

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der I. Moskauer Staatsuniversität.
Vorstand: Prof. Dr. A. I. Abrikossoff.)

Experimentelle Ergebnisse über mitochondrielle Strukturbilder der normal funktionierenden und pathologisch veränderten Zellen.

Von
Dr. S. S. Wail.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. November 1924.)

Obgleich die Frage über Strukturbildung des Protoplasmas schon jahrzehntelang eine rege Aufmerksamkeit der Forscher hervorruft, obgleich schon Hunderte von Arbeiten dieses Gebietes veröffentlicht worden sind — kann die Lehre über die sogenannten „Mitochondrien“ sich auch heute noch nicht eines harmonischen Systems und bestimmter Tatsachen erfreuen. Nicht nur nebensächliche Einzelheiten dieser Lehre, sondern auch ihre Grundsätze werden von den größten Autoritäten dieses Gebietes auf verschiedene Art gedeutet. Es genügt schon, wenn wir darauf hinweisen, daß sogar in solch wichtigen Fragen, wie die Frage über Herkunft und Funktion der mitochondriellen Bildungen wesentliche Meinungsverschiedenheiten vorhanden sind. Die letzte Frage (über die funktionelle Bedeutung der Mitochondrien) ist wohl bis jetzt noch nicht endgültig in der oder jener Richtung gelöst worden, aber wir besitzen dennoch eine große Literatur, welche einerseits die Anteilnahme der Mitochondrien an verschiedenen Prozessen der normalen Zellentätigkeit bespricht, andererseits die Veränderungen des mitochondriellen Apparats bei verschiedenen pathologischen Zellenzuständen betrachtet.

Es ist ganz natürlich, daß die Aussicht, beim Studium der Mitochondrienpathologie morphologische Tatsachen zu erhalten, welche uns erlaubten über Veränderungen im Zellenprotoplasma bei verschiedenen Störungen des Zellstoffwechsels zu urteilen, sehr verlockend erschien und die Forscher anregte, das Studium mitochondrieller Strukturen in pathologisch veränderten Zellen vorzunehmen. Sobald wir jedoch mit den zahlreichen nach dieser Richtung angestellten Untersuchungen bekannt geworden sind, gewahren wir, daß in diesen Arbeiten keine genauen Angaben über die meisten, von den Forschern berührten Probleme betreffs Mitochondrienpathologie zu finden sind. In einer ganzen Reihe

konkreter Fälle sehen wir ganz entgegengesetzte Tatsachen über die Veränderungen mitochondrieller Strukturen bei ein und denselben krankhaften Veränderungen innerhalb der Zellen angegeben. Wenn wir einerseits die große Wichtigkeit und das Interesse des Problems einer Mitochondrienfunktion und -pathologie berücksichtigen wollten und andererseits die mangelhafte Vorstellung, die wir bis jetzt noch über diesen Punkt haben, in Betracht ziehen würden, so ist es nicht mehr nötig, zu beweisen, daß die Vertiefung und Verfeinerung unseres Wissens im erwähnten Problem mittels Bereicherung an experimentellerweise erworbenen Tatsachen für den Pathologen von großer Bedeutung sein kann.

Indem ich mich der spekulativen Schlußfolgerungen über die Entstehungsweise und funktionelle Bedeutung der mitochondriellen Strukturen enthalte, möchte ich in vorstehender Arbeit einige Tatsachen darlegen, die ich beim Studium der Leber- und Nierenzellen in ihrem normalen Zustand und bei einigen, im Tierversuch gewonnenen pathologischen Veränderungen erhalten habe.

Als Untersuchungsobjekte dienten mir die Lebern und Nieren von 22 weißen Mäusen, von 12 Ratten (weißen und grauen) und von 52 Fröschen. Die Untersuchungsmethodik bestand in der Anwendung der Methoden von *Benda* und *Altmann* (in der Modifikation von *Snessareff*) und in der Färbung mit Eisenhämatoxylin von *Heidenhain* (*Meves*).

Ich untersuchte die Nieren und Lebern gleichaltriger Mäuse, die unter gleichen Ernährungsbedingungen lebten und um ein und dieselbe Zeit in gesundem Zustand getötet wurden; dabei fesselte eine bedeutende Verschiedenartigkeit in der Menge des Mitochondriengehalts der Leber- und Nierenzellen meine Aufmerksamkeit. In einigen Präparaten konnten Mitochondrien hauptsächlich als Stäbchen von verschiedener Länge nur in einzelnen Tubuli contorti wahrgenommen werden (Abb. 1); in anderen Präparaten wieder enthielt auch das Epithel der Schaltstücke und einzelner Tubuli recti eine Anzahl von mitochondriellen Bildungen in Form



Abb. 1. Niere einer normalen Maus. Die Mitochondrien befinden sich im Epithel nur einzelner Harnröhrchen. (Methode von *Altmann*.)

von kurzen Stäbchen. Eine Reihe von Präparaten wies mitochondrielle Strukturen auf einem bedeutenden Teil von Epithelzellen der Tubuli contorti und recti auf (Abb. 2); endlich sahen wir in einer Reihe von Fällen, daß die Epithelzellen fast durchweg mit Mitochondrien angefüllt waren. Dieselben Erscheinungen konnten auch in der Leber der Versuchstiere beobachtet werden. Es kann eine ganze Sammlung von Präparaten zusammengestellt werden, die aus Lebern normaler Tiere angefertigt worden sind und ein Bild der verschiedenartigsten Mengenverhältnisse der Mitochondrien in Form von kleinen Körnchen in Leberzellen aufweisen; es gibt Fälle, wo nur einzelne Zellen einen mito-

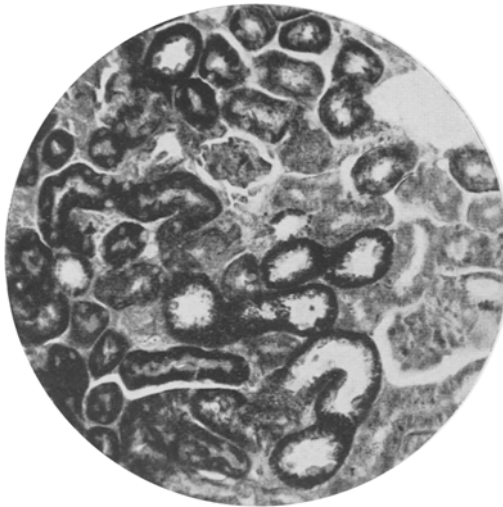


Abb. 2. Niere einer normalen Maus. Die Mitochondrien befinden sich im Epithel der meisten Harnröhrchen. (Methode von Altmann.)

chondriellen Apparat besitzen, und wiederum andere, wo das Protoplasma der meisten Zellen eine bedeutende Menge mitochondrieller Körnchen enthält. Das Vorhandensein von Mitochondrien ist oft systemartig ausgeprägt, z. B.: sie werden nur in bestimmten Teilen der Harnröhrchen angetroffen oder nur in den Mittelpunkten der Leberläppchen, ohne an den Rändern der letzteren gesehen zu werden.

Diese verschiedene Anzahl der Körnchen und Stäbchen im Epithel der

Nieren und Lebern normaler Tiere ist in einigen Versuchen beim Wertschätzen des Äußeren dieser Organe von großer Bedeutung. Eine Reihe von Untersuchern weist darauf hin, daß bei verschiedenen pathologischen Zuständen der Zellen die Mitochondrienzahl mehr oder weniger „reduziert“ wird. Solch eine „Mitochondrienreduktion“ ist auch bei Fett- und Glykogenanhäufung in Leberzellen beim Mästen der Tiere (*Zmajlowitch*) beschrieben worden. Andere Forscher haben in entsprechenden Verhältnissen keine Verminderung der Mitochondrienzahl erhalten (*Arnold* u. a.).

Der einfachen Experimentmethodik (*Mästen*) ungeachtet, werden diametral entgegengesetzte Ergebnisse in Zellen, die Glykogen und in denjenigen, welche Fett assimilierten, erhalten. Ich selbst habe bei Mästen der Tiere Gelegenheit gehabt, eine Verminderung der Körne-

lungen (seltener) und auch ein Fehlen dieser Verminderung (öfter) zu beobachten (Abb. 3) Ich nehme an, daß bei Berücksichtigung des mannigfaltigen Mitochondriengehaltes in Zellen normaler Tiere versucht werden kann, die oben erwähnten entgegengesetzten Angaben in Einklang zu bringen:

Der verschiedenen Mengen von Mitochondrien im Epithel der Leber und Nieren kann durch einen verschiedenen funktionellen Zustand dieser Organe — der sekretorischen Apparate — erklärt werden. Während einer Assimilation von Fett oder von Glykogen setzen dieselben

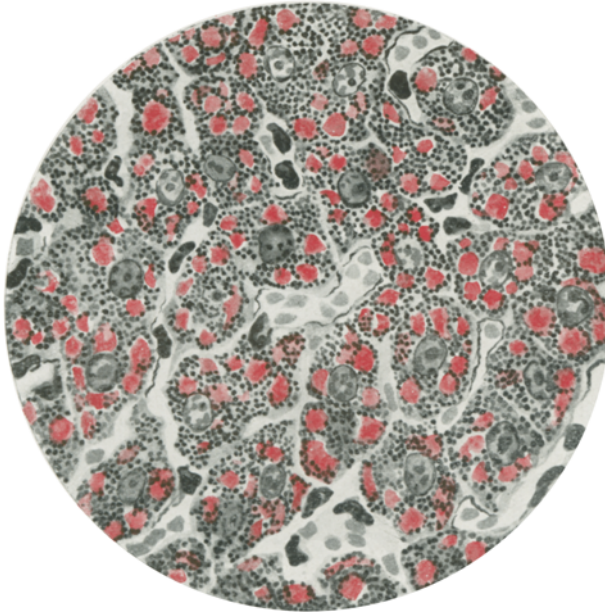


Abb. 3. Verfettung der Leber bei einer weißen Ratte, die gemästet wurde. Die mitochondriellen Körner lagern sich um die Fetttropfen herum. Es kann keine Verminderung der Mitochondrien festgestellt werden. Eisenhämatoxylin + Scharlachrot.

Funktionsmomente des Drüsenepithels, welche einen verschiedenen Mitochondriengehalt in seinen Zellen veranlaßten, ihre Wirkung fort. Sollte der Forscher zum Vergleich eine Leber mit einem großen Mitochondriengehalt im Epithel besitzen, mit der er die Leber eines gemästeten Tieres, welches in dem Augenblick getötet wurde, wo die Organzellen (je nach der Funktion in diesem Zeitraum) eine verhältnismäßig geringe Körnerzahl enthielten, vergleichen würde, so könnte er die „Reduktion“ der Körnelungen auf Kosten einer Anhäufung von Fett oder Glykogen in den Leberzellen setzen. Andernfalls, wenn das gemästete und das Vergleichstier in dem Augenblick getötet werden, wo die Leberzellen eine ungefähr gleiche Körnerzahl enthalten, können wir den Ein-

druck erhalten, daß die Fett- oder Glykogenanhäufung keine Mitochondrienreduktion hervorruft. Zugunsten solcher Erwägungen spricht auch der Umstand, daß zuweilen in ein und demselben Präparat mit Fetttropfchen angefüllte Zellen gesehen werden können, wo in den einen die Körnchenzahl bedeutend vermindert ist, während in anderen wieder (mit demselben hohen Fettgehalt) die Mitochondrien in ihrer Zahl nicht verändert sind.

Lehrreichere Befunde können bei einer Untersuchung des Mitochondrienapparates der Froschleber (hauptsächlich der *Rana esculenta*) gewonnen werden. Die Mitochondrien der Leberzellen weisen bei diesen Tieren die mannigfaltigsten Bilder auf: neben langgezogenen, teils gewundenen Stäbchen und Fäden werden dicke, kurze Stäbchen und Körner angetroffen, zuweilen kann man sogar ringartige Bildungen gewahren. Beim Durchsehen einer Serie von Leberpräparaten normaler Tiere schenkte ich meine Aufmerksamkeit in gleichen Teilen dem Polymorphismus der Mitochondrienstruktur und auch der Verschiedenheit ihrer Mengenverhältnisse. Es war wichtig, die Leber ein und desselben Tieres in verschiedenen Zeiträumen zu untersuchen. Zu diesem Zweck stellte ich folgende Versuche an:

Es wurde den Fröschen die vordere Bauchwand aufgeschnitten und ein Leberstückchen entnommen. Nachdem die Bauchwunde zugenäht war, wurden die Frösche in dieselben Verhältnisse versetzt, in denen sie sich vor der Operation befanden. (Die Leberwunde braucht nicht kauterisiert zu werden, da die Blutung von selbst aufhört und gewöhnlich nicht von Bedeutung ist.) Ein Teil der Frösche (3 Stück) wurde nach 4 Stunden und der andere Teil (7 Stück) erst nach 24 Stunden getötet. Schon nach 4 Stunden konnte ich feststellen, daß der mitochondrielle Apparat verschiedene Veränderungen durchmacht. Die Zahl der langen Stäbchen ist etwas vermindert und die Zahl der kleinen Stäbchen und Körnchen vergrößert. Nach 24 Stunden konnte man (in 5 Fällen) einen bedeutenden Unterschied dem Ausgangsmaterial gegenüber beobachten: Die Stäbchen (gewöhnlich nur dünne) sind in sehr geringer Anzahl vorhanden; man gewahrt hauptsächlich nur kurze Stäbchen und Körnchen. In einem Falle war der Unterschied zwischen dem Ausgangsmaterial und der Leber desselben Frosches außerordentlich groß: Anstatt der verhältnismäßig dünnen und langen Stäbchen konnten fast ausschließlich große Körner in großer Anzahl beobachtet werden (Abb. 4 und 5); von Stäbchen war überhaupt nichts zu sehen. In 2 Fällen habe ich keinen bemerkenswerten Unterschied zwischen dem Ausgangsmaterial und dem experimentellen Material (nach 24 Stunden) gewahren können.

Obleich es mir nicht möglich wurde, einen unmittelbaren Zerfall der langen Stäbchen in kurze Stäbchen und Körnchen in meinen Versuchsfällen zu beobachten, kann nichtsdestoweniger auf Grund der oben beschriebenen Versuche die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß die Körner „degenerative“ Formen der Stäbchenbildungen darstellen. Um diese Möglichkeit zu prüfen, sonderte ich die Frösche ab, bei denen die erste Biopsie ein Vorherrschen der kurzen Stäbchen und Körnchen gezeigt hatte. Nach 24 Stunden konnte bei einer wieder-

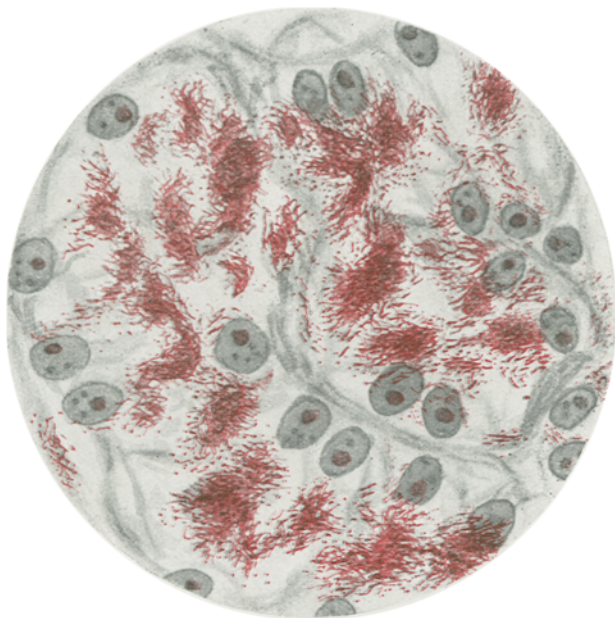


Abb. 4. Leber eines normalen Frosches (Biopsie). Die Mitochondrien hauptsächlich in Form dünner Fädchen. Färbung mit Fuchsin nach *Altmann* und Nachfärben mit Lichtgrün.

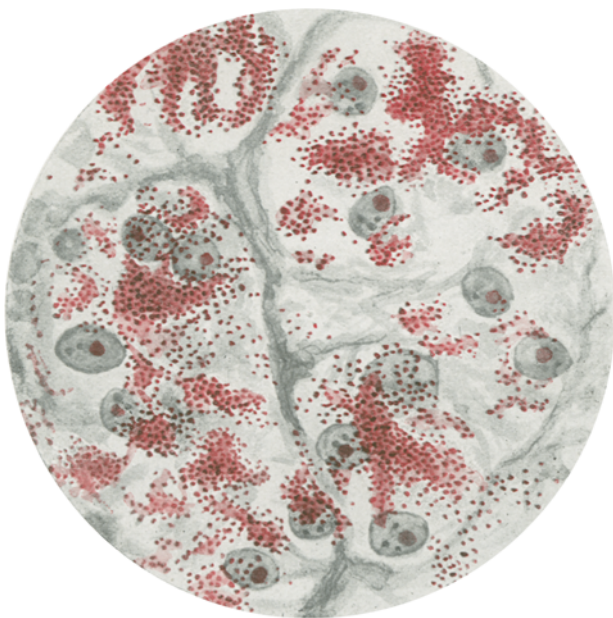


Abb. 5. Leber desselben Frosches (s. Abb. 4) nach 24 Stunden (Biopsie). Die Mitochondrien treten hauptsächlich in Form großer Körner auf. Methode von *Altmann*; Nachfärben mit Lichtgrün.

holten Biopsie bei einigen Fröschen (3 Stück) anstatt kurzer Stäbchen und Knötchen ein Vorwiegen langer Stäbchen beobachtet werden; die Körnchenzahl war vermindert. Die Frösche wurden nach 48 Stunden getötet; bei einem Frosch konnte dasselbe Bild beobachtet werden, wie tags zuvor (das Vorherrschen von Stäbchen); die 2 anderen wiesen das Bild der 1. Biopsie (Ausgangsbioptie) auf — Überwiegen der kurzen Stäbchen und Körnchen. Bei einem der nach 48 Stunden getöteten Frösche konnte ich keine Veränderung der Mitochondrien weder in Zahl, noch im äußeren Aussehen im Vergleich zur ersten Biopsie bemerken. Die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin erlaubte es nicht, über degenerative Veränderungen der Zellen ein Urteil zu gewinnen.

Erwähnte Versuche geben uns Gelegenheit zu sehen, daß die Mitochondrienstrukturen der Froschleber bedeutenden Schwankungen nicht nur hinsichtlich der Menge, sondern auch der Art ausgesetzt sind. Es können bald stäbchenförmige Bildungen, bald wieder Körnchen vorwiegen. Da diese beiden Befunde als Ausgangsmaterial dienen können, ist es ganz natürlich, anzunehmen, daß der Mitochondrienpolymorphismus der Froschleber mit dem oder jenem Funktionszustand des Organs im Augenblick der Untersuchung in Zusammenhang steht. Diese Beobachtungen gebieten uns eine äußere Vorsicht beim Beurteilen der beschriebenen pathologischen Mitochondrienveränderungen, denn teilweise können diese Veränderungen keinesfalls als Zeichen eines pathologischen Zustandes aufgefaßt werden, sondern stellen eine Veränderung seines funktionellen Zustandes, welcher einem sekretorischen Organ eigen ist, dar. Außerdem kann die Tatsache, daß verschiedene Forscher keine vollständig übereinstimmenden Ergebnisse bei Untersuchungen entsprechender pathologischer Zellenzustände erhielten, durch eine ungenügende Genauigkeit beim Überprüfen der Veränderungsfähigkeit des mitochondriellen Apparats in normalen Grenzen, bis zu einem gewissen Grade erklärt werden.

Bei Berücksichtigung der soeben beschriebenen Erwägungen wäre es von Interesse, festzustellen, ob eine Analyse der mitochondriellen Protoplasmastruktur einen genügenden morphologischen Maßstab bietet, um das Auftreten von degenerativen Veränderungen in der Zelle bei Verunstaltung oder Störung des interzellularen Stoffwechsels zu bestimmen, besonders in der Periode, wenn unsere gewöhnliche histologische Methodik noch keine sicheren Anhaltspunkte für ein Auftreten degenerativer Veränderungen geben kann. Zu diesem Zwecke vergiftete ich Frösche mit Phosphor. Letztere sind diesem Gift gegenüber nicht besonders empfindlich, ertragen es in verhältnismäßig großen Dosen und können eine geraume Zeit beobachtet werden. Das Phosphor (Öllösung) wurde den Tieren, welchen ein Stückchen Leber biopsiert wurde, und auch denen, die dieser Operation nicht ausgesetzt wurden, eingespritzt. In allen

diesen Fällen habe ich Veränderungen wahrgenommen, die denselben Charakter zeigten wie die Mitochondrien der Leberzellen, aber nicht alle diese Veränderungen wurden von mir als spezifisch angesehen. Ich kann das Material in 2 Gruppen einteilen. Zur ersten gehören die Fälle, wo ich eine Reihe von Veränderungen hinsichtlich Menge und Art beobachtet, jedoch keine Mitochondrien erblickt habe, die anders aussahen, als in normalen Leberzellen. In einigen Fällen handelte es sich um eine Veränderung der Mitochondrienzahl (8 Fälle) bis zu ihrem fast vollständigen Verschwinden (1 Fall); die Hämatoxylin-Eosin-Bearbeitung der Schnitte wies dabei keine wahrnehmbare Zeichen einer Nekrobiose auf. In anderen Fällen wieder vollzog sich eine Verminderung der Mitochondrienzahl und ihr parallel eine Bildung von dünnen, langgezogenen Fäden (3. Fall). In manchen Fällen fand keine Verminderung der Mitochondrienzahl statt, aber es veränderte sich ihre Anordnung (dem Ausgangszustand gegenüber) im Sinne einer unregelmäßigeren und unordentlicheren Verteilung der Mitochondrien in der Zelle (Abb. 6 und 7) und im Auftreten solcher Formen, die im Ausgangsmaterial nicht angetroffen wurden: kleine

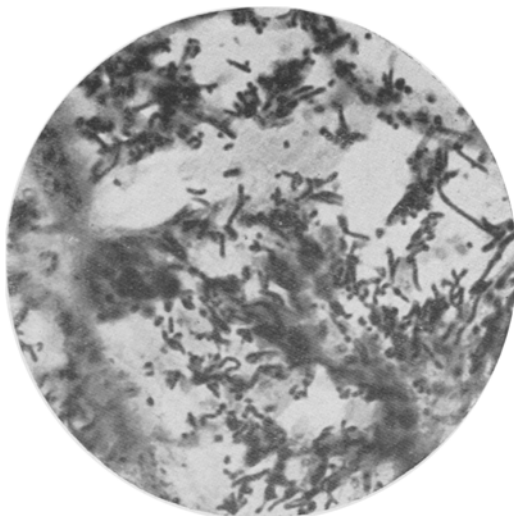


Abb. 6. Leber eines mit Phosphor vergifteten Frosches. Eine ziemlich unordentliche Anordnung der Mitochondrien in Form langer, geschlängelter Stäbchen und großer Körner, Eisenhämatoxylin (Meres).

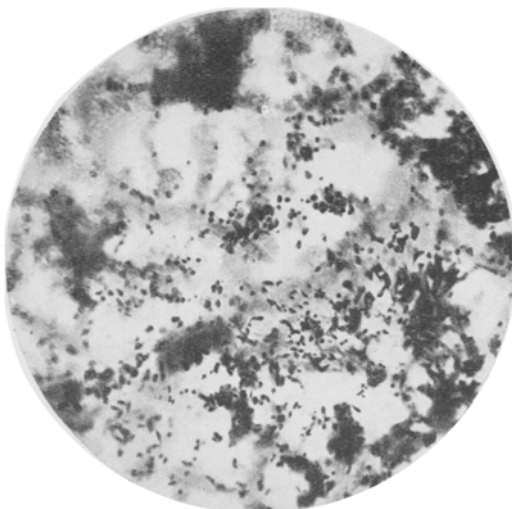


Abb. 7. Leber eines mit Phosphor vergifteten Frosches. Eine ziemlich unordentliche Anordnung der Mitochondrien in Form kurzer Stäbchen und Körnchen. Eisenhämatoxylin (Meres).

Stäbchen und Körnchen in größeren Mengen, als es vor Phosphoreinspritzung gewesen. (In den Fällen, wo in der Zelle Fett zum Vorschein kam, gelang es mir nicht, irgendeine Gesetzmäßigkeit bei Ablagerung der Fetttropfen im mitochondriellen Zellenapparat zu beobachten). Ich kann diese Mengenveränderungen und die Veränderungen des Mitochondrienäußern vielleicht nur teilweise auf Kosten der Phosphorinjektion anrechnen und muß dabei die Veränderungen der Mitochondrien, welche mit verschiedenem funktionellen Zustand der Zellen verbunden werden, in Betracht ziehen.

In der 2. Gruppe meiner Beobachtungen sah ich ein ganz anderes Bild. Hierher gehören diejenigen Fälle, wo in den Zellen außerordentlich

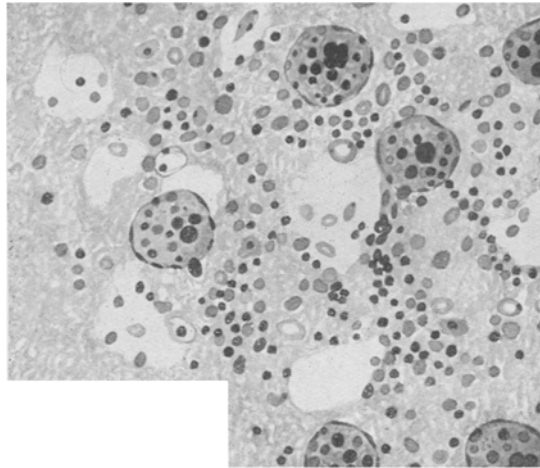


Abb. 8. Leber eines mit Phosphor vergifteten Frosches. Neben einer Anzahl gewöhnlicher mitochondrieller Körner gewahrt man ein Aufquellen derselben, eine fast aufgehobene Färbbarkeit, verwischte Umrisse und ein allmähliches Verschwinden der Mitochondrien. Eisenhämatoxylin.

große Körner in größerer oder kleinerer Menge auftreten; solche Körner werden für gewöhnlich in der normalen Leber nicht angetroffen. Ein Teil dieser Körner (wie das am besten auf den mit Eisenhämatoxylin gefärbten Präparaten zu sehen ist) beginnt sich zu „vakuolisieren“ (Abb. 8), verwandelt sich in „Bläschen“ mit undeutlich umschriebenen Umrisse und verschwindet allmählich so, als würde er zerschmelzen. Die Bildung dieser in der Norm nicht vorhandenen Formen habe ich in den Fällen beobachtet, wo die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin noch keine Möglichkeit gab, von einer „Zellenverletzung“ zu sprechen. Ob dieses Bild spezifisch für Phosphorvergiftung erscheint, das will ich nicht behaupten, aber es weist unzweifelhaft auf eine degenerative Zellenveränderung hin, auf eine Funktionsverunstaltung, und kann ganz

deutlich von denjenigen Bildern unterschieden werden, welche bei Funktionsveränderungen in solchen Grenzen beobachtet werden, die für gewöhnlich für normal gelten. Das hier angeführte faktische Material bietet mir die Möglichkeit, folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Der mitochondrielle Apparat der Leber- und Nierenzellen befindet sich in engen Beziehungen zum Stoffwechsel im Drüsenepithel und ist bedeutenden Mengen- und Wesenveränderungen je nach dem Funktionszustand dieser Organe ausgesetzt.

2. Das Studium der Pathologie des mitochondriellen Apparates kann nur dann wertvolle Ergebnisse zeitigen, wenn eine regelmäßige Überprüfung der schon in normal funktionierenden Zellen zu beobachtenden Mitochondrienveränderungen angestellt wird.

Zum Schluß erlaube ich mir, Prof. *A. I. Abrikossoff* und Dr. med. *P. E. Snessareff* meinen innigsten Dank für ihren Beistand auszusprechen.
