesetzt hat, der die entzündliche Umgebungsreaktion erst verursacht hat, und werden die auf den zerfallenen Krebs- und Gewebsschichten der Wandung sich ansiedelnden Bakterienmassen nicht diese entzündlichen Reaktionen, wie im Fall 4, besonders stark in die Erscheinung haben treten lassen?

Ich möchte das jedenfalls als eine Annahme auffassen, die sich auf allgemein-biologische Erfahrungstatsachen stützen kann, die hier an frisch bestrahlten Krebsen sich auch aus den Gewebsbildern zwanglos herleiten läßt. Die Bindegewebswucherung um einzelne Krebsnester des Falles 2 nötigt uns noch nicht zu der Vorstellung einer erstlichen Reizwirkung auf das Stroma, da uns der unbestrahlte Scirrus gleiche Bilder kennen gelehrt hat. Daß es Krebse gibt, die ohne jede Bestrahlung sehr verschieden hochgradige Stromaveränderungen der geschilderten Art aufweisen, ist zumal an Gebärmutterkrebsen eine bekannte Erscheinung. Kurz gesagt, es zwingt hier nichts zu der Annahme, das Auftreten exsudativer und proliferativer Vorgänge im Stroma als unmittelbare oder gar erstliche Bestrahlungsfolgen anzusehen, vor allem, da wir hier zum Teil Veränderungen am Krebsparenchym selbst ohne Stromaveränderungen sehen, deren unmittelbare Bestrahlungsabhängigkeit nicht in Frage zu stellen ist.

Ich möchte demnach auch bei diesen Fällen der Ansicht sein, daß die zerstörende Wirkung der Bestrahlung auf das eigentliche Krebsparenchym die Stromareaktion erst ausgelöst hat, und daß auch die Ausbreitung hiervon herrührender Zerfallsstoffe in die weitere Umgebung zur Gefäßerweiterung und Blutstockung beigetragen hat. Daß in der Folgezeit, nach Absetzung der Bestrahlung, für die Zerstörung des noch vorhandenen Krebsgewebes die in Gang gebrachte Stromareaktion nur begünstigend sich ausgewirkt hätte, daran ist nicht zu zweifeln, und es würden demnach, je später die gewebliche Untersuchung schließlich erfolgt wäre, immer verwickeltere Bilder entstanden sein, aus denen die Herauslesung der unmittelbaren Strahlenwirkung sich immer schwieriger gestaltet hätte.

Todesfälle alsbald nach einer eingeleiteten Bestrahlung geben noch zu einer weiteren Frage Veranlassung. Ergeben sich in diesen Fällen ursächliche Beziehungen zwischen der verabfolgten Bestrahlung und dem bald nach dieser erfolgten Tode?

Es wird dabei besonders die Feststellung ins Gewicht fallen, wie schwer die Strahlenwirkung in den einzelnen Fällen auf die Gebärmutter selbst eingewirkt hat, und ob aus der lokalen Veränderung sich Folgeerscheinungen für die weitere Umgebung herleiten lassen. Hier wäre Fall 4 voranzustellen, bei dem eine schwere nekrotisierend-eitrige Endometritis an der Stelle der Radiumeinlage sich entwickelt hat, die mit der auf das kleine Becken beschränkt gebliebenen eitrigen Bauchfellentzündung sicher in Zusammenhang zu bringen ist. Fälle dieser Art sind nicht so selten. Lubarsch und ich haben in unserer gemeinsamen Arbeit eine ganz ähnliche Beobachtung mitteilen können, bei der es sich ebenfalls um einen drüsigen Körperfkrebs der Gebärmutter gehandelt hat, der zuvor durch Ausschabung festgestellt worden war,

und von dem man am Gebärmutterpräparat bei dem 6 Tage nach Radiumeinlage erfolgten Tode nichts mehr wahrnehmen konnte. Auch hier handelte es sich um eine über 70 Jahre alte Frau, bei der aber eine ausgebreitete Bauchfellentzündung den Tod herbeigeführt hatte.

Was in diesen Fällen vorliegt, ist die schwere Ätzwirkung eines Radiumpräparates; im damaligen Fall 83 mg Element Radium 40 Stunden, nach 2tägiger Pause 100 mg Radium 33 Stunden, gefiltert mit 0,3 mm Silber und 0,4 mm Gold, in diesem Falle 43 mg Element Radium für 40 Stunden, Filterung 0,2 mm Platin und 0,4 mm Gold, Dauer der Radiumwirkung bis zum Tode 6 bzw. 5 Tage.

Da es sich in beiden Fällen um Radiumgaben gehandelt hat, die in der Klinik auch sonst üblich sind, und die ohne derartige Schädigungen in anderen Fällen angewandt wurden, wird zu überlegen sein, warum hier die Ätzwirkung nach Art der cytokaustischen Strahlennekrose (*Regaud* und *Lacassagne*) so stark hervortreten konnte, die in beiden Fällen zur unmittelbaren oder mittelbaren Todesursache geführt hat. Gemeinsam ist beiden Fällen das Vorliegen eines Gebärmutterkörperkrebses und ein Alter der Krebsträgerin über 70 Jahre. Der drüsige Bau des Krebses kann zur Voraussetzung haben, daß hier auf die Schleimhaut der Gebärmutter in der Hauptsache beschränkter Krebs vorgelegen hat, der, wie die Untersuchung der Uteruswand ergab, jedenfalls nicht tiefer in die Wandung eingedrungen war. Wenn, was durchaus annehmbar erscheint, bei der Ausschabung der Krebs ganz oder zum größten Teile entfernt wurde, so wurde durch die Auskratzung eine Wundfläche im Innern der Gebärmutter gesetzt, auf welche die bald erfolgende Radiumeinlegung unmittelbar einwirken konnte. Für die ausgedehnte Nekrotisierung der oberflächlichen Wandschichten könnte zweierlei in Betracht kommen, eine zu hohe Strahlengabe und eine besondere Hinfälligkeit der Wandgewebe.

Inwieweit hier eine zu stark wirkende Strahlengabe verabfolgt ist, kann und will ich als Nichtfachmann in der Strahlenberechnungslehre nicht entscheiden. Eher steht mir ein Urteil über die Gewebsbeschaffenheit bei diesen hochbetagten Frauen zu, soweit sich das aus den anatomischen Veränderungen erschließen läßt. Ich möchte jedenfalls für meinen hier erwähnten 4. Fall auf die ungewöhnlich starke Sklerose der Gebärmutterwandgefäße hinweisen, die mit einer Hyalinisierung der muskulären Wandschichten, starker, oft mit hochgradiger Verengerung der Lichtungen einhergehenden Intimaverdickung, jedenfalls die Annahme machen läßt, daß durch den erschwerten Blutumlauf und die damit in Zusammenhang stehende herabgesetzte Ernährung auch die Widerstandsfähigkeit der Wandgewebe eine Einbuße erfahren haben möchte.

Unter diesen Umständen könnte auch eine an sich nicht zu hoch gewählte Strahlengabe, zumal nach Entfernung der Schleimhaut durch Auskratzung und Hinzurechnung der Altersveränderungen der Gewebe unabhängig von der Blutversorgung, eine Beeinflussung auf die Gewebschichten haben, die bei gesundem und lebensfrischem Gewebe nicht zu einer so tiefreichenden nekrotisierend einschmelzenden Wirkung zu führen brauchte. Wir hätten demnach eine Verstärkung der Strahleneinwirkung durch Begleitumstände anzunehmen, auf die auch *Flaskamp* in anderem Zusammenhang bei der Besprechung von Strahlenschädigungen hingewiesen hat. Möglicherweise hat *Letulle* in seinen Fällen von Radiumverschorfung der Uterusschleimhaut unter dem Bilde tiefgreifender Wandnekrosen auch ähnliche Gefäßveränderungen gesehen, wie sie oben geschildert wurden, die er aber als fibrinoide Umwandlungen, durch die Bestrahlung hervorgerufen, auffaßt.

Es scheint aus diesen Beobachtungen wohl der Schluß berechtigt, daß nach Ausschabungen Radiumeinlagen in den Gebärmutterkörper alter Frauen gefährlich werden können, wobei die geringe Widerstandskraft der Gewebschichten, zusammen mit der Setzung einer Wundfläche im Inneren der Gebärmutter, eine Radiumwirkung mit unerwünschten Folgeerscheinungen bedingen können. Vor allem wird die Ausschabungswundfläche günstige Bedingungen für Ansiedlung von Keimen geben, die bei der durch das Radium verursachten tiefgreifenden cytoklastischen Nekrose zu örtlich beschränkter oder allgemeiner Bauchfell-entzündung führen können.

Die auf das kleine Becken im Fall 4 beschränkt gebliebene Bauchfellentzündung wird mittelbar als Todesursache anzusprechen sein, zumal hier ein durch vorausgegangenen Gelenkrheumatismus geschädigtes Herz vorlag. Im Fall 1 und 3 war der Tod an Lungenembolie erfolgt. Bei Fall 1 hatte das im kleinen Becken sich ausbreitende Krebsrezidiv sich gegen die großen Beckenblutadern entwickelt, eine Thrombosierung wohl im wesentlichen durch Druck verursacht, die Embolie mag hier mehr ein zufälliges Ereignis gewesen sein. Im Fall 3 handelte es sich um einen schon vor der Bestrahlung in Zerfall und Verjauchung übergegangenen Muttermundkrebs, der örtlich beschränkt blieb. Eine Becken- und Oberschenkelblutaderthrombose fand sich nicht mehr. Hatten sich hier Thromben zuvor gebildet, so waren sie als Emboli schon in die Lungenschlagadern geworfen worden. Auszuschließen ist nicht, daß die Verjauchung des Krebses, also ein infektiöser Vorgang, der Thrombenbildung Vorschub geleistet hat, worauf auch *Lubarsch* immer hingewiesen hat. So könnte die Strahlenwirkung mit ihrem weiterschreitenden Zerfall in diesem Sinne eine mittelbare Veranlassung zur Thrombenbildung sein. Inwieweit die frische Perikardtuberkulose im Fall 3 für eine Störung des Blutumlaufes in Betracht kommt, läßt sich

schwer abschätzen, doch sind klinisch paukende Herztöne und eine Arythmie erwähnt worden.

Fall 2 starb plötzlich unter embolieartigen Erscheinungen. Eine Lungenembolie wurde ebenso wie eine Thrombose nicht gefunden. Der plötzliche Tod ist in diesem Fall schwer zu erklären. Der Muttermundkrebs zeigte auch hier eine stärkere Zerklüftung schon vor der Bestrahlung. Es bestand eine allgemeine Arteriosklerose auch der Kranzgefäße des Herzens und eine arteriosklerotische Schrumpfung der Niere. Hat bei diesem Fall die Bestrahlung des schon vorher im starken Zerfall befindlichen Krebses wenigstens mittelbar mit dem Eintritt des plötzlichen Todes irgendeinen Zusammenhang?

Die Vorstellung läßt sich machen, daß durch die Bestrahlung der Krebszerfall ungewöhnlich gesteigert wurde, und es so zu einer Resorption von Zerfallsstoffen gekommen ist, die eine schädigende Beeinflussung des Gesamtorganismus um so mehr hervorrufen konnte, als hier bei vorliegender allgemeiner Arteriosklerose mit Nierenschädigung die Ausscheidung solcher Stoffe nicht in genügender Weise gewährleistet wurde. „Für die Strahlenwirkung auf den Gesamtkörper ist bei der Bestrahlung bösartiger, besonders zerfallender Gewächse bei in ungewöhnlicher Weise beschleunigtem Zerfall durch die Bestrahlung eine rasche Aufsaugung einer großen Menge von Zerfallsstoffen wohl anzunehmen, die selbst schwerste Allgemeinerscheinungen nach Art eines anaphylaktischen Shocks erwarten lassen können.“

Diese in der gemeinsamen Arbeit mit Lubarsch mehr in theoretischer Hinsicht gemachten Äußerungen könnten in dem zuletzt angeführten Falle vielleicht eine praktische Bestätigung erfahren haben.

Zusammenfassung: Die zur Untersuchung gekommenen Fälle haben gezeigt, daß eine Strahlenwirkung durch Radium beim Krebs sich schon innerhalb der ersten 24 Stunden am Fehlen der Mitosen gewöhnlich nachweisen läßt.

In einem Zeitraum von 5—6 Tagen sind deutlich rückschrittliche Zellveränderungen vorwiegend an den Kernen der Krebszellen schon nachweisbar, wobei die der Strahlenquelle dicht anliegenden Krebs- teile verschorfen können.

Es liegt kein zwingender Grund vor, die Stromareaktionen als unmittelbare Strahlenwirkung aufzufassen, das wahrscheinlichere ist ihre Abhängigkeit von erstlichen rückschrittlichen Wirkungen auf das Krebsparenchym.

Die Radiumbestrahlung bei älteren Frauen trägt Gefahren in sich, die einmal in der geringen Widerstandsfähigkeit der Gewebe bei schlechter Blutversorgung liegen. Die Gefahr scheint sich bei vorausgegangener Ausschabung zu erhöhen durch Infektionsmöglichkeit, von der Wundfläche aus und davon abhängiger Thrombenbildung.

Nicht unbedenklich erscheint weiter die Einwirkung einer Überschwellung mit Krebszerfallsstoffen nach einer Bestrahlung in einem Organismus, der sonst Organveränderungen verschiedenster Art, besonders des Herzens und der Niere, aufweist.

Schrifttum.

Flaskamp, W., Gefahren und Schädigungen bei gynäkologischer Tiefertherapie. Lehrbuch der Strahlentherapie von H. Meyer, **4**, Tl. 2 (1929). — *Heineke, H.*, Experimentelle Untersuchungen über Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **14** (1905). — *Kovács, K.*, Zur Biologie der Röntgenstrahlen. Strahlenther. **26** (1927). — *Lacassagne und Monot*, Arch. franc. de pathol. générale et exper. **1922**. — *Lahm, W.*, Untersuchungen am vorbestrahlten Collumcarcinom. Med. Welt **38** (1928). — *Létulle, M.*, Lésions nécrobiotiques de la muqueuse génitale produits par le radium. Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris 1921. — *Lubarsch, O.*, und *J. Wätjen*, Allgemeine und spezielle Histologie der Strahlenwirkung. Handbuch Lazarus **1**, Liefg 2 (1928). — *Perthes*, Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe, insbesondere auf das Carcinom. Arch. klin. Chir. **71** (1903). — *Prym, P.*, Histologische Veränderungen nach therapeutischen Röntgenbestrahlungen beim Carcinom. Strahlenther. **21** (1926) — Handbuch der Röntgentherapie von Krause, 1924. — *Regaud und Lacassagne*, Die histo-physiologische Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die erwachsenen normalen Gewebe der Säugetiere. Handbuch Lazarus **1** (1928). — *Seitz, L.*, Die Röntgentherapie der bösartigen Genitalgeschwülste. Lehrbuch der Strahlentherapie von H. Meyér **4**, Tl. 2 (1929). — *Ribbert, H.*, Heilungsvorgänge im Carcinom usw. Dtsch. med. Wschr. **10** (1916). — *v. Wassermann, A.*, Analyse der Wirkung radioaktiver Substanzen auf Mäusekrebs. Dtsch. med. Wschr. **1914**. — *Wätjen, J.*, Zur Pathologie der Strahlenwirkung. Strahlenther. **22** (1926). — Zur Pathologie der Strahlenwirkung beim Krebs. Strahlenther. **29** (1928).
