

Aus dem Zentralkrankenhaus der Allgemeinen Landes-Versicherungsanstalt
Budapest.

Der Einfluß der Luftverdünnung auf den experimentellen Mäusetumor.

Von

Dozent **KARL FARKAS** und Adjunkt **GEORG SZÁSZ**.

(Eingegangen am 19. April 1949.)

Im Jahre 1943 wurden im Budapester Pathologischen Institut systematische Untersuchungen zur Klärung der Einwirkung der Luftverdünnung und des niedrigen Druckes auf den Organismus durchgeführt. Über diesen Gegenstand sind zwischen den Jahren 1930 und 1940 zahlreiche Abhandlungen erschienen. Bekannt sind in erster Reihe die Experimente von BÜCHNER und seiner Schule. Sie hielten die „vacuolische Degeneration“ der Organe für bezeichnend für die „Lufttaucher“ (bei enorm rapid entstehender drastischer Sauerstoffverarmung) und Höhenkrankheit. Der Fehler dieser Auffassung war, daß sie die Hypoxyie als Dogma behandelt haben und alle Veränderungen darauf zurückzuführen versuchten. Die Versuche im Budapester Pathologischen Institut haben das zusammengesetzte und komplizierte Wesen des Krankheitsbildes geklärt. Die Untersuchungen von ROMHÁNYI haben z. B. nachgewiesen, daß, infolge der akuten und der verzögerten Luftverdünnung, eine elektrostatische Ladungsveränderung und Verschiebung des isoelektrischen Punktes auf den Grenzmembranen der Zellen und in den Plasmakolloiden entsteht. Er nimmt an, daß diese Änderungen die Lebensabläufe stark beeinflussen und damit in dem sog. Höhenkollaps auch eine wichtige Rolle spielen. BALOGH hält das Freiwerden und die Dyskoordination der autakoiden Stoffe des Organismus, in erster Reihe Acetylcholin und Histamin, für entscheidend. Auf Grund von histologischen und biologischen Untersuchungen hält man die unter der Luftverdünnung frei werdenden und cholinartig wirkenden Stoffe für identisch mit den drastisch vasoaktiv wirkenden Stoffen, welche bei Influenza frei werden und die katastrophalen Gefäßkrisen in der Lunge verursachen. FARKAS betont auf Grund seiner histologischen Untersuchungen der intervertebralen Ganglien die Wichtigkeit der intra- und extracellulären Gasbildung. Die von BÜCHNER als „vacuolige Degeneration“ beschriebenen Veränderungen sind größtenteils der Gasbildung zuzuschreiben. Wenn sie explosionsartig geschieht, verursacht sie eine direkte Zellschädigung; wenn sie wiederholt und länger andauert, kann Embolisation, zirkulatorische Störungen und Zellernährungsstörungen verursacht werden. Diese kann sogar die

Ausmaße der Caisson-Krankheit erreichen, wenn der Druck öfter und andauernd entsprechend einer Höhe von mindestens 8000 m abfällt. Unter dem Einfluß solcher andauernden Drucksenkung entstehen auch Plasma- und Kernveränderungen, welche unabhängig von der Vacuolisation sind. In langdauernden Versuchen fällt nämlich die Vermehrung der Nucleolen auf und man findet mehr zweikernige Zellen. Das ist besonders auffallend, wenn man bedenkt, daß es sich um Ganglienzellen handelt. In der Leber findet man ganz enorme Mengen Kernteilungen. Diese sind größtenteils mitotische, teils aber direkte Teilungsformen. Es ist anzunehmen, daß während dem Höhengenaufenthalt irgendein Zellreiz zur Geltung kommt, welcher in den regenerationsfähigen Geweben, z. B. in der Leber eine lebhaftete Kernteilung verursacht. Einen solchen Faktor können wir in der Verminderung der Kohäsionskraft suchen. — Ein neues Licht hat auf die Frage die Beobachtung geworfen, daß die Wirkung der unter der Luftverdünnung und während einer Influenza freiwerdenden acetylcholinartige Stoffe identisch ist. Die bronchiale Epithelproliferation und Metaplasie nach einer Influenza soll auf die Wirkung autokoider Stoffe, besonders acetylcholinartigen Stoffe, entstehen. Diese Beobachtungen haben 1944 FARKAS veranlaßt, daß er teils Höhenwirkungen, teils grippalen Infektion ausgesetzte Tiere mit wohlbekannten cancerogenen Stoffe behandelt und die additionelle tumorhervorrufende Wirkung des durch die obigen Eingriffe freiwerdenden Acetylcholins untersucht hat. Diese Untersuchungen konnte er wegen dem Krieg nicht beenden, es hat sich aber herausgestellt, daß bei den mit Influenzavirus infizierten oder dauernd in verdünnter Luft gehaltenen Tiere (Mäuse und Ratten) von Benzpyren-spray in einem größeren Prozentsatz bronchiale Proliferation oder peribronchiale kleinzelliger Krebs aufgetreten ist, wie bei den Kontrolltieren.

Weitere, den Einfluß der Luftverdünnung auf tumoröse Tiere beweisende, systematische Untersuchungen haben wir erst im Jahre 1948 gemeinsam mit Dr. GEORG SZÁSZ angefangen. Zu diesen Untersuchungen haben wir den stockholmer, überimpfbaren Mäusetumor verwendet. Dieser Stamm ist ein verhältnismäßig schnell wachsender, subcutaner Tumor, welchen man durchschnittlich zweiwöchentlich weiterimpfen muß. Er wächst auf Haselnuß- bis Pflaumengröße, die Tiere gehen in 6—8 Wochen zugrunde. Im histologischen Aufbau erinnert der Tumor an den EHRLICH-PUTNOKY-Mäuse- und Rattenkrebs. Die erste Passage gelang nicht ganz einheitlich, in den späteren haben wir aber in jeder Serie regelmäßiges Wachstum gesehen, der Tumor war fast 100%ig überimpfbar. In den ersten Serien haben wir nur minimale, später schon mehrere Nekrosen gesehen. Die Impfung haben wir mit der Troikarmethode in 10—14tägigen Abständen gemacht. Sobald der Tumor sich standardisiert hatte, haben wir die Luftverdünnungsversuche angefangen. Die Luftverdünnung haben wir in einem einfachen Glas-

exsiccator mit ungefähr 5 Liter Rauminhalt ausgeführt. Angefangen vom 2.—6. Tag nach der Inoculation haben wir die Tiere 3—4 Std lang täglich in einer Luftverdünnung gehalten, die ungefähr 4—5000 m Höhe entsprach. Die Luftverdünnung haben wir graduell eingestellt und die Tiere haben wir auf dem kritischen Druck gehalten, welchen sie längere Zeit hindurch noch gut ertragen haben. Wenn bedrohliche Symptome auftraten (Krämpfe, Oligo-, Apnoe) haben wir den Druck langsam erhöht und später wieder auf den kritischen Punkt gesenkt. Mit entsprechender Vorsicht konnten wir fast alle unsere Tiere 14 Tage lang täglich 3—4 Std auf dem gewünschten Druck halten. — Es war schon nach ganz kurzem, 2—3tägigem „Fliegen“ das bessere, manchmal sprunghafte Wachstum der Tumoren gegenüber der Kontrolltiere auffallend. Unter dem Einfluß des lang andauernden Unterdruckes sind regelmäßig entschieden größere Tumoren gewachsen. Der makroskopische Aufbau der Tumoren hat sich auch geändert; es hat sich ein saftreicheres, kaum nekrotisiertes, man könnte sagen „gesünderes“ Tumorgewebe entwickelt. Ein solcher Tumor weitergeimpft, hat seine bessere Aktivität in den ersten zwei Passagen auch dann beibehalten, wenn die Tiere nicht „geflogen“ sind. Das war besonders auffallend im Vergleich mit der langsamen Degeneration und immer weiter schreitenden Nekrose der Kontrollserie. Metastasen haben wir makroskopisch weder in den Untersuchungs-, noch in den Kontrolltieren gesehen. Eine mikroskopische Untersuchung der inneren Organe in dieser Richtung haben wir noch nicht durchgeführt. Die Tumoren der Versuchstiere, sowie der Kontrolltiere haben wir in jeder Serie mikroskopisch untersucht. Der, im Anfang kleinzellige, im histologischen Aufbau uniforme Tumor hat langsam eine signifikante Veränderung erlitten. Bei den Kontrolltieren haben wir in den ersten Serien noch keine besondere Veränderung gesehen, in der 3.—4. Serie hat aber der anfangs kaum polarisierte Tumor eine ausgesprochen reticuläre Anordnung angenommen, die Zellen sind bedeutend kleiner geworden, sowohl der Kern, wie das Plasma hat sich kondensiert, ist homogen geworden. Der große, das Plasma anfangs größtenteils ausfüllende, helle und mit feiner Chromatinstruktur versehene Kern hat sich verkleinert und sich fast homogen und sehr intensiv gefärbt. Man kann sagen, daß eine neue kleinzellige Tumortart entstanden ist. Diese Veränderung ist wohl bekannt und zeigt die langsame Degeneration der Tumoren an. — Eine ganz andere Veränderung hat sich gezeigt in den Tumoren der mit Luftverdünnung beeinflussten Tiere. Da fielen bereits in der ersten Serie die enorm vielen Kernteilungen auf. Die Kernteilungen waren größtenteils mitotische und man findet jede Phase der Mitose, am meisten waren jedoch die Monasterphase bzw. die Äquatorialplatte anzutreffen. Man sieht viele unregelmäßige Formen, doch kaum einige mehrpolige Kernteilungen.

Außer den vielen Mitosen findet man in den ersten beiden Serien noch keine wesentliche Strukturveränderung. In den weiteren Serien sind dann die Strukturveränderungen ganz auffallend. Der anfangs eiförmige Tumor wird langsam polymorph, es zeigen sich unregelmäßig geformte und sehr chromatinreiche Zellkerne, die Zellen zeigen manchmal Plasmafortsätze. Die ursprünglich alveolare carcinoide Geschwulst nimmt langsam eine reticuläre Anordnung an und zeigt eine sarcoide Form. Tumoren, welche unter Einwirkung der Luftverdünnung die polymorphe Phase erreicht haben, wenn sie in den späteren Serien nicht mehr beeinflußt worden sind, nähern sich langsam der originellen Struktur, erreichen aber nie die ursprüngliche Eiförmigkeit und behalten eher die sarcoide Struktur. — Die Experimente beweisen also, daß der verimpfbare Mäusetumor unter Einwirkung der Luftverdünnung besser wächst, weniger degeneriert und nekrotisch wird; mikroskopisch findet man in den ersten Serien auffallend viele Kernteilungen, später sieht man eine langsame Strukturveränderung: der Tumor wird polymorph und die ursprünglich carcinoide Struktur ändert sich zu sarcoider um. So leicht die Veränderungen zu beobachten sind, um so schwerer ist ihre Erklärung. Die Bedingungen, welche unter der Luftverdünnung entstehen, sind schwer zu bestimmen. Wir haben bereits erwähnt, daß in unseren älteren Luftverdünnungsversuchen in den intervertebralen Ganglien mitotische Ganglionzellen auffielen, und man findet sehr viele Kernteilungen auch in der Leber. Eine derartige Beeinflussung kommt also nicht nur in den Tumoren, sondern auch in normalen Geweben zur Geltung, besonders in der sich gut regenerierenden Leber vor. Es ist anzunehmen, daß die Verminderung der Kohäsionskraft selbst als Reiz wirkt. Weiter ist anzunehmen, daß entweder die Drucksenkung, oder der partielle O_2 -Mangel solche pathologische Vorgänge induziert, infolge deren autakoide Stoffe des Organismus, welche auf die Zellteilung und Proliferation wirken, frei werden. BALOGH weist dem Acetylcholin solche Wirkung an. Was die experimentellen Tumoren anbelangt, so sind z. B. die Untersuchungen von CAMPBELL bekannt, aus denen sich herausstellt, daß die Verminderung der partiellen O_2 -Konzentration allein günstig für die Entstehung der Lungentumoren wirkt. In seinen Versuchstieren, die in einer O_2 -Konzentration von 13% gehalten worden sind, hatte sich in 31% Lungentumoren entwickelt, während in den Kontrolltieren bloß in 16%. Es stellt sich also heraus, daß selbst die oxygenarme Umgebung cancerogen wirken kann. Das weist allerdings darauf hin, daß die innere Milieuveränderung des Organismus entscheidend ist und nicht die Drucksenkung. Das Milieu kann durch zahlreiche Faktoren beeinflußt werden. ROMHÁNYI betont die Rolle der Ionisationsstörungen, die sog. Dysionie. Es ist allgemein bekannt, daß in der ersten Phase der Höhenwirkung infolge der gesteigerten CO_2 -

Abgabe die Alkalireserve des Blutes wächst und eine Alkalose sich einstellt, welche erst später, infolge der mangelhaften Oxydationsvorgänge in Acidose umschlägt. Wir wissen, daß bei Krebskranken — und nach SÜMEGI auch in Tieren mit experimentellen Tumoren — sich langsam eine Alkalose einstellt, welche bei den Tieren später in Acidose umschlägt, während beim Menschen mit der zunehmenden Kachexie sich die Alkalose steigert. NICOD und REGAMELY haben in ihren Versuchen mit ansäuernder Diät die Mäusetumoren teilweise zur Rückbildung gebracht. Die ansäuernde Diät hat in 12—13% auf die spontanen und mit Benzpyren hervorgerufene Mäusekrebsse eine hemmende Wirkung ausgeübt, diese Wirkung könne mit Colchicin auf 23—28% gesteigert werden. — Es ist möglich, daß die unter der Luftverdünnung entstehende Alkalose günstig auf das Wachstum der Geschwülste wirkt. Man muß den Umstand auch in Rechnung ziehen, daß für das Tumorgewebe der Gärungsstoffwechsel charakteristisch ist, welche nicht einmal auf reiche Oxygenangebote zur Norm zurückkehrt. Ein Charakteristikum der Tumorzellen ist nach FISCHER-WASELS die Schädigung der Atmungsfähigkeit der Zelle. Die Stoffwechselquelle der Tumorzellen ist die Glykolyse und der oxydative Stoffwechsel ist minimal. Der partielle Oxygenmangel kann also günstig auf den Tumor wirken, insofern, daß neben der verminderten oxydativen Ernährungsmöglichkeit der normalen Gewebe der Gärungsstoffwechsel der Tumoren dominante Ausmaße annehmen kann.

Die oben aufgezählten Faktoren können die günstige Wirkung der Luftverdünnung auf das Wachstum der Tumoren, welche durch unsere Versuche erwiesen ist, nur teilweise erklären. Die Klärung der kritischen Punkte wird die Aufgabe neuer Untersuchungen sein.

Zusammenfassung.

Es hat sich erwiesen, daß unter der Einwirkung einer Luftverdünnung, welche einer Höhe von 3—4000 m entspricht, der experimentelle transplanteable Mäusetumor besser wächst. Die ursprüngliche Einförmigkeit des Tumors geht langsam in eine polymorphe Struktur über. Als Grund des besseren Wachstums spielt wahrscheinlich die innere Milieuveränderung des Organismus die entscheidende Rolle.

Literatur.

BALOGH-FARKAS-ROMHÁNYI u. a.: Verh. Ges. ung. Pathologen 1943. — BÜCHNER: Beitr. path. Anat. 92 (1934). — Luftf.med. 1941, H. 1. — BÜCHNER-LUFT: Beitr. path. Anat. 96 (1936). — CAMPBELL: Brit. J. exper. Path. 8 (1927). Brit. med. J. 1940. — HORNBERGER-BENZINGER: Luftf.med. 1942, H. 1. — LUFT: Beitr. path. Anat. 98 (1937). — Luftf.med. 1938, H. 3/4. — NICOD-REGAMELY: Schweiz. med. Wschr. 1942, 1074. — RAKOW: Z. Krebsforsch. 1934, H. 1. — WASELS, F.: Tagg. dtsch. path. Ges. 1935.