

(Mitteilung aus der Medizinischen Klinik [Vorstand: Prof. Dr. *Stefan Rusznyák*]
der kgl. Ung. Franz Josef-Universität in Szeged.)

Über die Wirkung kleiner (erythemunterschwelliger) Röntgenstrahlenmengen auf die Magensaftsekretion des Menschen.

(Ein Beitrag zur Frage der biologischen Allgemeinwirkung
der Röntgenstrahlen.)

Von

Erich Forfota und Stefan Karády.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. August 1936.)

Unlängst versuchten wir mit Hilfe von Tierexperimenten, über deren Ergebnis an anderer Stelle berichtet wird¹, die Hypothese zu stützen, daß die biologische Allgemeinwirkung nach Röntgenbestrahlung einer Shockwirkung entspreche, bei deren Zustandekommen Histamin, oder biologisch ähnlich wirkende Stoffe eine Rolle spielen.

Wir konnten an *Hunden*, 20 Min. nach einer Bestrahlung der Lebergegend mit einer Dosis von $\frac{1}{2}$ HED. einen Anstieg des Blutzuckers und Blutcalciums, eine Leukopenie und eine starke Abnahme der zirkulierenden Blutmenge, mit gleichzeitigem Anstieg der Zahl der roten Blutkörperchen —, weiters auch eine leichte Verschiebung der Alkalireserve in alkalotischer Richtung nachweisen. Wenn diese Befunde an sich schon sehr gut dem humoralen Symptomenkomplex einer leichten Shockwirkung entsprechen und eine Abnahme der Blutmenge mit gleichzeitigem Anstieg der Erythrocytenzahl verbunden sogar auf die Wirkung histaminartiger Körper zu schließen gestattet, so suchten wir diese Annahme noch dadurch zu erhärten, daß wir die Wirkung einer prophylaktischen Histaminbehandlung auf die humorale Allgemeinreaktion nach Röntgenbestrahlung untersuchten. Wir stützten uns dabei auf die Ergebnisse von *Rusznyák, Karády* und *Szabó, Karády* und *Bentsith* und ihrer Mitarbeiter, die zeigen konnten, daß eine prophylaktische Histaminbehandlung den Organismus Shockreaktionen gegenüber zu desensibilisieren, oder zu schützen vermag. — Bei 6 *Hunden*, die vor der Bestrahlung 12—14 Tage hindurch 3mal täglich 2 mg Histamin subcutan erhielten, fanden wir unter sonst vollkommen gleichbleibenden Versuchsbedingungen, den unbehandelten Tieren gegenüber tatsächlich eine Schwächung oder ein Ausbleiben der humoralen Allgemeinsymptome nach Röntgenbestrahlung. Der Blutzucker, Blutkalk und die Alkalireserve der histaminbehandelten Tiere blieb im Gegensatze zu den unbehandelten Tieren 20 Min. nach der Bestrahlung unbeeinflußt oder war leicht gegensinnig verschoben, und im Verhalten der Leuko- und Erythrocytenzahl und der zirkulierenden Blutmenge beobachteten wir sogar ein fast inverses Verhalten, indem 20 Min. nach der Bestrahlung bei den histaminbehandelten Tieren statt einer Leukopenie eine Leukocytose, statt einem Anstieg der Erythrocytenzahl einige Male eine Abnahme und bei sonst durchwegs geringerer Abnahme der zirkulierenden Blutmenge nach Bestrahlung, in einem Falle sogar eine Zunahme derselben gefunden wurde.

¹ Über die biologische Allgemeinreaktion der Röntgenstrahlen vom Gesichtspunkte einer durch Histamin, oder ähnlich wirkende Substanzen verursachten „Shockwirkung“. *Forfota* und *Karády*: Erscheint in „Strahlentherapie.“

Wir glauben durch diese Ergebnisse einen experimentellen Beweis dafür erbracht zu haben, daß die *humoralen Symptome der Allgemeinreaktion nach Röntgenbestrahlung* der Ausdruck einer *Shockreaktion* seien, bei deren Zustandekommen *histaminartig* wirkende Stoffe eine Rolle zu spielen scheinen, auch wenn die verabreichte Strahlenmenge weit unter der Erythemdosis bleibt. Ob es sich dabei auch chemisch um Histamin, oder um andere, jedoch sehr ähnlich wirkende Substanzen handelt, bleibe dahingestellt.

Nach diesen tierexperimentellen Ergebnissen suchten wir die shockartige Allgemeinwirkung kleiner Röntgendosen auch am *Menschen* nachzuweisen.

Die Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge vor und nach Röntgenbestrahlung und die eventuell auch am Menschen nachweisbare Änderung dieser Reaktion nach einer prophylaktischen Histaminbehandlung schien uns ein bequemes und sicheres Verfahren zum Nachweise einer Shockwirkung zu sein, denn, wie wir aus den Mitteilungen von *Eppinger, Wollheim, Bergmann* usw. wissen, gilt die Verringerung der zirkulierenden Blutmenge als ein typisches Shockzeichen, die Bestimmung der Blutmenge mittels dem Verfahren von *Heilmeyer* aber, ist leicht und sicher durchzuführen und bedeutet für den Kranken keine große Unannehmlichkeit.

Die Versuche wurden an 3 Kranken vorgenommen, von denen eine wegen lymphoider Leukämie Milzbestrahlungen erhielt, die beiden anderen aber an einer chronischen Ischias litten und auf die linke Lumbo-Sacralgegend bestrahlt wurden. Die Blutmenge wurde morgens, nüchtern, kurz vor der Bestrahlung und 30 Min. nach Beendigung derselben bestimmt. Hierauf erhielten die Kranken 7—9 Tage hindurch 2mal täglich je 1 mg Histamin subcutan; die Injektionen wurden gut vertragen. Nach Beendigung der Histaminbehandlung, kurz vor der zweiten Bestrahlung, sowie auch 30 Min. nach derselben wurde dann die Blutmenge genau wie zum ersten Male wieder bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind aus Tabelle I ersichtlich.

Tabelle 1.

Alter	Diagnose	I. Bestrahlung	Blutmenge		Histaminbehandlung in Tagen	II. Bestrahlung	Blutmenge	
			vorher	nachher			vorher	nachher
65	Leucaemia lymph.	25% HED. 3 mm Al.	3980	3145 (-21%)	9	33% HED. 0,5 Cu + 1 mm Al.	4050	4026
33	Ischias	33% HED. 0,5 Cu + 1 mm Al.	4150	3694 (-11%)	8	50% HED. 0,5 Cu + 1 mm Al.	4100	4715 (+15%)
37	Ischias	50% HED. 0,5 Cu + 1 mm Al.	4517	4110 (-9%)	7	50% HED. 0,5 Cu + 1 mm Al.	4480	4838 (+8%)

In allen Fällen finden wir *30 Min. nach der Bestrahlung* eine *Abnahme der zirkulierenden Blutmenge*, welche im ersten Falle 21%, im zweiten 11% und im dritten Fall 9% der Blutmenge vor der Bestrahlung beträgt. Dieses charakteristische Shocksymptom kann nach Röntgenbestrahlung also auch am Menschen nachgewiesen werden. Das Alter der Patienten, ihre Krankheit, die Bestrahlungsstelle und Qualität der angewandten Röntgenstrahlung scheint, soweit aus 3 Fällen geschlossen werden darf, auf diese Reaktion von keinem besonderen Einfluß zu sein. Dieser Umstand spricht dafür, daß es sich um eine allgemeine Strahlenwirkung

handelt. — *Nach der Histaminbehandlung* von 7—9 Tagen Dauer dagegen, bleibt eine *Abnahme der zirkulierenden Blutmenge nach der Bestrahlung aus*, ja im zweiten und dritten Falle sehen wir sogar eine *Zunahme* von 15% bzw. von 8% gegenüber der Blutmenge vor der Bestrahlung. Eine prophylaktische Histaminbehandlung scheint also auch am Menschen, genau wie in den Tierversuchen zu wirken, indem sie gegen die Shockwirkung einer erneuten Bestrahlung schützt und scheinbar einen Mechanismus in Gang setzt, welcher im zweiten und dritten Falle die Abnahme der Blutmenge sogar zu überkompensieren vermag. Diese Beobachtung, die, wie schon erwähnt, vollkommen mit den Ergebnissen unserer Tierversuche übereinstimmt, bestärkt uns in der Annahme, daß die biologische Allgemeinreaktion nach Röntgenbestrahlung eine Art von Shockwirkung darstellt, bei welcher histaminartige Körper zur Wirkung gelangen.

Des weiteren versuchten wir nun die histaminartige Natur der nach Bestrahlung entstehenden, oder freiwerdenden und vermutlich für die Allgemeinwirkung verantwortlichen Strahlungsprodukte durch *Beobachtung der Magensaftsekretion* nach einer Bestrahlung nachzuweisen. Falls nämlich nach Röntgenbestrahlung histaminartig wirkende Körper in den Kreislauf gelangen, müßte man eine Steigerung der Salzsäuresekretion erwarten.

Über ähnlich gerichtete Versuche berichtete *Diehl* nach U. V.- und *Barone* nach Sonnenlichtbestrahlungen. Beide Autoren fanden eine Steigerung der Acidität des Magensaftes nach Strahleneinwirkung und führen diese Beobachtung auf freiwerdende histaminartige Körper bzw. auf die Entstehung des Lichterythemes zurück. Die Wirkung ist bei histaminpositiven Achylien besonders ausgeprägt, wird aber auch bei Mägengesunden beobachtet und bildet nach *F. Ellinger* eine wichtige Stütze der Histaminhypothese der Strahlenwirkung, denn Histamin ruft bekanntlich (*Feldberg* und *Schülf*) eine Hypersekretion und Hypermotilität des Magens hervor. Für die Erythembildung nach Strahleneinwirkung gilt heute die Histaminhypothese als erwiesen (*F. Ellinger, Holtz* usw.), es ist also verständlich, wenn im Zusammenhange mit einer Erythembildung nach U. V.- oder Sonnenlichtbestrahlung die Wirkung freiwerdender H.-Substanzen auch am Magen nachgewiesen werden kann.

Wir suchten nun eine histaminartige Wirkung auf die Sekretion des Magensaftes auch nach Röntgenbestrahlung, und zwar auch dann nachzuweisen, wenn die verabreichte Röntgenstrahlenmenge zu einer Erythembildung noch lange nicht ausreichte und hofften, bei positivem Ausfall der Versuche, dadurch einen weiteren Beweis einer histaminartigen Wirkung und eine Stütze zu der Shockhypothese der biologischen Allgemeinwirkung nach Röntgenbestrahlung zu finden.

Die Untersuchungen unternahmen wir an den Kranken unserer Klinik ohne besondere Auslese. Es wurden insgesamt 22 Kranke untersucht. 2 Basedowkranke und 2 Hyperthyreosen erhielten Bestrahlungen auf die Schilddrüse, 5 Kranke mit Peritonitis tbc. wurden auf ein Bauchfeld bestrahlt, je ein Fall von Lungentumor, chronischer Pneumonie, bzw. Pleuritis erhielt ein Feld auf die erkrankte Seite des Thorax, ein Kranker mit tuberkulösen Lymphomen eine Bestrahlung auf die rechte Seite des Halses und ein Leukämiker ein Milzfeld. Bei den übrigen Kranken wurden die Bestrahlungen nicht aus therapeutischen Gründen, sondern des Versuches halber vorgenommen. Sie wurden auf die Glutealgegend, oder auf die hintere Seite eines Oberschenkels bestrahlt. Die Strahlenmengen betrug niemals mehr als $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ HED., unter 3 mm Al., oder $\frac{1}{2}$ mm Cu. + 1 mm Al. Filter. — Es befanden

sich unter den Kranken sowohl Magengesunde wie auch Anacide, mit histaminpositiver, oder wie sich später herausstellte, auch histamin-resistenter Achylie.

Wir bedienten uns der *Duodenalsonde* bzw. der fraktionierten Magenaussheberung. Die Kranken erhielten jedoch kein Probefrühstück, auch keinen Probetrunk, sondern es wurde die Sonde auf nüchternen Magen eingeführt und im ganzen Verlaufe des Versuches nüchtern ausgehebert. Die richtige Lage der Sonde wurde vor Beginn des Versuches unter dem Schirme kontrolliert und die Sonde so befestigt, daß sie während des Versuches nicht etwa weiter gelangen konnte. Die einzelnen Proben entnahmen wir alle 10 Min. — Da sich zwischen unseren Kranken nicht nur Achylier, sondern auch Magengesunde befanden, welche etwa schon auf den mechanischen Reiz der Sonde mit einer Salzsäurerektion reagierten, lagerten wir die Kranken gleich zu Beginn des Versuches auf den Bestrahlungstisch, wo sie ruhig liegen blieben, bis diese in einigen Fällen beobachtete Sekretion aufhörte und die freie Salzsäure aus dem Magensaft verschwand, oder die Bewegung des Salzsäurespiegels zur Ruhe gelangte. Dann erst wurde mit der Bestrahlung begonnen und während und nach der Bestrahlung alle 10 Min. bis zum Ende des Versuches ausgehebert. — Mit Hilfe dieser Versuchsanordnung war es möglich, die Wirkung der Röntgenbestrahlung, wenn eine solche vorhanden war, ohne störende Nebenfaktoren zu beobachten. Als positiv betrachteten wir jene Versuche, bei welchen nach der

Tabelle 2.

Ver-such Nr.	Diagnose	Rtg.-Dosis	Reaktion
1	Sarc. testis metast.	$\frac{1}{3}$ HED	positiv
2	Cc. mammae l. sin.	$\frac{1}{2}$ „	negativ
3	Morbus Basedowii	$\frac{1}{2}$ „	positiv
4	Pleuritis exsud.	$\frac{1}{3}$ „	„
5	Peritonitis tbc.	$\frac{1}{3}$ „	negativ
6	Tumor pulmonis l. s.	$\frac{1}{3}$ „	„
7	Pneumonia invet.	$\frac{1}{2}$ „	„
8	Lymphadenitis tbc.	$\frac{1}{3}$ „	„
9	Morb. Basedowii	$\frac{1}{3}$ „	positiv
10	Peritonitis tbc.	$\frac{1}{3}$ „	„
11	Endocarditis subacuta	$\frac{1}{2}$ „	„
12	Polyarthr. rheum.	$\frac{1}{3}$ „	negativ
13	Peritonitis tbc.	$\frac{1}{3}$ „	„
14	Adnexitis chron.	$\frac{1}{3}$ „	positiv
15	Hyperthyreosis	$\frac{1}{3}$ „	„
16	Leucaemia myeloica	$\frac{1}{3}$ „	negativ
17	Hyperthyreosis	$\frac{1}{3}$ „	„
18	Peritonitis tbc.	$\frac{1}{3}$ „	„
19	Peritonitis tbc.	$\frac{1}{3}$ „	positiv
20	Gonorrhoea	$\frac{1}{2}$ „	„
21	Gonorrhoea	$\frac{1}{2}$ „	negativ
22	Gonorrhoea	$\frac{1}{2}$ „	positiv

Bestrahlung ein klarer Anstieg der freien Salzsäureproduktion nachgewiesen werden konnte.

Wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, reagierte genau die Hälfte unserer Kranken mit einer positiven Reaktion, indem nach der Bestrahlung bei 11 von 22 Kranken die Salzsäuresekretion anstieg, während bei den übrigen Kranken die Salzsäureproduktion auch nach der Bestrahlung ausblieb. Von den Kranken mit negativem Versuchsergebnis, von jenen also, bei welchen auch nach der Bestrahlung keine Magensaftsekretion

auftrat, entpuppten sich, bei der einige Tage später vorgenommenen Kontrolluntersuchung, 8 Fälle als histaminresistente Achylien. Bei 2 Fällen, Nr. 16 und 21, konnte die Kontrolle aus technischen Gründen leider nicht durchgeführt werden und nur Fall Nr. 17 reagierte nach einer subcutanen Injektion von 0,5 mg Histamin mit einer Salzsäuresekretion. Der negative Ausfall des Versuches ist bei dieser Gruppe unserer Kranken also verständlich, indem ihre Magenschleimhaut überhaupt nicht imstande war, Salzsäure zu produzieren.

Bei den 11 Kranken mit positivem Versuchsergebnis jedoch konnte schon kurze Zeit nach Beendigung der Bestrahlung eine auffallende Zunahme der Magensaftsekretion festgestellt werden. Oft schon während der Bestrahlung, oder meistens kurze Zeit nach Beendigung derselben, nimmt der Salzsäuregehalt des Magensaftes zu, um in 30 bis 50 Min. einen von Fall zu Fall verschieden hohen Kulminationspunkt zu erreichen und dann langsam wieder abzusinken. In den meisten Fällen hielt sich die Sekretion freier Salzsäure in mäßigen Grenzen, erreichte aber in den Fällen Nr. 11 und 20

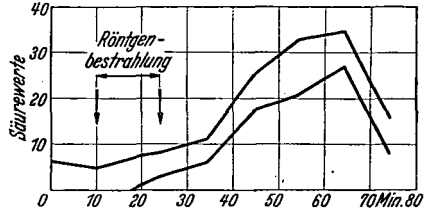


Abb. 1.

z. B. Aciditätshöchstwerte von 37—44 oder 33—40. Die Versuche Nr. 19 und 22 seien als typisches Beispiel graphisch wiedergegeben (s. Abb. 1 u. 2).

Es gelang uns also bei magengesunden Patienten, oder sog. histaminpositiven Achylien nach Röntgenbestrahlung eine klare histaminartige

Wirkung auf die Magensaftsekretion nachzuweisen. Diese Wirkung tritt schon sehr bald, innerhalb von etwa 20—40 Min. auf, um dann langsam wieder abzuklingen und scheint nur bei histaminresistenten Achylien auszubleiben. Es scheint auch dieser Befund, wie die schon er-

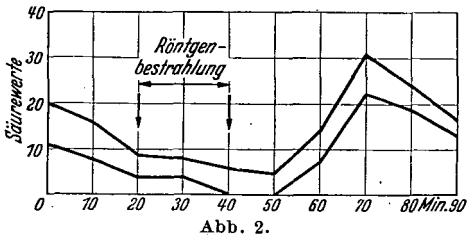


Abb. 2.

wähnten tierexperimentellen Ergebnisse dafür zu sprechen, daß nach Röntgenbestrahlung die Wirkung histaminartiger Substanzen auch dann nachgewiesen werden kann, wenn die verabreichte Strahlenmenge noch weit unter der Erythemgrenze liegt. Die Möglichkeit einer, durch histaminartige Substanzen verursachten Shockwirkung, wie sie sich im Bilde der sog. biologischen Allgemeinreaktion nach Röntgenbestrahlung bietet, scheint dadurch auch von dieser Seite aus gestützt werden zu können.

Schrifttum.

Barone: Arch. di Fisiol. **31**, 468 (1932). Zit. Ellinger, Die biologischen Grundlagen der Strahlenbehandlung, S. 175. Berlin 1935. — Bergmann: Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 519. — Diehl: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **159**, 367 (1931). — Ellinger, F.: Die biologischen Grundlagen der Strahlenbehandlung. Berlin 1935. Literatur! — Arch. f. exper. Path. **149**, 344 (1930); **136**, 129 (1928). — Feldberg u. Schilf: Histamin usw. Berlin 1930. — Eppinger: Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 618. — Heilmeyer: Biochem. Z. **212**, 430 (1929). — Holtz: Arch. f. exper. Path. **175**, 97 (1934). — Karády: Wien. klin. Wschr. **1934 I**. — Karády u. Bentsáth, br. Korányi S. Emlékkönyv. (ung.), 1936. — Rusznyák u. Karády, br. Korányi S. Emlékkönyv. (ung.), 1936. — Rusznyák, Karády u. Szabó: Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1111. — Rusznyák, Karády u. Szabó: Orv. Hetil. (ung.) **14** (1934). — Wollheim: Z. klin. Med. **116**, 269 (1931).