

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin, Charité-Krankenhaus
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Akute und chronische, tödliche Strahlenschädigung beim Menschen (2 Fälle)¹.

Von
H. Hamperl.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. September 1936.)

Sehr bald schon nachdem die Physiker die verschiedenen Formen der strahlenden Energie entdeckt hatten, wurde auch ihre Einwirkung auf die lebende Materie Gegenstand der Forschung und es dauerte nicht lange, bis die Untersucher den schädigenden Einfluß strahlender Energie im buchstäblichen Sinn am eigenen Leib verspüren mußten. Um so mehr war aber das Bestreben darauf gerichtet, erwünschte und unerwünschte Auswirkungen der neuen Entdeckung klar abzugrenzen und beherrschen zu lernen. Wie in vielen anderen Fragen der Biologie, so haben auch hier Tierversuche die Kenntnis weitgehend gefördert und uns erst die Möglichkeit gegeben, die anfangs rätselhaften Strahlenschädigungen beim Menschen verstehen zu lernen. Diese sind im allgemeinen seltene Vorkommnisse und werden wahrscheinlich immer seltener werden. Sie stellen aber die einzige Möglichkeit dar, die im Tierversuch erarbeiteten Kenntnisse in ihrer Übertragbarkeit auf den Menschen zu prüfen. Deshalb ist auch heute noch eine genaue Untersuchung von sicheren Strahlenschädigungen beim Menschen nicht nur wünschenswert, sondern dringend geboten. Die pathologische Anatomie wird hier ihr nicht zu unterschätzendes Teil mit der Erforschung der gestaltlich faßbaren Veränderungen beizutragen haben.

Sehen wir von den zunächst allein bekanntgewordenen örtlichen umschriebenen Schädigungen, besonders der Haut ab, so sind es die „Allgemeinschädigungen“, die unsere Aufmerksamkeit beanspruchen. Dabei ist es ziemlich gleichgültig, welche Form der strahlenden Energie wir im Auge haben. „Die einzelnen strahlenden Stoffe unterscheiden sich auch in ihren anatomisch nachweisbaren Wirkungen auf die Gewebe nicht wesentlich voneinander, so daß die bei Tieren hervorgerufenen Allgemeinreaktionen und histologisch faßbaren organischen Veränderungen im großen und ganzen übereinstimmen, d. h. sie betreffen zuvörderst den blutbildenden Apparat, wodurch unmittelbar die Zellzusammensetzung des strömenden Blutes besonders im leukocytären Anteil beeinflußt wird“ (*Petri*).

¹ Auszugsweise vorgetragen auf der Versammlung der Naturforscher und Ärzte in Dresden am 24. 9. 36.

I. Akute allgemeine Strahlenschädigungen.

Die eben angeführten Sätze gründen sich vor allem auf die anatomischen und histologischen Untersuchungen akuter, d. h. einmaliger Strahlenschädigungen. Seit *Heinekes* Arbeiten wissen wir, daß der Angriffspunkt der einmaligen in großer, ja tödlicher Dosis verabreichten Strahlenmenge hauptsächlich das lymphatische und hämatopoetische System, besonders das Knochenmark ist, dessen Zellbestand unter ihrem Einfluß geschädigt und schließlich vollständig gelichtet wird (s. auch *Lacassagne*, *Lattès* und *Lavedan*). *Krause* und *Ziegler* haben an Mäusen nachweisen können, daß bei Röntgenbestrahlung in erster Linie die einkernigen Myelocyten, später auch alle anderen Zellen, am spätesten die Leukozyten, verschwinden. Ergänzt werden diese Angaben durch fortlaufend ausgeführte Blutuntersuchungen, die *Pappenheim* und *Plesch* sowie *Hirschfeld* und *Meidner* nach Einverleibung tödlicher Mengen von Thorium X vorgenommen haben. Dabei fand sich ein sehr bald nach Beginn des Versuches einsetzender Leukozytensturz, der schließlich dazu führte, daß das strömende Blut so gut wie leukocytenfrei war (3. Tag). Etwas widerstandsfähiger erwiesen sich der akuten Schädigung gegenüber nur die roten Blutkörperchen und ihre Bildungszellen (*da Silva Mello*). Pathologisch-anatomisch wird bei solchen Tieren ein weiches, zerfließliches Knochenmark gefunden mit allen Zeichen von Zellzerfall. Bei Hunden hat *Löhe* auf eine ausgesprochene Blutungsbereitschaft in Nieren und Dickdarm aufmerksam gemacht. Es wäre freilich verfehlt, wenn man den Tod der Versuchstiere einseitig nur auf den Schwund der weißen Blutzellen zurückführen wollte. — Er stellt gewissermaßen nur ein unserer sinnlichen Wahrnehmung leicht faßbares Zeichen einer in Wirklichkeit sicher auch an vielen anderen Stellen des lebenden Organismus vorgehenden biologischen Veränderung dar (*da Silva Mello*).

So leicht es nun ist, Tiere mit einer einzigen Strahlendosis zu vergiften, so selten treffen wir aus begreiflichen Gründen auf entsprechende Vorkommnisse in der menschlichen Pathologie. Der einzige bis jetzt bekannte sichere Fall (*Orth*, *Löhe*, *Gudzent*) entspricht in Verlauf und anatomischem Befund durchaus den Ergebnissen der Tierversuche: Eine 58jährige Frau wurde wegen chronischem Gelenkrheumatismus mit Injektionen von Thorium X behandelt. Während drei Injektionen kleinerer Thorium-X-Mengen (900, 500, 10 elektrostatische Einheiten — ESE) auch hinsichtlich des Blutbildes gut vertragen wurden, trat nach einer vierten Injektion von 3000 ESE ein starker Leukozytensturz im strömenden Blut ein. 8 Tage nach dieser Injektion starb die Kranke. Bei der Leichenöffnung wurde eine schwere hämorrhagische Diathese gefunden mit Blutungen in der Niere und besonders im Dickdarm. Über das Verhalten des Knochenmarkes fehlen genauere Angaben.

Ich hatte nun Gelegenheit, einen Fall von akuter tödlicher Vergiftung mit Thorium X genauer zu untersuchen und habe in einer gemeinsam

mit Roemheld verfaßten Mitteilung alle Einzelheiten niedergelegt (Sammlung von Vergiftungsfällen 1936). Hier seien von den erhobenen Befunden nur diejenigen mitgeteilt, die für die Biologie der Strahlenwirkung auf lebendes Gewebe besonders im Vergleich zu den Ergebnissen der Tierversuche von Wichtigkeit sind.

Es handelte sich um ein 26jähriges Mädchen, das in selbstmörderischer Absicht 40 000 ESE Thorium X getrunken hatte. Eine nicht näher bestimmbarer Menge der Flüssigkeit und damit auch der ESE erbrach sie. Der Krankheitsverlauf ist

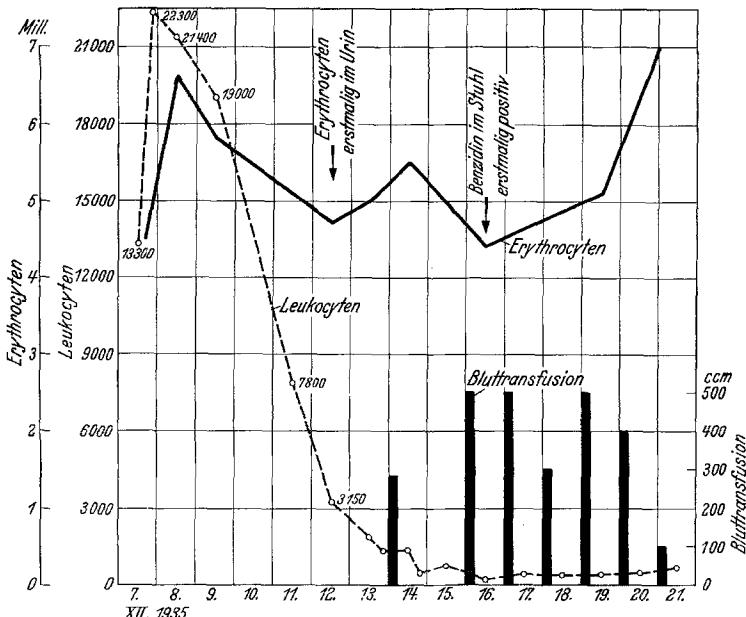


Abb. 1. Fall 1. Akute Thorium-X-Vergiftung. Krankheitsverlauf: Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, Bluttransfusionen.

besonders durch das Verhalten des Blutbildes bemerkenswert (s. Abb. 1). Am Tage nach der Einnahme des Giftes war sowohl die Zahl der roten wie weißen Blutkörperchen stark angestiegen. Während sich aber die roten Blutkörperchen, zum Teil wohl auch infolge der vorgenommenen Bluttransfusionen, auf normaler Höhe hielten, ja vor dem am 16. Tage eintretenden Tode noch stark anstiegen, sank die Zahl der weißen Blutkörperchen vom 2. Tage an ständig ab, um am Ende der 1. Woche fast 0 zu erreichen. Diesen Stand behielten die weißen Blutkörperchen trotz aller ärztlichen Maßnahmen bis zum Tode bei. Bei der $1\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Tode vorgenommenen Leichenöffnung konnte außer einer hämorrhagischen Diathese und starker Parenchymsschädigung der Organe eine schwerste pseudomembranös-nekrotisierende Colitis festgestellt werden.

Alle diese Veränderungen entsprechen etwa den im Tierexperiment nachgewiesenen Schäden mit der einen Ausnahme, daß es im Dickdarm nicht bloß zu Blutaustreten (*Löhe*), sondern zu Nekrose und Fibrinausschwitzung gekommen war. Wir werden wohl nicht fehlgehen, wenn

wir diese Colitis, ähnlich wie dies für die Quecksilberenteritis besonders von *E. Kaufmann* betont wurde, als Zeichen der Gefäßschädigung ansehen, wofür auch die an den Gefäßwänden nachweisbaren Nekrosen sprechen. Die dann einsetzende Nekrose der Darmschleimhaut zusammen mit der bestehenden Leukocytenarmut des Blutes, mag den Darmbakterien erst ihre krankmachende Einwirkung ermöglicht haben in ähnlicher Weise, wie dies bei den nekrotisierenden Entzündungen im Rahmen der Agranulocytose häufig der Fall ist.

Die histologische Untersuchung von Milz und Lymphknoten deckte zwar eine Verarmung, jedoch kein vollkommenes Fehlen der Lymphocyten auf; Keimzentren waren weder in der Milz noch in den Lymphknoten nachweisbar. Eine besondere Betrachtung erfordert das Knochenmark, da es auch in den Tierversuchen sich als hauptsächlich geschädigtes Organ erwiesen hat und in unserem Falle die Blutbefunde auf seine besondere Beteiligung hindeuten. Mit freiem Auge läßt sich feststellen, daß der Oberschenkelknochen im Schaft Fettmark beherbergt und nur in seinen spongiösen Anteilen ebenso wie die kurzen Knochen rotes Mark aufweist. Der makroskopische Befund entspricht also durchaus dem Alter der Trägerin und es besteht auch nach der histologischen Untersuchung kein Grund zu der Annahme, daß ursprünglich rotes Mark in Fettmark umgewandelt worden wäre. Die roten Anteile des Knochenmarkes zeigen nun eine Zusammensetzung, die als krankhaft aufzufassen ist: Weitaus überwiegen ungekörnte Myeloblasten mit basophilem Protoplasma; eosinophil gekörnte Myelocyten sind eher spärlich vertreten, einige von ihnen weisen abnorm zackige und ausgebuchtete Kerne auf; recht zahlreich sind Erythroblasten und kernhaltige rote Blutkörperchen vertreten; auch Knochenmarksriesenzellen fehlen nicht und zeigen vielfach die bekannten, durch Kernpyknose ausgezeichneten Involutionsformen; Gitterfasern sind in normaler, geringer Dichte vorhanden (Abb. 5a). Hämosiderotisches Pigment ist spärlich.

Den auffallendsten Befund bieten aber die *in mitotischer Teilung begriffenen Zellen* dar. Nur die wenigsten Mitosen zeigen eine regelrechte Anordnung des Chromatins in Knäuel-, Stern- oder Schleifenform. In den meisten Fällen hat man den Eindruck, als wären die Chromatinfäden in jedem Stadium der Zellteilung verklumpt, „pyknotisch“ und miteinander verbacken. In Zellen, wie der auf Abb. 2/3 dargestellten, erkennt man noch in der Mitte und linken Hälfte des Chromatinklumpens eine strahlige Anordnung, während die Chromatinfäden an beiden seitlichen Polen zu einer zackigen Masse verschmolzen sind. Wir können so in diesem Bild noch andeutungsweise einen Diaster wiedererkennen, dessen Chromosomen verklumpt und pyknotisch sind. In Zelle Abb. 2/7 sind zwar die beiden Tochtersterne auseinandergerückt, ihre Chromosomen auffallend plump, manchmal fast kugelig, miteinander verklebt und stärker färbbar. Denselben Vorgang sehen wir auch im Monasterstadium

am Chromatin sich abspielen: Große, stark färbbare und verklumpte Chromosomen bilden von der Fläche gesehen eine fast rosettenförmige Platte (Abb. 2/5), während sie von der Seite betrachtet, unter dem Bilde einer unregelmäßigen, länglichen und zackigen Masse erscheinen, in der man manchmal noch einzelne Chromosomen abgrenzen kann (Abb. 2/4). Andere Male ist ihre Entstehung aus einzelnen verklumpten Chromosomen nicht mehr nachzuweisen, nur zu ahnen (Abb. 2/6). Während die

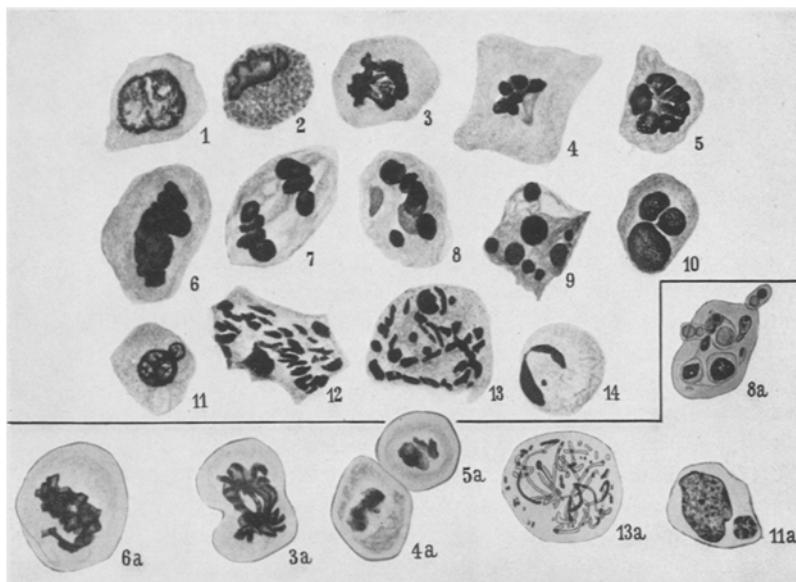


Abb. 2. Fall 1. Akute Thorium-X-Vergiftung. 1—14 Knochenmarkszellen (Erläuterung s. Text), 3a—6a, 8a, 11a und 13a Wiedergabe von Abbildungen aus *Alberti und Politzer*: Durch Röntgenstrahlen hervorgerufene Zellveränderungen, den oben abgebildeten, mit der gleichen Zahl versehenen Knochenmarkszellen entsprechend.

eben beschriebenen Bilder sich durch Verklumpung, „Pyknose“, der Chromosomenfäden auszeichnen, gibt es auch Zellen, die eine Zerbröckelung und Zerstreuung der Chromosomen über den ganzen Zelleib zeigen. In den Zellen Abb. 2/12 und 13 sind zwar Chromosomen und Bruchstücke von solchen deutlich voneinander getrennt zu erkennen, doch sind sie nicht zu den typischen Bildungen der mitotischen Teilung angeordnet, sondern in der ganzen Zelle wie zersprengt. Offenbar von solchen Zellen leiten sich Bilder wie Abb. 2/8 und 9 ab, bei denen zwar ebenfalls versprengte Chromatinbröckel sichtbar sind, die aber nicht mehr die Gestalt von Chromatinschleifen zeigen, sondern stark färbbare, kugelige bis längliche, im ganzen Zelleib verstreute Gebilde darstellen. Die geringere Färbbarkeit einzelner von ihnen weist wohl auf ein Zugrundegehen durch

Chromatolyse hin. Wir möchten diese Art des Chromatinuntergangs streng trennen von der Kernwandhyperchromatose und schließlichen Zerfall der nicht in mitotischer Teilung begriffenen Kerne (Abb. 2/14). Eine dritte Besonderheit der Zellen ist in Abb. 2/10 und 11 dargestellt. Manche der unreifen Myeloblasten enthalten nicht einen normal großen Kern, sondern neben einem etwa normal gebauten, kleineren bis normal großen Kern noch einen oder zwei ganz getrennte, ebenfalls rundliche und normal gebaute, aber viel kleinere weitere Kerne (Abb. 2/11). Manchmal ist das Chromatin in dem größeren sowie in dem getrennten kleineren Kern zu einer fast strukturlosen Kugel verklumpt. Das Protoplasmata aller dieser Zellen zeigt keine Art von Granulierung, ist vielfach um das Gebiet des Chromatins etwas heller; auch die Zellgröße entspricht durchaus den durch ihre gegenseitige Anlagerung aneinander abgeplatteten Myeloblasten.

Wir haben diese Veränderungen der Karyokinese so eingehend dargestellt, weil sie sich weitgehend mit Bildern decken, die *Alberti* und *Politzer* nach Röntgenschädigung im Tierversuch beobachtet haben. Diese Befunde sind auch für Radiumstrahlen zutreffend, „da grundsätzliche Unterschiede über die Wirkungsweise dieser beiden Strahlenarten ... nicht bestehen“ (*Politzer*). Eine erschöpfende Darstellung der einschlägigen Fragen bringt *Politzer* in seiner Monographie „Pathologie der Mitose“, auf die ich mich im folgenden beziehe.

Politzer unterscheidet nach seinen gemeinsam mit *Alberti* vorgenommenen Versuchen einen sofort nach einer einmaligen Bestrahlung auftretenden „Primäreffekt“, der sich in einer Pyknose der Chromatinschleifen evtl. mit Brückenbildung (Verklebung) der Fäden kundgibt. Nach einer mitosenfreien Zwischenzeit treten wieder Kernteilungsfiguren auf, die sich aber von den normalen durch Rhesis der Chromosomen und Chromosomenablenkung unterscheiden; aus abgelenkten Chromosomenbündeln bilden sich dann in ein und derselben Zelle sog. Teilkerne. Diese letzteren Veränderungen werden als „Sekundäreffekt“ zusammengefaßt. Neuerliche Bestrahlung während des Ablaufes des Sekundäreffektes bedingt eine Vergesellschaftung dieser Veränderungen mit denen des Primäreffektes im Sinne der oben erwähnten Pyknose. Die Abbildungen *Politzers* entsprechen so weitgehend unseren eigenen, daß die entsprechende Beschriftung ohne weiteres für die auf Abb. 2 dargestellten Zellen zu übertragen ist, wie etwa:

Unsere Abb. 2/3, *Politzer* Abb. 3. Primäreffekt, Diaster mit Verklebung der Enden der gegenpoligen Chromosomen.

Unsere Abb. 2/4, *Politzer* Abb. 1. Primäreffekt, pyknotischer Aster.

Unsere Abb. 2/6, *Politzer* Abb. 20. Hochgradig pyknotische Mitose.

Unsere Abb. 2/11, *Politzer* Abb. 26. Sekundäreffekt, Ruhezelle mit einem Hauptkern und einem Teilkern.

Unsere Abb. 2/12 und 13, *Politzer* Abb. 30. Sekundäreffekt. Zelle mit verschiedenen langen Chromosomen und Chromosomenbruchstücken.

Unsere Abb. 2/9, *Politzer* Abb. 36. Sekundäreffekt. Körnig vacuolärer Zerfall einer Epithelzelle.

Auch mit den Abbildungen *Lacassagnes* und *Monods* von atypischen Mitosen nach Röntgenbestrahlung besteht eine weitgehende Übereinstimmung, besonders die von den Verfassern als „Nécrobiose de cellules en mitoses dégénératives“ bezeichneten Bilder 13 und 14 wird man leicht in unserer Darstellung wiederfinden.

Diese geradezu vollkommene Übereinstimmung mit den im Tierversuch erhobenen Schädigungen der Karyokinese erscheint uns auch für die Deutung unseres Falles bedeutungsvoll, auch dann, wenn man sich nicht auf den Standpunkt *Politzers* stellt, daß die verschiedenen Reizmittel spezifische Veränderungen der Karyokinese hervorrufen, sondern daß verschiedene Gifte bei den beschränkten Reaktionsmöglichkeiten der Zelle zu letzten Endes ähnlichen Veränderungen führen müssen, wie dies etwa *Galeotti* vertritt. In unserem Falle war eben das Reizmittel bzw. das Gift das strahlenaussendende Thorium X, von dem wir wissen, daß es in besonderer Menge im Knochenmark sich ansammelt. Daß es hier gelingt, alle die von *Alberti* und *Politzer* für Strahlenschädigung kennzeichnenden Veränderungen der Mitose wiederzufinden, bildet eine schöne Bestätigung der Ergebnisse des Tierexperimentes am menschlichen Gewebe. Während es aber bisher nur gelungen war, den Primäreffekt in menschlichen Gewebe nachzuweisen (*Hamperl* und *Schwarz*), haben wir im strahlengeschädigten Knochenmark auch Bilder angetroffen, die einem Sekundäreffekt entsprechen. Sie decken sich mit den von *Politzer* ebenfalls als Sekundäreffekt erkannten Bröckelmitosen, die *Schwarz* in einem bestrahlten Basalzellkrebs beim Menschen gesehen hat. Daß bei dem vorliegenden Falle Primär- und Sekundäreffekt nebeneinander nachweisbar waren, ist aus dem klinischen Verlauf ohne weiteres erklärlich: mit der ersten schädigenden Einwirkung des Thorium X, von der wir annehmen, daß sie sich in einem Primäreffekt ausgewirkt habe, ist seine Wirkung nicht erschöpft. Da die Halbwertszeit des Thorium X, also die Zeit, in der seine Strahlungsintensität um die Hälfte absinkt, 3,64 Tage beträgt, ist zu erwarten, daß auch noch nach Tagen und Wochen Mengen von Thorium X im Körper bzw. im Knochenmark vorhanden sind, die die neuauftretenden Mitosen wiederum im Sinne eines Primäreffektes beeinflussen können; daneben sind aber jetzt, 16 Tage nach der ersten Schädigung, Mitosen zu erwarten, die das Bild des Sekundäreffektes darbieten. So findet das Nebeneinander von Primär- und Sekundäreffekt in unserem Falle eine mit dem Ergebnis des Tierversuches vollständig übereinstimmende Erklärung. Der einzige Unterschied gegenüber den Feststellungen von *Alberti* und *Politzer* liegt darin, daß es uns nicht gelang, Mitosen zu finden, die Zeichen des Sekundäreffektes und zugleich durch neuerliche Strahlenschädigung die für den Primäreffekt kennzeichnende Pyknose aufwiesen.

Wir können also aus der histologischen Untersuchung des Knochenmarks schließen, daß in erster Linie die Kernteilung der Myeloblasten in einer Weise geschädigt ist, wie sie auch durch Röntgen- und Radiumstrahlen hervorgerufen werden kann. Sowohl nach den Befunden im Tierversuch als auch am Knochenmark des untersuchten Falles entstehen aus solchen Kernteilungen keine funktionstüchtigen Zellen, sondern im besten Falle „Zellkrüppel“, wenn nicht die Zelle überhaupt zugrunde geht. Der normale Nachschub an granulierten Elementen an das strömende Blut ist also gewissermaßen an seiner Quelle empfindlich gestört, was sich in einer fortschreitenden und unbeeinflußbaren Verarmung an Leukocyten mit allen ihren weiteren Folgen kundgibt.

Wir können also aus dem eben analysierten Fall von akuter Strahlenschädigung beim Menschen entnehmen, daß das im Tierversuch festgestellte Verhalten sich weitgehend auch auf die menschliche Pathologie übertragen läßt und geeignet ist, Klinik und Pathologie eines solchen Falles zu klären.

II. Chronische allgemeine Strahlenschädigung.

Während akute Strahlenschädigungen durch einmalige oder in kurzen Abständen wiederholte kleine Gaben im Tierversuch ziemlich genau erforscht sind, die menschliche Pathologie aber nur ganz vereinzelte Beispiele dafür kennt, verhält es sich geradezu umgekehrt bei der chronischen Strahlenschädigung, wenn wir darunter die auf einen langen (jahrelangen) Zeitraum sich erstreckende dauernde Einwirkung an und für sich unschädlicher Strahlens Mengen verstehen. Entsprechende Tierversuche sind wohl wegen technischer Schwierigkeiten (Dosierung, verschiedene Empfindlichkeit einzelner Tiere und Tierarten) kaum durchgeführt worden. Wir können höchstens auf die Versuche zurückgreifen, bei denen eine gewissermaßen subakute Strahlenschädigung durch mehrmalige Einverleibung kleiner Dosen erzeugt wurde. Dabei wurde im Knochenmark nach Schwund der spezifischen Zellen eine Verdichtung des retikulären Bindegewebes festgestellt (*Krause und Ziegler*), andererseits konnte eine deutliche Regeneration der Knochenmarkszellen neben Zeichen von Kernzerfall gefunden werden (*da Silva Mello*). *Löhe* erhielt bei Einverleibung kleiner Thorium-X-Mengen an Hunden ein abgeschwächtes Bild der akuten Vergiftung mit größeren Dosen (s. a. einen entsprechenden Fall von *Laignel-Lavastine* und *George*).

Im Gegensatz zu diesen spärlichen Angaben sind eine Reihe von Fällen aus der menschlichen Pathologie bekannt, die auf eine chronische Röntgen- oder Radiumschädigung zurückgeführt werden. Alle diese Fälle zeigen im klinischen Verlauf geradezu überraschende Übereinstimmung: Im Vordergrund steht zunächst eine mittelschwere bis schwere aplastische Anämie, die infolge der allgemeinen Blässe als erstes Krankheitszeichen auffällt. Gleichzeitig ist auch die Zahl der weißen Blut-

körperchen im strömenden Blut mehr oder weniger beträchtlich vermindert, und zwar so gut wie ausschließlich auf Kosten der granulierten Zellen, während die Lymphocyten relativ, manchmal auch absolut vermehrt sind. Bedrohliche Symptome treten erst auf, wenn 3—8 Wochen vor dem Tode die Zahl der weißen Blutkörperchen, manchmal auch die der roten schnell absinkt. Unter den Zeichen schwerster Anämie und Leukopenie, gelegentlich vergesellschaftet mit nekrotisierenden Entzündungsvorgängen tritt dann der Tod ein. Mir zugänglich waren folgende Fälle, wobei ich mich auf solche mit tödlichem Ausgang beschränke, und auf die Fälle, bei denen im Verlaufe einer Bestrahlung eines Leukämikers schwere aplastische Anämie aufgetreten ist (*Ross, Whitcher*) oder nach Radiumschädigung Sarkom beobachtet wurde (*Martland* und *Humphries, Martland* (3)) nicht eingehen.

a) *Radioaktive Stoffe.*

1. *Mottram* (1920). 36jährige Frau. 8 Jahre mit Radium beschäftigt, $2\frac{1}{2}$ Monate Krankheitsdauer; Absinken der roten Blutkörperchen von 2,2 auf 1,1 Mill.; 5—600 Leukocyten, Lymphocyten normal. Keine Leichenöffnung.
2. *Mottram* (1920). 33jähriger Mann. 3 Jahre mit Radium beschäftigt; 3 Monate krank; Absinken der roten Blutkörperchen von 1,3 Mill. auf 800 000; weiße Blutkörperchen 960—1520. Keine Leichenöffnung.
3. *Mottram* (1920). Etwa 50jähriger Mann, 10 Jahre mit Radium beschäftigt. 20 Tage vor dem Tode 527 000 rote Blutkörperchen, 850 weiße Blutkörperchen. Keine Leichenöffnung.
4. *Brulé* und *Boulin* (1925). 46jährige Frau. 2mal je 4 Jahre mit Radium beschäftigt; Absinken der roten Blutkörperchen von 1,2 Mill. auf 800 000; 3200 Leukocyten. Keine Leichenöffnung.
5. Aussprache zu *Brulé* und *Boulin* (1925) (Dr. *Dominici*). Mit Radium beschäftigt, Absinken der roten Blutkörperchen von 1,2 Mill. auf 800 000; 3200 Leukocyten. Keine Leichenöffnung.
6. *Martland, Conlon* und *Knef* (1925). 35jährige Leuchtfarbenarbeiterin. 3 Wochen Krankheitsdauer; 1,4 Mill. rote, 400 weiße Blutkörperchen, hauptsächlich Lymphocyten; nekrotisierende Pharyngitis. Leichenöffnung: Anämie vom Perniciosatypus, Kiefernekrose, rotes Knochenmark im Femur, hämorrhagische Diathese. Keine histologische Untersuchung.
7. *Weil* und *Lacassagne* (1925). 40jähriger Chemiker. Lange Zeit mit Radium beschäftigt; seit $\frac{1}{2}$ Jahr Anämie; 1,2—1,3 Mill. rote, 4600—5600 weiße Blutkörperchen. Obduktion: Zellreiche Milzpulpa, grobmaschiges Knochenmark mit kleinen Zellnestern ungranulierter weißer Blutzellen, ziemlich reichlich Normoblasten, keine Megakaryocyten. Reichlich Hämosiderin im reticuloendothelialen System und Leberzellen.
8. *Reiter* und *Martland* (1926). 36jähriger Chemiker. 14 Jahre mit Radium und Mesothorium beschäftigt; 1 Monat krank; 2,15 Mill. rote Blutkörperchen. Absinken der weißen Blutkörperchen von 3400 auf 2920; relative Lymphocytose; Pneumonie. Obduktion: Diffuse fibröse Hyperplasie der Milz, rotes Knochenmark in Rippen und Wirbelkörpern. Histologisch deutliche Erythroblastenregeneration, keine Stammzellen der weißen Blutkörperchen, keine Lymphocyten. Geringe Hämosiderose der Milz und der Leber. Diagnose: „Schwere Anämie vom regeneratorischen Typus“, radioaktive Substanzen in Knochen nachgewiesen.
9. *Martland* (1) (1926). 24jährige Leuchtfarbenarbeiterin. 7 Jahre beschäftigt gewesen. Kein Blutbild. Tod an chronischer Anämie und Kiefernekrose. Obduktion:

Rotes Knochenmark, sehr zahlreiche regenerierende rote Blutkörperchen, normale Megakaryocyten, viele Eosinophile, wenig Hämosiderin in Leber, Milz, Herz und Nieren. Nachweis radioaktiver Substanzen im Knochen.

b) Röntgenstrahlen.

10. *Gavazzeni und Minelli bzw. Aubertin* (1914). 49jähriger Röntgenologe, der durch 14 Jahre vorwiegend mit harten Strahlen gearbeitet hatte, in den ersten Jahren ohne zureichende Selbstschutzmaßnahmen; seit 3 Jahren auffallende Blässe, keine Blutuntersuchung; Zahnfleischblutungen. *Leichenöffnung*: Hodenatrophie, kleine Milz mit normalen Follikeln und reichlich Blutpigment in der Pulpa; Knochenmark: wenig Normoblasten, keine Megaloblasten, Verminderung der polymorphkernigen Leukocyten, Lymphocyten besonders solche mit großem Kern vermehrt, wenig Myelocyten und Eosinophile; Erythrophagen und Hämosiderinablagerung. *Aubertin* meint, daß erst die Zukunft erweisen müsse, ob die Deutung dieses Falles als einer chronischen Röntgenschädigung richtig sei.

11. *Larkins* (1921). 43jähriger Mann. Seit 15—18 Jahren mit Röntgenphotographie beschäftigt. 6 Monate vor dem Tode 4,2 Mill. rote, 7200 weiße Blutkörperchen; krank seit 3 Monaten, Abfall der roten Blutkörperchen von 2,7 auf 1 Mill., der weißen Blutkörperchen von 1600 auf 840; relative Lymphocytose. Hämorragische Diathese. Keine Leichenöffnung.

12. *Faber* (1923). Röntgenologe seit 12 Jahren, wenig Vorsichtsmaßnahmen. Vor 10 Monaten 4,6 Mill. rote, 5000 weiße Blutkörperchen. 2 Monate krank. Absinken der roten Blutkörperchen auf 1,25 Mill., der weißen Blutkörperchen auf 2000. Relative Lymphocytose. Ikerus. Keine Leichenöffnung.

13. *Wegelin* (1930). 43jähr. Röntgenologe, seit 10 Jahren besonders mit Röntgentherapie beschäftigt. Ungenügender Selbstschutz, 3 Monate krank. Zuerst starke Blässe, Absinken der roten Blutkörperchen von 3160000 auf 800000, der weißen Blutkörperchen von 200000 auf 900. Relative Lymphocytose, Anisocytose, Poikilocytose. Nasenbluten. Obduktion: Schwere Anämie der inneren Organe, Hämosiderose von Leber, Milz und Knochenmark; Atrophie von Milz und Hoden. Histologisch: Fettmark im Femurschaft, Fettzellen im Sternal- und Rippenmark. Hier viele Megalo-Normo- und Myeloblasten. Wenig Leuko- und Myelocyten. Riesenmitose in Megakaryocyten.

Faber faßt die klinischen Feststellungen zusammen, wenn er sagt: „Es scheint also, daß man als sichergestellt annehmen kann, daß die Röntgenstrahlen und besonders die harten ebenso wie Radiumstrahlen unter gewissen Umständen fähig sind, eine Anämie vom aplastischen Typus, wahrscheinlich über dem Umweg des Knochenmarks, hervorzurufen. In gewissen Fällen kann diese Anämie schwer sein und den Aspekt einer perniziösen, akuten, aplastischen Anämie darbieten, welche in wenigen Monaten einen tödlichen Ausgang nimmt.“ Dabei wird immer wieder betont, daß eine gewisse individuelle Bereitschaft für Strahlenschädigung vorhanden sein müsse, denn es sind bei den Röntgen- und Radiumarbeitern, die den gleichen Schädigungen ausgesetzt waren, meist normale Blutbilder beobachtet worden.

Gegenüber der akuten Strahlenschädigung verdient darauf hingewiesen zu werden, daß hier zunächst die Schädigung der roten Blutbildung im Vordergrund steht, zu der sich dann ähnlich wie bei der akuten Strahlenschädigung eine schwerste Leukopenie gesellen kann. Da der anatomische und histologische Befund in den angeführten Fällen

keineswegs einheitlich ist, verdient folgender eigener Fall mitgeteilt zu werden, dessen klinische Daten ich der Liebenswürdigkeit von Prof. F. Silberstein vom Childs-Spital in Wien verdanke (s. auch Nachruf für Cz. von G. Schwarz).

35jähriger Röntgenologe Cz. Seit mehreren Jahren tätig; wenig Selbstschutzaßnahmen. Fieberhafte Erkrankung 8 Monate vor dem Tode. Veränderungen in der Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, sowie Bluttransfusionen während der ganzen Krankheitsdauer s. Abb. 3. Das weiße Blutbild, das in den ersten

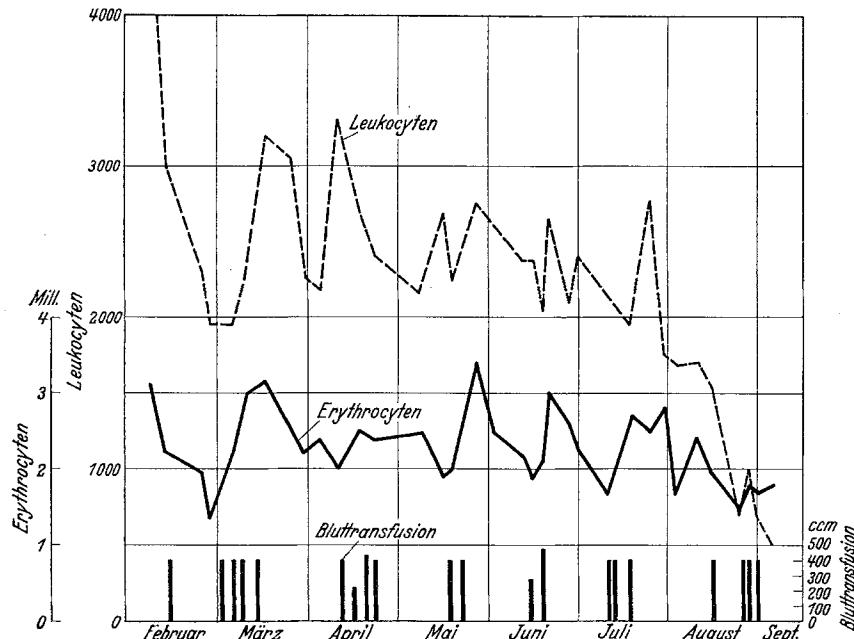


Abb. 3. Fall 2. Aplastische Anämie bei einem Röntgenologen. Krankheitsverlauf: Zahl der roten und weißen Blutkörperchen, Bluttransfusionen.

3 Krankheitsmonaten öfter untersucht wurde, zeigt eine relative Lymphocytose bei fast normalen absoluten Lymphocytewerten und normale Monocytenzahl, so daß die niedrige Zahl der weißen Blutkörperchen so gut wie vollkommen den Granulocyten zur Last fällt. Sahli zwischen 60 und 30 schwankend, F. I. immer um 1, dabei Anisocytose, Polychromasie, Poikilocytose, kernhaltige und vitalgranulierte rote Blutkörperchen. Der Krankheitsverlauf war außerdem durch verschiedentlich auftretende Fieberanfälle bzw. subfebrile Temperaturen ausgezeichnet, die teils auf eine Prostatitis, teils auf eine Enteritis und Furunkel zurückgeführt wurden. Tod unter dem Bilde einer nekrotisierenden Angina.

Die 15 Stunden nach dem Tode vorgenommene Leichenöffnung (Obduktionsprotokoll Nr. 2169/31, Wien, Path. Institut) ergibt folgenden Befund (im Auszug): Beide Gaumenmandeln und einzelne Zungengrundfollikel geschwürig zerfallen und ebenso wie ihre Umgebung schmutzig braungrün gefärbt. Lungen flüssigkeitsreich, mit Zeichen terminal aspirierten Mageninhaltes. Fibrinös-eitrige Auflagerungen an der Außenfläche des rechten Oberlappens über bronchopneumonischen Herden. Blutungen unter dem Epikard. Herzfleisch sehr schlaff, zerreiblich, rötlichgelb.

Leber groß, von blaßbräunlicher Farbe, Zeichnung verwaschen. Milz vergrößert, Pulpa zerfließlich, weich, rötlich. Nierenparenchym graurötlich, blaß. Pseudomelanotische Färbung der Magen- und Darmschleimhaut. Unterstes Ileum in einer Ausdehnung von 8 cm zwischen *Bauhinischer Klappe* und einer bindegewebig-narbig verdickten, ringförmigen Wandstelle, in deren Bereich die Lichtung eingengt ist, etwas erweitert. Mesenteriale Lymphknoten vergrößert, blutig. Knochenmark in den Wirbelkörpern und in der Femurdiaiphyse gelbrötlch. In den Epiphysen Fettmark. Allgemeine schwere Anämie.

Histologischer Befund. Milz: Trabeculäres Gerüst ohne Besonderheiten. Follikel ziemlich reich an Lymphocyten, mit deutlichen Keimzentren versehen. Pulpastränge reich an feinen Bindegewebsfasern und Zellen: viele Lymphocyten und Plasmazellen, außerdem verschieden große Zellen mit einem oder mehreren rundlichen bis gelappten Kernen, die gelegentlich an Knochenmarksriesenzellen erinnern. Vereinzelte Mitosen in den Pulpazellen. Ausgesprochene Erythrophagie und reichlich Hämosiderinablagerung. Fehlen von gelapptkernigen und eosinophil gekörnten Leukozyten. In den Sinus ziemlich reichlich rote Blutkörperchen und endotheliale Erythrophagen.

Leber. Stärkste Hämosiderinablagerung in Leberzellen, den manchmal geradezu kugelig aufgetriebenen Sternzellen, sowie in den Bindegewebszellen der verbreiterten und lymphocytär infiltrierten *Glissenschen Scheiden* (Andeutung von Leberumbau). Leberzellen groß, Protoplasma körnig, im Acinuszentrum mäßige, vorwiegend kleintropfige Verfettung.

Lunge (pneumonisches Gebiet). In den Bronchien massenhaft Bakterienhaufen. In den umgebenden Alveolen mehr-weniger dichte Fibrinnetze mit spärlichen polymorphkernigen Leukocyten, überwiegend vollkernige Zellen mit zum Teil stark eosinfärbbarem, homogenem Protoplasma.

Niere. Vereinzelte Glomerulusschwien; weite Tubuli mit grobkörnigem, gegen die Lichtung zu zerfallendem Protoplasma.

Tonsille. Teils mehr oberflächliche, teils bis in die Muskulatur reichende Nekrose mit massenhaft Bakterienhaufen an der Oberfläche. Keine polymorphkernigen Leukocyten an der Grenze zwischen totem und lebendem Gewebe. Im erhaltenen Tonsillargewebe große, abgerundete Reticulumzellen. Ödem des peritonsillären Gewebes.

Der bemerkenswerteste Befund ist am *Knochenmark* zu erheben. Bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung erhält man den Eindruck eines mäßig faserreichen, zellreichen Granulationsgewebes und nur die eingestreuten Fettzellen und Knochenbälkchen erinnern daran, daß es sich um Knochenmark handelt. Bei der Untersuchung mit starker Vergrößerung fällt zunächst der ganz ungewöhnliche Reichtum an schmalen, spindeligen (Abb. 4/10) sowie plumpen, auch verzweigten (Abb. 4/18) Bindegewebszellen auf, mit denen ein feinfaseriges, kollagenes Faserwerk und besonders ein bei Versilberung deutlich werdendes dichtestes Netzwerk von Gitterfasern (Abb. 5 b) in Zusammenhang steht. In vielen Bindegewebszellen sind rote Blutkörperchen phagozytiert oder ihre Abbauprodukte in Form von Hämosiderinschollen sichtbar (Abb. 4/9). In den Maschen dieses Faserwerks sind die eigentlichen Knochenmarkszellen eingelagert, unter denen spärliche, manchmal mit einem größeren Kern versehene Lymphocyten und Plasmazellen auffallen (Abb. 4/11). Polymorphkernige Leukocyten, sowie eosinophil und basophil granulierte Leukocyten und Myelocyten (Abb. 4/7) sind außerordentlich spärlich

anzutreffen, am häufigsten noch Zellen mit eosinophiler Körnung. Die Hauptmasse der Knochenmarkszellen wird von ganz unreifen Elementen ohne irgendwelche Formbesonderheiten ihres meist basophilen Protoplasmas gebildet, die sich gegenüber normalen Myeloblasten (Abb. 4/6) besonders durch die Beschaffenheit ihres Kernes auszeichnen. Das Chromatin ist zu einem oder mehreren Ballen verklumpt (Abb. 4/8 und 4/17), wobei noch einzelne Chromatinbröckel im Zelleib versprengt

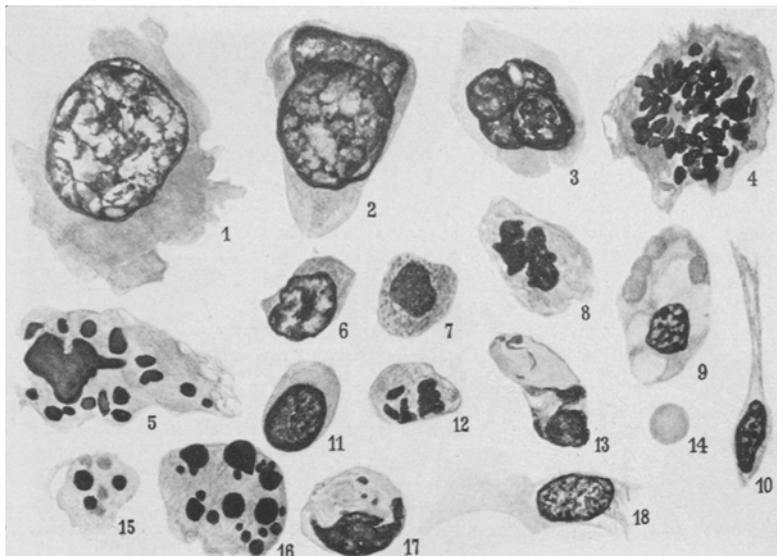


Abb. 4. Fall 2. Aplastische Anämie bei einem Röntgenologen. 1—18 Knochenmarkszellen (Erklärung s. Text).

sein können (Abb. 4/17). Vielfach sind die Zellen von rundlichen, kleinen Chromatinkugeln erfüllt (Abb. 4/16), die, wie ihre nachlassende Färbbarkeit mit Hämatoxylin zeigt (Abb. 4/15), offenbar durch Chromatolyse zugrunde gehen. Ausgezackte, unregelmäßige Kerne in Zellen mit und ohne versprengten Chromatinkörnern (Abb. 4/5 und 4/13) bilden einen fließenden Übergang zu den hier besonders zahlreichen Zellenriesen, die nur zum geringsten Teil den typischen Knochenmarksriesenzellen (Abb. 4/3) entsprechen. Ihr Kern ist ganz enorm groß (bis $25\text{ }\mu$ im Durchmesser), behält aber trotz seiner Größe die runde Form bei (Abb. 4/1) oder ist nur wenig gelappt (Abb. 4/2). Das mäßig reichliche Chromatin erfüllt die Kernmembran in feinen Fäden und größeren Bröckeln, so daß ein ausgesprochen blasiges Kernbild zustande kommt. Nicht so selten sind in den Zellen des Knochenmarks Mitosen anzutreffen. In den kleinen unreifen Zellen fällt dabei der Mangel einer regelmäßigen Anordnung der Chromosomen auf, die vielfach plump und

aufgetrieben (postmortale Veränderung?) und mehr regellos verstreut sind (Abb. 4/12). Aber auch die Zellriesen können noch in Mitose ange troffen werden, wobei dann in der Zelle ein zentraler Chromosomen haufen sichtbar wird (Abb. 4/4).

Es handelt sich also um einen 35jährigen Röntgenologen, der neben einer auch bei der Leichenöffnung nicht ganz aufklär baren fieberhaften Erkrankung das Bild einer schweren, aplastischen Anämie mit terminalem

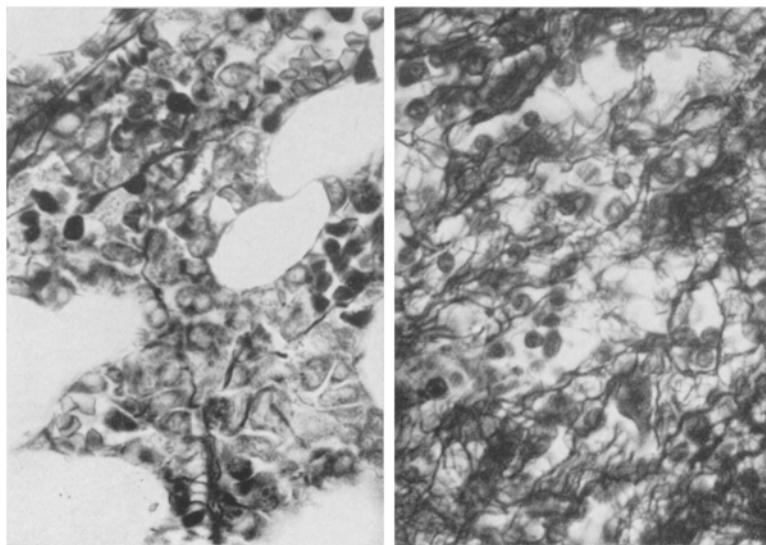


Abb. 5. Knochenmark. Gitterfaserdarstellung. a Akute Thorium-X-Vergiftung (Fall 1). Spärliches (normales) Gitterfasergerüst. b Aplastische Anämie bei einem Röntgenologen (Fall 2). Dichtestes Gitterfasergerüst.

Leukocytenschwund zeigte. Letzte Todesursache war eine Herdpneumonie und eine schwere nekrotisierende Angina, die wie die typische Angina agranulocytotica wohl als Folge der Blutschädigung anzusehen ist. In seinem klinischen Verlauf entspricht der Fall ganz den bisher bekannten Fällen von chronischer Strahlenschädigung, wie sie oben aufgezählt wurden. Die Obduktion deckte eine Hämosiderose von Milz, Leber, Knochenmark und Nieren sowie Verfettung der Leber in den Aciuszentren auf, alles Veränderungen, die ohne weiteres als Folgen der Anämie bzw. des Blutzerfalls (Bluttransfusionen) zu deuten sind. Ungewöhnlich war nur die mikroskopische Beschaffenheit des Knochenmarks, das neben einer ausgesprochenen Fibrose eigentümliche Veränderungen und Schädigung der Knochenmarksriesenzellen und der Stammzellen auch in Form mangelnder Ausreifung zeigte, welche in einem fast vollständigen Fehlen weißer Blutzellen ihren Ausdruck findet. Wir

möchten in diesen Veränderungen der blutbildenden Zellen die Ursache für die Abnahme der roten Blutkörperchen und das schließlich Verschwinden der weißen Blutkörperchen aus dem strömenden Blut sehen, da genau so wie im erst besprochenen Fall bei akuter Strahlenschädigung die Neubildung der Blutzellen gestaltlich faßbarer Art geschädigt erscheint.

Wenn wir uns nunmehr der Frage zuwenden, inwiefern klinische und pathologisch-anatomische Befunde auf eine Strahlenschädigung zurückgehen, so ist man im allgemeinen allzu leicht geneigt, einen solchen Zusammenhang anzunehmen. Vergessen wir aber nicht, daß Forscher wie *Aubertin*, der den ersten derartigen Fall untersuchte, die Frage eines Zusammenhangs bis zum Bekanntwerden weiterer Fälle offen lassen wollte; daß auch *Faber* sich diesbezüglich mit einiger Zurückhaltung („es scheint . . .“) ausdrückte; daß aplastische Anämien mit ganz ähnlichem Leukocytenschwund als Panmyelophthise sicherlich auftreten können, ohne daß in der Vorgeschichte eine Strahleneinwirkung irgendwelcher Art zu finden wäre; daß schließlich von zahlreichen, gleichen Strahlen-, besonders Röntgenstrahlenwirkungen ausgesetzten Menschen nur einige wenige an dem geschilderten Krankheitsbild leiden oder zugrunde gehen, so daß man auf jeden Fall eine gesteigerte Anfälligkeit bei den Betroffenen voraussetzen müßte.

Trotz aller dieser Bedenken kann aber auf Grund nicht bloß der tödlich verlaufenen Fälle, sondern auch solcher, die am Leben geblieben sind, mit Sicherheit ein Zusammenhang angenommen werden. Bedeutungsvoll sind da besonders die Fälle *Martlands* (2, 3) bei denen radioaktive Substanzen im Knochen bzw. in Reticulum- und Endothelzellen des Knochenmarks nachgewiesen werden konnten, wohin die in geringster Menge entweder eingeatmeten oder über dem Verdauungsweg eingebrachten radioaktiven Stoffe auf dem Blutwege gelangt sein müssen. Hier werden sie gespeichert und es kommt zu einer ständigen „Bombardierung“ der blutbildenden Zellen des Knochenmarks, der sie schließlich erliegen. Auch kann der Knochen selbst in Form einer schweren Nekrose geschädigt werden. Es kann also kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß eine schwerste aplastische Anämie mit Leukocytenschwund und folgender nekrotisierender Entzündung, besonders des Knochens, durch dauernde Einverleibung und Speicherung kleiner Radiummengen hervorgerufen werden kann.

Da aber Radium- und Röntgenstrahlen in ihrer biologischen Wirkung einander gleichkommen, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch bei unvorsichtig mit Strahlen umgehenden *Röntgenologen* die gleichen Folgen auftreten könnten. Auch hier müßte der Angriffspunkt der Schädlichkeit das Knochenmark sein, dessen besondere Empfindlichkeit für Strahlen ja schon aus den akuten Vergiftungen bei Mensch und Tier hervorgeht. Eine Speicherung der strahlenden Energie, ähnlich wie bei Radium,

kommt freilich bei Röntgenstrahlen kaum in Betracht, doch könnte die dauernde Einwirkung kleiner Röntgenstrahlenmengen genau so wirken wie die dauernde „Bombardierung“ des Knochenmarks durch die gespeicherten radioaktiven Substanzen.

Von diesem Standpunkt aus ist es bedeutungsvoll, daß in unserem Falle die Knochenmarksschädigung in Veränderungen ihren gestaltlichen Ausdruck findet, die wir im Rahmen einer gewöhnlichen aplastischen Anämie nicht zu sehen gewohnt sind, wohl aber in ähnlicher Ausprägung bei Radiumschädigung beobachtet wurden. *Martland* (3) unterscheidet verschiedene Stadien der Knochenmarksveränderung nach Bestrahlung als sog. Radiation-Osteitis: im ersten hyperplastisch-irritativen Stadium wird das Fettmark durch rotes Mark ersetzt, in dem die unreifen, primitiven Stammzellen weitaus überwiegen, so daß sie bis 60% aller Zellen ausmachen. Ihnen zunächst an Zahl kommen Megaloblasten, während Myelocyten (mit Ausnahme der Eosinophilen) und Leukocyten fast vollkommen fehlen. Das zweite Stadium ist durch Fibroblastenwucherung gekennzeichnet bei gleichzeitiger Anwesenheit von eosinophilen Myelocyten, Plasmazellen und Lymphocyten. Mitosen — auch hyperchromatische — sind häufig. Schließlich wird das Knochenmark durch ein zellarmes fibrilläres Bindegewebe ersetzt (drittes Stadium). Unser Fall entspräche in seinem Knochenmarksfeld etwa einem Übergang vom ersten zum zweiten Stadium *Martlands* (3).

Zur Erklärung der in unserem Falle beschriebenen eigentümlichen Kernveränderungen möchten wir wiederum die von *Alberti* und *Politzer* im Tierversuch gemachten Erfahrungen heranziehen. Sie konnten zeigen, daß bei langandauerndem Sekundäreffekt die stark geschädigten Mitosen nicht in zwei Tochterkerne zerlegt werden. Die Chromosomen werden vielmehr durch einen inneren „Rekonstruktionsprozeß“ zu einem einzigen Kern zusammengefaßt, der dementsprechend größer ist. Wenn sich dieser Vorgang durch neuerliche Teilung einer solchen Zelle wiederholt, werden schließlich Riesenkerne entstehen, die endlich als nicht lebensfähig zugrunde gehen.

Gehen wir mit der Kenntnis dieser Tatsachen an die Untersuchung des Knochenmarks unseres Falles heran, so kann man, wie mir auch Herr Privatdozent *Politzer* nach freundlicher Durchsicht der Präparate versichert hat, eine sehr gute Übereinstimmung mit den eben erwähnten Tierversuchen feststellen: die Riesenkerne, welche zum Teil deutlich Zerfallserscheinungen aufweisen, die Riesenmitosen sowie auch die Ablenkung der Chromosomen finden durch die Annahme eines späten Sekundäreffektes eine befriedigende Erklärung. Bemerkenswerter Weise hat *Wegelin* in seinem Falle ausdrücklich auf eine Riesenmitose hingewiesen; auch an den Abbildungen *Martlands* (3), besonders seiner Abb. 38, sind deutlich Kernunregelmäßigkeiten zu sehen.

Die gestaltliche Ähnlichkeit der in unserem Falle vorliegenden Knochenmarksveränderungen mit denjenigen der oben erwähnten Fälle *Martlands* und die eben gegebene Deutung der beobachteten Kernveränderungen führt uns also zu dem Schluß, daß es sich bei unserem Falle um eine chronische Röntgenschädigung des Knochenmarks handelt. Ein Punkt bleibt freilich unklar:

Unser eigener Fall war seit 8 Monaten vor dem Tode nicht mehr mit Röntgenstrahlen in Berührung gekommen und auch in Fall 11 unserer Aufzählung wird betont, daß der betreffende Röntgenologe in den letzten Jahren sich ausreichend gegen Strahlen geschützt hatte. Damit wollen wir sagen, daß zwischen der angeschuldigten Strahlenschädigung und dem Auftreten bedrohlicher Krankheitszeichen oder gar dem Tode ein verschieden großer, ja jahrelanger Zwischenraum liegen kann, der einer Erklärung bedarf. Auch hier möchten wir auf die *Alberti-Politzerschen* Versuche zurückgreifen: Das Auftreten des Sekundäreffektes, also in besonderer Art abwegiger Mitosen verschieden lange Zeit nach der wirksamen Bestrahlung bedeutet, daß Zellen, ohne sich in für uns faßbarer, gestaltlicher Weise zu verändern, trotzdem geschädigt sind. Diese Schädigung tritt aber erst dann in die Erscheinung, wenn die Zellen sich zur Teilung anschicken (Sekundäreffekt). Im Tierversuch ist diese Zeit freilich verhältnismäßig kurz bemessen. Für uns mag hier die biologische Tatsache genügen, daß eine Strahlenschädigung nicht immer sofort gestaltlich und damit auch pathologisch-anatomisch bzw. klinisch sich auswirken muß. In diesem Sinne könnte wohl auch die lange Zwischenzeit zwischen Schädigung und Auftreten bedrohlicher Symptome in unseren Fällen erklärt werden. Es scheint uns durchaus möglich, daß das Offenbarwerden einer solchen latenten Knochenmarksschädigung durch äußere Anlässe ausgelöst, bzw. beschleunigt werden könnte, wie zum Beispiel durch Infekte, die ja immer mit einer besonderen Beanspruchung des blutbildenden Gewebes einhergehen (s. a. *G. Schwarz*).

Zusammenfassung.

Fall 1. Ein 26jähriges Mädchen nimmt in selbstmörderischer Absicht 40 000 elektrostatische Einheiten Thorium X ein und stirbt nach 16 Tagen. Der Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch einen so gut wie unbeeinflußbaren Leukocytensturz. Die Zahl der roten Blutkörperchen bleibt auf normaler Höhe. Leichenöffnungsbefund: Schwerste pseudomembranös-nekrotisierende Enterocolitis.

Fall 2. Ein 35jähriger Röntgenologe, der sich gegen die Einwirkungen der Röntgenstrahlen unzulänglich geschützt hatte, erkrankt unter dem Bilde einer schweren aplastischen Anämie und Sepsis. Durch wiederholte Blutübertragungen wird die Zahl der roten Blutkörperchen auf etwa 2 000 000 gehalten. Schließlich erfolgt etwa 1 Monat vor dem Tode ein

fast völliger Schwund der Granulocyten. Leichenöffnungsbefund: Nekrotisierende Tonsillitis und Pneumonie.

In beiden Fällen ließen sich im Knochenmark Veränderungen an den Kernen der Stammzellen nachweisen, die denjenigen weitgehend gleichen, welche *Alberti* und *Politzer* im Tierversuch durch Röntgenstrahlen erzeugt haben. Im ersten Falle: Verklumpung und Verklebung der Chromosomen in allen Stadien der mitotischen Kernteilung, entsprechend dem nach einer Röntgenbestrahlung an eben ablaufenden Mitosen auftretenden sog. Primäreffekt; Chromosomenversprengungen und Bildung von Teilkernen entsprechend dem sog. Sekundäreffekt an Zellen, die sich nach Ablauf einer mitosenfreien Zwischenzeit nach der Strahlenschädigung erneut zu teilen beginnen. Im zweiten Fall: Zellriesen und Riesenmitosen entsprechend einem späten Sekundäreffekt.

Die Veränderungen des Blutbildes werden als Folgen dieser Schädigung der Bildungszellen angesehen. Die im Tierversuch erzielten Ergebnisse lassen sich also auch in der menschlichen Pathologie zur Ausdeutung von Krankheitsbildern und pathologisch-anatomischen Befunden verwerten.

Schriftenverzeichnis.

- Alberti* u. *Politzer*: Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **100**, 83 (1924); **104**, 284 (1924). — *Aubertin*: Arch. Mal. Coeur. **7**, 561 (1914). — *Brûlé* et *Boulin*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 528 (1925). — *Faber*, K.: Acta radiol. (Stockh.) **2**, 110 (1923). — *Galeotti*: Beitr. path. Anat. **14**, 288 (1893); **20**, 192 (1896). — *Gavazzeni* e *Minelli*: Radiol. med. **1914**. — *Gudzent*: Berl. klin. Wschr. **1912 I**, 633. — *Hamperl* u. *Schwarz*: Strahlenther. **24**, 607 (1927). — *Heineke*: Dtsch. Z. Chir. **78**, 196 (1905). — *Hirschfeld* u. *Meidner*: Berl. klin. Wschr. **1912 II**, 1343. — *Kaufmann*, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1. Berlin-Leipzig: de Gruyter 1931. — *Krause* u. *Ziegler*: Fortschr. Röntgenstr. **10**, 126 (1906/07). — *Lacassagne* et *Monod*: Arch. frang. Path. gén. **1**, 1 (1922). — *Lacassagne*, *Lattès* et *Lavedan*: J. de Radiol. **9**, 1, 67 (1925). — *Laignel-Lavastine* et *George*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **42** (1926). — *Larkins*: Arch. of Radiol., Mai **1921**. — *Löhe*: Virchows Arch. **209**, 156 (1912). — *Martland*: (1) Arch. of Path. **2**, 465 (1926). (2) J. amer. med. Assoc. **92**, 466, 552 (1929). (3) Amer. J. Canc. **15**, 2435 (1931). — *Martland*, *Conlon* and *Knef*: J. amer. med. Assoc. **85**, 1769 (1925). — *Martland* and *Humphries*: Arch. of Path. **7**, 406 (1929). — *Mottram*: Arch. of Radiol., Dez. **1920**. — *Orth*: Berl. klin. Wschr. **1912 I**, 912. — *Pappenheim* u. *Plesch*: Z. exper. Path. **12**, 95 (1913). — *Petri*: Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 10. 1930. — *Politzer*: Pathologie der Mitose. Protoplasma-Monographien. Berlin: Gebr. Bornträger 1934. — *Reiter* and *Martland*: Amer. J. Roentgenol. **16**, 161 (1926). — *Ross*: Lancet **1925**, 867. — *Schwarz*: Strahlenther. **20**, 67 (1925). — Fortschr. Röntgenstr. **44**, 790 (1931). — *da Silva Mello*: Z. klin. Med. **81**, 285 (1915). — *Wegelin*: Beitr. path. Anat. **84**, 299 (1930). — *Weil* et *Lacassagne*: Bull. Acad. Méd. Paris **93**, 237 (1925). — *Whitcher*: Boston med. J. **187**, 349 (1922). Zit. nach *Ross*.