

NEUROPATHOLOGISCHE VERSUCHE ÜBER DIE ORGANAFFINITÄT DER BÖSARTIGEN GESCHWULST (EXPERIMENTE ÜBER DIE NEUROVEGETATIVEN EINFLÜSSE AUF DAS GESCHWULSTWACHSTUM)

VON

TOSHIAKI INOUE

Aus der II. Chir. Klinik, Universität Kyoto (Direktor: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

Aus der Chir. Klinik am Kitano-Krankenhaus Osaka (Direktor: Dr. RYUZO FUJIOKA)

Aufgenommen am 30. April 1959

EINLEITUNG

Schon ist vieles über das Bestehen eines Zusammenhanges zwischen Nerven und Geschwülsten diskutiert worden. Darauf hat HAKODA in unserer Klinik auch durch die neuropathologische Forschung festgestellt, dass die periphere Struktur des autonomen Nervensystems infolge von Infiltration der bösartigen Geschwülste eine auffallende Veränderung aufwies.

Nun erstreckte sich unsere Untersuchung darauf, über diese Frage weiter zu studieren, indem wir beobachteten, wie sich ein Organ der Versuchstiere gegenüber dem Wachstum der übertragenen Geschwulst bei unterschiedlichen Bedingungen der Organinnervation verhielt. Als Versuchsorgan für die Parallelversuche mit rechts und links stand die Niere an Ratte zur Verfügung.

MATERIAL UND METHODE

- 1) Versuchstiere: Ratte aus dem Stamm Wister; deren Gewicht 80 bis 100 g.
- 2) Experimentelle Geschwulst: YOSHIDA-Sarkom, das als ein übertragbares aszitisches Sarkom bekannt ist. Die intraperitoneale Transplantabilität soll 90 bis 100% betragen. Bei positiver Transplantation in der Bauchhöhle kommen stets ein milchig-getrübbter Aszites und ein lokalisierter Tumor am grossen Netz vor. Dabei bleiben die Versuchstiere ungefähr 9 Tage lebensfähig.

3) Methode des Experiments:

Zur Blockierung des Renalplexus wurden die geeigneten Medikamente (s. u.) paravertebral in den Renalplexus eingespritzt. Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen geteilt: bei einer Gruppe wurden ein Medikament auf irgendeiner Seite und die physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle in gleicher Menge und Zahl der Injektionen auf anderer Seite injiziert, während bei anderer Gruppe sie umgekehrt verabreicht wurden. So wurden die Injektionen zur Plexusblockade 2 mal mit 2-tägigen Intervallen vorgenommen. 7 Tage nach der letzten Injektion wurde 0.1 ml des YOSHIDA-Sarkoms in die Bauchhöhle transplantiert. Die Versuchstiere erhielten 7 bis 9 Tage später intrakardiale Darreichung von 2,000 Einheiten der Hyaluronidasen-

lösung und wurden 15 bis 20 Minuten später durch Luftembolie getötet. Aus frisch getöteten Ratten wurde Aszitesausstrich dargestellt, der mit Giemsa gefärbt wurde, und die Baueingeweide und Herz sowie Lunge wurden in einer 10% iger neutralen Formalinlösung aufbewahrt. Die Organpräparate kamen späterhin in Anwendung: die Färbung mit H. E. und die Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY-SETO.

EXPERIMENT I

Beeinflussung der Blockade des Renalplexus mit Irgapyrin auf das Geschwulstwachstum

Je 0.2 ml des 1: 100 verdünnten Irgapyrins ohne Xylocain (also 0.002 ml des originalen Irgapyrins) wurde 2 mal in Abständen von 2 Tagen appliziert und 7 Tage nach der letzten Injektion wurde YOSHIDA-Sarkom übertragen. Es bracht folgende Ergebnisse.

1) Makroskopischer Befund

Die Nieren auf den blockierten Seiten wurden in 6 von 20 Fällen durch die Geschwulst befallen, während sogar kein Fall auf der Kontrollseite angegriffen wurde. Dabei gab es keinerlei Unterschiede in rechts und links. Die Morbidität der Niere auf der vorbehandelten Seite gestattet deshalb 30% zu betragen. Die Geschwulst war in klumpiger Form mit dem Perirenalfettgewebe. Die Niere selber war in normaler Grösse oder etwas atrophisch, und sie wies eine Kapselverdickung auf.

2) Histologischer Befund

Die Niere war von der Rinde ins Innere durch die Geschwulstzellen eingedrungen. Hierbei wurde die Zahl der Geschwulstzellen geringer mit dem Eindringen in die Tiefere. Die Zellen der Geschwulst zeigten Ähnlichkeit mit denen des kleinzelligen Rundzellensarkoms.

Die Harnkanälchen zwischen den Geschwulstgeweben waren allermeist intakt und zeigten weder Trübung noch Schwellung mit Ausnahme von 2 Fällen, bei denen an den Zellen der Tubuli, besonders der Hauptstücke, sich Zellschwellung, granulär-hyalinöse Umwandlung des Zytoplasmas und Undeutlichwerden des Zellgrenze beobachten liessen. Diese ausnehmende Erscheinung beruht vielleicht auf der Kompression oder dem Verschluss der Venen durch die Geschwulstmasse. Die 14 Fälle, die mikroskopisch der Geschwulstinvasion entgangen waren, wiesen ganz normales Gewebsbild der Harnkanälchen auf.

3) Veränderungen an Nerven in der befallenen Niere

Bei jedem Fall waren schwere Veränderungen der Nervenbündel wie Zerreißung, Trübung, Aufquellung, Granulardegeneration, Verlockerung, Vakuolisierung usw. als bei den mit Irgapyrin allein behandelten Fällen anzutreffen. Bei 14 Fällen, welche die Sarkominfiltration unbeteiligt liessen, waren normales Aussehen oder leichte Trübung, Aufquellung sowie Verlockerung der Nervenbündel zu beobachten, was sowohl auf der Kontrollseite als auch bei den mit Sarkom allein behandelten Fällen der Fall war. Das Experiment I lässt sich dahin zusammenfassen: Wenn der Renalplexus irgendeiner Seite zur Degeneration durch Irgapyrininjektion gebracht und Sarkom als dann intraperitoneal transplantiert wird, so wird die Niere auf der betreffenden Seite

7 bis 9 Tage später durch Sarkomzellen in Mitleidenschaft gezogen und die Nerven der Niere auch auffallenderweise mitergriffen. Hierbei beträgt die Morbidität der Niere 30%.

Tabelle I. Fall, in dem Irgapyrin in den Plexus renalis appliziert wurde.

Nummer der Ratten	Seite der Injektion	Nierentumor auf der behandelten Seite	Nierentumor auf der Kontrollseite	Aszites (ml)	Netztumor	Sonstiges	Zustand der Tiere beim Versuch Lebensdauer nach der Injektion
No. 1	li.	—	—	1.0	+		lebend (8 Tage)
No. 2	li.	—	—	1.0	+		lebend (8 Tage)
No. 3	li.	+	—	1.0	+		lebend (8 Tage)
No. 4	li.	—	—	1.0	+		2 Stunden nach Tod (7 Tage)
No. 5	li.	—	—	2.0	+	Ovarialtumor	lebend (9 Tage)
No. 6	li.	+	—	1.5	+		1 Stunde nach Tod (8 Tage)
No. 7	li.	+	—	1.0	+		sofort nach Tod (8 Tage)
No. 8	li.	—	—	1.5	+		lebend (8 Tage)
No. 9	li.	—	—	0.5	+		lebend (8 Tage)
No. 10	li.	—	—	0	+		lebend (8 Tage)
No. 11	re.	+	—	1.0	+		30 Minuten (8 Tage)
No. 12	re.	+	—	1.5	+		1 Stunde (9 Tage)
No. 13	re.	—	—	0.5	+		lebend (9 Tage)
No. 14	re.	—	—	2.0	+		sofort nach Tod (9 Tage)
No. 15	re.	+	—	2.0	+		lebend (8 Tage)
No. 16	re.	—	—	1.5	+		lebend (8 Tage)
No. 17	re.	—	—	0.5	+		lebend (8 Tage)
No. 18	re.	—	—	1.0	+		lebend (9 Tage)
No. 19	re.	—	—	0.5	+		lebend (9 Tage)
No. 20	re.	—	—	1.5	+		lebend (9 Tage)

EXPERIMENT II

Beeinflussung der Blockade des Renalplexus mit Bagnon auf das Geschwulstwachstum

Die Blockierung des Renalplexus mit 0.001 ml des originalen Bagnon (Chininpräparat) hat auch dieselbe Resultate wie bei dem ersten Experiment gegeben.

1) Makroskopischer Befund

Die Nieren auf den vorbehandelten Seiten wurden in 2 von 6 Fällen durch die Geschwulst angegriffen, dagegen war die Niere auf der Kontrollseite der Geschwulst entgangen. Ebenso wie bei dem obigen Experiment gilt auch hier das gleiche für

Morbidität, Unabhängigkeit von rechts und links und Tumorbildung der Renalfettkapsel.

2) Histologischer Befund

Auch bei diesem Experiment liess sich die Infiltration der Sarkomzellen ins Innere beobachten. Jedoch zeigte einzelne Sarkomzelle grösseres Zytoplasma mit derartigem Kern, welcher in Form und Grösse sehr verschieden war. Hingegen sowohl bei 14 Fällen von den nicht befallenen Nieren als auch auf der Kontrollseite war nirgends pathologisches Geschehen, geschweige denn Einbruch der Geschwulstzellen, zu beobachten.

3) Veränderungen an Nerven in der befallenen Niere

Ebenso wie bei dem Experiment I waren auch hier auffallende Veränderungen der Nervenbündel wie Zerreissung, Granulardegeneration, Aufquellung, Verlockerung, Hyper- oder Hypochromasie usw. anzutreffen, während in der nicht befallenen Niere sowie Kontrollniere fast normales Aussehen, höchstens kleinste Veränderung wie Aufquellung oder Verlockerung erlebt wurde.

Tabelle II. Fall, in dem Bagnon appliziert wurde.

Nummer der Ratten	Seite der Injektion	Nierentumor auf der behandelten Seite	Nierentumor auf der Kontrollseite	Aszites (ml)	Netztumor	Sonstiges	Zustand der Tiere beim Versuch (Lebensdauer nach der Injektion)
No. 22	li.	—	—	1.5	+		sofort nach Tod (8 Tage)
No. 23	li.	+	—	1.0	+		sofort nach Tod (8 Tage)
No. 24	li.	—	—	0.5	+		lebend (9 Tage)
No. 27	re.	—	—	1.0	+		sofort nach Tod (9 Tage)
No. 28	re.	+	—	2.5	+		sofort nach Tod (8 Tage)
No. 29	re.	—	—	3.0	+		sofort nach Tod (9 Tage)

EXPERIMENT III

Beeinflussung der Blockade des Renalplexus in Kombination des Bagnons mit T. E. A. B. auf das Geschwulstwachstum

Bei drittem Experiment folgte die Injektion des Tetraäthylammonbromids (T. E. A. B.) weiter auf Sarkomübertragung bei dem Experiment II. Also wurde das Experiment III so ausgeführt, wie 0.2 ml des 1: 50 verdünnten T. E. A. B. 2 mal in den voraus mit Bagnoninjektion sowie Sarkomübertragung vorbehandelten Renalplexus, vom vierten Tage der Sarkomübertragung an, verabreicht wurde. Die Kontrollseite erhielt stets je 0.2 ml der Kochsalzlösung. 3 bis 5 Tage nach der letzten Injektion wurden die Versuchstiere getötet.

1) Makroskopischer Befund

In 5 von 8 Fällen war das Wachstum der Geschwulst in den Nieren auf den vorbehandelten Seiten erkennbar, während kein Fall auf der Kontrollseite betroffen wurde. Nämlich betrug die Morbidität der Niere 60%, deshalb war sie etwa doppelt soviel wie bei zwei vorigen Untersuchungen. Jedoch für Morbidität in rechts und

links und Kapselbeteiligung gilt auch das gleiche wie bei vorigen.

2) Histologischer Befund

Ebenso wie bei den vorhergehenden Experimenten war das Durchwachsen des kleinzelligen Rundzellen-Sarkoms von Rinde aus zur Mitte hin in der befallenen Niere anzutreffen, und die Hyperämie des Nierenparenchyms war im allgemeinen auffallend. Zwischen der Harnkanälchen fanden sich grosse Geschwulstzellen hie und da vereinzelt und flockige Eiweissgerinnsel waren in Lumen der Tubuli. In den Nieren der verschont gebliebenen Fälle und auf der Kontrollseite wurde histologisch kein Geschwulstwachstum erlebt. Das Nierenparenchym war hierbei auch hyperämisch und zeigte in geringer Zahl den Blutungsherd.

3) Veränderungen an Nerven in der befallenen Niere

An den Nerven der befallenen Niere konnte man diejenige Veränderungen in gleichem Ausmass beobachten, die man bei den Experiment I und II erlebte. In den Nieren der nicht befallenen Seiten und auf den Kontrollseiten lag das Verhältnis auch ganz ähnlich wie bei obigen Experimenten.

Auffallend war bei dieser Untersuchung, dass sich die Morbidität bei Kombination des Bagnons mit T. E. A. B. als bei Verabreichung des Bagnons allein verdoppelt, trotzdem die Degeneration der Nerven bei beiden in gleichem Ausmass war. Und der alleinige Unterschied in beiden bestand darin, dass die Hyperämie oder die Hämorrhagie im Nierenparenchym, sei es befallen, nicht befallen oder Kontrolle, bei Kombination mit T. E. A. B. stets deutlicher war.

Daraus mussten wir schliessen, dass für den Einbruch der Geschwulstzellen in ein Organ ein grosser Wert auf neurodegenerativ bedingte Gefässdilataion in dem betreffenden Organ gelegt wurde. Von diesem Standpunkt aus wurde das nächste Experiment unternommen.

Tabelle III. Fall, in dem Bagnon und T. E. A. B. appliziert wurden.

Nummer der Ratten	Seite der Injektion	Nierentumor auf der behandelten Seite	Nierentumor auf der Kontrollseite	Aszites (ml)	Netztumor	Sonstiges	Zustand der Tiere beim Versuch (Lebensdauer nach der Injektion)
No. 31	li.	+	—	1.5	+		sofort nach Tod (9 Tage)
No. 32	li.	—	—	2.0	+		sofort nach Tod (9 Tage)
No. 33	li.	+	—	3.0	+		sofort nach Tod (10 Tage)
No. 34	li.	+	—	2.5	+		lebend (9 Tage)
No. 37	re.	—	—	1.0	+		sofort nach Tod (8 Tage)
No. 38	re.	+	—	2.5	+		sofort nach Tod (9 Tage)
No. 39	re.	+	—	2.0	+		sofort nach Tod (8 Tage)
No. 40	re.	—	—	0.5	+		lebend (10 Tage)

EXPERIMENT IV

Beeinflussung der Blockade des Renalplexus mit T. E. A. B. allein auf das Geschwulstwachstum

In den Renalplexus an Ratte, in deren Bauchhöhle Sarkom voraus transplantiert worden war, wurde 0.2 ml des 1: 50 verdünnten T. E. A. B. 2 mal vom vierten Tage der Transplantation an eingespritzt. Dieselbe Prozedur wie bei vorhergehenden Versuchen auf der Kontrollseite. 3 bis 5 Tage später wurden die Versuchstiere geschächtet. Es bracht folgende Ergebnisse.

1) Makroskopischer Befund

Die Nieren auf den vorbehandelten Seiten wurden in 2 von 10 Fällen durch das Sarkom betroffen, während kein Fall auf der Kontrollseite angegriffen wurde. Deswegen betrug die Morbidität der Niere 20%. Und die Übersicht der Nierengeschwulst stellte dieselbe wie bei drei vorigen Untersuchungen dar, jedoch unterscheideten sich diese Fälle davon insofern, als die Geschwulst ausschliesslich in der linken Niere zur Beobachtung kam.

2) Histologischer Befund

Die Niere war von Rinde ins Innere durch die Sarkomzellen eingedrungen. Sie zeigte auch Kongestion im allgemeinen. In den Glomeruli fanden sich mässigviel Erythrozyten, und die Glomeruli in dem Geschwulstgewebe waren vielleicht im Gefolge von Degeneration oder Nekrose an Zahl vermindert. Die Harnkanälchen waren atrophisch und deren Epithelien enthielten zahlreiche Vakuolen. Die Gefässwand in dem Nierenhilus war der Infiltration der Geschwulstzellen entgangen. Nirgends zeigte der Nierenhilus und die Niere selber entzündliches Zeichen. Durchwachsen des Sarkoms in die retroperitonealen Muskelschichten, in die Lymphdrüsen sowie ins retroperitoneale Fettgewebe, und auch hyaline Degeneration der Muskelfasern waren anzutreffen.

Das Peritonealfett- und bindegewebe auf der nicht befallenen Seite zeigten die Infiltration der Geschwulst, während das Nierenparenchym selber den Einbruch des Sarkoms unbeteiligt liess. Auf der Kontrollseite sah man ganz normales Aussehen.

3) Veränderungen an Nerven in der befallenen Niere

Im Gegensatz zu drei obigen Versuchen waren hier schwere Veränderungen der Nervenbündel nicht anzutreffen. Das gleiche gilt auch für die nicht befallene Niere und die Kontrollniere.

Dieses vierte Experiment, bei dem die Kongestion des Nierenparenchyms und dessen Degeneration auffallender waren, auch wenn Veränderung der Nervenbündel allermeist normal war, stellte unerwartet die niedrige Morbidität der Niere (20%) dar. Diese Tatsache spricht gegen unsere Vermutung, dass für das Wachstum der Geschwulst die neurodegenerativ bedingte Gefässdilatation in dem Erfolgsorgan eine grosse Rolle spielen müsse. Wenn der Einbruch der Geschwulst ausschliesslich durch die Gefässerweiterung erleichtert würde, dann würde die Niere noch häufiger in diesem Versuch in Mitleidenschaft gezogen.

Eine ausschlaggebende Rolle der nervalen Gefässerweiterung ungerechnet liegt noch die Vermutung nahe, dass die Degeneration der übergeordneten Fasern auch das Wachstum erleichtere, oder die Schädigung des Sympathicus selber dafür von Bedeutung sei, gesetzt dass Sympathicus hemmend darauf eingestellt sei. Unter solchen Voraussetzungen wurden folgende Untersuchungen unternommen.

Tabelle IV. Fall, in dem T. E. A. B. allein appliziert wurde.

Nummer der Ratten	Seite der Injektion	Nierentumor auf der behandelten Seite	Nierentumor auf der Kontrollseite	Aszites (ml)	Netztumor	Sonstiges	Zustand der Tiere beim Versuch (Lebensdauer nach der Injektion)
No. 41	li.	+	—	2.5	+		sofort nach Tod (10 Tage)
No. 42	li.	—	—	2.0	+		1 Stunde (8 Tage)
No. 43	li.	—	—	1.5	+		lebend (10 Tage)
No. 44	li.	+	—	2.5	+		sofort nach Tod (9 Tage)
No. 45	li.	—	—	3.0	+		sofort nach Tod (8 Tage)
No. 46	re.	—	—	2.5	+		lebend (10 Tage)
No. 47	re.	—	—	2.0	+		lebend (10 Tage)
No. 48	re.	—	—	2.0	+		sofort nach Tod (8 Tage)
No. 49	re.	—	—	1.5	+		sofort nach Tod (9 Tage)
No. 50	re.	—	—	2.0	+		sofort nach Tod (9 Tage)

EXPERIMENT V

Beeinflussung der Vagusdurchschneidung auf das Geschwulstwachstum

Am achten Tage nach der Vagotomie am rechten Hals wurde YOSHIDA-Sarkom intraperitoneal transplantiert. 8 bis 10 Tage später Obduktion.

Befund

Mittels der Obduktion sowie histologischer Untersuchung war das Durchwachsen des Sarkoms in jede Niere von 3 Versuchstieren, welche die Operationsgefährdung vertrugen, nicht zu beobachten; die Nervenbündel im Nierenhilus wiesen eine Veränderung wie Aufquellung oder Verlockerung auf beiden Seiten in gleichem Ausmass auf.

Aus diesen Resultaten lässt sich entnehmen, dass eine Mitbeteiligung des Vagus an dem Geschwulstwachstum doch nicht wahrscheinlich sei, obwohl dieses Experiment allzuwenige Versuchstiere zu zuverlässigen Resultaten umfange und Zahl der Tage bis zur völligen Degeneration der Nerven unzureichend sei, da die Degeneration der Nerven rechts gleich links blieb.

Tabelle V. Fall, in dem r. Vagotomie am Hals durchgeführt wurde.

Nummer der Ratten	Nierentumor auf der behandelten Seite	Nierentumor auf der Kontrollseite	Aszites (ml)	Netztumor	Sonstiges	Veränderung der Nerven	Zustand der Tiere beim Versuch (Lebensdauer nach der Injektion)
No. 52	—	—	3.0	+	Lebertumor	Verlockerung	sofort nach Tod (10 Tage)
No. 57	—	—	2.5	+		normal	sofort nach Tod (9 Tage)
No. 60	—	—	3.5	+		Aufquellung	sofort nach Tod (10 Tage)

EXPERIMENT VI

Beeinflussung der Blockade des N. Splanchnicus major et minor mit Irgapyrin

auf das Geschwulstwachstum

Paravertebral in den Splanchnicus major et minor einer Seite wurde Irgapyrin 2 mal eingespritzt. Hierbei mischte sich Irgapyrin mit der Tusche als Merkmal für dessen Ausbreitung. Kontrollprozedur auf anderer Seite. 8 Tage später intraperitoneale Sarkomtransplantation; 8 bis 10 Tage später Obduktion.

1) Makroskopischer Befund

In 1 von 8 Fällen war das Einbruch des Sarkoms in die Niere erkennbar, dagegen wurde die Niere auf der Kontrollseite nicht angegriffen. Deswegen betrug die Morbidität der Niere 5%. Die Geschwulst war in klumpiger Form mit der Renalfettkapsel; jedoch war anfallend, dass Verödung der Bauchorgane, Tumorbildung des Netzes und Aszites im höchsten Masse zutagetreten. Trotzdem betrug die Lebensdauer der Tiere ebenso 8 bis 10 Tage wie bei vorhergehenden Untersuchungen.

2) Histologischer Befund

In der befallenen Niere war die Infiltration der Geschwulst von Rand aus zentralwärts anzutreffen; die Niere zeigte auch Hyperämie, und an den Epithelien der Harnkanälchen war Vakuolisierung, Nekrose oder Schwellung stellenweise zu beobachten.

In der nicht befallenen Niere und Kontrollniere war histologisches Bild beinahe in der Norm.

3) Veränderungen an Nerven in der befallenen Niere

In der befallenen Niere, aber auch in der nicht befallenen und Kontrollniere kamen die geringfügigen Veränderungen der Nervenbündel wie Aufquellung und Verlockerung zur Beobachtung.

Die niedrige Morbidität (5%) bei diesem Versuch ungerechnet war merkwürdig, dass das pathologische Geschehen in der Bauchhöhle im höchsten Masse vorkam. Diese Tatsache beruht unseres Erachtens darauf, dass nicht nur die Gefässerweiterung im Splanchnicusgebiet, sondern auch die Aufhören der wachstumshemmenden Wirkung des Sympathicus einen günstigeren Einfluss auf das Geschwulstwachstum ausüben müsse.

Tabelle VI. Fall, in dem Irgapyrin mit der Tusche als Indikator in den Splanchnicus appliziert wurde.

Nummer der Ratten	Seite der Injektion	Ausbreitung der Tusche	Nierentumor auf der behandelten Seite	Nierentumor auf der Kontrollseite	Aszites (ml)	Netztumor und Sonstiges	Zustand der Tiere beim Versuch (Lebensdauer nach der Injektion)
No. 61	li.	Th ₈ -L ₁	—	—	3.0	daumenkuppengross	sofort nach Tod (8 Tage)
No. 62	li.	Th ₇ -Th ₁₂	—	—	5.0	überdaumenkuppengross	1 Stunde nach Tod (9 Tage)
No. 63	li.	Th ₇ -Th ₁₂	—	—	4.0	kleinfingerkuppengross	sofort nach Tod (9 Tage)
No. 64	li.	Th ₈ -L ₁	—	—	4.5	daumenkuppengross	sofort nach Tod (8 Tage)
No. 65	li.	Th ₇ -Th ₁₂	—	—	5.5	überdaumenkuppengross (Lebertumor)	sofort nach Tod (9 Tage)
No. 66	li.	Th ₆ -Th ₁₂	—	—	5.0	daumenkuppengross	1 Stunde nach Tod (10 Tage)
No. 67	li.	Th ₆ -Th ₁₁	—	—	4.5	kleinfingerkuppengross	lebend (10 Tage)

No. 68	li.	Th ₈ -L ₁	—	—	5.0	daumenkuppengross	lebend (10 Tage)
No. 70	li.	Th ₇ -Th ₁₂	—	—	5.5	daumenkuppengross	sofort nach Tod (9 Tage)
No. 71	re.	Th ₆ -Th ₁₂	—	—	3.5	daumenkuppengross (Ovarialtumor)	sofort nach Tod (9 Tage)
No. 73	re.	Th ₇ -Th ₁₂	+	—	3.0	kleinfingerkuppengross	sofort nach Tod (9 Tage)
No. 74	re.	Th ₆ -Th ₁₂	—	—	3.5	daumenkuppengross	lebend (10 Tage)
No. 75	re.	Th ₈ -L ₁	—	—	4.0	daumenkuppengross	lebend (10 Tage)
No. 76	re.	Th ₅ -Th ₁₁	—	—	4.5	überdaumenkuppengross (Lebertumor)	1 Stunde nach Tod (10 Tage)
No. 77	re.	Th ₇ -Th ₁₂	—	—	5.5	daumenkuppengross	lebend (10 Tage)
No. 78	re.	Th ₆ -Th ₁₁	—	—	5.0	kleinfingerkuppengross	1 Stunde nach Tod (8 Tage)
No. 79	re.	Th ₇ -L ₁	—	—	4.5	daumenkuppengross	sofort nach Tod (8 Tage)
No. 80	re.	Th ₆ -Th ₁₂	—	—	3.5	daumenkuppengross	sofort nach Tod (9 Tage)

EXPERIMENT VII

Beeinflussung der Alkoholblockade des Grenzstrangs (Th₁₀-L₁) auf das Geschwulstwachstum

In einige Segmente des Grenzstrangs einer Seite auf- und abwärts von L₁ wurde 0.2 ml des 50% igen Alkohols im Gemisch mit der Tusche appliziert. Kontrollprozedur auf anderer Seite; 9 Tage später Sarkomtransplantation in die Bauchhöhle; 8 bis 10 Tage später Obduktion.

1) Makroskopischer Befund

In 5 von 8 Fälle wurden die Nieren auf den blockierten Seiten durch die Geschwulst befallen, und die Kontrollniere war hingegen davon frei. Deshalb betrug die Morbidität 28%. Die Geschwulst war mit dem Peritonealfettgewebe in Klumpen zusammengebackt; im Gegensatz zu dem letztgenannten Versuche waren Aszitesmenge und Netztumor in schwächerem Ausmass. Die Beckeneingeweide wie Ovarien oder Samenleiter waren dagegen in höherem Masse betroffen.

2) Histologischer Befund

Die vorbehandelte Niere wies das Durchwachsen der Geschwulst auf; das Nierenparenchym zeigte Hyperämie oder Stauung; Blutung in Glomeruli und Vakuolen sowie Nekrose an Harnkanälchen waren erkennbar. In der nicht befallenen Niere und Kontrollniere waren Besonderheiten nicht zu beobachten.

3) Veränderungen an Nerven in der befallenen Niere

An der Nervenbündel konnte man verschiedene Degenerationszeichen wie Granulardegeneration, Vakuolisierung, Hyper- oder Hypochromasie, Aufquellung usw. beobachten, während in der intakten Niere und Kontrollniere fast normales Aussehen erlebt wurde.

Ziehen wir nun das Resultat aus dem Experiment VI in Erwägung, bedenken wir weiter, dass die Morbidität der Organe, seien sie die intraperitonealen oder

Nieren, bei der Blockade in der Höhe von L_1 am höchsten ist.

Aus den letzten zwei Experimenten werden auch Folgerungen gezogen, dass die Entwicklung oder das Wachstum der Geschwulst in einem neurovegetativ innervierten Organ nicht durch das lokale entzündliche Geschehen wie Adhäsion im Nierenhilus, sondern durch die Degeneration des Sympathicus——entweder sekundär durch Gefäsdilatation oder primär durch Aufhören von dessen wachstumshemmenden Wirkung——erleichtert werde. Und aus diesem Experiment geht weiter hervor, dass die efferente Bahn der Niere wie deren sensible Bahn zu den Segmenten mit deren Mittelpunkt in L_1 gehört.

Tabelle VII. Fall, in dem Grenzstrang mit Alkohol blockiert wurde.

Nummer der Ratten	Seite der Injektion	Ausbreitung der Fische	Nierentumor auf der behandelten Seite	Nierentumor auf der Kontrollseite	Aszites (ml)	Netztumor und Sonstiges	Zustand der Tiere beim Versuch (Lebensdauer nach der Injektion)
No. 81	li.	Th ₁₁ -L ₂	—	—	2.5	bohnengross	sofort nach Tod (7 Tage)
No. 82	li.	Th ₁₀ -L ₃	—	—	2.0	bohnengross	sofort nach Tod (8 Tage)
No. 83	li.	Th ₁₁ -L ₃	—	—	2.0	bohnengross	sofort nach Tod (8 Tage)
No. 84	li.	Th ₁₀ -L ₂	—	—	1.5	bohnengross	sofort nach Tod (8 Tage)
No. 85	li.	Th ₁₁ -L ₃	—	—	2.5	bohnengross	sofort nach Tod (8 Tage)
No. 86	li.	Th ₁₀ -L ₂	—	—	1.5	bohnengross	sofort nach Tod (8 Tage)
No. 87	li.	Th ₁₁ -L ₄	—	—	1.5	bohnengross	lebend (9 Tage)
No. 88	li.	Th ₁₀ -L ₃	+	—	2.0	kleinfingerkuppengross	lebend (9 Tage)
No. 89	li.	Th ₁₁ -L ₃	—	—	1.5	bohnengross	lebend (9 Tage)
No. 91	re.	Th ₁₀ -L ₃	—	—	2.0	bohnengross	sofort nach Tod (8 Tage)
No. 92	re.	Th ₁₁ -L ₄	—	—	2.5	bohnengross	lebend (9 Tage)
No. 93	re.	Th ₁₂ -L ₄	+	—	1.5	bohnengross	lebend (9 Tage)
No. 94	re.	Th ₁₀ -L ₂	—	—	1.5	erbsengross	lebend (9 Tage)
No. 95	re.	Th ₁₀ -L ₃	—	—	2.0	bohnengross	lebend (9 Tage)
No. 96	re.	Th ₁₁ -L ₃	+	—	2.5	erbsengross	lebend (9 Tage)
No. 97	re.	Th ₁₁ -L ₃	+	—	2.5	bohnengross	lebend (9 Tage)
No. 98	re.	Th ₁₁ -L ₃	+	—	2.5	kleinfingerkuppengross	lebend (9 Tage)
No. 100	re.	Th ₁₀ -L ₃	—	—	1.5	bohnengross	lebend (9 Tage)

ZUSAMMENFASSUNG UND BETRACHTUNG

Zwecks weiterer Klärung des Zusammenhanges zwischen Nerven und Geschwulsten haben wir eine Reihe von Experimenten unternommen, in denen das Verhalten der Geschwulst gegenüber der Niere bei unterschiedlichen Bedingungen von deren Innervation beobachtet wurde. Aus den Experimenten ergab sich:

(I)

1) Die Niere auf der voraus mit Irgapyrin oder Bagnon vorbehandelten Seite wurde im Verhältnis von 30% durch das intraperitoneal übertragene YOSHIDA-Sarkom befallen. Daraus liess sich die Entstehung der Organaffinität der bösartigen Geschwulst durch die Degeneration der Nerven nachweisen.

2) Wenn der Ratte Nervengift zunächst appliziert und zusätzlich T. E. A. B. verabreicht wurde, so verdoppelte sich die Morbidität der Niere. Wie bereits von KATSUDA beschrieben, weist diese Tatsache auf, dass die sympathikolytische Wirkung des T. E. A. B. der Gefässerweiterung oder der Stauung im Erfolgsorgan einen günstigen Einfluss auf den Einbruch der Geschwulstzellen in die Blutbahn, weiter auf das Durchwachsen der Geschwulst in die Niere ausübt.

3) Wenn T. E. A. B. allein zur Verfügung stand, dann fiel die Morbidität bis zum 20%. Hierbei zeigte die histologische Untersuchung kleinste Veränderung der Nervenbündel, Stauung des Nierenparenchyms und Degeneration der Epithelien an den Tubuli. Das weist darauf, dass Sympathicus hemmend oder regulatorisch auf das Geschwulstwachstum eingestellt wird und durch seine Blockierung, auch wenn vorübergehend, das Wachstum günstig beeinflusst.

Tabelle VIII. Zusammenfassende Darstellung der Versuche.

Verwendete Mittel	Seite der Injektion	Zahl der Versuche	Zahl der befallenen Nieren	
			injizierte Seite	Kontrollseite
Irgapyrin	re.	10	3	0
	li.	10	3	0
Bagnon	re.	3	1	0
	li.	3	1	0
Irgapyrin T.E.A.B.	re.	4	2	0
	li.	4	3	0
T. E. A. B.	re.	5	0	0
	li.	5	2	0

(II)

Dass das Eindringen der Geschwulst in die Niere nichts mit Verletzung des Peritoneums, Adhäsion, Entzündung usw. im Bereiche der Niere zu tun hatte, liess sich durch die Experimente V, VI und VII nachweisen.

1) Aus dem Experiment V liegt auch die Vermutung nahe, dass Parasympathicus nicht mit der Entwicklung oder dem Wachstum der Geschwulst im Zusammenhang steht, obwohl dieses Experiment zuverlässigen Resultaten zuwenige Versuchstiere umfange.

2) Die Experiment VI und VII brachten folgende Ergebnisse: die Häufigkeit der Entwicklung oder des Durchwachsens der Geschwulst, sei es intraperitoneal oder in Niere, bei der Degeneration in der Höhe von L₄ am höchsten war. Je höher der Grenzstrang blockiert wurde, desto deutlicher waren Aszitesmenge und neoplastische Verödung der Baucheingeweide, während je niedriger er blockiert wurde, desto

Tabelle IX. Vagotomie am re. Hals.

Zahl der Fälle	Morbidity der Niere	
	injizierte Seite	Kontrollseite
3	0	0

geringer Aszitesmenge und desto auffallender Verödung der Beckenorgane waren.

Aus einer Reihe von den Experimenten möchten wir zusammenfassend schlüssen, dass die Organaffinität der bösartigen Geschwulst nicht durch Verwachsung, Entzündung usw. im Bereich der Niere, sondern durch Degeneration des Sympathicus entsteht, und die efferente Bahn der Niere ebenso wie deren sensible Bahn zu den Segmenten mit deren Mittelpunkt in L_1 gehört.

Tabelle X. Zusammenhang zwischen der Höhe des Blocks und der Morbidity der Niere.

Höhe des Blocks	Seite der Injektion	Zahl der Versuche	Zahl der befallenen Nieren	
			injizierte Seite	Kontrollseite
Th ₆ -Th ₁₀	re.	8	0	0
	li.	9	0	0
Th ₁₀ -L ₂	re.	9	5	0
	li.	8	1	0
L ₂ -L ₅	re.	3	0	0
	li.	4	0	0

Anschliessend spreche ich dem hochverehrten Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI, a. o. Prof. Dr. CHUJI KIMURA und Dozent Dr. RYO INOUE, meinen verbindlichsten Dank aus, und Direktor der Chirurgische Abteilung des Krankenhauses Kitano Herrn Dr. RYUZO FUSAOKA sei auch meinen verbindlichsten Dank ausgesprochen für sein Entgegenkommen.

Erklärung der Abbildungen

- Abb. 1** Befallensein der Niere auf der blockierten Seite (durch Pfeil markiert)
Abb. 2 Es wird die befallene Niere unten gezeigt.
Abb. 3 Die mit Perirenalfettgewebe in Klumpen zusammengebackte Niere (rechts), die Niere auf der Kontrollseite (links).
Abb. 4 Gewebsbild des durchgewachsenen Yoshida-Sarkom in der Niere. HE gef. Vergr. 200×
Abb. 5 Nervenbündel im Nierenhilus auf der Kontrollseite (oben) und auf der befallenen Seite (unten). Bielschowsky-Seto. Vergr. 900×
Abb. 6 Nervenfasern in der Niere auf der Kontrollseite (oben) und auf der befallenen Seite (unten). Bielschowsky-Seto. Vergr. 900×
Abb. 7 Zerreißung, Trübung und Vakuolisierung der Nervenbündel auf der befallenen Seite (unten), Nervenbündel in der Norm auf der Kontrollseite (oben). Bielschowsky-Seto. Vergr. 900×
Abb. 8 Verlockerung, Trübung und Aufquellung der Nervenbündel der befallenen Niere gezeigt (unten), normales Bild derselben der nicht befallenen Niere (oben). Bielschowsky-Seto. Vergr. 400×

Schrifttum

- 1) Borst: Die Lehre von den Geschwülsten. 1. Fischer, 1902.
- 2) Fujita, K.: über den Zusammenhang zwischen der sympathischen Nerven und bösartigen

- Geschwülsten (in jap.). Nagasaki Igakkai Zasshi, 6, 838, 1928.
- 3) Haramaki, J.: Geschwulstwachstum und Nerventätigkeit (über den Einfluss der Neurektomie auf die Geschwulstmetastase in dem künstlich hervorgerufenen Entzündungsherd.) (in jap.). Kumamoto Igakkai Zasshi, 6, 141, 1930.
 - 4) Jabonero, J.: Der anatomische Aufbau des peripheren neurovegetativen Systems. Acta Neuro-veg., Suppl., IV, Springer, Wien, 1953.
 - 5) Katsuda, T.: Experimental Studies on the Autonomic Nervous Chemical Transmissions. Arch. Jap. Chir., 22, 111, 1953.
 - 6) Kimura, Ch.: Bauchschmerzen in neuropathologischer Hinsicht (in jap.). J. Jap. Surg. Soc., 57, 947, 1956.
 - 7) Kimura, Ch., Katsuda, T.: Die Erfahrungen mit Sympathikolytikum, T. E. A. B. (in jap.). Saishinigaku, 4, 443, 1949.
 - 8) Kimura, K.: über den Zusammenhang zwischen der Nerven und bösartigen Geschwülsten. (Experimentelle Versuche!) (in jap.). Kyoto Igaku Zasshi, 23, 89, 1926.
 - 9) Mori, S., Suzue, K.: Allgemeine Geschwulstlehre insbes. Experimentelle Krebsforschung. Nankodo, 1935.
 - 10) Ribbert, H.: Geschwulstlehre Bonn. Friedrich, Cohen. 1911.
 - 11) Shishido, S.: über die Bauchschmerzen und deren afferente Bahnen (in jap.). J. Jap. Surg. Soc., 57, 922, 1956.
 - 12) Stöhr, Jr. P.: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. 1951.
 - 13) Stöhr, Jr. P.: Zusammenfassende Ergebnisse über die Endigungsweise des vegetativen Nervensystems. Acta Neuro-veg., X, 1954.
 - 14) Yoshida, T.: A Histological study of sensory nerves in the urinary organs. Arch. Jap. Chir., 26, 55, 1957.
 - 15) Yoshida, T.: Yoshida-Sarkom (Fundamentalversuche des Krebschemotherapie.) (in jap.). Nara Shobo, 1949.

和 文 抄 録

悪性腫瘍の臓器親和性に関する神経病理学的研究

(支配神経の変性による影響に就ての実験)

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導: 青柳安誠教授)
医学研究所北野病院外科 (医長: 房岡隆三博士)

井 上 俊 明

ウィスター系純系ラットを用い、自律神経遮断時に於ける、液状腫瘍たる吉田肉腫の腹腔内発育の状態を観察し次の如き結果を得た。

1) 腎神経叢を神経毒(イルガピリン, バグノン)を以て遮断すると、その操作側腎に約30%の腫瘍発生をみ、一方対照側腎には1例の腫瘍発生をもみなかった。

2) 神経毒で腎神経叢を変性せしめた後更に該部へ自律神経機能遮断剤 T. E. A. B. を加えると、腫瘍発生率は約2倍(60%)となり、

3) 腎神経叢へ自律神経機能遮断剤 T. E. A. B. のみを注射すると腎腫瘍発生率は約20%となつた。

4) 右頸部迷走神経の遮断は腫瘍の発育増殖に殆んど無関係であつた。

5) 交感神経幹を種々なる高さで遮断すると遮断部

位が L_1 を中心に行われた場合に腎腫瘍の発生率が最も高く、遮断部位が此より高くなる程腹水の量が多くなり腹腔内臓器の腫瘍による浸潤荒廃が強く、逆に遮断部位が低くなる程腹水の量が少なく骨盤臓器の腫瘍による浸潤荒廃が強くなつた。

6) 以上の実験結果から神経の変性が悪性腫瘍の臓器親和性をもたらすことを知り得た。

7) 而して此は交感神経の変性により配下血管の拡張、臓器の充血が起ることが主因をなしているが、更に交感神経系に属する神経に悪性腫瘍の発育増殖を抑制する何らかの機能が存し、それが障害されたためとも考えられる。

8) 又腎の支配神経は知覚神経と同様、遠心性線維も L_1 を中心にした同一分節に属するものなることが推定される。



