

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL).

Über Organveränderungen bei chronischer Colchicinvergiftung.

Von
KLAUS LAMBERS.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Mai 1951.)

Morphologisch faßbare Veränderungen der Zellkerne, die durch bestimmte Stoffe ausgelöst werden und im wesentlichen in einer Beeinflussung des Teilungsablaufes bestehen, sind erstmalig von DUSTIN beschrieben worden. Alle Pharmaka mit einer Wirkung auf den Zellkern faßte DUSTIN unter dem Begriff der *karyoklastischen Gifte* zusammen. Die Gruppe dieser kernschädigenden Stoffe ist in den letzten Jahren durch die Einbeziehung neuer Pharmaka ständig erweitert worden.

Unter ihnen steht das *Colchicin* sowohl bezüglich seiner kernspezifischen als auch seiner mitosehemmenden Wirksamkeit an erster Stelle. BROCK, DRUCKREY und HERKEN fanden bei einer Gegenüberstellung von Plasma- und Kerngiften, daß das Tausendfache der Colchicindosis, die am befruchteten Seeigelei eine Hemmung der Zellteilung hervorruft, noch ohne Einfluß auf die Funktion des Cytoplasmas (gemessen am Sauerstoffverbrauch nach WARBURG) ist. Im Gegensatz dazu hemmt das Plasmagift Veratrin die Zellteilung erst bei der zehnfachen Dosis, die eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches auslöst.

Über den *Mechanismus der Mitosehemmung* durch das Colchicin besteht eine umfangreiche Literatur. LETTRÉ erklärt sie durch eine Störung in der Funktion der Spindel, die er als kontractiles System auffaßt, welches durch eine Störung des Adenosintriphosphorsäure-Kreatininphosphorsäure-Stoffwechsels in einen der Muskelstarre entsprechenden Zustand übergeführt wird. LUDFORD hingegen nimmt eine Unterdrückung der Spindelbildung durch das Colchicin an. Der in seiner mitotischen Teilung gehemmte Kern geht pyknotisch zugrunde oder formiert sich zu einem jetzt polyploiden Ruhekern; auch die Bildung von Nebenkernen wurde beobachtet.

Diese Befunde wurden nach Stunden, höchstens jedoch wenige Tage nach einer meist nur einmaligen Colchicinapplikation erhoben. Über die Folgen einer länger dauernden Colchicineinwirkung ist wenig bekannt. Nur HAMPERL berichtet 1946 über Veränderungen, die er nach chronischer Colchicinvergiftung beobachten konnte. Er tropfte gleichaltrigen Mäusen in regelmäßigen Zeitabständen Colchicin-Acetonlösung auf die Rückenhaut. Von den inneren Organen wiesen vor allem die Leber und

der Dünndarm deutliche Veränderungen auf. Im Epithel des Dünndarmes beobachtete HAMPERL das Auftreten zahlreicher pyknotischer Kerne, die zum Teil in das Darmlumen abgestoßen wurden, zum Teil Zerfallserscheinungen zeigten. In der Leber traten Riesenzellen bzw. Riesenkerne auf, die stark verformt waren und in ihrem Inneren acidophile Kugeln aufwiesen. Daneben fanden sich Bilder, die auf einen Kernzerfall hindeuteten. Das Zwischengewebe zeigte eine leukocytäre Infiltration. An anderen Organen ließen sich keine Veränderungen nachweisen.

Aus zeitbedingten Gründen konnten diese Untersuchungen seinerzeit nicht zu Ende geführt werden und wurden daher von uns jetzt wieder aufgegriffen.

Material und Methode.

Um den Versuchstieren immer eine gleiche, exakt meßbare Dosis von Colchicin verabreichen zu können, wurde zum Unterschied von den Versuchen HAMPERLS Mäusen von 20—25 g Gewicht eine 0,02%ige, wäßrige Lösung von Colchicin „Merck“ intraperitoneal injiziert. Da es sich darum handelte, eine Dosis ausfindig zu machen, die die Tiere zwar schädigte, aber nicht in kurzer Zeit tötete, wurden Vorversuche mit verschiedenen Colchicinemengen angestellt. Die besten Ergebnisse erzielten wir mit einer täglichen Dosis von 12 γ (56 Tiere) und 15 γ (33 Tiere). Die so behandelten Tiere zeigen nach verschieden langer Zeit ein struppiges Fell, werden zunehmend träger und gehen schließlich ein. Dabei treten gewisse individuelle Unterschiede in Erscheinung insofern, als manche Tiere besonders lange überleben, andere schon in den ersten Versuchstagen sterben. Die Abhängigkeit von der verabreichten Dosis drückt sich darin aus, daß von 56 mit 12 γ behandelten Tieren 8 vor dem 20. Tag und 48 nach dem 20. Tag starben, gegenüber 22 vor und 11 nach dem 20. Tag von 33 mit 15 γ behandelten Tieren. Die längste Überlebenszeit betrug 85 Tage.

Ergebnisse.

Leber. In der Leber findet man etwa vom 20. Tag ab Veränderungen an den Zellkernen, die im Auftreten von „Einschlüssen“ und in einer „Verformung“ bestehen.

Bei den *Einschlüssen* handelt es sich um mit Eosin färbbare, rundliche, wollig bis homogene Gebilde, die durch einen basophilen Saum begrenzt sind. Bei Trichom-Bindegewebsfärbung nach MASSON nehmen sie einen schmutzig braun-roten Farnton an; Pyronin färbt sie nicht, weder nach Fixierung in Formol noch Alkohol oder ZENKERScher Flüssigkeit. Auch mit der von LENDRUM angegebenen Methode zur Hervorhebung von virusbedingten Einschlüssen (Phloxin, Tartrazin) läßt sich keine elektive Darstellung erzielen. Der übrige Kerninhalt ist auffallend hell,

sein Chromatin an die Kernmembran verdrängt. In ihrer Entwicklung zeigen die Einschlüsse eine deutliche Abhängigkeit von Versuchsdauer und Dosierung. Während sie vor dem 20. Versuchstag praktisch bei keinem Tier vorhanden waren, ließen sie sich später immer nachweisen. In den anfänglich noch nicht verformten und kaum vergrößerten Kernen kann man kleine Einschlüsse (Abb. 1a) beobachten, die zunächst in der Einzahl auftreten. Man könnte fast glauben, daß es sich um vergrößerte Nucleolen handelt. Mit fortschreitender Versuchsdauer nimmt ihre Größe, die Zahl der befallenen Kerne und die Zahl der Einschlüsse je Kern (Abb. 1b) immer mehr zu, so daß später Riesenkerne mit 4—6 Einschlüssen keine Seltenheit sind. Etwa vom 40. Versuchstag an kann man schon häufig in 30—40% aller Kerne Einschlüsse nachweisen, die schließlich eine solche Ausdehnung erreichen, daß sie die inzwischen ebenfalls vergrößerten Kerne fast vollständig ausfüllen (Abb. 1c). Die Zunahme und Vergrößerung der Einschlüsse ist aber nicht bei allen Tieren gleich ausgesprochen, besonders die weiblichen Tiere schienen uns gegenüber den männlichen schwächer zu reagieren. So gibt es Tiere, die z. B. bei ihrem Tod nach 75 Tagen nur in 22% der Kerne Einschlüsse aufweisen, während andere bereits nach 36 Tagen in 32,4% aller Kerne Einschlüsse enthalten. Die höchste beobachtete Prozentzahl von Kernen mit Einschlüssen betrug bei einem Versuchsalter von 50 Tagen 47,8%. Abgesehen von diesen individuellen Schwankungen kann man aber doch im allgemeinen sagen, daß die Zahl und Größe der Einschlüsse mit der Versuchsdauer zunimmt. Dies trifft in der gleichen Weise für die tägliche Dosis von 12 γ wie 15 γ zu. Bei einer verzettelten Dosierung (20 γ jeden 2. Tag) traten zwar grundsätzlich dieselben Einschlüsse auf. Obwohl die Tiere ein Versuchsalter von 80—110 Tagen erreichten und die absolute Menge des zugeführten Colchicins dieselbe oder sogar größer war als bei der täglichen Verabreichung, erschienen die Veränderungen doch wesentlich geringfügiger.

Außer Einschlußbildung und Volumenzunahme konnten wir bei unseren Versuchstieren noch eine sehr kennzeichnende *Formveränderung* der Leberzellkerne feststellen. In den geringsten Graden zeigen die Kerne nicht mehr ihre typische runde Begrenzung, sondern werden länglich und erhalten durch Einbuchtungen und Ausstülpungen eine unregelmäßige Kontur (Abb. 2a). Gleichzeitig nehmen sie an Größe zu. So entstehen vielfach gelappte und eingeschnürte Riesenkerne (Abb. 2 b und c). Schließlich finden wir statt eines einzigen Kernes einen Haufen von kleineren Kernen und Kernchen verschiedenster Größe in der Zelle (Abb. 2d). In den am stärksten veränderten Lebern sind die meisten Kerne in dieser Weise mehr oder minder betroffen.

Einschlußbildung und Kernverformung gehen miteinander zeitlich vollkommen parallel, insofern als die Lebern mit den meisten Ein-

schlüssen auch die stärksten Verformungen der Kerne aufweisen. Hin-sichtlich der individuellen Unterschiede gilt alles oben für die Einschlüsse Angeführte auch für die Kernverformung.

Oft genug treffen wir an einem Zellkern sowohl Einschlüsse wie Ver-formung an, im allgemeinen sind jedoch die am stärksten zerschnürten

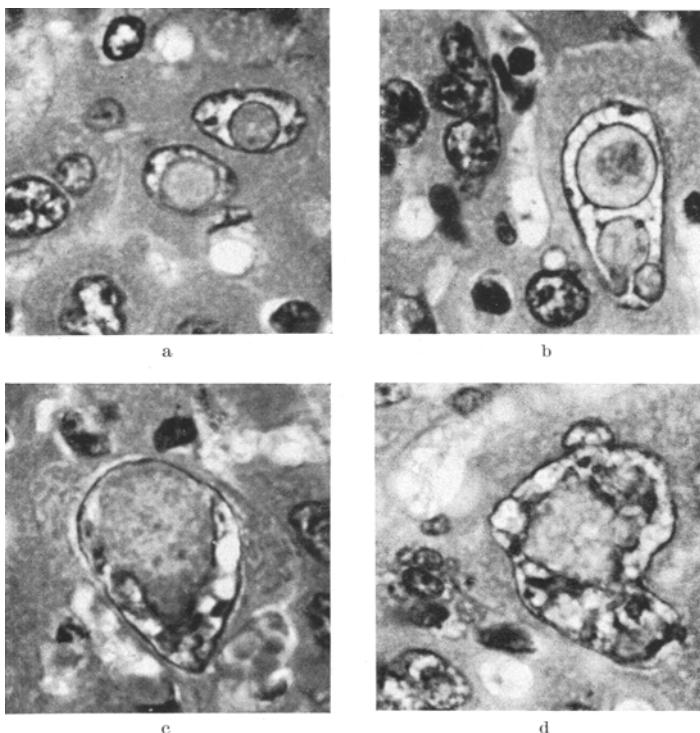


Abb. 1a—d. Kerneinschlüsse in Leberzellen. a Einzelne Einschlüsse in kaum vergrößerten Kernen. b Mehrere Einschlüsse in vergrößertem Kern; daneben leicht zerschnürter Kern. c Großer Einschluß. d Einschluß in Auflösung; „Kernsprossen“.

Kerne frei von Einschlüssen; die Kerne mit den größten Einschlüssen haben zwar an Volumen zugenommen, weisen aber doch ganz in der Regel eine glatte Oberfläche oder nur kleinere Ausstülpungen auf (Abb. 1d); behalten also ihre rundliche oder ovale Form bei.

Die beschriebenen Kernveränderungen sind sicherlich für das Leben der Zelle nicht gleichgültig. Wir finden nämlich in den am stärksten veränderten Lebern auch Kerne, die schwächer färbbar sind und sich schließlich nur noch als Schatten mit einem großen Einschluß erkennen lassen. Die meisten Einschlüsse verlieren dabei ihre rundliche scharfe Begrenzung (Abb. 1d) und zeigen Aufhellungen, teils zentral, teils am Rande. Das endgültige Schicksal des betroffenen Zellkernes

dürfte also in einem schließlichen Verdämmern bzw. Kernuntergang bestehen. Dementsprechend ist auch eine Abnahme der relativen Kernzahl je Blickfeld festzustellen. So finden sich in einem Blickfeld einer Leber, in der 20% aller Kerne Einschlüsse aufweisen, etwa 45—55 Kerne. Steigt die Zahl der einschlußhaltigen Kerne auf etwa 48%, so enthält das Blickfeld nur noch 15—30 Leberzellkerne.

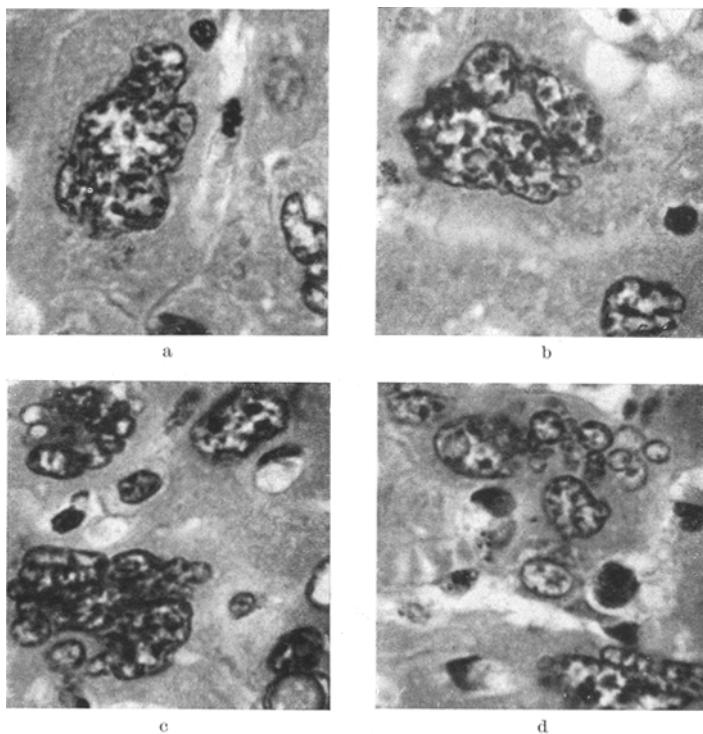


Abb. 2a—d. Kernverformung. a—c Verschieden stark ausgeprägte „Zerschnürung“ eines Riesenkerns. d „Kernhaufen“.

Um das weitere Schicksal der beschriebenen Kernveränderungen in der Leber nach Wegfall der Colchicineinwirkung zu klären, wurde folgender Versuch angestellt: 15 Mäuse erhielten täglich 12 γ Colchicin intraperitoneal bis zum 50. Versuchstag. Danach wurde die Colchicinzufuhr abgesetzt. Wie bei den anderen Versuchen starben 6 Tiere zwischen dem 6. und 44. Tag spontan, eins wurde am 50. Tag getötet. Kurz nach Absetzen der Colchicinzufuhr starben noch 2 Tiere spontan, von den verbliebenen 6 Tieren wurden 3 Tiere 8 Tage und die letzten 3 Tiere 13 Tage nach Absetzen des Colchicins getötet (s. Tabelle 1).

Wie aus der Tabelle hervorgeht, zeigen die bis zum Absetzen des Colchicins und kurz darauf spontan gestorbenen bzw. das getötete Tier

Tabelle 1. Versuch 8: Bis zum 50. Tag täglich 12 γ Colchicin intraperitoneal.
Häufigkeit der einzelnen Veränderungen durch + markiert.

Versuchs- alter Tage	Tage nach Absetzung des Colchicins	Leber		Milz Stechapfel- form	Darm Pyknosen	Hoden Zell- schwund	Bemer- kungen
		Ein- schlüsse	Ver- formung				
5	—	—	—	—	—	—	spontan gestorben desgl.
14	—	—	—	—	++	+	
36	—	+	++	++	+++	+++	"
36	—	++++	+++	+++	+++	+++	"
37	—	++++	++++	++++	+++	+++	"
44	—	+++	+++	+++	+++	+++	"
50	—	++++	++++	++++	+++	++++	getötet
54	4	++	+++	+++	+++	++++	spontan gestorben desgl.
55	5	+++	+++	+++	++	++++	
58	8	+++	+++		++	++++	getötet
58	8	+	+		+	++	"
58	8	+	+		+	+++	"
63	13	++	++		+	+++	"
63	13	+	+		—	+++	"
63	13	+	+		+		"

die zu erwartenden Veränderungen an den Leberzellkernen in sehr ausgesprochener Weise. Bei den 8 und 13 Tage nach dem Absetzen des Colchicins getöteten Tieren waren die Veränderungen zwar noch nachweisbar, aber sehr deutlich geringer, in einigen Tieren gerade noch angedeutet.

Milz. Etwa vom 20. Tag ab findet man in den Randgebieten der Follikel und in der Pulpa eine Veränderung an den Kernen der Lymphocyten. Ihr Kern erscheint zunächst kompakt, seine Chromatinstruktur ist nicht mehr nachweisbar. Dann wird er kleiner, wobei gleichzeitig an der Oberfläche kurze Zacken auftreten, so daß er sozusagen die Stechapfelform eines pyknotischen Kernes annimmt (Abb. 3). Die zentralen Follikelanteile sind nicht betroffen, ebenso wie die Reticulumzellen; auch in den lymphatischen Ansammlungen der Darmschleimhaut fehlen derartige Veränderungen.

Diese Kernveränderung geht durchaus parallel mit den Veränderungen in den Zellkernen der Leber insofern, als bei starken Leberveränderungen auch in der Milz die Stechapfelkerne zahlreicher sind, bei weniger ausgeprägten Leberveränderungen spärlicher. Die Parallelität erstreckt sich auch auf die schon bei den Leberveränderungen besprochenen individuellen Unterschiede.

Bei dem eben erwähnten Versuch mit Absetzen der Colchicinzufuhr am 50. Tag ergab sich, daß schon 8 Tage später keine stechapfelförmig veränderten Lymphocytenkerne mehr gefunden werden konnten, während sie bis zum Absetzen und knapp danach noch reichlich vorhanden

waren. Auffallend war nur, daß die Kerne zahlreicher Lymphocyten dichter erschienen als normalerweise.

Dünndarm. Der Befund an den Dünndarmkrypten entspricht in den Grundzügen den schon von DUSTIN gemachten Feststellungen. In wechselnder Zahl finden sich im Kryptenepithel gut begrenzte große Zellen mit pyknotischen, stechapfelförmigen Kernen. Die Zellen wandern nun von der Basalmembran gegen die Lichtung zu, bis sie schließlich zerfallen und in diese abgestoßen werden. Jedenfalls sieht man manchmal den kennzeichnenden pyknotischen Kern an der Lichtung gelegen oder in die Lichtung vorragend oder schließlich überhaupt

vom Protoplasma befreit in der Lichtung selbst. Wenn dieser Vorgang sich in einer Krypten an vielen Zellen gleichzeitig abspielt, kann die Lichtung geradezu von einem Saum solcher Zellen mit pyknotischen Kernen umgeben sein, während an der Basalmembran noch unveränderte Kerne bzw. Zellen sitzen (Abb. 4). Die Veränderung beschränkt sich auf die Krypten und läßt nur das unterste blinde Ende frei. An den Zotten ist sie nie zu finden.

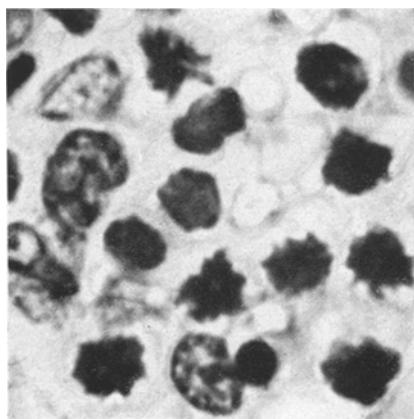


Abb. 3. „Stechapfel“-Kerne in Milzfollikel
(Reticulumzellen unverändert).

änderungen an den Dünndarmkrypten schon viel früher zu beobachten. Sie können bereits am 4. Versuchstag vorhanden sein, nehmen aber mit der Versuchsdauer an Intensität, d. h. Zahl der festgestellten pyknotischen Kerne, zu. Die individuellen Unterschiede sind dabei weniger ausgeprägt, aber doch nachweisbar.

In dem Versuch, bei dem die Colchicinzufuhr nach 50 Tagen abgesetzt wurde, findet man 8—13 Tage später eine sehr ausgesprochene Abnahme der pyknotischen Kerne. Sie sind schließlich nur noch vereinzelt nachweisbar.

Hoden. Nach einer anfänglichen Vermehrung pyknotischer Zellkerne in den Kanälchen kommt es vom 10.—20. Tag an zu einer stetig fortschreitenden Abnahme des Zell- bzw. Kerngehaltes. Dieser Zellschwund ist zunächst auf die Randgebiete des Hodens beschränkt. Von hier greift er nach und nach auf die zentralen Anteile über. Nach 4wöchiger Versuchsdauer sind in den Kanälchen nur noch wenige Zellen nachweisbar. Der Zellgehalt des Interstitiums bleibt unverändert.

In dem Versuch, bei dem die Colchicinzufuhr nach 50 Tagen abgesetzt wurde, ist zwar eine Armut an samenbildenden Zellen auch noch 8—13 Tage später nachweisbar, gleichzeitig fallen aber zahlreiche Mitosen in den erhaltenen samenbildenden Zellen auf.

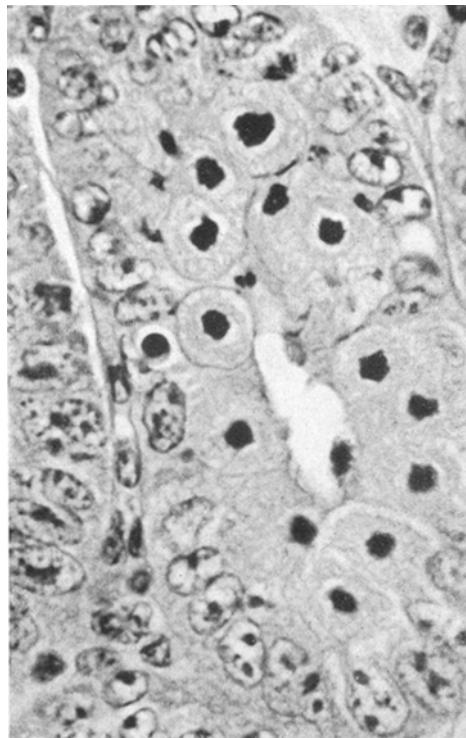


Abb. 4. Dünndarmkrypten (36. Versuchstag). Die Lichtung von Zellen mit pyknotischen Kernen umgeben.

Besprechung.

Im Lichte der bisherigen Kenntnisse über die Wirkung des Colchicins sind die Veränderungen an Darm und Hoden bei unseren Versuchen am leichtesten zu erklären.

Die Lage der „pyknotischen“ Zellkerne in den Krypten des *Darmes* entspricht durchaus der Zone, in der die Regeneration des Epithels vor sich geht. Das Colchicin schädigt in der bekannten Weise die hier ablaufenden Mitosen und führt sie in „Pyknose“ über. Die betroffenen Zellen werden dann langsam gegen die Lichtung zu abgestoßen und sammeln sich dementsprechend bei längerer Einwirkung des Stoffes um die Kryptenlichtung an. Nach Absetzen der Colchicingaben werden offenbar die veränderten Zellen weiter eliminiert. Da aber keine neuen

Mitoseschädigungen auftreten, bieten die Krypten verhältnismäßig schnell wieder ein normales Bild.

Auch im *Hoden*, einem Organ, in dem dauernd Zellteilungen ablaufen, werden offenbar die Mitosen geschädigt; die betroffenen samenbildenden Zellen verfallen der Pyknose und schwinden schließlich gänzlich. Nach Absetzen des Colchicins treten in den erhaltenen Kernen wieder reichlich Mitosen auf, so daß also die Spermiogenese wieder in Gang kommt.

Schwierig zu deuten sind die Veränderungen an den Kernen der Leberzellen. *Einschlüsse in den Leberzellkernen* wurden wiederholt beobachtet, aber verschieden gedeutet: teils wurden sie als Ausdruck einer Stoffwechselstörung der Kerne angesehen, teils als Zeichen einer Virusinfektion.

BERG beschreibt in den Zellkernen der Leber verschiedener Wirbeltiere „nucleolare Blasen“ und glaubt, daß sich der Nucleolus in eine dünnwandige, acidophile Blase mit basophilem Randsaum umwandeln kann, deren Inhalt später in das Cytoplasma ausgestoßen wird. Dadurch sollen nichtdiffusible schädliche Eiweißkörper aus dem Kern eliminiert werden. Kommt es nicht zu einer Ausstoßung des Blaseninhaltes, so geht der Kern zugrunde.

SCHILLER fand in Probeexcisionen aus Lebern von 25 anscheinend nicht leberkranken Menschen acidophile Kerneinschlüsse. Ihre Zahl schwankte zwischen 1 und 35 auf 5000 Kerne (0,02—7%). Eine Abhängigkeit vom Alter ließ sich nicht nachweisen, jedoch zeigten die Lebern weiblicher Individuen eine größere Zahl von Einschlüssen. Eine deutliche zahlenmäßige Zunahme der Einschlußkörper war in Lebern mit periportalen Infiltraten festzustellen, was SCHILLER auf den Einfluß toxischer Zerfallsprodukte zurückführt. Diese Deutung konnte er durch Experimente an mit Streptokokken infizierten Mäusen stützen. Wegen einer gleichzeitig zu beobachtenden Vergrößerung dieser Kerne sieht er die Einschlüsse als Ausdruck einer Stoffwechselstörung des Kernes an.

BLACKMAN beschrieb acidophile Einschlüsse in den Leberzellkernen bei 21 Fällen kindlicher Bleivergiftungen. Bei Meerschweinchen, Ratten und Mäusen, denen Blei zur Nahrung zugegeben wurde, traten in den Leberzellkernen ähnliche Einschlüsse auf, ein Befund, der von NICOLAU und BAFFET bestätigt wurde. GERMUTH und EAGLE sahen in den Lebern von Kaninchen nach subcutaner Injektion von Blei-acetat eosinophile Einschlüsse. Diese fanden sich jedoch nur bei Tieren, die eine einmalige tödliche Dosis 3 Wochen oder länger überlebten.

ALTMANN beobachtete „nucleolare Blasen“ in den vergrößerten Kernen menschlicher Leberzellen bei chronischer Hepatitis epidemica. Er erklärt sie durch eine Störung der normalerweise durch Diffusion erfolgenden Stoffabgabe, da die hypertrophischen Kerne im Vergleich zu ihrem Volumen eine zu kleine Oberfläche hätten.

ANDREW berichtete 1943 über Einschlußkörper in den Leberzellkernen alter Mäuse. Sie finden sich vorwiegend in vergrößerten Kernen. Er deutet sie als Alterserscheinung, ohne über ihre Entwicklung etwas auszusagen. Eine Virusätiologie lehnt er ab.

GÖNNERT und ALTMANN beobachteten ähnliche Einschlüsse in den Leberzellkernen von Mäusen, bei denen eine experimentelle Schistosomiasis unter dem Einfluß von Miracil abheilte. Sie führen sie auf eine Störung des Kernplasmastoffwechsels entweder infolge einer toxischen Belastung durch Erregertoxine oder einer funktionellen Belastung durch den Ausfall weiter Parenchymgebiete zurück.

FINDLAY untersuchte 85 Mäuse von 8 verschiedenen Stämmen. 7 Stämme (60 Tiere) zeigten keinerlei Veränderungen, während sich bei allen 25 Tieren des Clakton-Stammes acidophile Einschlüsse in etwa 1% aller Kerne nachweisen ließen. Für ihre Erklärung werden zwei Möglichkeiten zur Diskussion gestellt. Einmal könnte es sich um hypertrophische Nucleolen, zum anderen um Viruseinschlüsse handeln. Für die erste Deutung spricht die große morphologische Ähnlichkeit besonders der kleineren Einschlüsse mit den Kernkörperchen. Die Clakton-Mäuse wiesen außer der Einschlusßbildung keinerlei krankhafte Befunde auf. Da eine Nucleolarhypertrophie in der menschlichen Leber aber immer an schwerste pathologische Veränderungen gekoppelt ist, wird diese Erklärung abgelehnt. Die Virusatologie wurde durch einen Übertragungsversuch erhärtet. Injizierte er $0,5 \text{ cm}^3$ einer Lebersuspension dieser (Clakton-)Tiere Mäusen eines einschlußfreien Stammes (Banbury), so waren nach 10—30 Tagen bei allen Tieren Kerneinschlüsse in den Lebern nachweisbar. Auch eine weitere Übertragung von diesen Tieren gelang. Diese Befunde veranlaßten FINDLAY, die Einschlüsse als Ausdruck einer Virusinfektion niederer Pathogenität anzusehen.

PAVILANIS und LÉPINE konnten bei einer mit Ikterus einhergehenden Spontanerkrankung zweier Mäuse in etwa 10% aller Leberkerne Einschlüsse nachweisen. Die Erkrankung konnte durch intraperitoneale Injektion eines verdünnten Leberpreßsaftes auf andere Mäuse und Meerschweinchen übertragen werden, jedoch ohne Ikterus und nur mit spärlichen Einschlüssen. Mit FINDLAY wird die Virusatologie für wahrscheinlich gehalten.

Auf Grund unserer Versuche mit chronischer Colchicineinwirkung, bei denen die in Rede stehenden Einschlüsse in einer bis dahin kaum beobachteten Zahl und Größe auftraten, vermögen wir nicht endgültig zu einer der beiden in der Literatur geäußerten Ansichten über die Bedeutung dieser Einschlüsse Stellung zu nehmen.

Die sauber durchgeführten Versuche FINDLAYS, die eine Virusatologie zu stützen scheinen, sind keineswegs zu vernachlässigen. Wollten wir diese Erklärungsmöglichkeit auf unsere Befunde anwenden, so müßte man annehmen, daß durch die chronische Colchicinvergiftung eine bis dahin latente Virusinfektion manifest würde, entweder durch Virulenzsteigerung des bereits im Körper vorhandenen Virus oder durch eine Resistenzminderung des Organismus. Ein solcher Vorgang wäre in der Pathologie durchaus nichts Außergewöhnliches; es sei nur auf die nach Milzextirpation auftretende Bartonelleninfektion bei der Ratte verwiesen.

Einer derartigen Deutung stehen freilich beachtliche Einwände gegenüber. Da wir durch chronische Colchicingaben die Einschlüsse bei Mäusen verschiedenster Zuchten erzeugen konnten, und da HAMPERL dieselben Veränderungen an Mäusen in Prag erzielte, müßte man annehmen, daß es sich um eine geradezu ubiquitäre latente Virusinfektion der Maus handelt. Es wäre daher zu erwarten gewesen, daß bei gesunden, nicht im Versuche stehenden Mäusen, zumindest in einem geringen Prozentsatz Kerne mit Einschlüssen zu finden wären. Diesbezügliche Untersuchungen an unseren Tieren verliefen aber vollständig negativ. Weiter ist zu bedenken, daß derartige Einschlüsse nicht nur

bei Mäusen, sondern auch bei Ratten, Meerschweinchen und beim Menschen gesehen wurden, freilich immer nur dann, wenn Anhaltspunkte für die Annahme irgendeiner Leberschädigung im weitesten Sinne vorhanden waren. ANDREW weist auch darauf hin, daß die Einschlüsse in den Leberzellkernen sich morphologisch von den bei Virusinfektionen beobachteten unterscheiden. Schließlich spricht auch das verhältnismäßig schnelle Verschwinden der Kerneinschlüsse nach Absetzen der Colchicinzufuhr gegen ihre Virusnatur und mehr dafür, daß es sich bloß um den Ausdruck einer unmittelbar von der Giftwirkung abhängigen Störung des Kernstoffwechsels handelt. Die Rolle des Zellkernes und seiner einzelnen Bestandteile bei der Eiweißsynthese ist durch die Untersuchungen CASPERSSONS und seiner Schule weitgehend geklärt. An diesem System können offenbar verschiedenste Schädigungen angreifen, die schließlich alle zur sichtbaren Ablagerung von Eiweißmassen im Kern führen. Das Colchicin wäre bei dieser Betrachtung nur ein besonders wirksamer Stoff, in einer Reihe von vielen.

Um die Virusnatur der Einschlüsse sicher ablehnen zu können, wären freilich Übertragungsversuche, ähnlich wie sie FINDLAY angestellt hat, notwendig. Da gerade bei der chronischen Colchicineinwirkung die Einschlüsse so häufig und regelmäßig auftreten, wäre dieses Material für einen derartigen Versuch, wie wir ihn ins Auge gefaßt haben, besonders geeignet.

Wie schon oben dargelegt, führt die Bildung von Einschlüssen in den Zellkernen zu einer immer stärkeren Vergrößerung derselben und schließlich zu ihrem Untergang. Es wäre nun zu erwarten, daß bei der bekannten guten Regenerationsfähigkeit der Leberzellen diese den Ausfall durch Neubildung zu ersetzen versuchten. Wir haben deshalb besonders auf das Auftreten von Zell- und Kernteilungsbildern geachtet, waren aber nicht imstande, typische oder durch Colchicineinwirkung veränderte Mitosen mit Sicherheit nachzuweisen. Nun sind ja Mitosen auch schon in der normalen Leber verhältnismäßig selten, Amitosen dagegen häufig. Man könnte also die Teilbilder der Abb. 2 in der dort eingehaltenen Reihenfolge sehen, indem man annimmt, daß eine „Zerschnürung“ der Kerne etwa nach Art einer Amitose abliefe, die aber nicht zur Bildung von 2 gleich großen Kernen führt, sondern zum Auftreten eines Haufens größerer und kleinerer Kernblasen; unerklärt bliebe dann freilich das spurlose Verschwinden solcher Kernhaufen bzw. der verformten Kerne nach Absetzen des Colchicins. Deshalb hat eine andere Deutung die größere Wahrscheinlichkeit für sich: Es ist wohl bekannt (s. MISZURSKI und DOLJANSKI), daß es nach Colchicineinwirkung in manchen Organen, besonders der Leber, abgesehen von der Arretierung der gerade ablauenden Mitosen zu einer eigentümlichen, spät einsetzenden Welle von Mitosen kommt, die in unseren Versuchen natürlich auch durch die fortgesetzten Colchicingaben verändert werden. MISZURSKI und DOLJANSKI,

die Ratten ebenso wie wir mit intraperitonealen Colchicingaben behandelt haben — ihre Versuche erstrecken sich allerdings nur auf je eine Injektion einer etwa doppelt so großen Colchicinmenge an 3 aufeinander folgenden Tagen — konnten zeigen, daß dabei die Chromosomen im Zelleib verstreut liegen („Dispersed arrest“ nach PALETTA und COWDRY) und sich zu kleinen Kernbläschen umwandeln, entsprechend der Idiomerie HEBERERS: ihre Abb. 10 deckt sich denn auch fast vollkommen mit unserer Abb. 2d. Da nach Absetzen des Colchicins ebenso wie bei unseren Versuchen diese Kernhaufen verschwanden und nur stark gelappte Kerne zu sehen waren, nehmen sie ein Verschmelzen der einzelnen Kernbläschen zu einem einzigen größeren Kern an. Man müßte also dieser Anschauung folgend, die Teilbilder der Abb. 2 eher in der umgekehrten Reihenfolge lesen: Zuerst die Bildung der Kernhaufen (Abb. 2d), die dann zu den eigentümlich verformten Kernen verschmelzen (Abb. 2c bis a), um schließlich in normal große und normal gestaltete Kerne sich zurückzubilden. Der Nachweis für die Richtigkeit der einen oder anderen Anschauung wird freilich nur durch weitere Versuche zu erbringen sein.

Die Veränderungen der Lymphocyten in der *Milz* entsprechen durchaus den Bildern, die schon DUSTIN am Thymus nach Einwirkung karyoklastischer Stoffe beobachtet hat. Auch hier war die stechapfelförmige Schrumpfung des Lymphocytenkernes der wesentlichste Befund. Verhältnismäßig kurze Zeit nach Absetzen des Colchicins finden sich zwar keine stechapfelförmigen Lymphocytenkerne mehr, wohl aber solche, deren Chromatingerüst verdichtet ist.

Überblicken wir alle bei der chronischen Colchicinvergiftung der Mäuse erhobenen Befunde, so überrascht ihre Vielfältigkeit: Einschlußbildung, Verformung und Idiomerie der Kerne in den Leberzellen, „Pyknose“ in den Kernen des Kryptenepithels im Darm, an samentbildenden Zellen im Hoden und den Lymphocyten der Milz. Nur ein Teil dieser Veränderungen läßt sich auf eine Störung im Ablauf von Mitosen zurückführen (Darm, Hoden, Idiometrie in der Leber?), die übrigen möchten wir als einen Hinweis darauf ansehen, daß das Colchicin auch in andere Lebenstätigkeiten des Kernes einzugreifen vermag, wie Stoffwechsel (Einschlüsse in der Leber) und unmittelbar zum pyknotischen Kernzerfall führen kann (Milz). Mit der Bezeichnung des Colchicins als Mitosegift ist also nur ein Teil seiner Wirkung erfaßt; Kerngift würde uns als eine zutreffendere Bezeichnung erscheinen.

Zusammenfassung.

Bei Mäusen wurde durch tägliche intraperitoneale Verabreichung von 12—15 γ Colchicin eine chronische, schließlich tödlich endende Colchicinvergiftung erzeugt. Abgesehen von einer Anhäufung pyknotischer Kerne in den Darmkrypten und einem Schwund des samens-

bildenden Epithels im Hoden, Veränderungen, die als Ausdruck fortgesetzter Mitoseschädigung zu deuten sind, findet sich etwa vom 20. Tag ab pyknotischer Zerfall in den Lymphocyten der Milz, der durchaus den von DUSTIN beobachteten Bildern im Thymus nach Einwirkung karyoklastischer Gifte entspricht. In der Leber treten um dieselbe Zeit mit dem Versuchsalter zunehmend acidophile Einschlüsse in den Leberzellkernen auf, die höchstwahrscheinlich den Ausdruck einer Stoffwechselschädigung des Kernes darstellen. Gleichlaufend kommt es zu einer Verformung von Leberzellen, Vergrößerung des Kernvolumens und Auftreten von Kernhaufen. Ob diese Veränderungen im Sinne einer „Zerschnürung“ der Kerne etwa nach Art einer unregelmäßigen Amitose oder Verschmelzung von zunächst entstandenen kleinsten Kernbläschen zu deuten sind, bleibt offen; die letztere Auffassung hat die größere Wahrscheinlichkeit für sich.

Literatur.

- ANDREW, W., H. M. BROWN u. J. B. JOHNSON: J. of Anat. **72**, 199 (1943). — ALTMANN, H. W.: Z. Naturforschg **46**, 138 (1949). — BERG, W.: Z. mikrosk. anat. Forschg **28**, 565 (1932); **35**, 146 (1934). — BLACKMAN jr., S. S.: Zit. nach SCHILLER (s. dort). — BROCK, N., H. DRUCKREY u. H. HERKEN: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **193**, 679 (1939). — CASPERSSON, T.: Naturwiss. **29**, 33 (1941). — DUSTIN, A. P.: Zit. bei CHODKOWSKI, Protoplasma (Berl.) **28**, 597 (1937). — FINDLAY, G. M.: J. of exper. Path. **13**, 223 (1932). — GERMUTH jr., F. G., and H. EAGLE: J. of Pharmacol. **92**, 397 (1948). — GÖNNERT, R., u. H. W. ALTMANN: Z. Naturforschg **3 b**, 347 (1948). — HAMPERL, H.: Klin. u. Prax. **1946**. — HEBERER, G.: Z. mikrosk.-anat. Forschg **10**, 169 (1927). — LENDRUM: J. of Path. **59**, 399 (1947). — LÉTTRE, H.: Erg. Physiol. **46**, 379 (1950). — LUDFORD, R. J.: Arch. exper. Zellforschg **18**, 411 (1936). — MISZURSKI, B., u. L. DOLJANSKI: Amer. J. of Anat. **85**, 523 (1949). — NICOLAU, S., u. O. BAFFET: Zit. nach SCHILLEB (s. dort). — PALLETTA, F. X., u. E. V. COWDRY: Amer. J. of Pathol. **18**, 291 (1942). — PAVILANIS, V., et P. LÉPINE: Ann. Inst. Pasteur **76**, 280 (1949). — SCHILLER, E.: Z. Zellforschg **34**, 337 (1949).

Dr. KLAUS LAMBERS, Gießen, Max-Planck-Institut für Hirnforschung,
Friedrichstraße 24.