

(Aus dem Histologischen Laboratorium der Universität Tomsk [Sibirien].
Vorstand: Prof. S. W. Mjassojedow.)

Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den feinen Bau der Leberzellen beim Frosch.

Von
Prosektor Dr. N. Tschassownikow.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. März 1928.)

1. Vorwort.

Die cytotoxische Wirkung der Röntgenstrahlen offenbart sich bekanntlich erst nach einer mehr oder weniger langen Latenzzeit; während dieses Latenzstadiums vollziehen sich offenbar in den Zellen außerordentlich feine Veränderungen molekulären und „intraatomischen“ Charakters (*Nemenow*, 1926). Diese metamikroskopischen Veränderungen summieren sich im weiteren Verlaufe, wachsen und führen zu gröberen degenerativen Erscheinungen. Es entsteht nun die wichtige und bemerkenswerte Frage, welche Teile der Zelle es denn sind, die in erster Linie durch die Strahlenwirkung in Mitleidenschaft gezogen werden?

Frühere Forscher entschieden diese Frage durchaus im Sinne einer primären Schädigung des Kerns. So sprachen sich *Regaud* und seine Schüler *Bergonier* und *Tribondeau*¹ aus; zu demselben Schlusse kamen *Oskar, Günther* und *Paula Hertwig* auf Grund ihrer experimentellen Untersuchungen, die kürzlich (1925) von *Reiss* an neuem Versuchsmaterial bestätigt wurden. Sie behaupteten, daß Froschlaich und Seeigel-Eier eine gleich unnormale Entwicklung durchmachen, ob vor der Befruchtung die Eier oder die Spermatozoiden für sich bestrahlt wurden; es ist aber bekannt, daß in den weiblichen und männlichen Gameten gleichwertig nur die Kernsubstanz ist.

Nachdem nur in letzter Zeit in die mikroskopische Technik vervollkommenetere Methoden der cytologischen Bearbeitung eingeführt wurden, rollte eine Reihe von Forschern von neuem die Frage von der Wirkung

¹ Ich führe nach *Heineke* (1925) und *Nemenow* (1926) an.

der Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Zelle auf, indem sie ihre Aufmerksamkeit hauptsächlich auf den Zellleib und die Organoiden der Zellen — das Chondriom, Cytozentrum, retikulärer Apparat Golgi — richteten. Bahnbrecher war hier *Nürenberger* (1923). Gestützt auf seine Befunde bei vergleichender Bewertung von unbestrahlten normalen und bestrahlten Eierstöcken weißer Mäuse, kam er zu dem Schluß, daß die Röntgenstrahlen eine bedeutende Schädigung des Zelleibs hervorrufen können. Die zerstörende Wirkung äußert sich in Anhäufung und Verklumpung der Chondriosomen mit nachfolgender Auflösung. N. hält daher die Chondriosomen für außerordentlich feine morphologische Indikationen des unversehrten Zustandes der Zelle.

Die Anschauung *Nürenbergers* fand eine weitere Begründung und Bestärkung in den Arbeiten der russischen Forscher *Weil* und *Fränkel* (1925/26), *Nadson* und *Rochlina* (1926) und *Jaswoin* (1926). Dabei hatten *Weil* und *Fränkel* die Wirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf die Zellen der Froschleber und -Nieren untersucht, *Nadson* und *Rochlina* stellten ihre Beobachtungen *in vivo* an den Epidermiszellen der Zwiebel (*Allium sepa*) an, *Jaswoin* untersuchte die Leberzellen des Frosches und den Hoden des Lurchs. Alle ebenerwähnten Forscher kamen zu der übereinstimmenden Überzeugung, daß die allergrößte Empfindlichkeit für Röntgenstrahlen in den Zellen den Chondriosomen zukomme. Diese machen eine Veränderung durch (Anschwellung, Zerfall in Körner usw.) schon lange, bevor es gelingt, im Kern irgendwelche Anzeichen einer Degeneration festzustellen. — „Wenn man die Erscheinungen ein wenig schematisiert — schreibt *Jaswoin* —, so läßt sich folgende Reihenfolge der morphologischen Veränderungen in der absterbenden Zelle feststellen: zuerst leiden die Chondriosomen, sodann zeigen sich Schädigungen des Protoplasmas, ferner treten Veränderungen im Kern auf (mäßig ausgedrückte Pyknose), danach beobachtet man Veränderung und Zerstörung des Golgi-Netzapparates, worauf eine scharfe Kernpyknose wahrnehmbar wird, der Kern zerfällt und die Zelle endgültig zugrunde geht...“

Es muß nun gleich hier vorausgeschickt werden, daß ich mich auf Grund meiner eigenen Beobachtungen dieser Meinung der erwähnten Forscher nicht anzuschließen vermag. Schon bei anderer Gelegenheit (Untersuchungen an bestrahlter Thymus) stieß ich auf eine ganze Reihe von Tatsachen, welche den obenerwähnten Ausführungen widersprachen. Um ins klare zu kommen, stellte ich selbst eine Reihe von Versuchen an und wählte dazu das klassische Versuchsobjekt — die Zelle der Froschleber. Die Darlegung meiner Befunde soll den Gegenstand dieser Arbeit bilden¹.

¹ Vorgetragen in der Sektion für Histologie des 3. Russischen Kongresses der Zoologen, Anatomen und Histologen zu Leningrad, Dezember 1927.

2. Material und Methoden.

Es standen zu meiner Verfügung 3 Reihen von Fröschen (*Rana temporaria*) zu je 5 Stück in jeder Versuchsreihe; davon hatten 2 im Laboratorium überwintert, — eine war eine Sommer-Serie. In jeder Gruppe blieb ein Frosch als Vergleich unbestrahlt, die 4 anderen wurden mittels des Neo-Symmetrie-Apparates gleichzeitig bestrahlt, wobei ich folgendermaßen vorging:

Erste Reihe (Winterfrösche): 6. VII. 1926. Apparat Neo-Symmetric, Coolidge-Röhre, Fokusabstand 21 cm, Al 2 mm, Bestrahlungsdauer 25 Minuten, 120 KV, 2,5 Milliampere¹.

Zweite Reihe (Winterfrösche): 19. VII. 1926. Derselbe Apparat, Coolidge-Röhre, Abstand 19 cm, Al 2 mm + Zn 0,5 mm, Dauer 30 Minuten, 120 KV, 2,5 Milliampere.

Dritte Reihe (Sommerfrösche): 17. X. 1926. Derselbe Apparat, Coolidge-Röhre, Abstand 19 cm, Al 2 mm + Zn 0,5 mm, Bestrahlungsdauer 35 Minuten, 120 KV, 2,5 Milliampere.

Um jede Möglichkeit individueller Schwankungen, mit welchen (wie meine Vorgänger *Weil* und *Fränkel* betonten) gerechnet werden muß, auszuschließen, wählte ich eine dreizeitige Operationsmethode: durch eine kleine Öffnung in der Bauchwand wurde zunächst ein Teil der dreilappigen Leber abgeschnitten, sodann nach 3—5 Stunden ein zweiter Teil und nach weiteren 3—5 Stunden der dritte. Die Frösche vertrugen die Operation leicht, keiner ging ein und die Blutung war stets unbedeutend. Auf diese Weise erhielt ich das Material hintereinander in 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 40, 48 Stunden, 3, 3½, 4, 5 und 6 Tagen nach der Bestrahlung. Jedes entnommene Leberstückchen wurde in Ringerscher Flüssigkeit rasch in mehrere Teilchen zerschnitten, wobei darauf geachtet wurde, daß jedes Teilchen wenigstens ein Segment der freien unbeschädigten Leberoberfläche enthielte. Fixiert wurden die Stückchen gleichzeitig in verschiedener Weise: nach *Champy*, nach *Kolatschew*, *Flemming* in der Mjassojetowschen Modifikation (1% ac. chromici — 2,5, 2% ac. osmici 0,5, Ac. acetici glac. 1,0, aq. destil. 6 ccm), nach Prof. *Tschassownikow* (Sublimat, Osmium und Eisessigsäure), nach Zenker-Formol. Alle Objekte wurden in Paraffin (52°) eingebettet.

Die nach *Champy* (Ch) behandelten Präparate wurden nach *Altmann-Kull* oder mit Eisenhämatoxylin gefärbt, die nach *Kolatschew* (K) behandelten blieben ungefärbt, die nach *Flemming* (F) fixierten Präparate wurden nach *Blochmann* (B) mit Safranin, Wasserblau und

¹ Die Bestrahlung wurde in dem Physio-therapeutischen Institut zu Tomsk ausgeführt und ich halte es für meine angenehme Pflicht, an dieser Stelle meinen besten Dank dem Direktor des Instituts Dr. *J. Schtamow*, dem Leiter des Röntgenkabinetts Dozenten Dr. *A. Wischnewsky* und dem Dr. *C. Koljev*, welcher die Bestrahlung ausführte, auszusprechen.

Pikrinsäure gefärbt, die nach *Tschassownikow* fixierte (SOE) — mit Eisenhämatoxylin und nach *Blochmann*, die Zenker-Formol-Präparate (ZF) — mit Eosin-Azur II nach *Nocht*.

Dank der beschriebenen Methode war es mir möglich folgende Organoiden der Leberzellen einer parallelen Untersuchung zu unterziehen: die Chondriosomen (an den Ch-und K-Präparaten), den retikulären Apparat Golgi (an den K-Präparaten), das Protoplasma (an den Ch- und SOE-Präparaten) und den Kern (an F- und SOE-Präparaten).

3. Eigene Beobachtungen.

A. Kurze Beschreibung der Vergleichspräparate.

Die Leberzellen des Frosches sind in letzter Zeit ein beliebter Gegenstand für alle möglichen cytologischen Untersuchungen gewesen, ihr normaler Bau ist daher in genügender Weise erforscht, besonders was die Chondriosomen und den Golgi Netzapparat betrifft. (Die Chondriosomen behandelten *Bang* und *Sjövall* 1916, *Noël* 1923—25, *Rumjantzew* 1926, den retikulären Apparat — *Makarow* 1926). Meine eigenen Vergleichs-Präparate bestätigen im allgemeinen die Befunde der soeben angeführten Forscher.

Der Leib der normalen Leberzellen des Frosches erscheint bei den Ch-Präparaten als homogene, bei den SOE-Präparaten als feinkörnige Masse. Bei entsprechender Behandlung findet man in dem Zelleib verschiedenartige Einlagen in größeren oder kleineren Mengen, so unter anderem: Tropfen lipoider Natur, Glykogenschollen usw. Was die Chondriosomen betrifft, so hatten sie in den Winter- und Sommerserien ein voneinander verschiedenes Aussehen. In dem ersten Falle (1. und 2. Reihe) besteht das Chondriom aus einer Menge kurzer, verdickter, oft gebogener und an den Enden mit Verdickungen versehener Chondriokonten und runden Mitochondrien. Sowohl diese als auch jene sind gleichmäßig über den ganzen Zellkörper verteilt, ohne irgendeine bestimmte Richtung zu bekunden¹. Bei den Sommerfröschen der 3. Reihe sind die Chondriosomen im Gegenteil in geringerer Anzahl vorhanden, sie haben das Aussehen verhältnismäßig dünnerer, variköser und langer Chondriokonten, die sich längs der Längsachse der Zelle hinziehen und sich in der Richtung der Gallencapillaren anordnen. In der Nähe dieser bilden die Chondriosomen Anhäufungen von Mitochondrien, die mitunter so eng nebeneinander zusammengeperft sind, daß bei schwächerer Vergrößerung des Mikroskops diese Stelle den Eindruck eines durchweg mit saurem Fuchsin diffus gefärbten Feldes hervorruft².

Der Golgi-Netzapparat ist auch nicht in allen Präparaten gleichartig; hierin stimmen meine Beobachtungen bis zu einem gewissen Grade mit den kürzlich

¹ Das gleiche Aussehen haben die Chondriosomen in der Darstellung von *Bang* und *Sjövall* (s. Taf. I, Abb. 1 ihrer Arbeit).

² Ganz dasselbe Aussehen bieten die Chondriosomen in der Darstellung *Rumjantzevs* (s. Taf. III, Abb. 6 des betreffenden Artikels). Es ergibt sich also aus der Vergleichung der Chondriosomen auf den Abbildungen *Bangs* und *Sjövalls* einerseits und *Rumjantzevs* andererseits, daß sie durchaus verschieden sind. Ob dieser Umstand von der verschiedenen Wirkung der Jahreszeiten oder von der Verschiedenheit der Daseinsbedingungen im Laboratorium oder im Freien abhängt, möchte ich nicht entscheiden und stelle nur die Tatsache fest.

veröffentlichten *Makarows* überein. Bei den Sommerfröschen hat dieses Gebilde die Form eines länglichen mehr oder weniger lockeren Netzes mit feinen runden Schleifen und befindet sich in der Nähe der Gallencapillaren; vom Kern ist es durch einen feinen Zwischenraum getrennt. Bei den Winterfröschen ist der Golgiapparat einigermaßen verkleinert: er befindet sich in Form eines schmalen, fast gleichmäßigen Streifens mit einigen kurzen Hervorragungen in der Richtung zum Kern an demjenigen Rande der Zelle, der dem Gallencapillar zugewandt ist.

Die Kerne der Leberzellen sind ziemlich scharf umrissen, von rundlicher Form und liegen exzentrisch, gewöhnlich in die dem Gallencapillar entgegengesetzte Seite verrückt. Wenn sie nach *Flemming* (in der Mjassojetowschen Modifikation) bearbeitet und nach *Blochmann* gefärbt sind, treten im Bilde die Beziehungen zwischen den basi- und oxychromatinen Teilen des Kernes und dem Nucleolus deutlich hervor. In dieser Beziehung erinnern die Zellkerne der Leber sehr lebhaft an die Kerne der Nervenzellen kleinen Kalibers (*Mjassojetow* 1927), da auch in ihnen die basophilen Bestandteile im Vergleich zu den acidophilen bedeutend überwiegen. In der überwiegenden Mehrzahl der Kerne gibt es nur ein acidophiles Kernkörperchen (Abb. 3a), viel seltener zwei und ausnahmsweise eine größere Anzahl. Das acidophile Kernkörperchen in den FB-Präparaten ist mit Wasserblau gefärbt, von deutlichen Konturen und fast stets von einem Kranz feiner basophiler Perinucleolen umgeben, die nach Meinung des Prof. *Mjassojetow* den *Levi-Schollen* in den Nervenzellen entsprechen. Die fundamentale Masse des Basicromatins sind durch zahlreiche rundliche Schollen vertreten, die an Größe den acidophilen Kernkörperchen nachstehen. Außer den größeren Schollen, die mehr oder weniger gleichmäßig in dem Liningerüst zerstreut sind, befindet sich noch eine erhebliche Anzahl von basophilen Schollen und Körnern, die mit allerhand Übergangsformen verbunden sind. Eine gewisse Anzahl basophiler Bestandteile ist in die Kernmembran eingestreut. Außerdem durchdringt eine geringe Menge acidophiler Substanz (Oxychromatin) diffus den Inhalt des Kernes, indem sie seinen Hintergrund in einen leicht bläulichen Ton färbt.

Das Liningerüst ist auf den FB-Präparaten undeutlich zu sehen, tritt jedoch deutlich in den Präparaten hervor, die mit Eisenhämatoxylin gefärbt sind; hier hat es die Form eines gleichmäßigen Netzes mit breiten rundlichen Maschen.

B. Veränderungen in den Leberzellen nach der Bestrahlung.

a) Die Chondriosomen.

Wie bereits erwähnt, hält die Mehrzahl der heutigen Forscher die Chondriosomen für besonders empfänglich gegen Röntgen- und Radiumstrahlen: sie sollen sich früher als alle anderen Bestandteile der Zelle verändern. Nach *Weil* und *Fränkel* soll bereits nach 4—8 Stunden nach der Bestrahlung der Zerfall der Chondriosomen in Körner beginnen, nach 12 Stunden herrscht bereits die Menge der Körner im Vergleich zu den faden- und stäbchenförmigen Chondriosomen vor und nach 48 Stunden enthalten die Zellen ausschließlich nur Körner. Diese schwellen an, verwandeln sich in rundliche Schollen; sodann soll die Entartung des Kerns und des Protoplasmas beginnen und die Zelle zugrunde gehen. Diese oder entsprechende Erscheinungsreihen werden von allen oben angeführten Forschern beschrieben (*Nadson* und *Rochlina*, *Jaswoin* u. a.).

Es muß jedoch bei Untersuchungen an Chondriosomen darauf besonders geachtet werden, daß sie nicht traumatisch beschädigt werden; schon *Bang* und *Sjövall* beobachteten, daß die Zellen an den Schnittflächen mit Zerfall der Chondriokonten in Körner und Schollen reagieren; ferner muß auch mit der bekannten peripherischen Wirkung der fixierenden Mittel gerechnet werden (Prof. *Tschassounikow* 1915, *Bang* und *Sjövall* 1916, u. a.). Diesen Fehler besitzen in bedeutendem Maße sowohl die Osmium enthaltenden Mischungen *Altmanns*, *Bendas*, *Meves* als auch die von mir angewandte Mischung *Champy*. Um nun hier keinen Fehlgriff zu tun, untersuchte ich, ebenso wie *Rumjanzew*, nur diejenigen Zellen, welche nicht weiter als um $1\frac{1}{2}$ —2 Sehfelder des Zeisschen Apochromatoms 2 mm von der freien unberührten Oberfläche der Leber lagen. Diese Vorsicht hat eine sehr wichtige Bedeutung; wenn man nämlich von der Oberfläche in das Innere des Schnittes eindringt, so findet man immer zerfallene und verunstaltete Chondriosomen, die durchaus an die von *Weil* und *Fränkel* beschriebenen Formen erinnern, deren Zerstörung jedoch nicht der Bestrahlung, sondern unbedingt der peripheren Wirkung des Fixators in Rechnung gestellt werden muß.

Da ich mich streng an die eben beschriebene Methodik hielt, so beobachtete ich natürlich nur Zellen, die traumatisch unberührt waren; die Folge war, daß ich an meinen Präparaten die von *Weil* und *Fränkel* beschriebenen Erscheinungen nicht feststellen konnte: nicht nur, daß die Chondriosomen sich nach 4—8 Stunden unbedingt nicht veränderten, sie behielten ihre normale Struktur und Lage auch noch nach 12, 24, und zwar 48 Stunden in der Mehrzahl der Zellen, wobei die fadenförmigen Chondriokonten im Vergleich zu den Mitochondrien überwogen. Ebenso unverändert blieb auch der Unterschied zwischen dem Chondriom der Leberzellen bei den Winter- und Sommerfröschen. Bei jenen waren die Gebilde aus zahlreichen kurzen und dicken Stäbchen zusammengesetzt (Abb. 2), bei diesen (3. Reihe) zeigten sie sich als dünne und zarte Fäden (Abb. 1). Erst nach Verlauf von 48 bis 72 Stunden und noch länger gelang es mit Sicherheit, unzweifelhafte degenerative Veränderungen

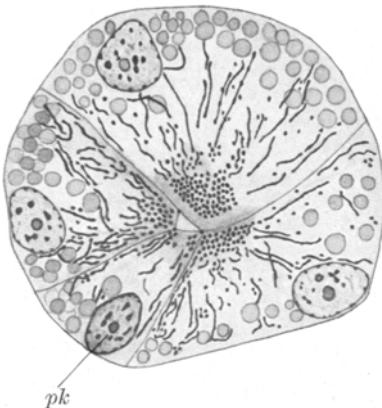


Abb. 1. Leberzellen 24 Stunden nach der Bestrahlung (Sommerfrosch aus der 3. Serie). Chondriosomen in Form von langen zum Teil mit deutlich sichtbaren Knötchen versehenen Chondriokonten, rings um das zentrale gelegene Gallencapillar Anhäufung von Mitochondrien. *pk* = Kern mit Pyknoseanzeichen (Diffus-dunkles Fuchsinfärbung); *Ch* = Präparat. Färbung nach Altmann-Kull. Reichert Homog. Immers. $\frac{1}{12}'$, Komp.-Okul. 6.

der Chondriosomen an meinen Präparaten festzustellen. Die Umwandlung bestand, ähnlich der von *Weil* und *Fränkel* beschriebenen, in Zerfall der Chondriokonten in Körner, welche anschwollen und sich in Schollen verwandelten. Um dieselbe Zeit jedoch und noch früher traten auch ganz deutlich Veränderungen in dem Protoplasma und in den Kernen auf, die ich weiter unten beschreiben werde. Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß ich verhältnismäßig häufig Zellen antraf, in welchen ganz deutliche pyknotische Anzeichen im Kerne vorhanden waren (diffuse dunkle Färbung in den Ch.-Präparaten), während die Chondriosomen ihr normales Aussehen mehr oder weniger behielten

(Abb. 1 *pk*), in anderen Fällen sah ich helle Vakuolen im Protoplasma neben verhältnismäßig unbeschädigtem Chondriom (Abb. 2).

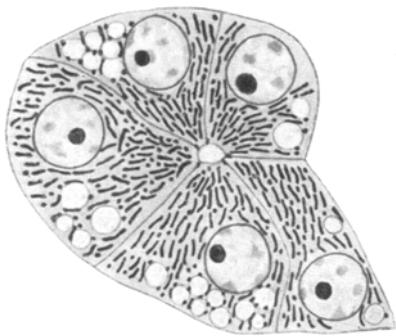


Abb. 2. Leberzellen 24 Stunden nach der Bestrahlung (Winterfrosch aus der 2. Reihe). Chondriosomen in Form von kurzen dicken Chondriokonten, gleichmäßig über den ganzen Zellkörper zerstreut, an der Peripherie der Zellen helle runde Vakuolen; in den Kernen hypertrierte Kernkörperchen. *Ch* = Präparat. Färbung nach Altmann-Kull, Reichert Homog.

Immers. $\frac{1}{12}$ ', Komp.-Okul. 8.

leibs, und haben das Aussehen von kleinen hellen völlig unosmierten runden Flecken, deren Größe und Zahl allmählich zunimmt, worauf das Protoplasma stellenweise grobwabiges Aussehen erhält. Gleichzeitig vollziehen sich im Protoplasma gewisse nicht näher beschriebene Veränderungen physikalisch-chemischen Charakters, die ihren Ausdruck darin finden, daß die Zellen Fähigkeit erhalten, sich stärker mit einigen Stoffen, z. B. Eisen-Hämatoxylin zu färben. An den ZFEAz-Präparaten ist eine Veränderung des acidophilen Charakters des Protoplasmas im Sinne einer Basophilie zu bemerken¹. Was die verschiedenartigen Einschlüsse (wie lipoide Tropfen usw.) betrifft, so bietet ihr Schicksal in der Morphologie des Protoplasmas kein besonderes Interesse, höchstens daß dieses Reservematerial wahrscheinlich infolge des erzwungenen Hungerns der Versuchstiere sich deutlich verringert.

¹ Jaswoin bemerkte außerdem die Fähigkeit des Protoplasmas, sich diffus mit Osmium zu färben, wenn es nach der Methode Kolatschew behandelt wurde.

c) *Der Golgi-Netz-Apparat.*

Jaswoin bezeichnet den Golgi-Apparat als das widerstandsfähigste Gebilde in der Zelle in bezug auf die Bestrahlung, das an allerletzter Stelle zugrunde geht. Tatsächlich habe auch ich keine wahrnehmbaren Veränderungen an diesem Organoid beobachten können, sogar in den Fällen, wenn die übrigen Bestandteile der Zelle — Kern und Protoplasma — deutliche Anzeichen der Degeneration verrieten. In den Leberzellen der Sommerfrösche (3. Reihe) behielt der Golgi-Apparat sein gewöhnliches Aussehen eines lockeren in der Nähe des Gallencapillars lokalisierten Netzes, bei den Winterfröschen hat er ein kompakteres homogenes Gefüge. Nur bei sehr weitgehender Degeneration der Zelle, wenn das Protoplasma in Körner zerfällt und der Kern sich pyknotisch verändert, zerfällt auch der Golgi-Apparat in Bruchstücke, deren formlose Bröckel über den ganzen Zelleib zerstreut sind. Trotz dieses scheinbaren Mangels morphologischer Veränderungen dürfte es jedoch kaum angängig sein, diesem Gebilde eine größere Widerstandsfähigkeit gegen Röntgen- und Radium beizumessen als den übrigen Bestandteilen der Zelle. Bei der bestehenden üblichen Methodik der Bearbeitung mit Silber (nach *Golgi*, *R. y Cajal* u. a.) oder mit Osmium (nach *Kolatschew-Nassonow*) sehen wir ja eigentlich nur die groben geschwärzten Umrisse des Netzes, ohne etwas Näheres über seine Natur und feinere Struktur zu wissen. Es ist daher gewiß leicht möglich, daß feinere Veränderungen, die in ihm evtl. stattfinden, uns entgehen. Theoretisch erscheint es jedoch schwer glaublich, daß dieses wichtige Organ der Zelle, — das Zentrum der metabolischen Tätigkeit, eng verbunden mit den sekretorischen und exkretorischen Vorgängen (Prof. *Tschassownikow* 1918, *Nassonow* 1922—25 u. a.) — ganz zuletzt in Mitleidenschaft geraten sollte.

d) *Der Kern.*

Unter den neueren Forschern ist es nur *Nürnberg*, bei dem wir einen Hinweis darauf finden, daß er zu ersten Anzeichen der Degeneration von Eizellen unter Einwirkung der Bestrahlung eine Veränderung der Färbungsfähigkeit des Kernkörperchens rechnet¹. Die übrigen Untersucher wandten, wie bereits erwähnt, ihre Aufmerksamkeit hauptsächlich den Veränderungen des Protoplasmas, resp. der Chondriosomen zu und sprechen fast gar nicht von Veränderungen des Kerns. Das Fehlen neuer Untersuchungsbefunde über den Kern steht offenbar in ursächlicher Abhängigkeit von der angewandten Methodik in den Präparaten, welche

¹ Unlängst hat auch *Mottram* (1927) einen Hinweis gegeben, daß bald nach der Bestrahlung normaler und pathologischer Zellen in den Kernen eine Vergrößerung des hyalinen Stoffes (hyalin material) stattfindet, was eine Zunahme ihrer Größe zur Folge habe. Ich habe übrigens an meinen Präparaten diese Angaben nicht bestätigen können.

zum Zweck der Chondriosomendemonstrierung mit den Mischungen *Altmanns*, *Bendas*, *Meves*, *Champy* u. a. bearbeitet sind, haben die Kerne einen fast homogenen Charakter; es lassen sich in ihnen fast nur die Nucleolen deutlich erkennen, die Chromatinbestandteile bleiben unbemerkbar. Unter Anwendung der Methode des Prof. *Mjassojedow* erhielt ich die Möglichkeit, den Kern einer bedeutend feineren Analyse zu unterziehen.

Es ist charakteristisch für die Kerne normaler Leberzellen, daß in ihnen gleichwie in den Nervenzellen kleineren Kalibers die basophilen Teile auf Kosten der acidophilen vorherrschen. Nach Verlauf von 9—12 Stunden nach der Bestrahlung bekunden sich nun in den Kernen die ersten Wandlungen; sie sind freilich nicht spezifisch und gleichen

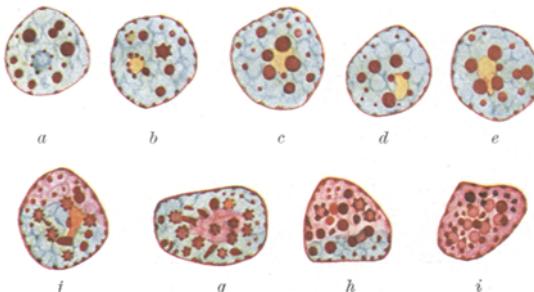


Abb. 3. Kerne von Leberzellen. *a* = Normaler Kern: blauer acidphiler Nucleolus, umgeben von einem Kranz kleiner basophiler roter Perinucleolen; rote basophile Schollen (Basichromatin); blauer Hintergrund infolge der Anwesenheit des diffusen Oxychromatins. *b* und *c* = Kerne 12 Stunden nach der Bestrahlung: gelber (pikrinophil) Nucleolus, umgeben von hypertrophierten Perinucleolen; *d* und *e* = Kerne 18 Stunden nach der Bestrahlung: dieselbe Bezeichnungen wie auf Abb. *b*; *f* und *g* = Kerne 24 Stunden nach der Bestrahlung: orangefarbener Nucleolus; auf der Oberfläche einiger basophiler Schollen sind Körner (Knospung) bemerkbar, der rötliche obere Pol des Kernes *f* und der zentrale Teil des Kernes *g* sind von diffusem Basichromatin eingenommen, welcher das Oxychromatin verdrängt; *h* = Kern 24 Stunden nach der Bestrahlung: rechts unten rotes basophiles Nucleolus; im übrigen dieselben Verhältnisse wie in den Kernen *f* und *g*; *i* = Kern 48 Stunden nach den Bestrahlung: Anzeichen beginnender Pyknose-diffuse dunkle rote Verfärbung, auf dem Grunde zahlreiche basophile Schollen bemerkbar sind. FB = Präparate, Reichert Homog. Immers. $\frac{1}{12}$ ', Komp.-Okul. 8.

den gewöhnlichen Zerfallsvorgängen. Es wiederholen sich z. B. in ihnen dieselben Erscheinungen, welche *Mjassojedow* an den Zellen des follikulären Epithels bei beginnender Athresie beschrieben hat. Diese Wandlungen beziehen sich sowohl auf die acidophilen als auch die basophilen Teile des Kerns und bestehen in Kürze in folgendem:

Der Unterschied zwischen den Kernen der unbestrahlten und bestrahlten Leberzellen besteht zunächst darin, daß die acidophilen Kernkörperchen in den FB-Präparaten keine Wasserblaufärbung aus der Blochmannschen Mischung annehmen und sich mit Pikrinsäure gelb zu färben beginnen (sogenannte „pikrinophile Nucleolen“ in der Terminologie des Prof. *Mjassojedow*) (Abb. 3*b*, *c*). Das weitere Verhalten der Kernkörperchen ist verschiedenartig. In einigen Fällen behalten sie ihre ursprüngliche rundliche Form und Größe oder vergrößern sich (Abb. 3*c*), indem sie dabei ihre Färbungsneigungen zu verändern beginnen. Beständig sich mit Basichromatin bereichernd, nehmen die gelben Nucleolen bald

eine orange Färbung an (Abb. 3*f*), um hierauf ins rote überzugehen, so daß sie fast gar nicht von den basophilen Schollen zu unterscheiden sind (Abb. 3*h*). In solchen Kernen ist das Fehlen des acidophilen Kernkörperchens leicht nachweisbar, wenn man eine Anzahl von Schnitten, in welchen der betreffende Kern aufging, durchsieht. In anderen Fällen verliert der gelbe Nucleolus seine ursprüngliche runde Form, verlängert sich, krümmt sich hufeisenförmig (Abb. 3*d, e*) oder nimmt eine ganz unregelmäßige Form an. Seine Färbungseigenschaften verändern sich ganz so wie eben beschrieben: das anfangs gelbe Kernkörperchen wird zunächst orangefarben und sodann rot (basophil). Infolge des Auslaugens der acidophilen Substanz aus dem Kernkörperchen wird die diffuse blaue Färbung des Kernhintergrundes erheblich tiefer (Abb. 3*b, c, d*).

Parallel mit diesen Umwandlungen des acidophilen Nucleolus vollzieht sich eine nicht minder tiefgehende Veränderung auch in den basophilen Teilen. Zunächst fällt das außerordentliche Wachsen der den acidophilen Nucleolus umgebenden kleinen basophilen Perinucleolen, welche den *Levischen* Schollen entsprechen, auf. Sie verwandeln sich in größere, rundliche oder gar eckige Schollen, die anfangs noch dem Kernkörperchen anliegen (Abb. 3*c, d, e*), sich später jedoch völlig abschnüren. Die übrigen basophilen Bestandteile — Schollen und Körner — wachsen gleichfalls an Zahl und Umfang und nehmen zuweilen längliche oder unregelmäßige Formen an. Die Vermehrung der basophilen Schollen, welche unlängst von Prof. *Mjassojetow* beschrieben war, vollzieht sich in einigen Fällen durch Querteilung: Die Scholle verlängert sich, nimmt Biskuitform an und zerfällt schließlich in zwei Teile. In anderen Fällen vermehrt sich die Anzahl der basophilen Bestandteile durch eine gewisse Art Knospung: Sie besteht darin, daß an der Oberfläche der größeren sphärischen Schollen feine Körnchen erscheinen (Abb. 3*f, g, h*), sie wachsen allmählich und lösen sich von der Mutterscholle ab.

Alle bisher beschriebenen Umwandlungen der basophilen und acidophilen Bestandteile des Kerns weichen zunächst nicht von der Norm ab, und es wiederholen sich an ihnen die von *Mjassojetow* vor kurzem beschriebenen Vorgänge. Erst wenn sie anwachsen, überschreiten die Veränderungen die physiologischen Grenzen und werden pathologisch.

Sehr oft kann als eins der früheren Anzeichen der Degeneration des Kerns die Anhäufung von basophilen Körnern und Schollen in der Kernmembran dienen: indem sie sich sehr eng aneinander lagern, dienen sie zur Bildung der scharfen Umrisse des Kerns, einer Erscheinung, die unter dem Namen Kernwandhyperchromatose bekannt ist.

Infolge der oben beschriebenen Vorgänge wächst die Anzahl der basophilen Bestandteile im Kern erheblich auf Kosten der acidophilen. Sodann beginnt die allmäßliche diffuse Durchtränkung des Kerns mit basphiler Substanz, die offenbar aus den basophilen Schollen ausgelaugt wird, die infolgedessen eine hellere Färbung annehmen. Diese Verdrängung der acidophilen Substanz durch die basophile vollzieht sich allmählich, so daß man alle möglichen Übergangsformen von Kernen mit blauem Hintergrund (diffus. Oxychromatin) zu rotgefärbbten Kernen (diffus. Basicromatin) beobachten kann. Zur Behandlung vergleiche man die Abb. 3 von *f* bis *i*.

Die Vermehrung der basophilen Schollen und die diffuse Durchtränkung der Kerne mit basophiler Substanz sind Anzeichen der be-

ginnenden pyknotischen Veränderungen, welche mit der Zeit fortschreiten und bis zur völligen Degeneration der Kerne führen. Bereits 48 Stunden nach der Bestrahlung kann man schon ziemlich viel Kerne mit deutlichen pyknotischen Veränderungen finden (Abb. 3*i*), nach 72 Stunden wächst ihre Zahl ganz bedeutend.

Was das Liningerüst des Kerns anbetrifft, so bemerkt man in ihm an den mit Eisenhämatoxylin gefärbten Präparaten eine Störung des normalen runden Charakters der Maschen und eine gewisse Verdickung der Querbalken. Die Maschen ziehen sich dabei in die Länge und nehmen eine mehr oder weniger regelrecht radiale Lage mit Konvergenz zu den gewöhnlich angehäuft zentral liegenden basophilen Schollen. Im allgemeinen entsteht eine gewisse Ähnlichkeit mit den Veränderungen, welche *Rumjanzew* an den Kernen von Leberzellen beobachtete, wenn sie in ein basisches (Lauge) Milieu gebracht wurden.

4. Schlußwort.

Faßt man die oben dargelegten Tatsachen zusammen, so kommt man leicht zu dem Schluß, daß in den der Bestrahlung unterzogenen Leberzellen des Frosches in erster Linie der Kern leidet, wie das von den eingangs erwähnten Untersuchern: *Regaud, O., G. u. P. Hertwig u. a.* bemerkt worden ist. In den Zellkernen vollziehen sich bemerkenswerte Wandlungen in der Verteilung der acido- und basophilen Substanzen, resp. des Oxy- und Basichromatins, Veränderungen, die im allgemeinen zur Anhäufung des Basichromatins führen.

Die Veränderungen des Zelleibes finden morphologisch bedeutend schwächeren Ausdruck; allein auch hier beobachtet man die Bildung von Vakuolen und die Fähigkeit sich stärker mit einigen Farbstoffen zu färben, offenbar als Zeichen einer Wandlung seines Colloid-Zustandes.

Der retikuläre Apparat Golgi behauptet seine übliche Anordnung und seine Umrisse länger. Ob dabei in seiner feineren Struktur irgendwelche störende Erscheinungen auftreten, läßt sich infolge der Unvollkommenheit unserer derzeitigen Methodik nicht feststellen, wenngleich wir theoretisch solche Beschädigungen zulassen müssen.

Was die Chondriosomen betrifft, so beobachtet man auch in ihnen gewisse Veränderungen, welche bereits von vielen Forschern beschrieben sind, und zwar: Zerfall der Chondriokonten in Körner, Anschwellungen usw. Diese Erscheinungen sind jedoch sekundären Charakters und hängen wahrscheinlich mit den mehr oder minder heftigen Störungen der Umwandlungsvorgänge im Anschluß an die Zerfallserscheinungen des Kerns und des Protoplasmas zusammen.

Somit kann auf Grund der dargelegten Beobachtungen in der cytotoxischen Wirkung der Röntgenstrahlen folgende Reihenfolge der Vorgänge angenommen werden: in den Zellen leiden zuerst das Protoplasma

und der Kern, und erst sekundär tritt die Wandlung der Chondriosomen ein¹.

Zum Schluß erachte ich es als angenehme Pflicht, meine tiefste Dankbarkeit dem Herrn Prof. S. W. *Mjasso jedow* und Prof. A. D. *Timojejewsky* für die wertvollen Ratschläge und Anweisungen zum Ausdruck zu bringen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Bang* und *Sjövall*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**, 111. 1916. — ² *Berg*, Arch. f. mikroskop. Anat. **94**. 1920. — ³ *Bergonier* und *Tribondeau*, zit. nach Nemenow. — ⁴ *Heineke*, Lehrbuch der Strahlentherapie Bd. I, 1925. — ⁵ *Hertwig*, G., Arch. f. mikroskop. Anat. **79**. 1912. — ⁶ *Hertwig*, O., Arch. f. mikroskop Anat. **77**, 1911. — ⁷ *Hertwig*, O., Arch. f. mikroskop. Anat. **82**, 1913. — ⁸ *Hertwig*, O., Arch. f. mikroskop. Anat. **87**, 1916. — ⁹ *Hertwig*, P., Arch. f. mikroskop. Anat. **81**. 1913. — ¹⁰ *Makarow*, Russ. Arch. f. Anat., Histol. u. Embryol. **5**, H. 1. 1926. — ¹¹ *Mottram*, Brit. journ. of Rentgen. 1927. — ¹² *Mjasso jedow*, Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. **9**, H. 3/4. 1927. — ¹³ *Nadson* und *Rochlina*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **95**. 1926. — ¹⁴ *Nassonow*, Arch. f. mikroskop. Anat. **97**, 1923. — ¹⁵ *Nassonow*, Arch. f. mikroskop. Anat. **100**. 1924. — ¹⁶ *Nassonow*, Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. B: Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. **14**, H. 4. 1927. — ¹⁷ *Nemenow*, Röntgenologie Bd. I, 1926 (russ.). — ¹⁸ *Noël*, Arch. d'anat. micr. **19**. 1923. — ¹⁹ *Noël* und *Mangenot*, Bull. d'hist. appliquée **11**. 1925. — ²⁰ *Nürenberger*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **246**. 1923. — ²¹ *Regaud*, zit. nach Nemenow und Heineke. — ²² *Reiss*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **92**, 1925. — ²³ *Rumjanzew*, Arch. f. exp. Zellforsch. (Gewebzucht) **3**, H. 2. 1926. — ²⁴ *Tschassownikow*, S., Ber. d. Tomsker Univ. 1915 (russisch). — ²⁵ *Tschassownikow*, Über den Gang der metabolischen Prozesse in den Zellen. Monographie 1918 (russisch). — ²⁶ *Jaswoin*, Zeitschr. f. Röntgenol. **4**, H. 5/6. 1926 (russisch). — ²⁷ *Weil* und *Fränkel*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **257**. 1925. — ²⁸ *Weil* und *Fränkel*, Zeitschr. f. Röntgenol. **3**. 1925 (russisch). — ²⁹ *Weil* und *Lieberson*, Russische Klinik **22**. 1926 (russisch).

¹ Diese Folgerung stimmt vollkommen mit den Ansichten des Prof. *Tschassownikow* (1915) über die Natur der Chondriosomen überein, welche, nach seiner Meinung, nichts anderes als „nährende Eiweißflüssigkeit vorstellen, die von den Zellen aufgesaugt und unter Einwirkung der gemeinsamen Tätigkeit des Protoplasmas und des Kernes einer Wandlung unterzogen wurde“.