

(Aus dem Zentralinstitut für Röntgenologie und Radiologie, Moskau [Direktor: Prof. Dr. *Hamburger*], Abteilung für Pathomorphologie und experimentelle Pathologie. — Leiter: Prof. Dr. *B. N. Mogilnitsky*.)

## **Einfluß nichtspezifischer Reize auf den Verlauf des experimentellen Rattensarkoms.**

II. Mitteilung.

### **Kombinierte Einwirkung der Röntgenisierung und Mineralisierung.**

Von

**Dr. K. P. Markuse** und **Dr. D. A. Losinsky**, Moskau.

(Eingegangen am 11. Juni 1936.)

Der pathophysiologische Teil der Arbeit stammt von *K. P. Markuse*, der histologische von *D. A. Losinsky*.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf experimentelle Tumoren wurde an einem großen Material untersucht, von den meisten Autoren an experimentellem Krebs. Bis jetzt herrscht jedoch keine Einmütigkeit darüber, welche Bestrahlungsmethoden die besten Ergebnisse zeitigen (massive Dosen, fraktionierte Bestrahlung, Sättigungsverfahren). Die Frage der Dosierung ist ebenfalls noch nicht gelöst. Da die Autoren weder an experimentellem, noch an klinischem Material mit der Röntgenbestrahlung von Tumoren einen ausgesprochenen Dauereffekt zu erzielen vermochten, so versuchten sie, auf die Geschwülste mit kombinierten Methoden einzuwirken, indem sie die Gewebe für die Wirkung der Röntgenstrahlen sensibilisierten. Als Sensibilisatoren wurden die verschiedenartigsten Stoffe empfohlen.

In der Literatur wurde die Frage der kombinierten Einwirkung auf Tumoren nur recht spärlich behandelt.

*Mayer* empfiehlt die kombinierte Behandlung des Krebses mit der Einführung von Dextrose und der Röntgenbestrahlung (Sensibilisierung der Tumorzellen für die Röntgenstrahlen). Das Verfahren ergab an Menschen befriedigende Resultate. Ausgehend von diesen Beobachtungen behandelte *Raaflaub* mit der Röntgenbestrahlung Ratten mit *Jensen*-Sarkom, denen er eine 30proz. Lösung von Glykose injizierte, wobei er die gleichen Ergebnisse mit kleinen Dosen erzielte wie mit großen Dosen an den Kontrolltieren. Andererseits vertrugen die Ratten, die Glykose erhielten, größere Dosen von Röntgenstrahlen schlechter als die Kontrolltiere. *Dziembowski* empfiehlt, die Röntgenbestrahlung mit der Bluttransfusion oder Autotransfusion zu kombinieren (eine Art Proteinotherapie). *Goldschmidt* wandte in 12 Fällen mit gutem Erfolg die kombinierte Röntgenbestrahlung mit der Einführung von

Insulin und der Bluttransfusion an. Einen guten Effekt der Sensibilisierung für Röntgenstrahlen mit Hilfe von Insulin verzeichnen *da Costa* und *Guedes*, der kombinierten Anwendung von Röntgenstrahlen und von Insulin und Adrenalin *Eichholtz*, *Zwerg* und *Kluge* (Steigerung der Wirkung der Röntgenstrahlen fast um 100%). *Eichholtz* weist auf die gesteigerte Röntgenempfindlichkeit der Geschwulstzellen bei der Einführung von Natrium-, Kalium- und besonders von Calciumsalzen hin. Magnesiumsalze sind wirkungslos. *Nahmmacher* und *Ernst* empfehlen ein Präparat, das aus Jod, Lithium, Magnesium und Pektin besteht, wobei die sensibilisierende Wirkung nach ihnen das Magnesium und das Lithium ausüben. *Mogilnitsky* und *Podljaschuk* erzielten ein verzögertes Eintreten der Rabiessymptome bei infizierten Kaninchen durch die Injektion von Antirabiesserum und die Röntgenbestrahlung. *Mogilnitsky* und *Shdanow* erzielten eine gesteigerte Wirkung des Prolans bei der Röntgenbestrahlung von Mäusen.

Bei dieser kurzen Aufzählung der Literatur ließen wir die Mitteilungen über die Anwendung von Schwermetallen aus, da die Betrachtung dieser Frage nicht zu unserer Aufgabe gehört. Die angeführten Arbeiten sprechen dafür, daß man durch die kombinierte Anwendung sensibilisierender Stoffe und von Röntgenstrahlen die Wirkung der letzteren steigern und mit schwachen Dosen den gleichen Effekt wie mit großen erzielen kann.

In unserer vorigen Mitteilung zeigten wir (*Markuse* und *Losinsky*), daß man durch die Injektion einer Lösung von schwefelsaurem Magnesium und von destilliertem Wasser bei sarkomatösen Ratten eine längere Lebensdauer der Ratten, eine Verlangsamung des Geschwulstwachstums und eine Resorption der Tumoren in 11,9% der Fälle zu erzielen vermag (bei der Anwendung von schwefelsaurem Magnesium).

In der vorliegenden Abhandlung führen wir die Ergebnisse der Bestrahlung sarkomatöser Ratten mit verschiedenen Dosen von Röntgenstrahlen an. Die Röntgenbestrahlung der Tiere erfolgte in Kombination mit der Einwirkung nichtspezifischer Reize. Die Untersuchungen wurden an 398 Ratten mit einem Stamm von *Jensen-Sarkom* ausgeführt, das in histologischer Beziehung ein polymorphzelliges Sarkom mit reicher Entwicklung von Blutgefäßen darstellt. Die Überimpfung der Tumoren erfolgte durch die Implantation von Tumorstückchen unter die Haut oder durch die subcutane Injektion einer Tumoremulsion.

Als Reize wurden benutzt: eine 0,1proz. Lösung von salzsaurem Magnesium, eine 1proz. Lösung von schwefelsaurem Magnesium, bidestilliertes Wasser und Caseinlysat (nichtspezifisches standardisiertes Lysat aus dem Laboratorium des Prof. *Steppun*). Diese Reize wurden gleichzeitig mit dem Beginn der Röntgenbestrahlung in folgenden Dosen subcutan injiziert:

Salzsaures Magnesium 0,1% : zu 0,5 ccm auf 100,0 Körpergewicht 10mal im Verlauf von 12 Tagen. — Schwefelsaures Magnesium 1% : zu 0,25 und 1,0 ccm auf 100,0 Gewicht 20mal im Verlauf von 24 Tagen. — Bidestilliertes Wasser zu 1,0 g auf 100,0 Gewicht 20mal im Verlauf von 24 Tagen. — Caseinlysate unverdünnt 1,0 auf 100,0 Gewicht und 1proz. Lösung des Lysates in Ringerscher Lösung zu 1,0 auf 100,0 Gewicht 20mal im Verlauf von 24 Tagen.

Da wir früher das Caseinlysate nicht anwandten, so stellten wir spezielle Versuchsserien mit der Einführung des unverdünnten Lysates und einer 1proz. Lösung desselben bei den Tumortieren an.

Die Röntgenbestrahlung der Tumortiere erfolgte lokal auf den Tumor unter Einbeziehung der gesunden Nachbargewebe in einem Bereich von 0,5 cm in Dosen von 1200—2400 r zu je 300 r bis 600 r in der Sitzung unter den Bedingungen von 120 kV 3 mA 1 Al 24 cm 10 Minuten = 600 r. Außerdem wurde an 30 Tumorratten eine Röntgenbestrahlung der Schädelregion in Dosen von 100 r und 150 r 3mal unter den Bedingungen 160 kV  $3\frac{1}{2}$  mA 0,5 Cu + 3 Al 24 cm 30 Minuten = 600 r vorgenommen. Jede Versuchsserie hatte ihre Kontrolle, da die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren in den einzelnen Passagen eine verschiedene war, und eine Resorption der Geschwulst auch ohne jegliche Beeinflussung beobachtet wird.

Die Wachstumskurve der Geschwulst eines jeden Tieres wurde durch exakte Messungen der Tumoren mit dem Zirkel jeden zweiten Tag bestimmt. Vergleicht man miteinander die Zahl der Fälle von Verlangsamung oder Beschleunigung des Tumorwachstums unter dem Einfluß eines einwirkenden Faktors mit der entsprechenden Kontrolle, so kann man sich vom Einfluß des eingeführten Reizes oder der Bestrahlung auf das Wachstum der Geschwulst eine bestimmte Vorstellung verschaffen. Besonders einzugehen ist auf die Versuche mit der Einführung von Lysaten, da die Frage der Behandlung mit Lysaten einen beständigen Gegenstand der Erörterungen in der Medizinischen Presse bildet.

Die Anwendung von Tumorfiltraten empfehlen bereits *Richet* und *Héricourt*, *v. Leyden* und *Blumenthal*, *Fichera*, aber die von diesen Autoren erzielten günstigen Resultate fanden in der Folge keine Bestätigung.

In der letzten Zeit bedient man sich der Autolysate von Tumoren. *Boyksen* benutzte die Sera aus verschiedenen Geschwülsten und beobachtete dabei eine Reaktion, die der nach der Einführung von Eiweiß ähnlich war. In mehreren Fällen war eine Verschlechterung des Zustandes der Kranken zu vermerken.

*Keysser* verwandte Autolysate von Geschwülsten, ohne eine Reaktion nachweisen zu können. *Joannowicz* erzielte gute Resultate mit der Anwendung von Autolysaten bei Hautkrebsen. *Thomas* betont das Fehlen einer spezifischen Wirkung der Lysate. In einer Reihe von

Fällen erzielte der Autor einen günstigen Effekt mit der Anwendung von Krebsautolysaten. *Auler* verwandte an Ratten frische Tumorextrakte und beobachtete eine partielle oder komplette Erweichung des Tumors mit konsekutiver Generalisation des Prozesses. *Citelli* erzielte in 4 Fällen eine Heilung von Sarkom mit Präparaten aus den Tumoren der Kranken. *Jensen* beobachtete einen raschen Zerfall von Mausgeschwülsten bei der Einführung von Autolysaten einer Mausgeschwulst. *Chaimber* und *Scott* fanden im Gegenteil, daß bei der Autolyse einer Geschwulst Stoffe auftreten, die das Wachstum des Tumors fördern, und *Tengenramm* erzielte die Entwicklung von Tumoren bei Mäusen nach der Einführung von Lysaten von Mäuse- und Menschengeschwülsten. *Nicod* beobachtete eine Wachstumshemmung von Teergeschwülsten bei Tieren bei der Injektion von Aminosäuren. *Vlès, de Coulon* und *Ugo* konnten eine Beschleunigung der Entwicklung des Teerkrebses nach der Injektion äquimolekularer Lösungen von Aminosäuren verzeichnen. Andererseits bewirkte die Behandlung von Teergeschwülsten mit Aminosäuren eine Rückbildung der Tumoren in 2 Fällen von 18. *Werner* und *Winter* erzielten eine Rückbildung oder eine Wachstumshemmung von Geschwülsten durch die Einführung auf dem Weg der Hydrolyse gewonnener Gemische von Polypeptiden. Dieselben Ergebnisse verzeichneten auch *Vlès* und *de Coulon*. Die Tiere vertrugen jedoch diese Behandlungsmethode schlecht. *Baker* berichtet über 33 Fälle von Krebs, die mit Extrakten aus Bindegewebe behandelt wurden; die Ergebnisse waren befriedigend. *Fischer-Wasels* betont die unbestimmten Resultate der Geschwulstbehandlung mit Autolysaten eigener oder fremder Tumorzellen. *Birjukow* stellte Beobachtungen an Tumorlysaten aus dem Sarkom von *Kriczewski-Sinelnikow* und dem Krebs von *Ehrlich* an, wobei er in einer Reihe von Fällen ein gesteigertes Wachstum des Tumors feststellen konnte.

Die Literaturübersicht spricht mit aller Klarheit dafür, daß die Anwendung von Autolysaten beim Tumorprozeß noch einer ersten Revision bedarf und daß die günstigen Resultate, die mitunter erzielt wurden, nicht die Regel, sondern die Ausnahme bilden.

Der geschwulstkranken Organismus ist mit Eiweißzerfallsprodukten überlastet und sein Mesenchym ist deprimiert, (wie unsere Untersuchungen am experimentellen Rattensarkom zeigten), und die Einführung neuer Eiweißfaktoren versetzten ihm den letzten Stoß, der den Zustand des Organismus nur verschlechtert; dies bedingt die nicht selten zur Beobachtung kommende Beschleunigung des Tumorwachstums.

Unsere Beobachtungen an Ratten (49 Versuche) zeigen, daß die Lysateinführung im besten Fall nur eine geringfügige Verlangsamung des Tumorwachstums bewirkt und gleichzeitig die Lebensdauer der Tiere abkürzt.

Serie	Zahl der Versuche	Einwirkung	Wachstumsgeschwindigkeit	Lebensdauer	Genesung in %	Komplikationen in %
49, 52	16	Lysat	Ohne Einfluß	Geringe Verlängerung	—	—
63, 64, 75, 76	33	Lysat 1 %	Geringe Verlangsamung	Verkürzung	—	—
45—46	8	2400 r zu je 600 r 2400 r zu je 600 r + MgSO <sub>4</sub> 1,0—100,0	Starke Verlangsamung	Geringe Verkürzung	—	75,0
26—28	18	2400 r zu je 600 r + MgCl <sub>2</sub>	Starke Verlangsamung	Hochgradige Verkürzung	—	50,0
47, 48, 49, 80, 81	30	2400 r zu je 300 r 2400 r zu je 300 r + MgSO <sub>4</sub> 1,0—100,0	Starke Verlangsamung	Verkürzung	—	100,0
90, 92, 93	16	2400 r zu je 300 r + MgSO <sub>4</sub> 0,25—100,0	Bedeutende Verlangsamung	Verlängerung	37,2	15,0
38, 40, 41, 45, 46, 54, 55	51	1200 r zu je 600 r	Bedeutende Verlangsamung	Verlängerung	—	12,5
60, 61, 62, 67, 68, 69, 70, 71	63	1200 r zu je 600 r + MgSO <sub>4</sub> 1200 r zu je 600 r + destill. Wasser	Bedeutende Verlangsamung	Geringe Verlängerung	20,0	—
47, 48, 49	41	1200 r zu je 300 r	Verlangsamung	Verlängerung	16,6	35,7
56, 57, 58	46	1200 r zu je 300 r + MgSO <sub>4</sub>	Verlangsamung	Hochgradige Verlängerung	66,5	17,0
83, 84	46	1200 r zu je 300 r + Lysat	Verlangsamung oder geringe Verlangsamung	Hochgradige Verlängerung	7,2	16,7
85, 86, 87	46	1200 r zu je 300 r + Lysat 1 %	Beschleunigung	Verlängerung	12,5	—
77	30	Röntgenbestrahlung des Kopfes 300 r zu je 100 r	Verlangsamung	Verlängerung	20,0	—
78	30	Röntgenbestrahlung des Kopfes 450 r zu je 150 r	Beschleunigung	Ohne Einfluß	10,0	47,5
79	30	Röntgenbestrahlung des Kopfes 300 r zu je 100 r + MgSO <sub>4</sub>	Geringe Verlangsamung	Ohne Einfluß	14,1	—
	30	Röntgenbestrahlung des Kopfes 450 r zu je 150 r + MgSO <sub>4</sub>	Verlangsamung	Verlängerung	25,0	—
	30	Röntgenbestrahlung des Kopfes 450 r zu je 150 r + MgSO <sub>4</sub>	Beschleunigung	Ohne Einfluß	—	—
	30	Röntgenbestrahlung des Kopfes 450 r zu je 150 r + MgSO <sub>4</sub>	Geringe Beschleunigung	Verlängerung	—	—
	30	Röntgenbestrahlung des Kopfes 450 r zu je 150 r + MgSO <sub>4</sub>	Verlangsamung	Hochgradige Verlängerung	40,0	—

Bei der vergleichenden Betrachtung der mit den verschiedenen Verfahren der Einwirkung auf das experimentelle Sarkom erzielten Resultate kann man von 3 Hauptmomenten ausgehen:

1. Einfluß auf die Lebensdauer der Tiere.
2. Vorhandensein von Komplikationen im Verlauf der Röntgenbestrahlung (Durchfall, Erschöpfung der Tiere, gesträubtes Haar).
3. Genesung der Tiere, d. h. Resorption der Tumoren.

Aus den Tab. 1, 1a, 2 ist zu ersehen, daß große Dosen von Röntgenstrahlen (2 400 r zu je 600 r) auf die Tiere eine verderbliche Wirkung ausüben, ihre Lebensdauer abkürzen und fast in 100 % der Fälle Komplikationen bewirken. Freilich wird dabei das Tumorwachstum stark verlangsamt.

Die Röntgenbestrahlung, ohne Zusatzreize angewandt, weist einen günstigen Effekt bei Dosen von 2400 r zu je 300 r auf (Verlängerung der Lebensdauer und Genesung in 37,2 % der Fälle); von den übrigen Dosierungen sind 300 r zu je 100 r 3mal auf die Schädelregion hervorzuheben (allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen). Diese Dosierung bewirkt eine Verlängerung der Lebensdauer und eine Genesung in 25 % der Fälle.

Von der günstigsten Wirkung ist jedoch die kombinierte Anwendung von Röntgenstrahlen und schwefelsaurem Magnesium, besonders bei der Dosierung 1200 r zu je 600 r, bei welcher der Prozentsatz der Genesungen durchschnittlich 66,5 und in einzelnen Serien an die 100 erreicht. Diesem nahestehende Ergebnisse wurden mit der kombinierten Einwirkung von Röntgenstrahlen und schwefelsaurem Magnesium bei der Bestrahlung der Schädelregion mit Dosen von 450 r zu je 150 r 3mal erzielt (Genesung in 40 % der Fälle). (Tab. 3, 3a.)

Die übrigen Dosierungen und Kombinationen führen zwar bisweilen zu einer bedeutenden Verlängerung der Lebensdauer und zu einer Verlangsamung des Tumorwachstums, bewirken aber gleichzeitig eine Reihe von Komplikationen und führen nicht zu einer Resorption der Geschwülste. Die Röntgenbestrahlung der Schädelregion mit großen Dosen und die kombinierte Einwirkung von Röntgenstrahlen und Lysat ergibt sogar eine Beschleunigung des Tumorwachstums. Besonders ungünstig wirkt die Kombination von Röntgenstrahlen und salzsaurem Magnesium, die eine Abkürzung der Lebensdauer und eine Steigerung des Prozentsatzes der Komplikationen bis auf 100 zur Folge hat. Die Geschwindigkeit des Tumorwachstums erfährt dabei eine Verringerung.

Von Interesse ist die günstige Wirkung des schwefelsauren Magnesiums, das offenbar die Empfindlichkeit der Tumorzellen für die Röntgenstrahlen erhöht und gleichzeitig ihre Toxizität herabsetzt. Diese Eigenschaft des schwefelsauren Magnesiums kommt bei allen Dosierungen zur Geltung, mit Ausnahme von 2400 r zu je 300 r, bei

welcher Dosis die einfache Röntgenbestrahlung günstigere Resultate aufweist.

Offenbar erweist sich die Menge von Magnesiumsalzen, welche die Empfindlichkeit des Organismus für Röntgenstrahlen bei massiven Dosen steigert, bei der fraktionierten Bestrahlung bereits als zu groß, was negative Ergebnisse zur Folge hat. Kontrollversuche mit der Einführung von 4mal kleineren Dosen von schwefelsaurem Magnesium als die üblichen bestätigten durchaus die Richtigkeit dieser Ansicht.

Der günstige Effekt des schwefelsauren Magnesium hängt offenbar vom Schwefelion ab, da andere Magnesiumsalze, wie das chlorsaure Magnesium in Kombination mit Röntgenstrahlen, auf die tumorkranken Tiere eine verderbliche Wirkung ausüben und die Anwendung anderer Reize wie des destillierten Wassers weit weniger wirksam ist.

Gleichzeitig mit unseren Beobachtungen an den röntgenbestrahlten Tieren untersuchten *Goldberg* und *Lepskaja* den Kohlehydratumsatz und die Erythropoëse bei den Ratten, die von uns verschiedenen Einwirkungen unterzogen wurden. Ihre Beobachtungen zeigen, daß die geringsten Schwankungen im Blutzuckergehalt bis zum 62. Lebensstage, d. h. fast bis zum Tode, bei der günstigsten Dosierung (1200 r zu je 600 r + schwefelsaures Magnesium) zu vermerken sind. Der günstige Effekt dieser Dosierung wird auch durch die Untersuchungen des Hämoglobins und der Erythrocyten bestätigt.

Zum Zweck des Studiums der Reaktion des aktiven Mesenchyms der Versuchstiere wurden einem Teil der Tiere 0,2 und 0,4 einer 1proz. Lösung von Trypanblau auf 100,0 Gewicht intraperitoneal jeden zweiten Tag injiziert. Die Ratten wurden 24 Stunden nach der zweiten Trypanblauinjektion durch Abschneiden des Kopfes getötet.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden die Organe mit Formalin fixiert. Die Gefrier- und Celloidinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Carmin, auf Eisen, Amyloid, Fett gefärbt, die Reaktion auf Peroxydase ausgeführt. Zur Untersuchung der Mesoglia benutzten wir die Fixierung mit Hortega-Flüssigkeit im Verlauf von 4 Tagen und die Imprägnierung der Gefrierschnitte mit Silber nach dem Originalverfahren von *Hortega*, mit Ausnahme der Entfärbung durch Gold in der in unserer Abteilung zur Anwendung kommenden Modifikation.

Die Veränderungen, die bei der cytologischen Untersuchung nachzuweisen sind, können in 2 Gruppen eingeteilt werden: in Veränderungen, die mit diesen oder jenen Einwirkungen auf die Tiere nicht in Zusammenhang gebracht werden können, und in solche, die den Einwirkungen auf Rechnung zu setzen sind. Zu den ersteren gehören die Veränderungen, die durch das Vorhandensein von Parasiten hervorgerufen sind; solche fanden sich häufiger in der Leber, seltener in der Lunge und in der Haut. Die Parasiten sind von einer faserigen Bindegewebs-

kapsel oder von Granulationsgewebe umgeben, das aus kleinen Rundzellen besteht; das benachbarte Parenchym ist durch den Parasiten komprimiert, atrophisch. In den Lungen waren in einigen Fällen Granulome aus kleinen Zellen von lymphoidem Typus mit käsigem Zerfall, aufgebaut nach dem Typus tuberkulöser Knötchen, nachzuweisen. In der Leber sind nicht selten intralobuläre Miliarnekrösen ohne reaktive Erscheinungen in der Umgebung anzutreffen; diese Nekrosen wiesen auch die Tiere auf, die irgendwelchen Einwirkungen unterzogen wurden. Bisweilen ist in derartigen Nekrosen die Entwicklung von Granulationsgewebe wahrzunehmen, das aus kleinen hellen Zellen von epitheloidem Typus besteht. Die Entstehung dieser Nekrosen ist eine unklare und gestattet verschiedene Deutungen; möglich ist ein Zusammenhang mit irgendeiner Intoxikation vom Darm aus oder mit Störungen der Blutzirkulation in der agonalen oder präagonalen Periode.

Zu derselben Kategorie gehören die seltenen Fälle der sog. Amyloidose der Milz und der Leber. Von einer sog. Amyloidose muß man auf Grund des allgemeinen Bildes deswegen reden, weil dieser homogene Stoff, der perifollikulär und in der Milzpulpa und zwischen den Leberzellen abgelagert wird, nicht die tinktoriellen Eigenschaften besitzt, die für das Amyloid charakteristisch sind.

Zur Kategorie der Veränderungen, die unzweifelhaft in einem kausalen Zusammenhang mit der vorhandenen Geschwulst und möglicherweise mit den verschiedenen Einwirkungen auf die Tiere stehen, gehören erstlich die degenerativen Veränderungen in Form der trüben Schwellung und der fettigen Degeneration im Leber- und Nierenparenchym und der Entartung in Form hyaliner Tropfen im Epithel der gewundenen Harnkanälchen.

Ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Verbreitung dieser degenerativen Veränderungen und den angewandten Einwirkungen gelang uns nicht festzustellen.

Die Veränderungen seitens des aktiven Mesenchyms bei den Tumortieren kann man als Fehlen oder Herabsetzung der Reaktion auf die Einwirkung kennzeichnen. Nur in Fällen von Resorption der Tumoren ist eine gesteigerte Reaktion seitens der Mesoglia und in geringerem Grade seitens des aktiven Mesenchyms zu verzeichnen. Diese gesteigerte Reaktion äußert sich im Auftreten von Gliazellen mit zarten verästelten Fortsätzen in größerer Anzahl als in den Kontrollpräparaten. Ähnliche Befunde hatten wir auch in der vorigen Arbeit zu vermerken.

In der Umgebung der Geschwulst ist eine mehr oder weniger ausgeprägte entzündliche Reaktion nachzuweisen, die sich in einem Ödem, einer Hyperämie, der Bildung eines Infiltrates äußert; dieses besteht aus Lymphocyten, Plasmazellen und hauptsächlich aus histiocytären



Elementen von verschiedener Größe mit Blaukörnern im Protoplasma. Je nach der Stärke dieser Reaktion sowohl hinsichtlich der Proliferation der Elemente als auch der Adsorption des Blaus kann man von 1. einer schwachen, 2. einer mittleren und 3. einer ausgeprägten Reaktion sprechen.

In bedingter Bezeichnung durch Ziffern kann die Reaktion in der Umgebung der Geschwulst, sowie die Reaktion der Mesoglia und des aktiven Mesenchyms auf den Tabellen 4 und 5 dargestellt werden. Aus der Tab. 5 ist klar zu ersehen, daß die Stärke der Reaktion in der Umgebung des Tumors in direkter Abhängigkeit von der Größe desselben steht. Die Stärke dieser Reaktion vergrößert sich bei der Einwirkung auf den Tumor und steht ebenfalls in Zusammenhang mit der Größe der Geschwulst. Die Natur der Einwirkung ist dabei von keiner Bedeutung. In den Versuchsserien mit der Einführung von Magnesiumchlorid, das eine besonders hochgradige Verlangsamung des Tumorzustands und mikroskopisch wahrnehmbare regressive Veränderungen im Geschwulstgewebe bewirkt, ist eine deutliche histiocytäre Reaktion in der Umgebung der Geschwülste schon bei geringer Größe derselben nachzuweisen.

In der Umgebung von Tumoren, die sich im Stadium der Rückbildung befinden, ist die Stärke der Reaktion sowohl bei einer Einwirkung als auch ohne eine solche die gleiche. Histologisch unterscheidet sich diese Reaktion von der in der Umgebung des wachsenden Tumors durch eine Verringerung der Zahl der Histiocyten und durch die größere Menge von Fibroblasten, welche die Bindegewebskapsel in der Umgebung der Tumorreste bilden.

Offenbar trägt die Reaktion in der Umgebung der Geschwulst keinen spezifischen Charakter und ist eine Folge der Reizung des Gewebes durch Produkte des Eiweißzerfalls, der sich mit dem Wachstum der Geschwulst und unter dem Einfluß des angewandten Reizes (Röntgenstrahlen, Reizmittel) steigert. Die Verringerung der Reaktion in der Umgebung sehr großer Tumoren ist durch die Überlastung oder die Intoxikation der Zellelemente durch die Produkte des Eiweißzerfalls zu erklären (drittes Stadium des Gesetzes von *Pflüger*).

Es liegt auch auf der Hand, daß der Vorgang der Rückbildung der Geschwulst nicht durch eine Steigerung der histiocytären Reaktion in ihrer Nachbarschaft allein zu erklären ist, sondern daß offenbar für die Resorption des Tumors noch die Steigerung der peptischen oder einer sonstigen Funktion der Histiocyten erforderlich ist. Diese Frage ist bis jetzt noch nicht genügend geklärt.

Die Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß, wenn man die Röntgenbestrahlung mit verschiedenen nichtspezifischen Reizen kombiniert, man für die Erzielung eines ausgesprochenen klinischen Effektes

solche Dosen von Röntgenstrahlen verwenden kann, die unter gewöhnlichen Verhältnissen eine weniger ausgeprägte Wirkung aufweisen oder eine bedeutende Intoxikation hervorrufen. Einer von diesen Reizen ist eine Lösung von schwefelsaurem Magnesium.

#### Zusammenfassung.

Die Anwendung nichtspezifischer Reize (Magnesiumchlorid, schwefelsaures Magnesium, bidestilliertes Wasser, Caseinlysät) in Kombination mit Röntgenstrahlen in verschiedenen Dosierungen an 398 Ratten mit *Jensen-Sarkom* ergab folgendes:

1. Die Röntgenbestrahlung von Tumoren in Dosen von 2400 r zu je 300 r und die Bestrahlung der Schädelregion 3mal mit je 100 r bewirkt eine Verlängerung der Lebensdauer der Tiere und eine Genesung entsprechend in 37—25% der Fälle.

2. Die besten Ergebnisse im Sinne einer Verlängerung der Lebensdauer, einer Verringerung der Toxizität der Röntgenstrahlen und einer Genesung der Tiere weist die Kombination einer Bestrahlung des Tumors mit 1200 r zu je 600 r mit der Einführung von 1,0 einer 1proz. Lösung von schwefelsaurem Magnesium auf 100 g Gewicht und die Bestrahlung der Schädelregion 3mal mit je 150 r mit gleichzeitiger Applikation von schwefelsaurem Magnesium (66,5% bzw. 40,0% Genesungen).

3. Das schwefelsaure Magnesium steigert offenbar die Empfindlichkeit der Tumorzellen für die Röntgenstrahlen und verringert die Toxizität der letzteren.

4. Das aktive Mesenchym befindet sich bei den Geschwulsttieren im Zustand der Depression, und nur in einigen Fällen kann eine geringe Steigerung seiner Funktionen bei der Resorption der Tumoren erzielt werden.

5. Die histiocytäre Reaktion in der Umgebung der Geschwulst trägt keinen spezifischen Charakter und ist eine Auswirkung der Reizung des Gewebes durch die Produkte des Eiweißzerfalles.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Auler*, Z. Krebsforsch. **30** (1929). — <sup>2</sup> *Birjukow*, Klin. Med. (russ.) **13**, 3 (1935). — <sup>3</sup> *Boyksen*, Z. Krebsforsch. **23** (1926). — <sup>4</sup> *Dziembowski*, Ref. Zbl. Radiol. **12** (1932). — <sup>5</sup> *Eichholtz*, *Zwerg* u. *Kluge*, Ref. Zbl. Radiol. **17** (1934). — <sup>6</sup> *Eichholtz*, Ref. Z. Krebsforsch. **40**, H. 2 (1933). — <sup>7</sup> *Ernst*, Dtsch. med. Wschr. **1934**, 1. — <sup>8</sup> *Fischer-Wasels*, Strahlenther. **50** (1934). — <sup>9</sup> *Goldschmidt*, Zbl. Chir. **1933**. — <sup>10</sup> *da Costa* u. *Guedes*, C. r. Soc. Biol. Paris **110** (1932). — <sup>11</sup> *Markuse* u. *Losinsky*, Arch. Pathol. (russ.) (im Druck). — <sup>12</sup> *Mayer*, Strahlenther. **23** (1926). — <sup>13</sup> *Nahmacher* u. *Ernst*, Med. Welt **1932**. — <sup>14</sup> *Nicod*, Ref. Amer. J. Canc. **19**, 3 (1933). — <sup>15</sup> *Raaflaub*, Klin. Wschr. **1927**, 2. — <sup>16</sup> *Thomas*, Ref. Z. Krebsforsch. **28** (1928). — <sup>17</sup> *Vlès, de Coulon* u. *Ugo*, Ref. Amer. J. Canc. **19** (1933). — <sup>18</sup> *Vlès u. de Coulon*, C. r. Acad. Sci. Paris **1933**. — <sup>19</sup> *Werner* u. *Winter*, Z. Krebsforsch. **39** (1933).