

(Aus der „Clinica Alemana“ Córdoba [Argentinien].)

Ist es möglich mit Röntgenstrahlen normales Gewebe abzutöten?

Von

Prof. Dr. Paul Busse Grawitz.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 31. Mai 1940.)

Es ist bekannt, daß Röntgenstrahlen von bestimmter Intensität die Gewebe schädigen und ihren geschwürigen Zerfall bedingen. Es ist leider aber auch eine Tatsache, daß Keloide oder krebsig entartete Gewebe sich durch starke Bestrahlung zwar zurückbilden, aber in der großen Mehrzahl der Fälle nach kürzerer oder längerer Zeit wieder zu wuchern beginnen. Um diesen Widerspruch zu klären, ist es sicher nicht uninteressant, die Frage zu untersuchen, ob das Gewebe in vitro überhaupt abgetötet werden kann, und falls ja, welche Strahlenmenge dazu erforderlich ist.

Bis vor kurzem war überhaupt nichts konkretes über die Widerstandsfähigkeit unserer Gewebe bekannt. In verschiedenen Arbeiten^{1, 2} habe ich gezeigt, daß es möglich ist, in jeder beliebigen Weise jedwedes Gewebe in vitro zu schädigen und dann zu kultivieren. Totes Gewebe reagiert nicht, geschädigtes reagiert streng gesetzmäßig: jedes Gift bedingt eine nur ihm eigene Reaktionsform des Gewebes, unabhängig von der verwandten Dosierung³.

Die Kultur der verschiedenen Gewebe gelingt auch nach schwerster Schädigung — solange diese nicht tödlich war — in Zitratplasma oder durch Implantation in ein lebendes Tier. Da, wie ich nachgewiesen habe, diese letztere Methode die besten und niemals durch eingewanderte Elemente „verunreinigte“ Reaktionen liefert, habe ich sie auch hier angewandt.

In bewußter Einseitigkeit habe ich meine Versuche vorwiegend an Kaninchenhornhäuten durchgeführt; bewegen wir uns doch noch auf einem Neuland, und das einfache, durch nichts unterbrochene Gewebe der Hornhaut ist zum Studium der reinen Bindegewebe- und Epithelreaktionen besonders geeignet. Bei meinen Untersuchungen hat sich die überraschende Tatsache ergeben, daß die menschlichen und tierischen Gewebe resistenter sind als irgendeine andere lebende Substanz. Es war mir z. B. nicht möglich, durch Gifte eine Hornhaut abzutöten, ohne sie gleichzeitig aufzulösen.

Als ich Hornhäute erhitzte, mußte ich bis 190° C gehen, um die letzte Spur von Leben in der Cornea zu vernichten; Erwärmung auf

180 und 185° C hatte eine abortive Gewebsreaktion nicht verhindern können⁴!

Würde es nun wohl möglich sein, das Leben eines solchen Gewebes durch intensive Röntgenstrahlen zu vernichten?

Zur Klärung dieser Frage entnahm ich einem kurz zuvor getöteten Kaninchen beiden Hornhäute: Eine wurde unter 0.5 mm Kupferfilter mit 900 R bei 210 Kilovolt bestrahlt, also mit einer Dosis, die unsere Gewebe nach klinischen Erfahrungen schädigt, ohne sie abzutöten: die andere Cornea wurde ungefiltert mit 10000 R bestrahlt, einer



Abb. 1. Kaninchenhornhaut, mit 900 R geschädigt, danach 2 Tage implantiert. Übersichtsvergrößerung. Bemerkenswert sind vor allem die Chromatindifferenzierung der Fasern und das Fehlen ausgereifter Rundzellen.

phantastisch hohen Dosis, die man in der Therapie nicht entfernt anwendet. Um Hitzewirkung auszuschalten, befanden sich die Hornhäute auf flachen Tellern in steriler physiologischer Kochsalzlösung unter Pappdeckeln. Nach der Bestrahlung wurden die Hornhäute einem lebenden Kaninchen 48 Stunden subcutan implantiert und die Schnitte in üblicher Weise mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Befunde.

Hornhaut mit 900 R bestrahlt: Unter dem nutritiven Reiz der Implantation hat das ruhende Bindegewebe der Hornhaut zellig reagiert (Abb. 1). Diese Reaktion ist verschieden intensiv, aber nirgends sehr üppig. Mit der Ölimmersion sieht man die faserige Grundsubstanz ziemlich normal. Die Hornhautkörper sind verschwunden. Typische Rundzellen von Gestalt der Leukocyten sind selten, etwas häufiger sind vereinzelte ovale Zellen zu beobachten.

Das Protoplasma ist hellrosa. Es kommt vor: 1. in den erwähnten Zellen: 2. um alle mittleren und größeren Kerne. Hier bildet es spindlige oder runde Figuren, die immer gut von der Grundsubstanz abgesetzt sind. 3. Als runde Zelleiber, die mit feinsten Chromatingranulationen erfüllt sind, wie ich das bei Hornhäuten beschrieben habe, die mit Radium geschädigt waren⁵; 4. weniger deutlich in Faserform, breite Streifen bildend; diese Fasern sind in der Längsrichtung durchlagert von parallelen, schmalen Faserbündeln, die aus granuliertem, schwach gefärbtem Chromatin bestehen.

Das Chromatin ist vertreten: 1. in Form von Kernen, von der Größe von Rundzellenkernen, die nur ganz selten kompakt erscheinen, meistens aber einen blasigen Charakter haben mit breitem, rundem Rand; das Zentrum scheint mir weniger hell zu sein, als es bei den mit Radium geschädigten Hornhäuten der Fall war; 2. größere Kernformen, die immer länglichoval und immer blasiger Natur sind; oft sind in ihnen faserige Chromatineinschlüsse sichtbar; 3. als kleine und kleinste Brocken von Unterkokkengröße, die vor allem in den Zonen stärkerer Reaktion reichlich in der Grundsubstanz verteilt sind; 4. in schwachgefärbter, granulierter Form: a) in den erwähnten kernlosen Rundzellen; b) als lange Fäserchen in den beschriebenen protoplasmatischen Fasern; hier können sie sich ausnahmsweise zu einem undeutlichen Kern kondensieren; c) zusammen mit größeren und gut gefärbten Chromatinbröckeln in schmutzigen, schlecht abgesetzten Chromatinfasern.

Prinzipiell neu ist das Vorkommen kugliger Körper runder oder spindliger Gestalt, die keinen Farbstoff angenommen haben und gelblich erscheinen. Sie liegen manchmal in Waben und haben gekörnten Charakter. Man findet aber auch in der Grundsubstanz schmutzige, schlecht abgesetzte Gebilde von beschriebenem Charakter. Diese Formationen erinnern in ihrer Form und Größe an Kerne und Zellen. Zweifellos handelt es sich um Reaktionsprodukte des Gewebes. Der Umstand, daß sie keine Färbung annehmen, legt die Vermutung nahe, daß die Gewebsprodukte sekundär abgestorben sind. Die *Bowmannsche* Membran ist, wie üblich, strukturlos. Die *Descemetische* Membran scheint völlig degeneriert. Sie zeigt als äußere Begrenzung meistens eine schwache Chromatinschicht. Ihr Inneres ist sehr undeutlich, wabig, schwach protoplasmatisch und enthält sehr feine Chromatingranulationen. Nur ganz vereinzelt findet man zellige Elemente, nämlich: 1. blasige Kerne ohne Protoplasma; 2. undeutliches Protoplasma mit Chromatingranulationen von der Größe eines Kernes; 3. Protoplasma mit Kernen, größer als eine Rundzelle. Auch die im Bindegewebe beobachteten gelblichen Gebilde kommen vor.

Hornhaut mit 10000 R bestrahlt (Abb. 2): Die Hornhaut hat überall zellig reagiert, im ganzen etwas weniger als die vorige. Mit der Ölimmersion erkennt man die faserige Grundsubstanz, Rundzellen mit

blasigen Kernen, Protoplasma und Chromatinformationen wie im eben beschriebenen Präparat, nur, daß das Protoplasma häufiger feine Chromatinkörnchen enthält. Die gelblichen Gebilde sind ebenfalls in der oben beschriebenen Form vertreten. An einer Stelle der Randzone ist eine stärkere Reaktion erfolgt. Die Grundsubstanz ist hier verschwunden und zu Protoplasma geworden. In ihm liegt Chromatin erstens in Form von bizzaren Figuren, flächen- und strichweise in feinsten Granulation. Ohne eigentlichen Zelleib liegen zweitens Kerne von beschriebener Form und Größe in dem Protoplasma. Die *Bowmannsche*

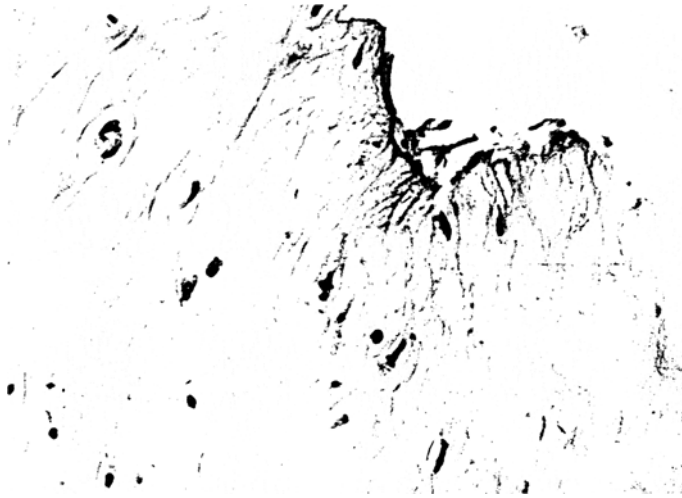


Abb. 2. Schweinehornhaut, mit 900 R bestrahlt, danach 2 Tage implantiert. Stärkere Vergrößerung. Die verwachsene Zone am rechten Rand ist die *Descemet'sche* Membran, deren Struktur und Chromatin fast völlig geschwunden ist.

Membran ist violett und homogen. Die *Descemet'sche* Membran ist von der schon beschriebenen, schwer erkennbaren wabigen Struktur. In ihr liegen Zell- und Kerngebilde von dem geschilderten Charakter und auch die gelben Gebilde, die den Farbstoff nicht angenommen haben.

Wiederholung der Versuche mit Schweinehornhäuten: Ich habe dieselben Versuche noch einmal wiederholt und an Stelle der Kaninchenhornhäute Schweinehornhäute mit derselben Dosis und Technik bestrahlt und 48 Stunden in Kaninchen implantiert (Abb. 3 und 4). Es fanden sich bei beiden Schweinehornhäuten genau dieselben Verhältnisse, genau dieselben Kern- und Protoplasmaformen, nur daß die gelben, vermutlich toten Gebilde bei der mit 10000 R bestrahlten Cornea zahlreicher waren als bei der Kaninchenhornhaut, die die gleiche Strahlenmenge empfangen hatte, aber die Schweinehornhaut hatte im ganzen besser reagiert als die Kaninchenhornhaut.

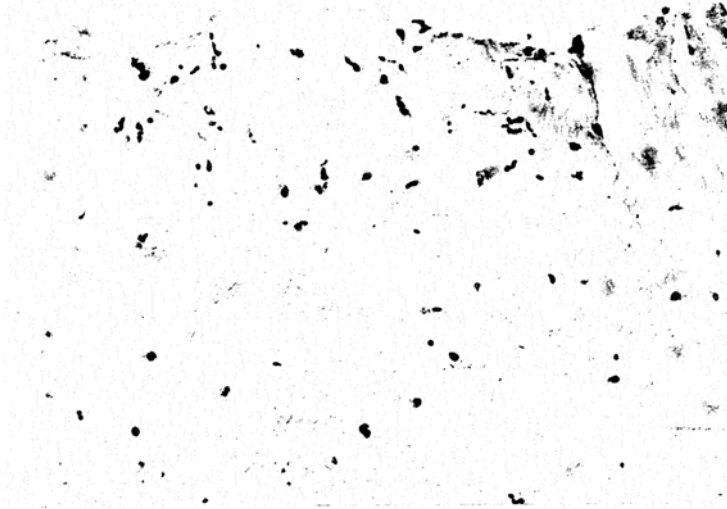


Abb. 3. Kaninchenhornhaut, mit 10000 R geschädigt, 2 Tage implantiert. Übersichtsvergrößerung. Rechts sieht man die *Descemet'sche* Membran, die etwas mehr Chromatin enthält als die weniger geschädigte Hornhaut; das Bindegewebe dagegen hat weniger Chromatin abgebaut.

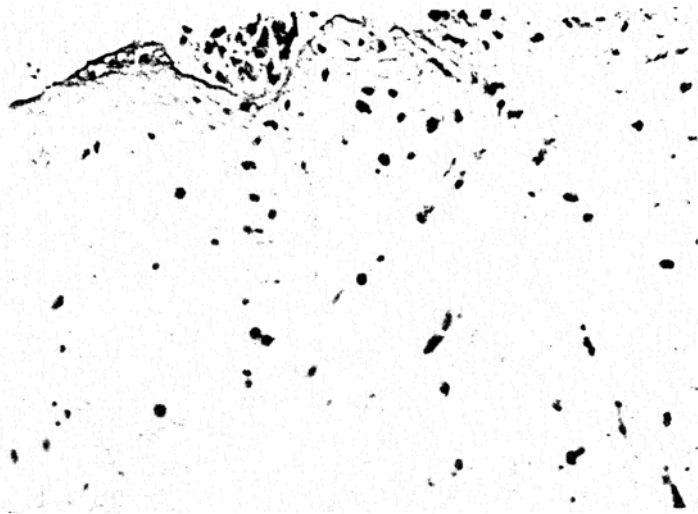


Abb. 4. Schweinehornhaut, mit 10000 R geschädigt. 2 Tage implantiert. Stärkere Vergrößerung. Man sieht hier zahlreicher als auf den anderen Bildern die gelben toten Flecken; im übrigen sieht man, daß diese Hornhaut mehr Chromatin differenziert hat als die schwächergeschädigte.

Derartige gradmäßige Verschiedenheiten werden bei den Implantationsversuchen, die unter gleichen Bedingungen vorgenommen wurden,

immer wieder beobachtet und gestatten keine prinzipiellen Rückschlüsse. Mancherorts sieht man in der letztgenannten Cornea auch gelbe Flecken, flächenhaft und scharf begrenzt, in deren Nähe andere große flächenhafte Figuren liegen, die aber vorwiegend schmutzig-violett sind. Von Waben durchsetzt, zeigen auch sie in manchen Bezirken eine gelbliche Verfärbung.

Andererseits sieht man in der Grundsubstanz zwischen spärlichen Zellformen amorphe kleine Bröckel; ihre Farbe ist schwarz, gelb oder gelb mit schwarzen Einschlüssen. Selten sind auch violette Bröckel vorhanden, alles in einer Grundsubstanz, die ihren faserigen Charakter weitgehend verloren hat.

Ergebnis.

Die mit $1\frac{1}{2}$ facher H.E.D. (900 R) bestrahlten Hornhäute, sowohl des Kaninchens als auch des Schweines, weisen schwere Schädigungen auf. Die Reaktion des Bindegewebes gleicht keiner der Schädigungen, welche ich bei 30 verschiedenen Giften oder nach Hitzeanwendung beobachtet und beschrieben habe. Sie ist auch grundsätzlich verschieden von der Reaktion, die in radiumbestrahlten Hornhäuten beobachtet wurde⁵; wohl finden sich nach Röntgenbestrahlung ebenfalls die kernlosen Rundzellen mit feingranuliertem Protoplasma, aber das Protoplasma nimmt hier den sauren Farbstoff besser an. Wohl finden sich auch beim Radium blasige Kernformen mit dickem Rand, aber ihre Anordnung ist verschieden. In den von Röntgenstrahlen geschädigten Hornhäuten sind keine Hornhautkörper zu erkennen, wie sie so typisch verändert und überall in den Hornhäuten zu sehen sind, die 14 Tage starker Radiumeinwirkung ausgesetzt waren.

Vor allem charakteristisch und nur nach Röntgenbestrahlung beobachtet sind die gelben Kern- und Zellformen, welche augenscheinlich nach erfolgter Reaktion abgestorben sind. Etwas entfernt ähnliches habe ich nur ganz ausnahmsweise in Hornhäuten gefunden, die ich *wiederholt* erhitzt und *wiederholt* implantiert hatte⁶. Dort waren es aber deutlich Hornhautkörper, die vereinzelt abgestorben waren, und ihre Farbe war bräunlich oder schwarz. Gelbe Färbung bei totem Gewebe fand ich sonst regelmäßig in der *Descemetschen* Membran bei Hornhäuten, die durch Hitze abgetötet waren.

Es wäre demnach ohne weiteres möglich, durch 48stündige Implantation festzustellen, ob eine Hornhaut von Röntgenstrahlen geschädigt worden ist oder nicht. Denken wir uns den Fall, daß ein Patient wegen eines Lidcarcinoms bestrahlt wurde und unmittelbar nach der Applikation stirbt. Der behandelnde Arzt behauptet, der Tod sei vor der Bestrahlung erfolgt. Hier könnte die Implantation die Sachlage mit Sicherheit klären.

Die toten Gebilde im Bindegewebe waren auch nach Anwendung stärkster Gifte nie zu beobachten. Schon dieser einzig dastehende Befund

spricht für eine ungewöhnliche Schädigung des mesenchymalen Gewebes. Was aber eine noch größere Überraschung bedeutete, war die intensive Schädigung des epithelialen Hornhautanteiles. Bei den 32 verschiedenartigen, zum Teil äußerst schweren Schädigungen, die ich bisher beobachtete, habe ich niemals auch nur andeutungsweise eine solch tiefgreifende Strukturveränderung in der *Descemetschen* Membran beobachtet. Eine Hornhaut, die auf 120° erhitzt war, zeigte in ihrer äußeren Membrane durchweg typische Zellen; war die Cornea auf 170, 175, 180 und 185° erhitzt, so hatte der zauberkräftige Lymphstrom zwar noch die oberflächlichste Zellschicht der *Descemetschen* Membran zum Leben zu erwecken vermocht, aber immer wiesen diese spärlichen Zellen doch Kerne und Protoplasma auf.

Was man bei der Röntgenschädigung sieht, ist etwas durchaus andersartiges. Die Membrane ist keineswegs tot, wenn man von den gelblichen Gebilden, die auch in ihr vorkommen, absieht; aber das Chromatin ist verschwunden, und wo sich Kernfiguren finden, lassen sie eine tiefgreifende Veränderung ihres Wesens erkennen.

Wenn die mit 900 R bestrahlten Hornhäute eine derartig schwere Schädigung aufweisen, so sollte man erwarten, daß die 11fache Strahlendosis nunmehr das Gewebe mit Sicherheit und völlig abgetötet hätte. Dem ist aber nicht so!

Hier stehe ich wieder vor demselben Problem, das mich so oft überrascht hat. Als ich z. B. die schwere Schädigung sah, die eine 1 $\frac{1}{2}$ %ige Sublimatlösung der Hornhaut in 1 Min. zugefügt hatte, war ich überzeugt, daß ich eine Cornea abtöten könnte, wenn ich sie 1 Stunde in 1%iges Sublimat legte, aber die Hornhaut zeigte zwar denselben Typus von Schädigung, graduell gemessen war ihre Schädigung ebenso wenig geringer als die einer anderen, die 2 Monate in der gleichen Sublimatlösung lag!

Als ich ein Hornhautstückchen, das 3 Min. in 10%igem Formalin verweilt hatte, in der Plasmakultur zum Reagieren bringen konnte, fand ich einen andersartigen Typus abortiver Gewebsreaktion. Denselben fand ich immer wieder, wenn ich formalingeschädigte Hornhäute implantierte, und immer wieder wurde ich enttäuscht, als ich erst nach Tagen, dann nach Wochen, Monaten und Jahren erwartet hatte, daß das Leben des Gewebes durch Formalin endlich vernichtet würde.

Aus solchen Analogieschlüssen, deren Beispiele ich beliebig vermehren könnte, würde ich die Frage, ob man das Gewebe einer normalen Hornhaut auch mit vervielfachten Strahlmengen in vitro abtöten könnte, verneinen.

Diese Fragestellung hat jedoch jetzt lediglich akademisches Interesse, da die von mir erprobte Dosis von 10000 R bei weitem dasjenige Maß überschreitet, welches man in der Krankenbehandlung jemals wird anwenden können. Deshalb muß man es von dem Standpunkt der

Gewebeforschung aus als hoffnungslos bezeichnen, durch Vermehrung der Strahlenmenge über (höchstens) 900 R hinaus bessere therapeutische Erfolge erwarten zu wollen.

Der eingangs erörterte Widerspruch erklärt sich nunmehr zwanglos: Eine starke Röntgenstrahlung bewirkt eine ungewöhnlich schwere Schädigung des Gewebes; dabei erfährt es eine tiefgreifende Veränderung seiner Elemente, zu der sich infolge der Gefäßschädigung auch eine Ernährungsstörung gesellt; im Kulturversuch erweisen sich vor allem die Kerne der Epithelien als nahezu zerstört und die Abbauvorgänge des Bindegewebes beeinträchtigt. Diese Schädigung des Gewebes, verbunden mit der (hierfür ausschlaggebenden) Ernährungsstörung, bewirkt in vivo einen geschwürigen Zerfall; aber tot, im letzten Sinne des Wortes, ist bestrahltes normales Gewebe nicht. Deshalb darf man einerseits mit seiner Erholung rechnen, wenn man eine schwere Strahlenschädigung sieht; man muß aber andererseits darauf gefaßt sein, daß auch hohe Strahlenmengen Rezidive von Keloiden oder malignen Tumoren niemals werden verhindern können, wenn wir nicht Kombinationen mit anderen Schädigungen finden, mittels derer es gelingt, das überaus zähe Leben in den Geweben zu vernichten, ohne dem Gesamtorganismus zu schaden.

Schrifttum.

- ¹ *Busse Grawitz, P.*: *Gracfes Arch.* **141**, H. 1. — ² *Busse Grawitz, P.*: *Zbl. Chir.* **66**, Nr 51. — ³ *Busse Grawitz, P.*: *Beitr. path. Anat.* **104**, 3. — ⁴ *Busse Grawitz, P.*: *Gracfes Arch.* **1940**. — ⁵ *Busse Grawitz, P.*: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **1940**. — *Busse Grawitz, P.*: *Z. exper. Med.* **107**, H. 2.