

(Pathologisches Institut der Universität Zürich [Prof. Dr. *H. v. Meyenburg*] und  
Chir. Universitätsklinik Zürich [Prof. Dr. *P. Clairmont*].)

## Über experimentelle Erzeugung von Sarkomen mit Radium und Mesothorium<sup>1</sup>.

Von

**E. Uehlinger** und **O. Schürch**.

Mit 18 Textabbildungen (19 Einzelbildern).

(Eingegangen am 17. Juni 1938.)

Fortschritte in der Geschwulstpathologie sind wohl in erster Linie durch das Experiment zu erreichen. Dieser Weg hat eine möglichst einfache Versuchstechnik zur Voraussetzung, bei der es mit einer gewissen Regelmäßigkeit gelingt, in einem hohen Prozentsatz Geschwülste zu erzeugen, die sich biologisch und histologisch wie die menschlichen Sarkome und Carcinome verhalten. Es ist uns seinerzeit gelungen, diese Bedingungen für die experimentelle Erzeugung von Knochensarkomen zu erfüllen durch Einführen von 0,002—0,005 mg Radium oder Mesothorium mit 0,2 g Vaseline in die Femurmarkhöhle von Kaninchen. Über die Ergebnisse dieser Versuche haben wir schon mehrfach Bericht erstattet. Es lassen sich mit dieser Methode bei Kaninchen, die den Versuchsbeginn um 18 Monate überleben, in 57—63% Knochen- und Knochenmarksarkome erzeugen, die sich in keiner Weise von den menschlichen Spontansarkomen unterscheiden. Dieses Ergebnis ruft sofort neue Probleme hervor, neue Fragestellungen in bezug auf den Strahlenreiz, die Strahlenempfindlichkeit, die histologischen Strahleneffekte. Durch Variation der Strahlendosis, der Strahlenqualität, der Bestrahlungszeit, des Applikationsortes muß versucht werden, den *kollektiven Strahleneffekt* zu analysieren und das Wesen des Strahlenreizes und des geweblichen Bestrahlungseffektes genau zu bestimmen. Die nachfolgenden Ausführungen befassen sich mit weiteren, systematisch fortgeführten Untersuchungen, denen folgende Problemstellungen zugrunde liegen:

1. Bedeutung der Strahlenqualität. Bestimmung der Reizeffekte, der reinen  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlung und der Strahlungsmische.
2. Bedeutung der Strahlenquantität, Einfluß der Variation der Masse des einmalig eingeführten Radiums oder Mesothoriums.
3. Bedeutung des Zeitfaktors: befristete einmalige, verzettelte Langzeit- und unbefristete Dauerbestrahlung.

<sup>1</sup> Mit Unterstützung der Radiumstiftung Zürich.

4. Bestimmung der Latenzzeit zwischen Bestrahlungsbeginn und Geschwulstentwicklung.

5. Bedeutung der Gewebs- und Organdisposition.

6. Bedeutung der Altersdisposition.

7. Bedeutung der Gattungs- und Ordnungsdisposition: Unterschiede der Strahlenempfindlichkeit bei verschiedenen Tiergattungen und Ordnungen (Vögel, Säugetiere).

8. Charakterisierung der histologischen Strahleneffekte: prä Sarkomatöse Gewebsveränderungen, spezifische Strahlensarkome.

Auf Grund unserer *bisherigen Untersuchungen* haben wir für die Radium- und Mesothorium-Knochensarkome bei Kaninchen folgendes feststellen können: Die wirksame Strahlenart sind wahrscheinlich die  $\beta$ -Strahlen. Die Häufigkeit der sarkomatösen Entartung ist bei Dauerbestrahlung bedeutend höher als bei kurzfristiger Bestrahlung. Die Dosenvariation von 0,002—0,005 mg Radium oder Mesothorium bedingt keine wesentlichen Unterschiede im prozentualen Versuchsergebnis. Die minimale Latenzzeit bis zur klinischen Sarkomdiagnose beträgt 18 Monate. Histologisch handelt es sich um osteogene, extraperiostale Spindelzell- und *Ewing*-Sarkome. Die Metastasierung erfolgt vorwiegend hämatogen, entsprechend den Kreislaufverhältnissen (*Walther*). Es gibt keine histologisch bestimmt charakterisierte Strahlengeschwulst, sondern die experimentellen Sarkome entsprechen vollkommen den Spontansarkomen. Die Umwandlung der Normalzelle in eine Geschwulstzelle erfolgt offenbar sehr rasch.

Unsere Experimente erstrecken sich nun über 7 Jahre und umfassen 107 Versuche mit Kaninchen. Die Methodik war grundsätzlich immer die gleiche<sup>1</sup>.

In den *neuen Versuchsreihen* haben wir ausschließlich Mesothorium angewandt, das in einer Menge von 0,0001—0,005 mg vermischt mit 0,2 g Vaseline in die *Schädel-, Brust-, Femurschafthöhle, in Milz, Leber, Magenwand und Hoden* eingebracht wurde. Dem Vaseline-Mesothoriumgemisch wurde zum Teil Knochenmehl, zum Teil Collargol beigegeben, um in den Organen eine starke Sekundärstrahlung zu erzeugen. Wir haben bis heute nie den Eindruck gewonnen, daß dieses Vorgehen von Bedeutung ist.

Die minimale Latenzzeit zwischen Einführung der Mesothorium-Vaselineplombe und klinischer Diagnose eines Sarkoms betrug in der ersten Versuchsreihe für die Knochensarkome *18 Monate*. In den folgenden Ausführungen bezeichnen wir diese Periode als *prä Sarkomatöse Periode*, die nachfolgende Zeit als *Sarkomperiode*, und die Gesamtversuchsdauer

<sup>1</sup> Schweiz. med. Wschr. 1934 I, 634.

bis zum Spontanod als *Letalzeit*. Für die prozentuale Auswertung der Häufigkeit der Sarkombildung kommen nur jene Tiere in Anrechnung, welche die prä Sarkomatöse Periode überleben (Nettowerte).

Die Ergebnisse der Mesothoriumbestrahlung der verschiedenen Organe sind folgende:

A. *Femur*, 34 Kaninchen. Über diese Versuche sei *zusammenfassend Bericht* erstattet, da wir die Teilergebnisse schon veröffentlicht haben.

Die *erste* Versuchsreihe umfaßt 24 Kaninchen, bei denen 0,002 bis 0,005 mg Radium bzw. Mesothorium in eine oder beide Femurmarkhöhlen eingeführt wird. 8 Tiere gehen in der Prä Sarkomperiode zugrunde. Bei den restlichen 16 Tieren, die heute, d. h. 6 Jahre nach Versuchsbeginn, alle gestorben sind, haben wir 10mal eine Sarkomentwicklung beobachtet. Die Ausbeute beträgt 63%. Es ist dies der höchste von uns gefundene Wert.

5mal handelt es sich um *osteogene Sarkome* mit reichlich hyaliner und osteoider Zwischensubstanz, 4mal um *extraperiostale Spindelzellsarkome*, einmal um ein *Ewing-Sarkom*. Die minimale Latenzzeit beträgt 18 Monate, die minimale Letalzeit 21 Monate, 8 Tage. Das 10. und letzte Geschwulsttier stirbt nach einer Versuchszeit von 50 Monaten, 7 Tagen an einem osteogenen Sarkom mit Lungenmetastasen, das letzte Tier der Reihe 54 Monate, 7 Tage nach Versuchsbeginn, ohne Sarkombildung.

Die *zweite* Versuchsreihe umfaßt 10 Kaninchen, 3 gehen in der Prä Sarkomperiode zugrunde. Von den restlichen 7 sterben 2 an osteogenem, 2 an extraperiostalem Fibrosarkom. Die Letalzeit dieser Sarkomtiere liegt zwischen 25 Monaten, 1 Tag minimal und 29 Monaten, 3 Tagen maximal. Bei 2 Geschwulsttieren beträgt die Mesothoriummenge nur 0,0001 mg, bei dem dritten Tier 0,002 mg, bei dem vierten 0,004 mg.

*Ein Vergleich mit der ersten Versuchsreihe zeigt, daß die Dosenvariation im Umfang von 0,0001—0,005 mg Mesothorium weder eine Veränderung der Sarkomlatenzzeit noch der Häufigkeit der Geschwulstbildung zur Folge hat.*

B. *Milz*, 11 Kaninchen (Tab. 1).

Tabelle 1.

Zahl der Tiere	Dosis	Versuchsdauer	Befund
102, 104	0,005 mg Mth.	—	Tod im Operationsschock
103, 105, 106, 107, 108, 111	desgl.	unter 12 Mon.	—
109	desgl.	24 Mon., 7 T.	Metastasierendes Spindelzell-sarkom der Milz und Bauchwand
110	desgl.	30 Mon., 23 T.	Milzfibrose
101	desgl.	31 Mon., 18 T.	Milzfibrose

Von den 11 Versuchstieren erreichen drei das Sarkomalter. Kaninchen 109 stirbt 24 Monate, 7 Tage nach Versuchsbeginn an einem Spindelzellsarkom der Milz und der angrenzenden Bauchwand mit ausgedehnter lokaler peritonealer und hämatogener Fernmetastasierung.

Kaninchen 109, am 8. VII. 35 Einlage von 0,005 mg Mesothorium in die Milz. Spontantod am 15. VII. 37, Letalzeit 24 Mon., 7 T. Sektionsbefund: Kräftig gebauter männlicher Hase von 3190 g, 5-frankenstückgroße Hautverhärtung unterhalb dem li. Rippenbogen. Brust- und Bauchhöhle: Kranialer Milzpol breit mit der Bauchwand verbacken. Netz um die Milz zusammengerafft. Milz mißt  $3\frac{1}{2} : 1 : \frac{1}{2}$  cm, caudale Hälfte auf Schnitt graurot, körnig. Mittelstück fibrosiert, hart, schwammartig durchbrochen, kraniale Hälfte grauweiß, fasciculär. Der Außenseite ist ein 4 : 3 : 2 cm messender, knolliger, harter Tumor angelagert, der das breite subperitoneale Fettgewebe durchdringt und in breiten Strängen in die Bauchdeckenmuskulatur ein-

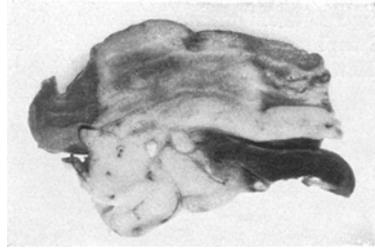


Abb. 1. Kaninchen 109, Spindelzellsarkom der Milz und Bauchwand.

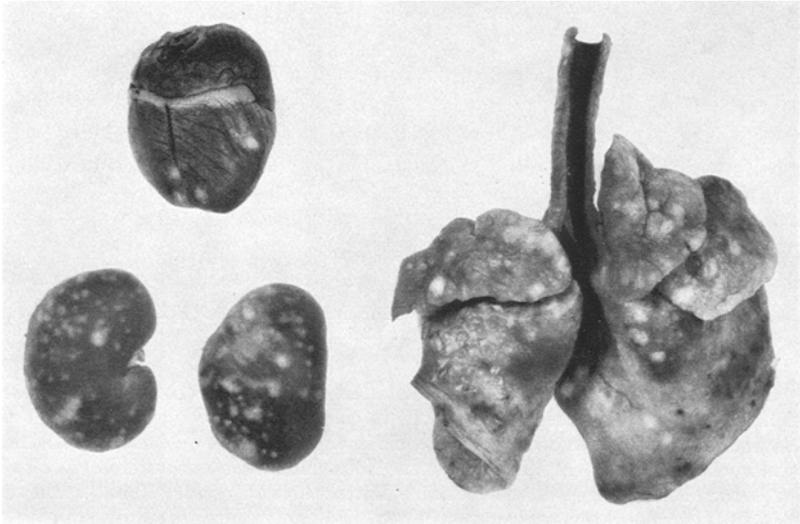


Abb. 2. Kaninchen 109, Spindelzellsarkom der Milz. Metastasen in Lunge, Epikard und Nieren.

wuchert (Abb. 1). Geschwulstquerschnittsfläche grauweiß, fasciculär. Bauchfell in der Milzumgebung und über der Leber mit münzenförmigen 3, 5 und 10 mm großen, harten Geschwulstplatten durchsetzt. Leber, Gallenblase, Pankreas, Mesenterium, Magen, Darm, Nebennieren intakt. In der Nierenrindenschicht zahlreich, teils solitäre teils in Gruppen zusammenstehende, leicht über die Oberfläche vorspringende,

1 und 2 mm große, grauweiße, harte Metastasen. In der li. Brusthöhle reichlich stark verfilzte Fibringerinnsel. Li. Zwerchfell mit großen Geschwulstplatten durchsetzt. Li. Pleura par. mit linsenförmigen Geschwulstknoten übersät. Im mediastinalen Fettgewebe, in Peri- und Epikard bis zu 2 mm große Metastasen. Herz intakt. Lungen groß, Ober- und Schnittfläche dicht mit unscharf begrenzten, runden, z. T. blutig umränderten, 1, 2 und 4 mm großen vorwiegend die Gefäße und Bronchien einschließenden Geschwulstknoten durchsetzt, ebenso die Hiluslymphknoten (Abb. 2). In der Oberschenkelmuskulatur vereinzelt 5 mm große Metastasen. Gehirn und Skelet intakt.

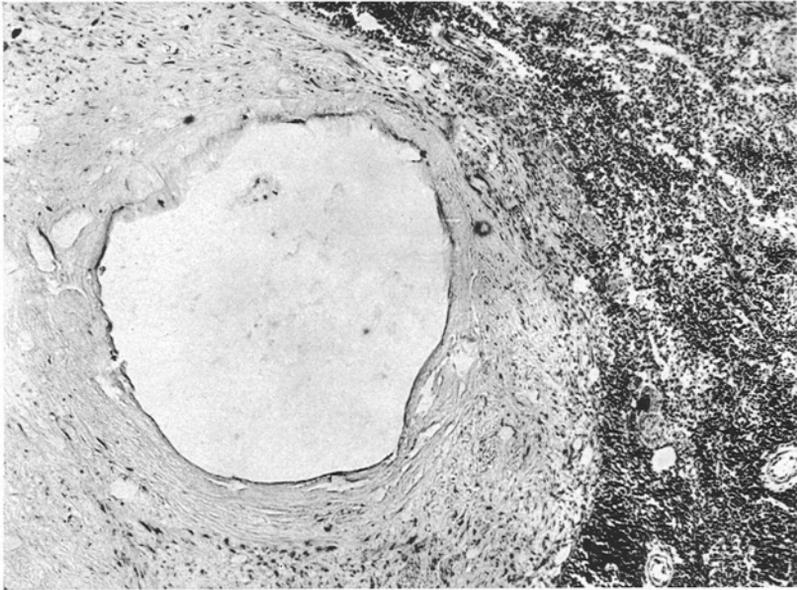


Abb. 3. Kaninchen 109. Vaselineplombe in Milz mit perifokaler Nekrose und Fibrose. Vergr. 82:1.

*Histologischer Befund: Milz.* Im Mittelteil vollständig verödet und mit zahlreichen Vaselintropfen durchsetzt, welche in ein Netzwerk kollagener Fibrillen eingelagert sind. Angrenzende Bauchwand bis in eine Tiefe von 8—10 mm vollständig kernlos, ebenso das mit der Milz verbackene Netz. Milzendstücke durch breite Bindegewebszüge scharf gegen das nekrotische Mittelstück abgesetzt (Abb. 3). Im caudalen Milzrest Struktur noch gut erhalten. Follikel zahlreich. Rote Pulpa eher zellarm. Subkapsulär mehrere Nester aus Tumorgewebe, die ohne scharfe Grenze in die rote Pulpa übergehen, aber nirgends die Kapsel durchbrechen. Die Knoten bestehen aus in Bündeln und Wirbeln angeordneten Spindelzellen mit ovalären, chromatinreichen Kernen. Mitosen in mittlerer Zahl, Pyknosen reichlich, keine Zwischensubstanz (Abb. 4). Im caudalen Milzrest Struktur aufgelöst, vereinzelt Lymphocytennester, rote Pulpa durch ungeordnetes, fibrillenreiches Bindegewebe ersetzt. *Lunge:* Zahlreiche Arterien, perivaskuläre Lymphbahnen und anliegende Alveolen mit Tumorgewebe ausgefüllt (Abb. 5). Die großen Knoten sind bis auf

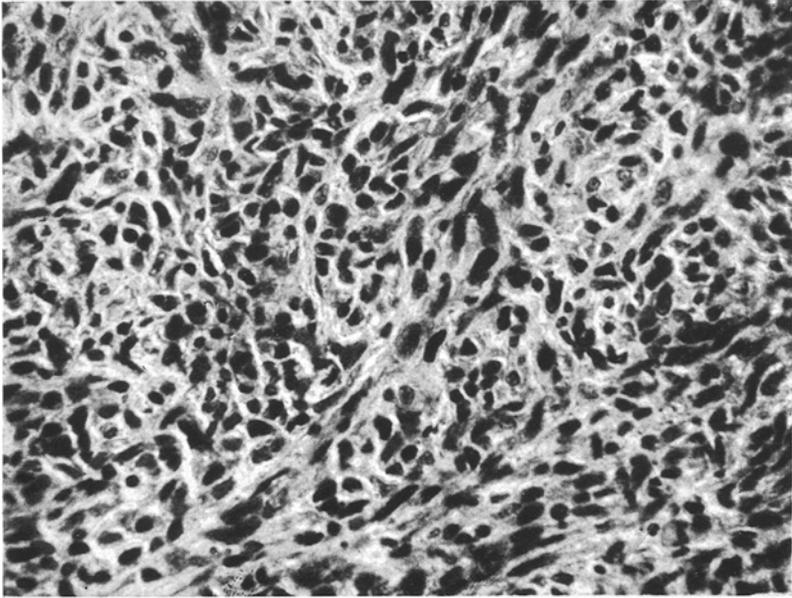


Abb. 4. Kaninchen 109. Spindelzellsarkom der Milz. Primärgeschwulst. Vergr. 300:1.

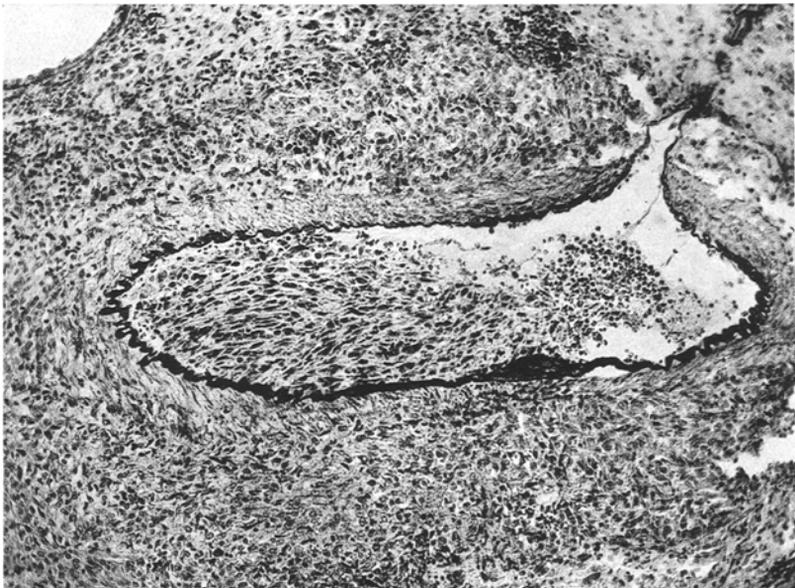


Abb. 5. Kaninchen 109. Spindelzellsarkom der Milz. Lungenmetastasen mit Intima-sarkomatose. Vergr. 116:1.

eine schmale Randzone nekrotisch, blutig durchtränkt und zeigen an der Peripherie einen Kranz von Knospen, die in die umliegenden Alveolen vordringen (Abb. 6). *Niere*: Metastasen auf die Rindenschicht beschränkt; unter weitgehender Schonung der Gewebsstruktur umschlingen schmale Spindelzellbündel Glomeruli

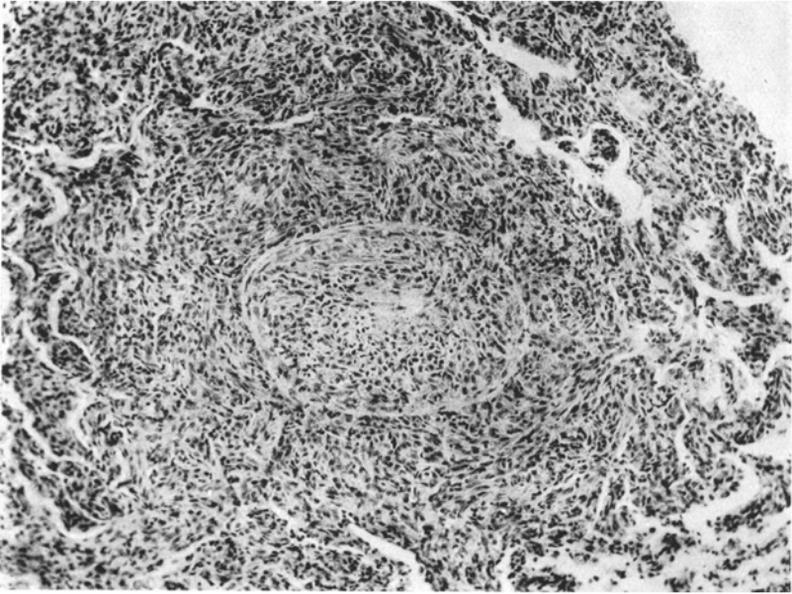


Abb. 6. Kaninchen 109. Spindelzellsarkom der Milz. Lungenmetastasen mit Intima-sarkomatose. Vergr. 108:1.

und Tubuli. Metastasen in *quergestreifter Muskulatur, Lymphknoten, Brust- und Bauchfell* zeigen alle gleichen Bau.

*Path.-anat. Diagnose: Spindelzellsarkom der Milz und der li. Bauchwand, Metastasen in Peritoneum, in Pleura, Peri- und Epikard, Lungen, Nieren, quergestreifter Muskulatur, mediastinalen und tracheobronchialen Lymphknoten. Centrale Milzfibrose.*

C. Leber, 12 Kaninchen (Tab. 2).

Tabelle 2.

Zahl der Tiere	Dosis	Versuchsdauer	Befund
204, 205	0,005 mg Mth.	—	Verblutung in die Bauchhöhle unmittelbar nach der Leberplombierung
206, 207, 209, 210, 211	desgl.	unter 18 Mon.	kein abnormer Befund
203	desgl.	25 Mon. 1 T.	Metastasierendes osteogenes Sarkom der Leber (und der 5. rechten Rippe)
201, 202 208, 212	desgl.	25 $\frac{1}{2}$ Mon. überlebend	

Von den 12 Kaninchen sterben 7 vor Erreichung der Sarkomperiode. Kaninchen 203 stirbt 25 Monate, 1 Tag nach Versuchsbeginn an einem osteogenen Sarkom der Leber mit zahlreichen hämatogenen Metastasen. 4 Versuchstiere leben noch. Die Versuchsreihe ist noch nicht abgeschlossen. Der Befund bei Kaninchen 203 ist folgender:

Kaninchen 203, am 30. XI. 35 Einlage von 0,005 mg *Mesothorium* in den vorderen medianen Leberlappen. Spontanod am 1. I. 38, *Letalzeit* 25 Mon., 1 T. *Sektionsbefund*. Hochgradig abgemagertes, männliches Kaninchen. Brust- und Bauchhöhle: Peritoneum glatt. Leber gleichmäßig mit nicht sehr zahlreichen 1, 2 und 5 mm großen, vorwiegend subperitoneal gelagerten Geschwulstknoten durchsetzt. Am unteren Rand des vorderen Mittellappens 20 mm breiter, 15 mm ins Leberparenchym hineinreichender, knorpelharter, weißer Keil, der auf Schnitt aus stecknadelkopfgroßen, mit Vaseline und Kalk gefüllten Cysten besteht und durch eine schmale Geschwulstplatte vom Lebergewebe selbst abgesetzt ist. Gallenblase, Pankreas, Mesenterium, Magendarm, Milz, Nebennieren intakt. In der Nierenrindenschicht vereinzelt subbiliare, grauweiße Metastasen. Blase, Geschlechtsorgane normal. In den Intercostalräumen der r. Pleura Ketten linsenförmiger Geschwulstknoten. Li. Pleura par. glatt. Lungen gleichmäßig mitteldicht mit vorwiegend miliaren, rundlichen, grauweißen, knorpel- und kalkharten Knoten durchsetzt. Tracheobronchiale Lymphknoten, Herz intakt. Der 5. r. Rippe ist außen ein 1 cm großer, knorpelharter, runder Knoten aufgelagert. R. Schultergelenk keulenförmig aufgetrieben. Humerusschaft und Schultergelenk sind von einem 1 cm breiten Mantel aus Tumorgewebe umhüllt. Humeruscompacta teilweise zerstört. In der Extremitätenmuskulatur vereinzelt erbsgroße Metastasen. Gehirn metastasenfrei.

*Histologischer Befund: Leber.* Im Bereich des verkalkten Keilherdes mit der Mesothoriumeinlage ist der freie Lebertrand bis in eine Tiefe von 15 mm verödet und durch ein Netz kollagener Fibrillen, dessen Maschen mit Vaseline und Kalkschollen gefüllt sind, ersetzt. Eine breite Scheidewand aus fibrillärem Bindegewebe und zellreichem Tumorgewebe grenzt das Vaselindepot scharf vom intakten Leberparenchym ab (Abb. 7). Die Tumorzellen sind spindelig, sternförmig, stehen in retikulärem Verbands. Kerne rundlich bis ovalär, wechselnd chromatinreich, mit großen Kernkörperchen. Reichlich Mitosen, spärlich Pyknosen. Zwischen die Geschwulstzellen sind schmale und breite kollagene Fibrillen ausgeschieden, die ein engmaschiges Geflecht bilden, das jede Zelle umschlingt. Grundsubstanz häufig in kleinen Bezirken verkalkt, so daß sich faserknochenähnliche Strukturen ausdifferenzieren. Die *Lebermetastasen* sind teils zellreich, teils ausgesprochen zellarm und im Inneren oft weitgehend ausdifferenziert. Die Kernzone besteht aus faserknochenähnlichem Tumorgewebe, wobei die Knochenzüge teils in radiärstrahliger oder konzentrischer Anordnung mantelförmig noch wohlerhaltene Gallengänge umhüllen (Abb. 8). Die Zwischenzone ist reich an hyalin-scholliger Grundsubstanz, die Randzone fast rein zellig. Innerhalb der Capillaren dringen Geschwulstknospen infiltrativ in die anstoßenden Leberläppchen vor. Auch die *Lungenmetastasen* sind oft weitgehend ausdifferenziert, mit reichlich hyaliner und verkalkter Grundsubstanz (Abb. 9). Die *Nierenmetastasen* bilden keilförmige Knoten aus Faserknochen mit Aussparung der Glomeruli. Die *periostalen Metastasen* von Rippe und Humerus sind durch eine besonders bunte Mischung von undifferenzierten, zellreichen und weitgehend knöchern und knorpelig ausdifferenzierten Abschnitten gekennzeichnet (Abb. 10).

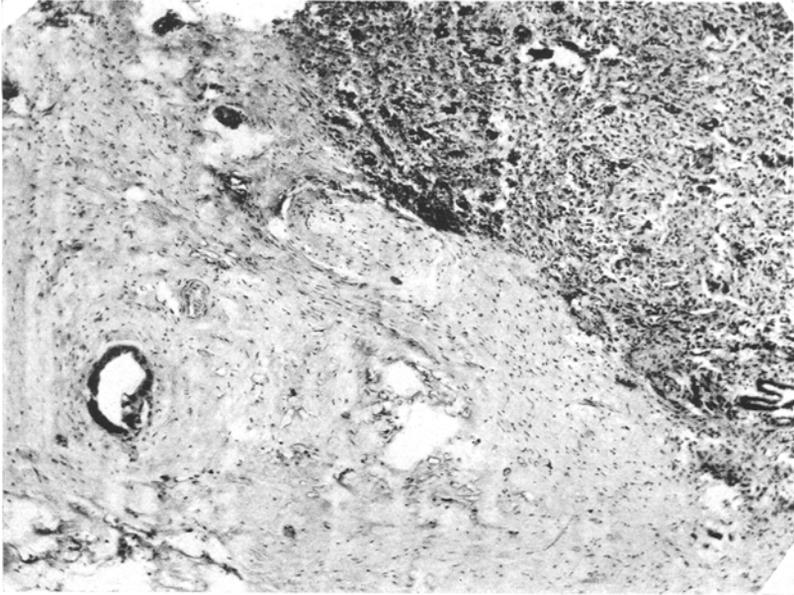


Abb. 7. Kaninchen 203. Mesothorium-Vaselineeinlage in Leber mit perifokaler Fibrose und osteogenem Sarkom in den Randabschnitten. Vergr. 65:1.

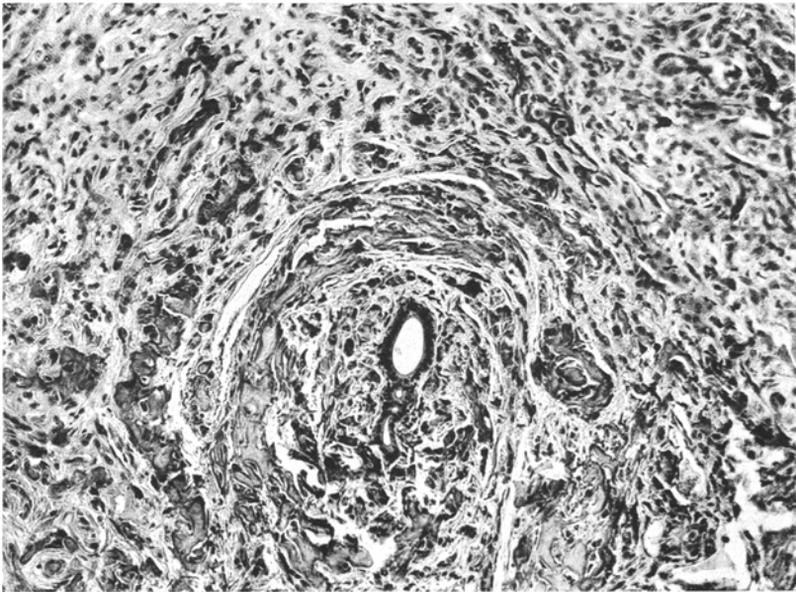


Abb. 8. Kaninchen 203. Osteogenes Sarkom der Leber. Lebermetastase um einen Gallengang. Vergr. 120:1.

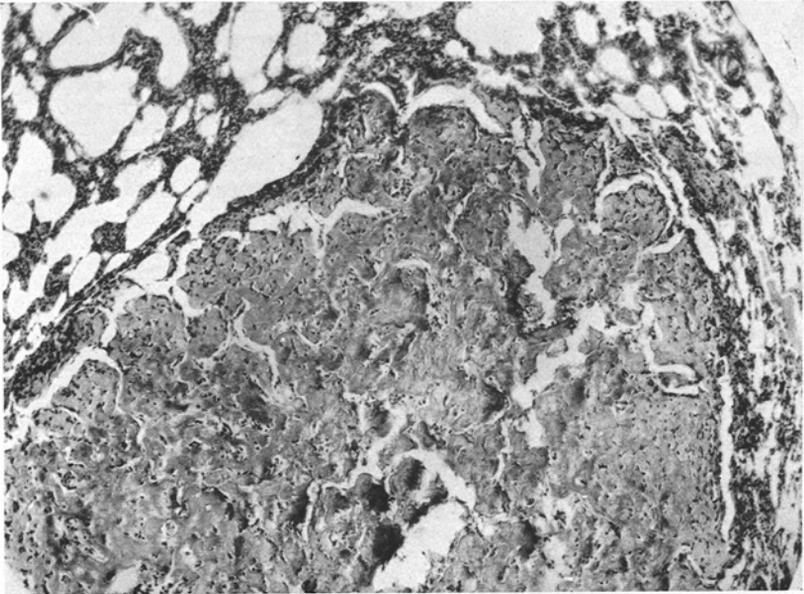


Abb. 9. Kaninchen 203. Osteogenes Sarkom der Leber. Lungenmetastase. Vergr. 65:1.

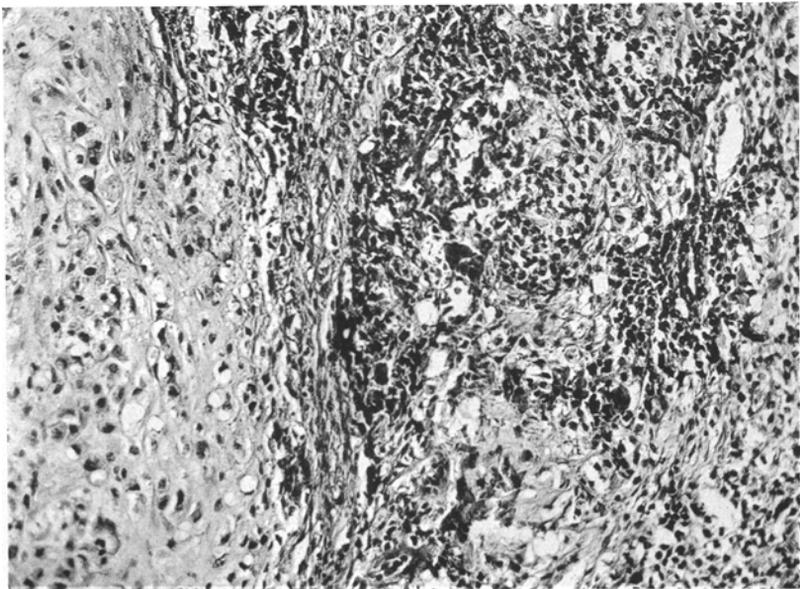


Abb. 10. Kaninchen 203. Osteogenes Sarkom der Leber. Periostale Humerusmetastase. Vergr. 120:1.

*Path.-anat. Diagnose. Osteogenes Sarkom der Leber, mit Metastasen in Leber, Lungen, Pleura, Nieren, quergestreifter Muskulatur, Periost von Rippe und r. Humerus. Randständige Lebernekrose mit Verkalkung um die Mesothorium-Vaselineeinlage.*

Epikritisch ist zu diesem Sektionsbefund noch folgendes zu bemerken: Osteogene Lebersarkome sind außergewöhnlich selten, und es ist daher die Frage zu prüfen, ob wirklich ein primäres Lebersarkom vorliegt und nicht ein primäres Sarkom der 5. rechten Rippe oder des rechten Humerus, da zum mindesten die Rippe im Strahlenbereich der Leber-Mesothoriumplombe gelegen war. Eine sichere Entscheidung läßt sich nicht treffen. Für primäres Lebersarkom spricht der Befund von Geschwulstmassen in der unmittelbaren Umgebung der Mesothoriumplombe, während die morphologische Eigenart des Sarkoms sich ohne weiteres durch die dem Kaninchen zukommende Neigung zu dystrophischer Verkalkung erklären läßt.

C. Magen, 10 Kaninchen (Tab. 3).

Tabelle 3.

Zahl der Tiere	Dosis	Versuchsdauer	Befund
301, 304 309	0,005 mg Mth. desgl.	unter 18 Mon. 21 Mon., 9 T.	— Osteogenes Sarkom von Milz (und Leber)
302 305	desgl. desgl.	22 Mon., 15 T. 29 Mon., 10 T.	2 chronische Magengeschwüre Ulcus chron. callosum und meta- stasierendes Spindelzellsarkom des Magens
303, 306, 307, 308, 310	desgl.	30 Mon. über- lebend	—

Von den 10 Versuchstieren gehen zwei schon im ersten Jahr nach Versuchsbeginn zugrunde, 8 erreichen die Sarkomperiode. Kaninchen 302 stirbt an zwei chronischen Magengeschwüren, wie wir sie schon früher im Anschluß an einmalige, kurzfristige Radiumbestrahlung der Magenschleimhaut beobachtet hatten. Tier 309 geht nach einer Versuchsdauer von 21 Monaten, 9 Tagen zugrunde mit Geschwulstknoten in Milz und Leber. Kaninchen 305 stirbt nach 29 Monaten, 10 Tagen spontan an einer diffusen, fibrinös-eitrigen Peritonitis. Die Sektion ergibt ein sehr großes, tiefgreifendes Ulcus chronicum callosum der Magenhinterwand mit zweizeitiger Perforation in Leber und freie Bauchhöhle, Tumormassen im Ulcusgrund, Metastasen in Leber, Peritoneum, Zwerchfell und regionären Lymphknoten. 5 Tiere überleben. Der *Sektionsbefund* der beiden Sarkomkaninchen sei gekürzt wiedergegeben:

Kaninchen 309, am 5. XII. 35 Einlage von 0,005 mg Mesothorium in die Magenwand. Spontanod am 14. IX. 37. *Letalzeit* 21 Mon., 9 T. *Sektionsbefund*: Mageres,

2700 g schweres Kaninchen. Brust- und Bauchhöhle: Milz 4 : 1 $\frac{1}{2}$  : 1 cm, im Mittelteil durch einen 12 mm großen, grauweißen, teilweise verkalkten Geschwulstknoten kugelig aufgetrieben. Ein vorderer Leberlappen enthält subperitoneal einen gleichen Knoten. Magen intakt, keine Schleimhautdefekte. Restliche Bauchorgane, Herz, Lunge, Skelet geschwulstfrei.

*Histologischer Befund:* Das Bild entspricht vollkommen den Geschwülsten bei Kaninchen 203. Es handelt sich um weitgehend ausdifferenzierte Sarkome mit reichlich hyaliner und verkalkter Zwischensubstanz.

*Path.-anat. Diagnose.* Osteogenes Leber- und Milzsarkom.

*Epikrise:* Eine sichere Entscheidung darüber, welche der beiden gleich großen Geschwülste als Primärtumor anzusprechen sei, kann nicht getroffen werden. Wahrscheinlich handelt es sich um zwei voneinander unabhängig gleichzeitig entstandene Primärsarkome oder um ein primäres Milzsarkom mit Lebermetastase, da die Leber das erste Filter für lienale Geschwulstemboli darstellt. Ein primäres Lebersarkom mit retrograder Metastasierung in die Milz erscheint dagegen äußerst unwahrscheinlich. Magen- und Leberver- suche zeigen ferner, daß der Technik in bezug auf Plombierung der inneren Organe gewisse Mängel anhaften, da bei der Kleinheit und räumlich engen Beziehung der Kaninchenbauchorgane mit einer *Strahleneinwirkung auf Organgruppen* zu rechnen ist, wodurch die Ergebnisse unklar werden.

Kaninchen 305, am 29. XI. 35, Einlage von 0,005 mg Mesothorium in die Magenwand. Spontan- todt am 19. V. 38, *Letalzeit* 29 Mon., 10 T. *Sektionsbefund.* Kräftig und knochig gebautes, männliches Kaninchen. Brust- und Bauchhöhle: Bauchwand kugelig vorgetrieben. In der Bauchhöhle reichlich freier Eiter. Zwerchfell bds. hochstehend. Peritoneum mit dicken eitrigen Fibrinmembranen belegt. Magen stark gebläht. An der kleinen Kurvatur und Hinterwand Paket von Geschwulst- knoten, durch welche der Magen mit der Leber fest verbacken ist. Duodenum und Pylorus von harten, bis 1 cm dicken Geschwulstschwarten umgeben. Der Magen wird an der großen Kurvatur eröffnet. 4 cm oberhalb dem Pylorus an der Magen- hinterwand 2:3 $\frac{1}{2}$  cm messendes, großes, 1 cm tiefes, kraterförmiges Geschwür, das quer von der kleinen zur großen Kurvatur zieht. Schleimhaut im Ulcusrand- gebiet polsterförmig verdickt. Ulcusränder wulstig und überhängend, Ulcusgrund körnig (Abb. 11). Auf Schnitt hat sich das Geschwür in eine Kappe aus grauweißen

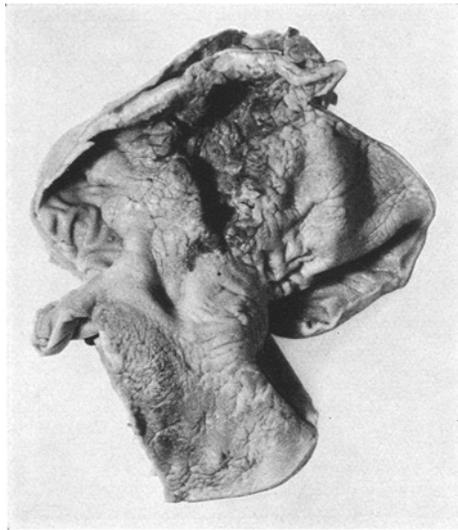


Abb. 11. Kaninchen 305. Ulcus chronicum cal- losum der Magen- hinterwand mit Spindelzellsarkom.

Tumormassen eingegraben, welche ihrerseits mit der Leber und den portalen Lymphknoten zu einer untrennbaren Masse verbacken sind. Leber 12:10:6 cm groß, lehmfarben, gleichmäßig mit grauweißen, harten, die Kapsel flach vorwölbenden, 1—1½ cm großen Metastasen durchsetzt (Abb. 12). Portale und pankreatico-duodenale Lymphknoten bis 1 cm groß, voll Tumorgewebe. Beide Zwerchfellhälfen gleichmäßig mit linsenförmigen Geschwulstplatten durchsetzt. Übrige Organe metastasenfrei.

*Histologischer Befund: Magen.* Der Ulcusgrund zeigt von innen nach außen folgende Schichten: Nekroseschicht mit faseriger Struktur, Kerntrümmerschicht, tiefe Nekroseschicht, die z. T. auch das anstoßende Leberparenchym umfaßt. Auch Ulcusseitenrand kernlos. Die Schleimhaut wird erst in einer Distanz von 3 mm,

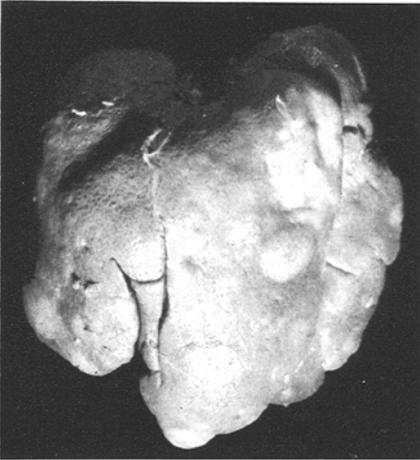


Abb. 12. Kaninchen 305. Spindelzellsarkom der Magenwand. Lebermetastasen.

Submucosa, Muscularis und Mucosa in einer Distanz von 5—10 mm kernhaltig. Zunächst folgt eine Zone, in der die einzelnen Magenwand-schichten noch gut erhalten sind, die Schleimhaut ödematös aufge-lockert, lympho- und plasmacellulär infiltriert. Submucosa und Muscularis fibrös verdickt. Das zusätzliche Zwischengewebe besteht aus Spindel-zellen und kollagenen Fibrillen, die eine gewisse Kernpolymorphie erkennen lassen. Fließend ändert sich das Bild, je mehr man sich vom Ulcuskrater entfernt. Die Subserosa gewinnt normale Breite, in der Mus-cularis nimmt das Zwischengewebe an Menge zu, wird zellreicher, ungeordneter, in der Subserosa treten zellreiche Gewebnester auf, die schließlich in ein spindelzelliges Tu-morgewebe übergehen, welches in breiten Zügen die Muscularis durch-

wuchert und die Muskelbündel erdrückt (Abb. 13). Kerne der Geschwulstzellen ovalär, blaß. Reichlich Pyknosen und Mitosen, selten mehrkernige Tumorzellen mit hyperchromatischen Riesenkernen. Die *Lebermetastasen* bestehen ebenfalls aus einem spindel-zelligen, teils reticulär teils fasciculär angeordneten Tumorgewebe, das in den Rand-abschnitten infiltrativ zwischen die Leberzellbalken vordringt und die Läppchen-felder sprengt (Abb. 14). Im Innern ist das Tumorgewebe locker, zellarm, in den Randpartien ausgesprochen zellreich. In den centralen Geschwulstabschnitten noch einzelne Gallengänge. *Zwerchfell:* Zellreiches, spindelzelliges Tumorgewebe, das infiltrativ die Muskelplatte durchdringt.

*Path.-anat. Diagnose: Perforiertes Ulcus chronicum callosum der Magen-hinterwand mit Übergang in Spindelzellsarkom. Metastasen in Leber, Zwerchfell, portalen und pankreatico-duodenalen Lymphknoten. Peritonitis fibrinopurulenta diffusa. Entzündliche Milzschwellung.*

*D. Hoden, 52 Kaninchen.* In einer ersten Versuchsreihe von 21 Tieren sind 15 innerhalb der ersten 18 Monate, 4 in der Sarkomperiode gestorben, 3 leben noch. Geschwulstentwicklung konnte nie beobachtet werden.

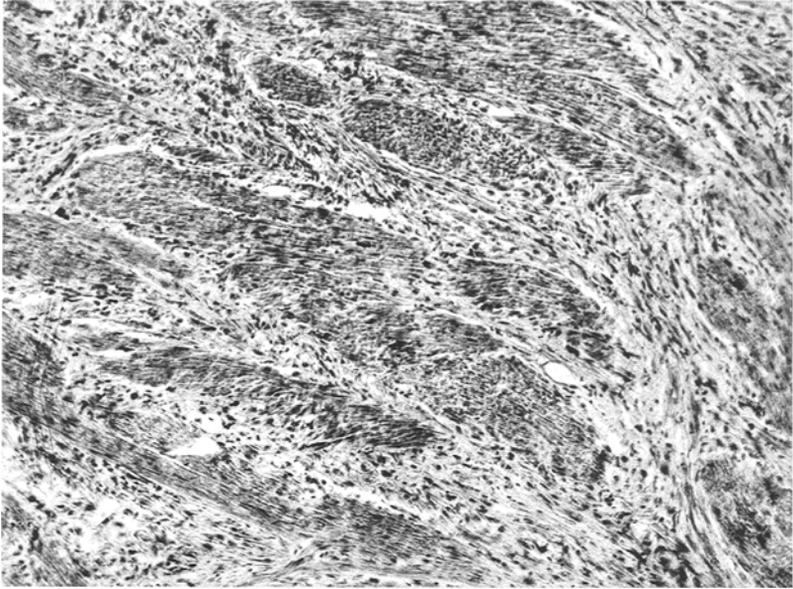


Abb. 13. Kaninchen 305. Spindelzellsarkom der Magenwand. Geschwulstzüge in der Muscularis. Vergr. 98:1.

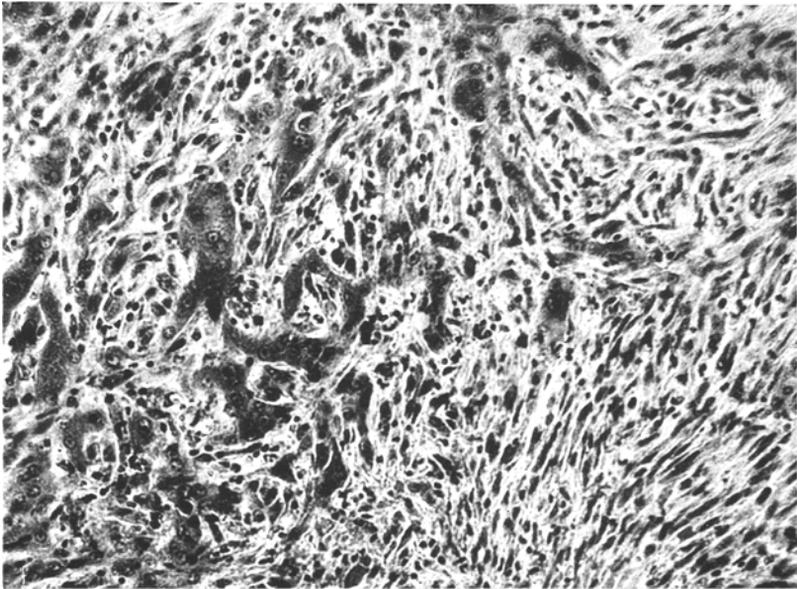


Abb. 14. Kaninchen 305. Spindelzellsarkom der Magenwand. Lebermetastase. Vergr. 203:1.

Auch in einer zweiten Versuchsreihe von 31 Kaninchen mit einer Versuchsdauer von heute 17 Monaten keine Geschwulstentwicklung. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Pleurabestrahlungen.

*E. Pleura*, 21 Kaninchen. Von einer ersten Versuchsreihe mit 11 Tieren, die 0,005 mg Mesothorium in 0,2 g Vaseline in die Pleurahöhle eingelegt erhalten, gehen 7 Tiere in den ersten 18 Versuchsmonaten zugrunde, 3 in den folgenden 14 Monaten. Ein Tier lebt noch. Nie Sarkomentwicklung. In einer zweiten Versuchsreihe mit 10 Tieren, von denen 5 die Sarkomperiode erreichen, läßt sich bis heute ebenfalls keine Geschwulstbildung beobachten.

*Gesamtergebnis*: Die Dauerbestrahlung mit 0,0001—0,005 mg Mesothorium bzw. Radium von Femur, Lungen und Brustfell, Milz, Leber, Magenwand, Hoden führte bei 18 von 56 Kaninchen, die die Sarkomperiode 18 Monate nach Versuchsbeginn erreichten, zu metastasierenden Geschwülsten: 14 Knochen-, 2 Milzsarkomen, 1 Leber- und 1 Magenwand-sarkom. Die Gesamtsarkomausbeute beträgt 31% (Nettowert). —

Auf Grund der experimentellen Erzeugung eines Kiefersarkoms bei einem Kaninchen mit einer Versuchsordnung, bei der die  $\beta$ -Strahlung eine außergewöhnlich große war (kurzfristige einmalige Bestrahlung mit 1 mg Radiumelement, Filterung mit 0,5 mm Platin, Anlagerung eines Stahlplättchens) sind wir seinerzeit zur Überzeugung gelangt, daß besonders den  $\beta$ -Strahlen eine cancerogene Wirkung zukommt<sup>1</sup>. *Martland* möchte dagegen den Radiumeffekt in erster Linie auf die  $\alpha$ -Strahlen zurückführen, die nach ihm 92% der Gesamtstrahlung ausmachen, mit einer Anfangsgeschwindigkeit von  $1,4\text{--}2 \times 10^9$  cm/sec vom Radium abgeschleudert werden und 7000mal massiger sind als die Elektronen. (Masse eines  $\alpha$ -Teilchens =  $6,598 \times 10^{24}$  g, Masse eines Elektrons =  $9 \times 10^{-28}$  g). *Roß* berichtet 1936 über eine Versuchsordnung, bei der besonders die  $\gamma$ -Strahlen zur Wirkung kamen (Radiumnadel mit 1 mg. Radiumelement und 0,5 mm Platinfilter) und mit der es ihr gelang, bei 7 von 9 Kaninchen 5 Sarkome und 2 Hautcarcinome zu erzeugen. Diese kurze Zusammenstellung zeigt, daß wir über die Wirksamkeit der reinen  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Strahlung noch keineswegs genügend unterrichtet sind, im Gegensatz zu den Röntgenstrahlen (*Bloch, Lacassagne, Lüdin*). *Offenbar hat jede dieser Strahlenformen cancerogene Eigenschaften, und die bis heute mit radioaktiven Substanzen erzeugten Geschwülste sind wahrscheinlich als kollektiver  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahleneffekt beim Radium und  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahleneffekt bei Mesothorium anzusprechen.* Es sei nachdrücklich darauf hingewiesen, daß wir hinsichtlich der Sarkomlatenzzeit und Ausbeute zwischen Mesothorium und Radium keine Unterschiede feststellen konnten, daß also der  $\alpha$ -freien Mesothoriumstrahlung absolut die

<sup>1</sup> Z. Krebsforsch. 33, 476 (1931).

*gleichen cancerogenen Eigenschaften zukommen wie dem Radium.* Es ist daher zum mindesten zweifelhaft, ob den  $\alpha$ -Strahlen die große Bedeutung in der Erzeugung von Reizgeschwülsten zukommt, wie sie ihnen *Martland* zuschreiben möchte.

Den *Einfluß der Variation der Mesothorium- bzw. Radiummengen* auf die Ausbeute und Latenzzeit der Strahlensarkome haben wir nur für das Skelet geprüft. Die Versuche haben ergeben, daß die *Dosenvariation im Umfang von 0,0001—0,005 mg Mesothorium weder eine Veränderung der Sarkomlatenzzeit noch der Häufigkeit der Geschwulstbildung zur Folge hat.*

Über die *Latenzzeiten* zwischen Bestrahlungsbeginn und *Geschwulstentwicklung* geben unsere Versuche nur ungenügend Auskunft. In der Bestimmung dieser Sarkomlatenzzeit sind die Versuche mit Knochenplombierung den Experimenten an den inneren Organen weit überlegen, weil es am Skelet relativ frühzeitig gelingt, Geschwulstbildung und Wachstum röntgenologisch festzulegen. Gewisse Anhaltspunkte über die Latenzzeiten gibt uns ein Vergleich der Letalzeiten. Die *minimale Letalzeit bei Knochensarkomen beträgt 21 Monate, 8 Tage, die maximale 50 Monate, 7 Tage.* Die Letalzeiten für die Milzsarkome betragen 24 Monate, 7 Tage (Tier 109), und 21 Monate, 9 Tage (Tier 309), für das Lebersarkom 25 Monate, 1 Tag (Tier 203), für das Magensarkom 29 Monate, 10 Tage (Tier 305). Die *Letalzeiten* der extraossären Sarkome stimmen also durchaus mit der Gesamtversuchsdauer der Knochensarkome überein. Sie werden ausschließlich durch den Bestrahlungstypus und nicht durch den Bau des bestrahlten Organes bestimmt.

Der *Strahlenreiz* wirkt in erster Linie auf das *Stützgewebe*, im besonderen auf das Periost. Alle Strahlengeschwülste in unseren Versuchen sind Sarkome. Auch andere Forscher, die mit Radium und Mesothorium gearbeitet haben (*Daels* und Mitarbeiter, *Lacassagne, Mottram, Oberling* und *Guérin, Ross* u. a.) haben nur ausnahmsweise Carcinome der Haut, Leber und Gallenblase erhalten. Vielleicht sind die Stützgewebe auf den Strahlenreiz empfindlicher, vielleicht braucht die Alteration der Epithelien längere Zeit als die der Stützgewebe, um in malignes Wachstum umzuschlagen. Eine zuverlässige Erklärung für dieses verschiedene gewebliche Verhalten fehlt zur Zeit noch. Die höchste Sarkomausbeute hat die Skeletbestrahlung ergeben und schwankt in den zwei Versuchsreihen zwischen 57—66%. Wahrscheinlich stellt diese Versuchstechnik mit radioaktiven Vaselineplomben in bezug auf Knochensarkome eine ideale Lösung dar. Auch durch Bestrahlung von Milz, Leber und Magenwand entwickeln sich metastasierende Sarkome. Die Versuchsreihen sind aber zu klein, im besonderen die Nettowerte, um Vergleiche mit der Ausbeute an Knochensarkomen zu ziehen. Man hat bei der Bestrahlung von inneren Organen von vorneherein mit viel mehr

Frühtodesfällen und Spätkomplifikationen zu rechnen, die das Gesamtergebnis trüben.

Auffallend sind die *negativen Ergebnisse* bei *Pleura- und Hodenbestrahlung*. Der Hoden enthält ein außerordentlich aktives Keimgewebe. Es ist an sich durchaus unklar, warum dieses Keimgewebe auf den äußerst wirksamen Strahlenreiz nicht anspricht. Es mag dies vielleicht mit der Versuchsanordnung zusammenhängen. Auch bei den Pleurastrahlungen haben wir nie Sarkomentwicklung beobachtet. Die Joachimstaler- und Schneeberger Lungenkrebs (*Síkl, Schmorl*) legen ja die Möglichkeit der pulmonalen Carcinomentstehung durch radioaktive Substanzen durchaus nahe und es sollte auf diesem Wege grundsätzlich möglich sein, experimentelle Lungengeschwülste zu erzeugen. Trotzdem ist uns dies aus bis jetzt unbekanntem Gründen nicht gelungen. Selbst das Rippenperiost hat auf diesen Strahlenreiz nicht angesprochen. Wahrscheinlich dürfte auch bei der Pleurastrahlung eine andere Versuchsmethode positive Resultate bringen. Trotz diesen Ausnahmen zeigen die Experimente, daß *Radium und Mesothorium auf alle Stützgewebe in allen Organen einen starken cancerogenen Reiz ausüben*.

Aus der *menschlichen Pathologie* sind Strahlengeschwülste als Folge von Strahlenschädigungen bekannt, sowohl im Anschluß an therapeutische Röntgen- als auch Radiumbestrahlungen. Es sei aber in diesem Zusammenhang nicht auf das diesbezügliche Schrifttum näher eingegangen. Als Geschwulstformen sind bis heute Stachel- und Basalzellkrebs der Epidermis, Spindelzellsarkome des cutanen und subcutanen Bindegewebes, osteogene Sarkome und ein Myelom beobachtet worden. Es ist bei der intensiven Radium- und Röntgenstrahlenbehandlung bösartiger Geschwülste auf Grund der Experimente mit radioaktiven Substanzen und Röntgenstrahlen (*Bloch, Lacassagne-Vincent, Lüdin*) mit einem gewissen Prozentsatz von Spätsarkomen zu rechnen, wenn die Patienten die Grundkrankheit und die Strahlenbehandlung genügend lang überleben. So berichtet *Wagner* schon im Jahre 1928 über ein Spindelzellsarkom der Wange, das sich im Anschluß an wiederholte Radiumbestrahlung eines verhornenden Plattenzellcarcinoms entwickelt hatte. *Uehlinger* beschreibt 1937 ein osteogenes Sarkom des Siebbeines nach Röntgen-Radiumbestrahlung eines eosinophilen Hypophysenadenoms bei einem 48jährigen Manne.

Mit 28 J. Feststellung einer Akromegalie. Hypophysenbestrahlung mit 40 mg Radiumelement während 36 St. Mit 32 J. Adenomrezidiv. Intensive Röntgen-nachbestrahlung, Strahlenschädigung der Nasen- und Nebenhöhlenschleimbäute. Mit 46 J., 14 J. nach der Röntgen-, 18 J. nach der Radiumbestrahlung, Entwicklung eines stark blutenden Tumors im Siebbein mit breitem Durchbruch in die Nasen- und die Schädelhöhle. Tod 2 J. später. *Sektionsbefund* (S. N. 391/36):

*Osteogenes Siebbeinsarkom.* Eosinophiles Hypophysenadenom. Akromegalie. Rhinitis und Sinusitis maxillaris chronica purulenta (Abb. 15, 16, 17).



Abb. 15. 49jähriger Mann. Osteogenes Siebbeinsarkom 18 Jahre nach Radium und 14 Jahre nach Röntgenbestrahlung eines eosinophilen Hypophysenadenoms. Sagittalschnitt durch die Schädelbasis.

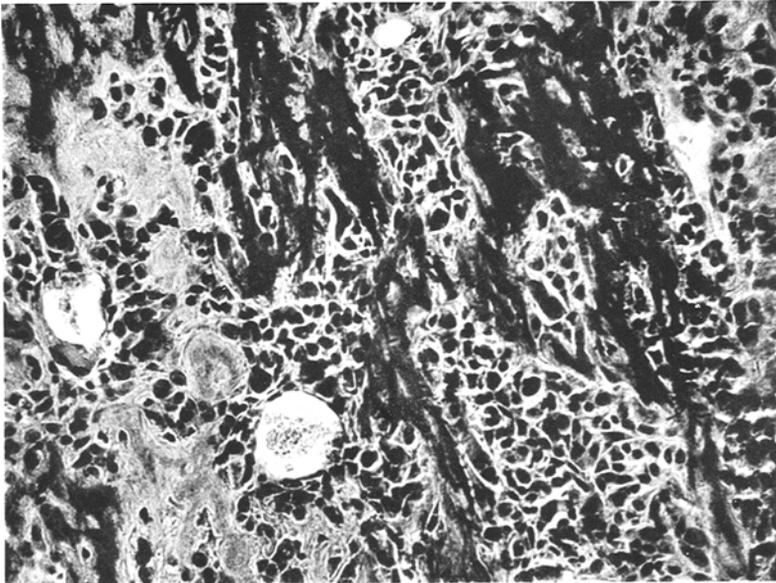


Abb. 16. 48jähriger Mann. Osteogenes Siebbeinsarkom. Vergr. 207:1.

Die Beobachtung stimmt vollkommen überein mit von *Lacassagne* und *Nyka* experimentell bei Kaninchen erzeugten Osteosarkomen des Türken-

sattels im Anschluß an die Einführung einer Radiumnadel in die Hypophyse.

Wir selbst konnten kürzlich die Entwicklung eines Spindelzellsarkoms 5 Jahre, 4 Monate nach erfolgreicher Röntgenbestrahlung eines verhornenden Plattenzellcarcinoms des Zungenrandes feststellen. Der Fall sei wegen seiner grundsätzlichen Bedeutung kurz wiedergegeben:

63j. Mann, seit 3 Mon. Fremdkörpergefühl und Beschwerden beim Schlucken, Befund: 3 : 2 cm messendes, exulceriertes Plattenzellcarcinom vom Schleimhauttypus des r. Zungenrandes mit Übergreifen auf den Zungenrund und den r. Gaumen-

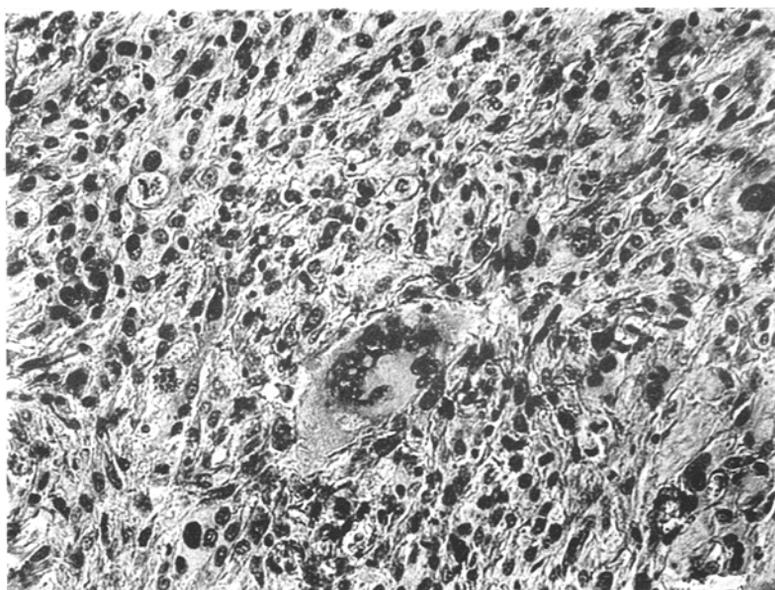


Abb. 17. 48jähriger Mann. Osteogenes Siebbeinsarkom. Vergr. 207:1.

bogen (MB. 4837/32) (Abb. 18a). Weiche Schwellung der regionären Kieferwinkel-lymphknoten. Auf protrahiert-fraktionierte Röntgenbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 6360 R r/l. und 7600 R r/o. in einem Zeitraum von 20 T. vollkommener Schwund des Zungencarcinoms und Rückbildung der Schwellung der regionären Lymphknoten. Nach einem symptomfreien Intervall von 5 J., 4 Mon. klagt Pat. wieder über eine Verhärtung am r. Zungenrand. Die Untersuchung ergibt an Stelle des ursprünglichen exulcerierten Cancroids zwei über erbsgroße, gestielte Knoten, die histologisch exulcerierten Spindelzellsarkomen entsprechen (MB. 3039/38) (Abb. 18b). Daneben zeigt aber auch das Plattenepithel erneut infiltratives Wachstum. Es besteht wohl kein Zweifel, daß die beiden Spindelzellsarkome auf Grund ihrer Lokalisation im Bestrahlungsgebiet und einer Latenzzeit von 5 J. zwischen Röntgenbestrahlung und Geschwulstentwicklung, in Übereinstimmung mit der tierexperimentellen Erfahrung, als Strahlensarkome anzusprechen sind.

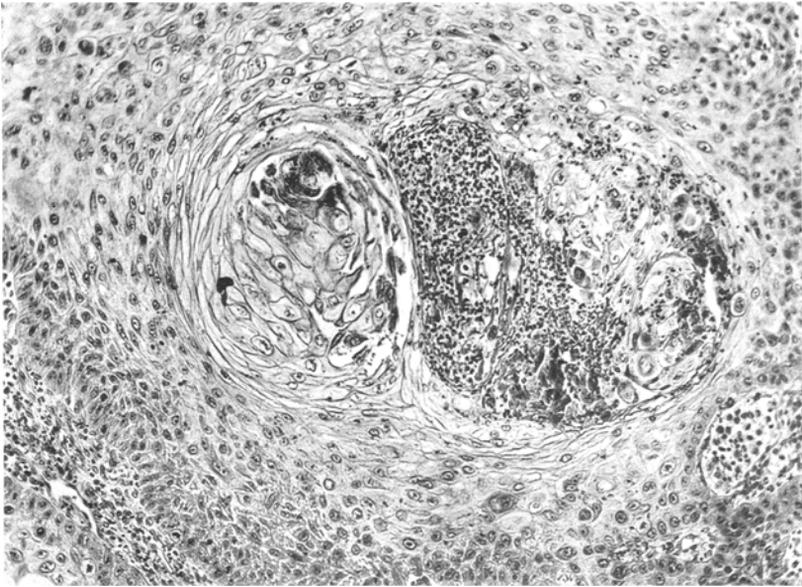


Abb. 18a.

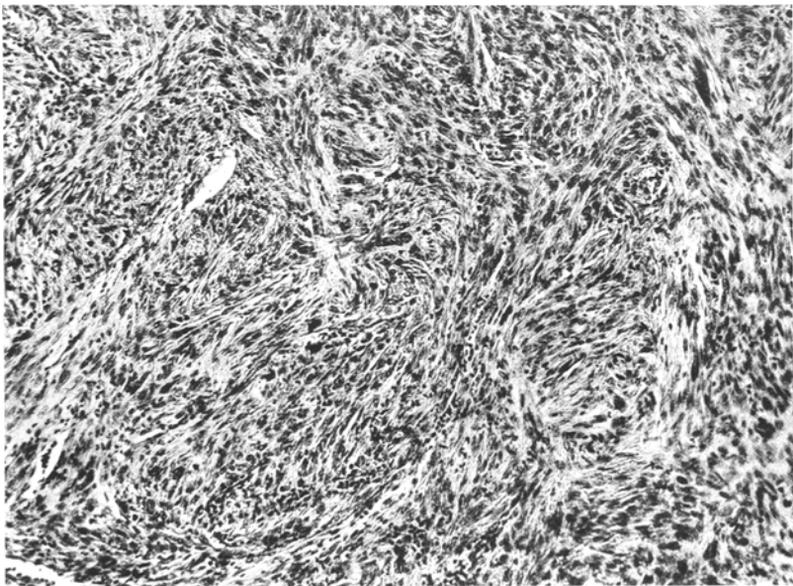


Abb. 18b.

Abb. 18a und b. a Verhornendes Plattenzellcarcinom, Schleimhauttypus, des rechten Zungenrandes bei 63jährigem Mann. b Der gleiche Fall, Spindelzellsarkom an gleicher Stelle, nach einem Intervall von 5 Jahren 4 Monaten nach protrahiert fraktionierter Röntgenbestrahlung des Carcinoms. Vergr. 120:1.

Bei der gewaltigen Ausdehnung der Strahlenbehandlung bösartiger Geschwülste werden wir in den nächsten Jahren mit solchen Spätschäden noch öfters zu rechnen haben, und wir schließen uns in dieser Beziehung der Bemerkung *Cavers'* durchaus an "that the situation is to say at least interesting".

Die Beobachtung von Strahlensarkomen beim Menschen und in Experimenten bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, jungen Hähnen, zeigt ferner, daß für den cancerogenen Strahlenreiz weder eine Klassen- noch Ordnungs- noch Gattungsdisposition besteht.

Von den histologischen Strahleneffekten ist die lokale Gewebsalteration in der Umgebung der Mesothorium- oder Radiumeinlage am bedeutungsvollsten. Sie zeigt in den verschiedenen Organen grundsätzlich den gleichen strukturellen Aufbau. Man findet in der unmittelbaren Umgebung der radioaktive Substanz enthaltenden Vaseline ein vollkommen zellfreies Gerüst aus kollagenen Fibrillen, dann folgt circumfokal eine Kapsel aus fibrillärem Bindegewebe, und erst in der weiteren Umgebung läßt sich Tumorgewebe beobachten. Diese eigenartige Schichtung ist so zu erklären, daß die Bestrahlung nicht nur imstande ist, Geschwülste zu erzeugen, sondern auch im unmittelbaren Strahlenbereich wieder zu vernichten. Der abtötende Strahlenreiz reicht aber offenbar nicht sehr weit und ist vielleicht, die zellvernichtende Strahlenwirkung im besonderen, auf die nicht sehr weit reichende, aber sehr wirkungsvoll  $\beta$ -Strahlung zurückzuführen. *Cancerogene und zellvernichtende Strahlenwirkung brauchen keinesfalls einander parallel zu gehen.*

Präsarkomatöse Stadien konnten in keinem der bestrahlten Organe nachgewiesen werden. Die Sektion der Versuchstiere ergab entweder ein Sarkom oder eine einfache perifokale Gewebsverödung und Fibrose um die radioaktive substanzhaltigen Vaseline Tropfen. Histologisch entsprechen die Strahlensarkome Spindelzell- und Osteosarkomen, im Skelet gelegentlich auch *Ewing*-Sarkomen. Die neuen Versuche haben unsere alte Ansicht bestätigt, daß es *kein strahlenspezifisches Sarkom* gibt.

#### *Zusammenfassung.*

In der vorliegenden Arbeit wird über weitere experimentelle Untersuchungen zur Erzeugung von Sarkomen mit radioaktiven Substanzen (Radium und Mesothorium) Bericht erstattet. Die Experimente erstrecken sich über 7 Jahre und umfassen 107 Versuche mit Kaninchen, denen in der Mehrzahl der Fälle ein Gemisch von Vaseline und 0,005 mg Mesothorium in die Brust- und Femurschafthöhle, in Milz, Leber, Magenwand und Hoden eingebracht wurde. Von 21 Femurkaninchen, die das Sarkomalter erreichten, zeigten 14 metastasierende Sarkome, von 3 Milzkaninchen eines, von 5 Leberkaninchen eines, von 8 Magenwandkanin-

chen zwei, von 7 Hoden- und 9 Pleurakaninchen keines. Die Letalzeiten bei den Knochensarkomen liegen zwischen 21 Monaten, 8 Tagen und 50 Monaten, 7 Tagen, bei den Sarkomen der inneren Organe zwischen 21 Monaten, 9 Tagen und 29 Monaten, 10 Tagen. Sowohl der reinen  $\alpha$ -,  $\beta$ -, als auch  $\gamma$ -Strahlung kommen wahrscheinlich cancerogene Wirkungen zu. Die Sarkome nach Einführung radioaktiver Substanzen sind aber als Effekte einer kollektiven Strahlenwirkung anzusprechen. Dabei kommen der  $\alpha$ -freien Mesothoriumbestrahlung hinsichtlich Latenzzeit und Häufigkeit der Geschwulstbildung absolut die gleichen cancerogenen Eigenschaften zu wie dem Radium. Die entscheidende Strahlenwirkung dürfte daher den  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Strahlen zuzusprechen sein. Die Variation der Mesothoriumdosis zwischen 0,0001 und 0,005 mg hat weder eine Veränderung in der Häufigkeit der Geschwulstbildung noch der Sarkomlatenzzeit zur Folge. Die radioaktiven Substanzen wirken in erster Linie auf das Stützgewebe und nur ausnahmsweise auf die epithelialen Gewebe. Es läßt sich mit Ausnahme des Centralnervensystems keine Organdisposition feststellen. Biologisch und histologisch entsprechen die Strahlensarkome den Spontansarkomen.

Mit der Zunahme der Strahlenbehandlung bösartiger Geschwülste wird in Zukunft mit einer Zunahme von Sarkomen als Bestrahlungsspätschäden zu rechnen sein.

*R. Biltris*: Bull. du Canc. **22**, 438 (1933). — *B. Bloch*: Schweiz. med. Wschr. **1924**, 857. — *Cavers*: Amer. J. Canc. **25**, 419 (1935). — *F. Daels*: Bull. du Canc. **15**, 102 (1926). — *F. Daels et G. Baeten*: ebenda **15**, 162 (1926). — *F. Daels et R. Biltris*: ebenda **16**, 172 (1927); **20**, 32 (1931). — *K. W. F. Kohtrausch*: Radioaktivität. Handbuch der Experimentalphysik, Bd. 15. Leipzig: Akadem. Verlagsgesellschaft 1928. — *A. Lacassagne*: C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 562 (1933); C. r. Acad. Sci. Paris **19d**, 69 (1933). — *A. Lacassagne et W. Nyka*: C. r. Soc. Biol. Paris **124**, 935 (1937). — *A. Lacassagne et R. Vincent*: ebenda **100**, 249 (1929). — *M. Lüdén*: Acta radiol. (Stockh.) **15**, 553 (1934). — *I. C. Mottram*: Proc. roy. Soc. Med. Lond. **29**, 15 (1935). — *J. M. Ross*: J. of Path. **43**, 267 (1936). — *F. R. Sabin, C. A. Doan and C. E. Forkner*: J. of exper. Med. **56**, 267 (1932). — *O. Schürch u. E. Uehlinger*: Z. Krebsforsch. **33**, 476 (1931); **45**, 240 (1937); Schweiz. med. Wschr. **1934**, 664; Arch. klin. Chir. **183**, 704 (1935); Dtsch. Z. Chir. **245**, 261 (1935); Verh. internat. Krebskongr. Brüssel **2** (1936). — *E. Uehlinger*: Schweiz. med. Wschr. **1937**, 214. — *A. Wagner*: Acta radiol. (Stockh.) **9**, 370 (1928). — *H. Walther*: Z. Krebsforsch. **46**, 313 (1937).