DIE NATURWISSENSCHAFTEN

1. Jahrgang.

2. September 1913.

Heft 37.

Zur Radium-Biologie.

Dem XVII. internationalen Kongreß der Medizin (London 1913) erstatteter Bericht über „Die Wirkung der radioaktiven Körper und der Strahlungen auf normale und pathologische Gewebe“.

Von Geh. Regierungsrat Prof. Dr. Oscar Hertwig,
Berlin.

Die Entdeckung der radioaktiven Substanzen hat in kurzer Zeit nicht nur eine große Umwälzung in unseren chemisch-physikalischen Anschauungen hervorgerufen, sondern auch auf biologischem Gebiet zu überraschenden Entdeckungen geführt und neue Forschungswege eröffnet. Schon jetzt steht fest, daß wir auch für biologische und medizinische Zwecke in den Präparaten von Radium und Mesothorium Mittel von eminenter Wirksamkeit besitzen, durch welche sich der Lebensprozeß von Pflanzen und Tieren beeinflussen läßt.

Bei einer wissenschaftlichen Behandlung unseres Themas ist von Wichtigkeit, sich gleich von vornherein darüber klar zu werden, auf welche Bestandteile des lebenden Organismus die Radium- und Mesothoriumstrahlen ihre Wirkung ausüben. Anfangs hat die von Schwarz 1903 aufgestellte Lecithinhypothese vielen Beifall gefunden. Auf Grund von Befunden, die sich bei längerer Bestrahlung des Dotters vom Hühnerei ergeben hatten, wurde angenommen, daß durch die Strahlen das im Organismus weit verbreitete Lecithin zersetzt werden sollte, daß bei dieser Zersetzung giftige Spaltungsprodukte, wie zum Beispiel Cholin, entstehen und nun ihrerseits eine Reihe verschiedener biologischer Erscheinungen verursachen sollten. Geleitet von derartigen Anschauungen, hat man in der Medizin schon den Versuch gemacht, durch Einführung von Cholin in den tierischen Körper die Wirkung der Radiumstrahlung, wie man meinte, auf direktem Wege zu ersetzen (Imitation der Strahlenwirkung nach Werner).

Indessen läßt sich schon jetzt auf Grund ausgeführter Untersuchungen die Behauptung aufstellen und im einzelnen näher begründen, daß die Lecithinhypothese zur Erklärung der biologischen Radiumwirkungen nicht länger aufrechterhalten werden kann. Denn einmal „hält sie einer Kritik auf chemischer Basis“, wie Neuberg bemerkt, nicht stand. „Die dem Lecithin früher zugeschriebene, spezifische Radiumempfindlichkeit existiert nach neueren Befunden nicht“, da es schon von selbst leicht zersetzlich ist. Noch mehr aber ist die Hypothese durch das biologische Experiment erschüttert, zugleich aber auch Ersatz für sie durch den sicheren mikroskopischen Nachweis erbracht worden, daß die *Kernsubstanzen* es sind, welche durch kürzere oder längere Bestrahlung in ihren Lebenseigenschaften beeinflusst und in tief eingreifender Weise verändert werden.

Folgendes sind hierfür die wichtigsten Beweise: Erstens wird der Kernteilungsprozeß mit seinen cha-

rakteristischen Phasen durch die Bestrahlung in auffälliger Weise verändert. Zum Studium der Veränderungen sind die geeignetsten Versuchsobjekte frisch befruchtete Eier von *Ascaris megalocephala*. Werden dieselben auf dem Stadium, wo Ei- und Samenkern noch nebeneinander liegen, längere Zeit bestrahlt und dann sich selbst zur weiteren Entwicklung überlassen, so kommt es nicht mehr zur Ausbildung der bekannten vier großen, schleifenförmigen Chromosomen, sondern es treten an ihrer Stelle nur vier unregelmäßige Haufen von größeren und kleineren Chromatinkörnchen auf, die sich im weiteren Verlauf in Tochtergruppen in gleichfalls unregelmäßiger Weise trennen. Auch läßt sich hierbei eine Ausschaltung einzelner Chromatinteilchen aus dem Verband mit den übrigen und eine Umwandlung in einzelne isolierte Kernbläschen beobachten. Der Verlauf der Zellteilung erfährt bei längerer Bestrahlung eine erhebliche Verzögerung und kann schließlich zu vollem Stillstand gebracht werden.

Einen zweiten Beweis liefert die Bestrahlung der männlichen Keimzellen vor ihrer Verwendung zur Befruchtung des Eies. Hierüber liegen ausgedehnte Untersuchungen an *Rana fusca* vor. Schon eine kurze Bestrahlung geringeren Grades genügt, um Veränderungen in der Konstitution der Samenfasern hervorzurufen. Mikroskopisch lassen sich die Veränderungen allerdings auch bei starker Vergrößerung nicht wahrnehmen. Denn der bestrahlte Samenfaden läßt sich von einem unbestrahlten in nichts unterscheiden, wie er denn auch die Fähigkeit, durch Geißelschlag sich fortzubewegen, in das Ei einzudringen und es zu befruchten, behalten hat, solange die Bestrahlung nicht über eine maximale Grenze hinaus fortgesetzt worden ist. Dagegen macht sich die durch Radiumstrahlung im Samenfaden hervorgerufene Wirkung in der Entwicklung des durch ihn befruchteten Eies in auffälligen Veränderungen bemerkbar. Durch die Befruchtung ist die Radiumwirkung geradezu unmittelbar auf das Ei übertragen worden. Je nach dem Grad der vorausgegangenen Bestrahlung wird der Furchungsprozeß verlangsamt; nimmt die Gastrulation, die Bildung des Zentralnervensystems usw. einen gestörten Verlauf, entstehen, wenn die Entwicklung ihren Fortgang genommen hat, eigentümliche, pathologisch veränderte Larven, welche ich wegen ihres veränderten Aussehens im Vergleich zu normalen als Radiumlarven bezeichnet habe.

Wenn wir uns angesichts dieser Tatsache die Frage vorlegen, wie der winzige Samenfaden auf das viele Millionen mal größere Froschei schon bei minimaler Bestrahlung die Radiumwirkung übertragen, seine Entwicklung bis auf spätere Stadien beeinflussen und sich in den verschiedensten Organen durch Veränderung ihrer Formbildung und durch Degeneration einzelner Zellen geltend machen kann, so kann die Antwort nicht anders ausfallen, als daß es die im Kopf des Samenfadens enthaltene, be-

strahlte Kernsubstanz ist, welche die Radiumwirkung auf das Ei überträgt. Denn von dem im Samenkern enthaltenen Chromatin wissen wir, daß es das Vermögen besitzt, im Ei zu wachsen und sich auf dem Wege der Karyokinese periodisch zu vermehren. Wir wissen auch außerdem noch durch systematisch angestellte Versuche, daß die Fähigkeit zur Vermehrung und Teilung durch die Radiumbestrahlung nicht zerstört wird, solange sie einen bestimmten Grad der Intensität nicht übersteigt. Von diesem Gesichtspunkt aus wird die Wirkung des bestrahlten Spermachromatins im Ei leicht verständlich. Denn wenn es auch anfangs bei der Befruchtung nur eine homöopathische Dosis vorstellt, so wird diese doch Schritt für Schritt mit dem Entwicklungsprozeß vermehrt, im gesamten Eiinhalt gleichmäßig verteilt und jeder Embryonalzelle zugeführt.

Zur Veranschaulichung und Aufklärung der Sachlage habe ich mich schon öfters eines Vergleichs der Samenfäden mit einem *Contagium vivum bedient*, welches im tierischen Organismus eine Infektionskrankheit verursacht. „Ein einzelner Milzbrandbazillus, durch eine Wunde in den menschlichen Körper eingeführt, ist ein sehr harmloser Eindringling, solange er sich nicht vermehrt, auch wenn er einem allergiftigsten Stamm angehört. Durch seine chemischen Eigenschaften allein kann er gewiß auch nicht die geringfügigste Erkrankung hervorrufen, solange er vereinzelt bleibt, dagegen in wenigen Tagen das Leben vernichten, wenn er in rapider Vermehrung eine Nachkommenschaft erzeugt hat, welche mit dem Blut alle Organe und Gewebe des erkrankten Tieres überschwemmt. So wirkt auch der bestrahlte Samenfaden nicht als Träger von zersetztem Lecithin oder irgendeiner anderen leblosen organischen Substanz, sondern als vermehrungsfähiger, lebender Körper, der durch Bestrahlung uns unbekannte Veränderungen in seiner Konstitution erfahren hat. Gerade durch Berücksichtigung dieses Punktes, der außerordentlichen Vermehrungsfähigkeit der lebenden Substanz, ist die *biologische* der rein chemischen Hypothese zur Erklärung der uns vorliegenden Erscheinungen von vornherein sehr weit überlegen.“

Ebenso schlagend wie dieser zweite, ist ein dritter Beweis. Man kann den eben besprochenen Versuch auch in umgekehrter Weise ausführen. Man kann anstatt des Samenfadens das reife Ei bestrahlen und darauf mit einem normalen, d. h. unbestrahlten Samenfaden befruchten. Man erhält so zwei parallele Versuchsreihen, die ich als B- und C-Serie unterschieden habe und deren Ergebnisse sich zum Vergleich eignen. Anhänger der Lecithinhypothese müßten nun erwarten, daß in der C-Serie, in der das Ei vor der Befruchtung bestrahlt worden ist, die Entwicklung viel schlechter als in der B-Serie mit ihrer Bestrahlung des Samenfadens ausfällt. Denn wenn sich auch Lecithin aus dem Samen gewinnen läßt, so stellt doch das Hauptdepot desselben der Nahrungsdotter des Eies dar. Daher müßten ohne Zweifel durch Bestrahlung des Eies viel mehr giftige Zersetzungsprodukte als durch Bestrahlung des winzigen Samenfadens entstehen; demnach müßte in der C-Serie die Entwicklung in ungleich stärkerer

Weise als in der B-Serie geschädigt werden. In Wirklichkeit ist aber der Grad der Schädigung in beiden Fällen nahezu der gleiche. Ob nur der winzige Samenfaden oder nur das im Vergleich zu ihm riesengroße Froschei vor der Befruchtung bestrahlt worden ist, macht für die Entwicklung des gepaarten Produktes kaum einen Unterschied aus.

Bei der Annahme der Lecithinhypothese bleibt dieser Ausfall des Doppelexperimentes vollkommen unverständlich, erklärt sich aber sofort in der einfachsten Weise durch unsere Theorie, daß durch die Radiumbestrahlung in erster Linie die Kernsubstanzen der beiden Geschlechtszellen affiziert werden und für den pathologischen Ablauf des Entwicklungsprozesses radiumkranker Eier verantwortlich zu machen sind. Denn wie wir aus der Lehre vom Befruchtungsprozeß ja sicher wissen, sind im Keimkern des befruchteten Eies äquivalente Mengen von mütterlicher und von väterlicher Kernsubstanz zu einer gemischten Anlage zusammengetreten. Daher bestehen in der B- und C-Serie die aus Amphimixis hervorgegangenen Kerne aus je einer Komponente gesunder und einer Komponente radiumkranker Substanz, welche zusammen den Verlauf der Entwicklung bestimmen. Da liegt es denn wohl klar auf der Hand, daß es keinen großen Unterschied für den Ausfall des Entwicklungsproduktes ausmachen kann, ob die gesunde oder die radiumkranke Substanz vom Ei- oder Samenkern abstammt. So ist denn von unserem Standpunkt aus der gleichartige Ausfall der Ergebnisse der B- und C-Serie ohne weiteres verständlich, während er für den Anhänger der Lecithinhypothese im Hinblick auf den kolossalen Unterschied in der bestrahlten Substanzmasse vom Ei und vom Samenfaden in jeder Beziehung unerklärlich bleibt.

Nicht minder überzeugend wird unser vierter Beweis sein. Wie schon früher kurz angedeutet wurde, wirkt die Bestrahlung der Keimzellen auf ihre Kernsubstanzen um so mehr schädigend ein, je intensiver sie war. Hierbei kann man eine Steigerung der Intensität auf zwei Wegen erreichen, entweder indem man bei der Bestrahlung Präparate von verschiedener Stärke verwendet, oder indem man ein schwaches Präparat kürzere oder längere Zeit, wenige Minuten bis viele Stunden einwirken läßt. Auf diese Weise kann man einen derartigen Grad der Schädigung erreichen, daß zwar die Keimzellen noch am Leben bleiben, ihre Kernsubstanz aber die Fähigkeit zu wachsen und sich durch Karyokinese zu vermehren vollkommen eingebüßt hat.

Was geschieht nun, wenn ein normales Ei mit einem bis zur maximalen Grenze bestrahlten Samenfaden befruchtet wird? Unter maximaler Grenze verstehe ich hierbei eine Bestrahlungsintensität, in welcher ein Samenfaden zwar noch beweglich und befruchtungsfähig geblieben, aber in seiner Kernsubstanz so geschädigt ist, daß sie ihre Vermehrungsfähigkeit verloren hat. In diesem Fall beginnt sich das Ei in anscheinend normaler Weise zu entwickeln, ja es liefert nach längerer Zeit sogar ein sehr viel besseres Entwicklungsprodukt, als bei einer nur kurzen Bestrahlung des Samenfadens. Zu einer Zeit, wo bei dieser die Embryonen schon abgestorben

sind, entwickeln sie sich noch kräftig weiter; es entstehen Larven, die aus der Gallerthülle ausschlüpfen, die zu dieser Zeit mit allen Organen wie normale Kontrollarven (Fig. 1 a) ausgestattet sind, trotzdem aber sich in vielen Punkten von diesen unterscheiden lassen, so zum Beispiel schon auf den ersten Blick durch eine geringere Größe (Fig. 1 b), die wenigstens um ein Drittel hinter derjenigen der Kontrollarven zurückgeblieben ist. In großer Anzahl ausgeführte Experimente beseitigen jeden Zweifel an der Richtigkeit der Tatsache, daß maximale Bestrahlung der Samenfasern das Ei in seiner Entwicklung außerordentlich viel weniger schädigt, als Bestrahlung von geringeren Graden.

Fig. 1 a u. b. 2 Larven von Triton taeniatus im Alter von 27 Tagen. Die größere Larve a entstammt einer normalen Kontrollzucht. Die kleinere Larve b dagegen hat sich aus einem Ei entwickelt, das mit Samenfasern befruchtet wurde, nachdem dieselben 2 Stunden lang zwischen 2 Mesothoriumskapseln mit einer Aktivität von 55 mg, resp. 30 mg reinen Radiumbromids bestrahlt worden waren.
Nach Oscar Hertwig.

In diesen Ergebnissen, die sich auf den ersten Blick vollkommen zu widersprechen scheinen, liegt für den Anhänger der Lecithinhypothese wieder ein unlösbares Rätsel vor, während sich der scheinbare Widerspruch auf Grund unserer Theorie durch mikroskopische Untersuchung sofort in einwandfreier Weise aufklären läßt. Denn an Schnittserien läßt sich zeigen, daß, wenn auch der bestrahlte Samenfasern in das Ei eingedrungen ist und sein Kopf sich zu einem Spermatokern umgewandelt hat, dieser doch die Fähigkeit, sich am Entwicklungsprozeß auch weiter zu beteiligen, in Folge der Bestrahlung eingebüßt hat. Bei maximaler Schädigung bleibt der Samenfasern abseits vom Eikern im Dotter liegen, entweder als kleines Bläschen oder als ein kompakter Haufen von Chromatinkörnchen. In dieser Form ist er bei Radiumexperimenten, die zur Aufklärung des in Frage stehenden Sachverhaltes besonders vorge-

nommen wurden, von verschiedenen Forschern beobachtet worden, im Ei des Seeigels (*Günther Hertwig*) (Fig. 2), im Ei von *Rana fusca* (*Paula Hertwig*), im Forellenei (*Oppermann*). Entwicklungsunfähig geworden, bleibt der Samenfasern, gleichsam als ein im Dotter eingeschlossener toter Körper, auch weiterhin vom Entwicklungsprozeß des Eies ausgeschlossen. Denn eine Entwicklung beginnt, obwohl es zum Abschluß der inneren Befruchtung, d. h. zu einer Verschmelzung oder Amphimixis von Ei- und Samenfasern nicht gekommen ist. Schon das bloße Eindringen des bestrahlten Samenfaserns hat genügt, dem Ei den ersten Anstoß zum Beginn der Teilung zu geben. Der Eikern bildet sich, obwohl getrennt vom abseits liegenden und ausgeschalteten Samenfasern, zu einer Spindel um; bald teilt sich das ganze

Fig. 2. Kernteilungsfigur aus einem Seeigelei, das mit Samenfasern befruchtet wurde, nachdem dieselben 12 Stunden lang mit einer Mesothoriumskapsel mit einer Aktivität von 55 mg reinen Radiumbromids bestrahlt worden waren. Nur der Eikern hat sich in eine Spindel umgewandelt, neben welcher der Samenfasern liegt, der infolge der Bestrahlung seine Entwicklungsfähigkeit verloren hat.
Nach
Günther Hertwig.

Ei in zwei Hälften, worauf dann Teilung für Teilung in ähnlicher Weise wie bei einem normal befruchteten Ei erfolgt. Eine Entwicklung aber, die nur unter Leitung des Eikernes ohne Samenfasern oder unter Ausschaltung desselben erfolgt, pflegt man als eine parthenogenetische zu bezeichnen.

So ist auch dieses für die Lecithinhypothese unlösbares Rätsel vollständig aufgeklärt worden. Denn wie wir zusammenfassend jetzt sagen können, der durch maximale Bestrahlung geschädigte Samenfasern hat beim Eindringen in das Ei die Entwicklung desselben nicht schädigen können, weil sein Chromatin vermehrungsunfähig geworden ist und sich von selbst aus dem Entwicklungsprozeß infolgedessen ausschaltet. Dagegen hat das bloße Eindringen des Samenfaserns in das Ei schon genügt, um in diesem eine experimentelle Parthenogenese auszulösen. Auf das Wesen derselben werde ich später noch einmal in einigen Sätzen zurückkommen.

Aus einer Zusammenstellung der mitgeteilten Tatsachen läßt sich mithin das wichtige Ergebnis gewinnen, daß wir in den radioaktiven Substanzen für biologische Untersuchungen ein äußerst wirksames Mittel erhalten haben, durch welches wir direkt die Kernsubstanzen treffen und dadurch wieder das ganze Zellenleben beeinflussen können. Beim Studium des Entwicklungsprozesses ist es durch dieses

wunderbare Mittel möglich geworden, das geschädigte Radiumchromatin vom normalen Chromatin bei der mikroskopischen Untersuchung direkt unterscheidbar zu machen. Bei seiner Verwendung läßt sich ferner das Mittel in seinen Wirkungen auf die lebende Zelle in sehr feiner Weise abstufen. Denn wenn man eben befruchtete Eier 5, 15 oder 30 Minuten, 1, 5, 10 oder mehr Stunden bestrahlt, zeigt ihre Entwicklung (A-Serie) auch dementsprechende Unterschiede; erst wenig gestört, nimmt sie allmählich, entsprechend der längeren Dauer der Bestrahlung, einen immer schlechter werdenden Verlauf und kommt auf einem früheren Stadium zum Stillstand; die Ergebnisse von solchen systematisch ausgeführten Versuchen lassen sich in einer abfallenden Kurve anordnen, die zu einem Tiefpunkt führt, wo das Ei, nachdem es sich regelrecht in einen Haufen von Zellen geteilt hat, als sogenannte Maulbeerkugel (Morula) abstirbt und bald darauf zerfällt. Der Entwicklungsverlauf des Eies stellt sich so gewissermaßen als ein feiner Gradmesser dar, an welchem die Wirkung der verschiedenen Intensitätsgrade der Radiumbestrahlung abgelesen werden kann.

Komplizierter fällt die Kurve, welche eine Reihe von Experimenten mit abgestufter Bestrahlung liefert, aus, wenn anstatt des befruchteten Eies nur eine der Keimzellen bestrahlt und dann im Befruchtungsprozeß mit einem normalen Komponenten vereinigt worden ist (B- und C-Serie). Denn jetzt gesellt sich zu dem abfallenden Teil der Kurve noch ein zweiter Teil hinzu, der von dem Tiefpunkt wieder rasch nach aufwärts führt. Auch diese Eigentümlichkeit der Kurvenbildung ist leicht aus dem Umstand zu erklären, daß sich in der B- und C-Serie der Versuche die Kernsubstanz des befruchteten Eies aus einer normalen und aus einer radiumkranken Komponente zusammensetzt. Der Grad der Entwicklungsfähigkeit des Eies ergibt sich daher aus dem Zusammenwirken beider Komponenten, gewissermaßen aus dem Kampf der normalen mit der radiumkrank gewordenen Kernsubstanz. Solange die letztere noch die Fähigkeit zum Wachstum und zur Teilbarkeit besitzt, wird sie auch beim Furchungsprozeß auf alle Embryonalzellen ebenso wie die gesunde Kernsubstanz übertragen und je nach der Dauer und Stärke der Bestrahlung schädigend auf diese einwirken, was im Abfall der Kurve seinen Ausdruck findet. Der aufsteigende Kurvenschenkel aber erklärt sich leicht aus der früher besprochenen Tatsache, daß bei zu langer Dauer oder bei zu großer Intensität der Bestrahlung die Kernsubstanz schließlich das Vermögen zum Wachstum und zur Teilbarkeit vollständig verliert. Je mehr und je früher dies geschieht, um so mehr muß durch teilweise oder vollständige Ausschaltung der kranken Kernsubstanz die Entwicklung sich wieder günstiger gestalten und am günstigsten dann, wenn gleich nach der Besamung die Ausschaltung des Spermakerns erfolgt (Fig. 2). Denn in diesem Fall wird die Entwicklung des Eies nur noch vom normalen Eikern geleitet und ist damit zugleich zu einer rein parthenogenetischen geworden.

Wie ich auf Grund derartiger Ergebnisse schon jetzt wohl behaupten kann, ist die geeignete Verwendung von Radium- und Mesothoriumpräparaten zurzeit das sicherste und am bequemsten zu handhabende Mittel, um in tierischen Eiern experimentelle Parthenogenese hervorzurufen. Dieselbe halte ich im Prinzip in allen Fällen für möglich, in denen sich künstliche Befruchtung ausführen läßt. Denn es kommt hierbei nur darauf an, durch maximale Bestrahlung die Samenfäden in einen solchen Zustand zu versetzen, daß sie zwar noch in das Ei einzudringen imstande sind, daß aber ihr Samenkern infolge übermäßiger Schädigung aus dem Entwicklungsprozeß ausgeschaltet wird. Bis jetzt hat sich auf diesem Wege schon künstliche Parthenogenese bei den Eiern von *Rana fusca* und *esculenta*, von *Bufo variabilis* und *Triton taeniatus*, von der Forelle und von *Crenilabrus*, hervorrufen lassen. Ich hege aber keinen Zweifel, daß dasselbe Verfahren sich auch bei Wirbellosen und bei anderen Wirbeltieren, ja selbst bei Säugetieren, mit Erfolg wird anwenden lassen.

Daß in den bis jetzt beobachteten Fällen auch wirklich Parthenogenese vorgelegen hat, scheint mir durch mehrere untrügliche Beweise wohl über allen Zweifel festgestellt zu sein. Denn erstens hat sich durch mikroskopische Untersuchung der Eier vor, während und nach der Zweiteilung nachweisen lassen, daß neben oder weiter entfernt vom Eikern, der sich allein in eine Spindel umgewandelt hat, noch der unveränderte und von der Entwicklung auch weiterhin ausgeschaltete Samenkern vorgefunden wird. Ferner hat das Studium der parthenogenetischen Tritonlarven ergeben, daß in den Kernteilungsfiguren ihrer somatischen Zellen, z. B. der Epidermis, der Mutterstern anstatt aus 24 nur aus 12 Chromosomen besteht. Infolge der Ausschaltung des Samenkerns sind eben ihre Kerne nach der Ausdrucksweise der Botaniker haploid geworden; es fehlt ihnen einfach das sonst vom Samenkern gelieferte Sortiment der väterlichen Chromosomen. Eine andere Art der Erklärung halte ich nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse vom Befruchtungsprozeß und von der Karyokinese für ausgeschlossen. Drittens endlich sind beim Vergleich von Schnittserien parthenogenetischer Larven und gleichaltriger Kontrolltiere die Kerne von entsprechenden Organen bei den ersteren in auffallender Weise kleiner als bei letzteren. Für die Kerne von Epidermis-, Leber- und Nervenzellen hat sich bei sorgfältigen vergleichenden Messungen durch Berechnung sogar feststellen lassen, daß ihre Volumina sich wie 1 : 2 verhalten. Fig. 3 a und b zeigt in besonders auffälliger Weise den Unterschied zwischen den roten Blutkörperchen einer 24 Tage alten Radiumlarve b und einer gleichaltrigen Kontrolllarve a. Auch dieser Umstand spricht für die haploide Natur der Kerne infolge der Ausschaltung des Samenkerns und für den parthenogenetischen Charakter der Larven. Demnach hat in unseren Versuchen experimenteller Parthenogenese der Samenfaden nur gedient, um als „Erreger“ gleichsam durch einen ersten An-

stoß die schon vorbereitete Maschinerie der Entwicklung in Gang zu setzen, wie bei einer aufgezogenen Pendeluhr ein leichter Anstoß des Perpendikels schon genügt, den Gang der Uhr auszulösen.

Zu demselben Zweck kann übrigens auch der Samen einer anderen Spezies, wenn er bis zur maximalen Grenze bestrahlt worden ist, angewandt werden. Es gibt nämlich eine große Anzahl von Bastardverbindungen, in denen das durch fremden Samen befruchtete Ei sich anfangs normal zu entwickeln scheint, plötzlich aber aus inneren Ursachen, gewöhnlich auf dem Stadium der Keimblase oder im Anfang der Gastrulation, abstirbt. Derartige Kombinationen sind Eier von *Bufo variabilis* und *Rana esculenta*, befruchtet mit Samen von *Rana fusca*, oder Tritoneier, befruchtet mit Samen von *Salamandra maculata*. In allen diesen Fällen nimmt die Entwicklung über das kritische Stadium, auf dem sonst unfehlbar das Absterben eingetreten sein würde, ihren Verlauf weiter und es werden

Fig. 3a u. b. Blutkörperchen aus der Herzkammer von zwei Tritonlarven im Alter von 24 Tagen. Die viel größeren Blutkörperchen Fig. 3a gehören einer normalen Kontrollarve, die erheblich kleineren Blutkörperchen dagegen einer Larve an, die sich aus einem Ei entwickelt hat, das mit Samenfäden befruchtet wurde, nachdem sie 2 Stunden lang zwischen 2 starken Mesothoriumpräparaten bestrahlt worden waren. Entsprechende Größenunterschiede, wie die ganzen Blutkörperchen, bieten auch ihre Kerne. Nach *Oscar Hertwig*.

relativ normale, schon weit differenzierte Larven, allerdings von geringerer Größe (Fig. 4 b) als die Kontrollarven (a), erhalten, wenn der fremdartige Samen vor seiner Verwendung zur Befruchtung bis zur maximalen Grenze bestrahlt worden war. Hier hat also auch die Bestrahlung der Samenfäden anstatt einen schädigenden, einen direkt günstigen Einfluß auf die Eier ausgeübt, da sie ihren frühen Zerfall verhindert hat. Die Erklärung liegt auf der Hand. In den oben angeführten Bastardierungen sind disharmonische Idioplasmaverbindungen geschaffen; das heißt: das väterliche und das mütterliche Chromatin, obwohl sie durch Amphimixis in Verbindung zueinander getreten sind, passen auf die Dauer nicht zueinander, weil sie zwei verschiedenen Tierarten angehören; sie schädigen sich gegenseitig im Laufe der Entwicklung, bis die Störung schließlich zu einem allgemeinen Stillstand und zum Tod der embryonalen Zelle führt. Die Radiumbestrahlung hat als Kunstgriff gedient, um das schädliche, fremdartige Chromatin auszuschalten, nachdem der Samenfaden schon durch sein bloßes Eindringen in das Ei als Entwicklungserreger gedient hat. In Wahrheit handelt es sich

auch hier nicht um eine Bastardentwicklung, welche wegen der disharmonischen Natur der beiden Idioplasmen nicht möglich ist, sondern um eine experimentelle Parthenogenese ganz eigener Art. Die durch Befruchtung mit bestrahltem Froschsamen aus einem Krötenei entstandenen Larven (Fig. 4 b) sind „faux hybrids“. Mit diesem Namen bezeichnen die Botaniker Pflanzen, die durch Bestäubung der Mutterpflanze mit fremden Pollen entstanden sind, dabei aber keine Eigenschaften von der Vaterpflanze ererbt haben. Auch diese falschen Pflanzenbastarde werden in der Weise zu

Fig. 4a u. b. 2 Krötenlarven im Alter von 15 Tagen. a) normale befruchtete Kontrollarve. b) eine erheblich kleinere und zugleich etwas wassersüchtige, parthenogenetische Krötenlarve. Sie hat sich aus einem Krötenei entwickelt, das mit Sperma von *Rana fusca* besamt worden war. Der Froschsamen war vor Verwendung zur Befruchtung $4\frac{1}{2}$ Stunden zwischen 2 Mesothoriumkapseln von der Stärke 55 mg und 10 mg reinen Radiumbromids in 2 mm Abstand bestrahlt worden. Nach *Günther Hertwig*.

erklären sein, daß der fremde Pollen nur die Rolle eines Entwicklungserregers gespielt hat, und daß er väterliche Eigenschaften nicht hat übertragen können, weil das disharmonische Idioplasma von Anfang an wieder ausgeschaltet worden ist. Die falschen Pflanzenbastarde haben sich meiner Meinung nach auch auf parthenogenetischem Wege entwickelt.

Ein letztes Ergebnis von allgemeiner Wichtigkeit sei endlich noch erwähnt. Aus vielen Experimenten, die von zahlreichen Forschern sowohl bei Pflanzen als auch bei Tieren ausgeführt worden sind, hat sich ergeben, daß von den Radiumstrahlen die einzelnen Gewebe spezifisch, d. h. in ungleicher Weise beeinflusst werden. Während ausgewachsene und differenzierte Zellen und Gewebe verhältnismäßig wenig affiziert werden, zeigen sich embryonale Zellen und solche, die auch bei Erwachsenen in undifferenziertem Zustand

verharren, namentlich aber die Geschlechtszellen, junge Nervenzellen, Leukocyten und in Wucherung begriffene Tumorzellen besonders empfindlich. Pflanzliche Samenkörner, die vor der Keimung längere Zeit bestrahlt werden, keimen nur unter mehr oder minder beträchtlicher Verzögerung und sterben im Unterschied zu den Kontrollen entweder bald ab oder liefern nur kleine, schwächliche und verkümmerte Pflänzchen. Dagegen werden die Zellen, je mehr die Pflanze ausgewachsen ist, gegen die pathogene Wirkung der Radiumstrahlungen mehr und mehr refraktär (*Körnicker, Guilleminot* usw.). Die außerordentliche Empfindlichkeit der Ei- und Samenzellen gegen β - und γ -Strahlen ist schon aus den früher mitgeteilten Versuchen hervorgegangen. Durch Bestrahlung von Ovarien und Testikeln läßt sich daher vollkommene Sterilität hervorrufen, wie namentlich durch Ärzte unter Verwendung von Röntgenapparaten schon häufig festgestellt worden ist (*Seldin, Bergonié, Tribondeau, Fränkel*). Empfindlicher als andere embryonale Zellen sind ferner junge Nervenzellen. Werden Wirbeltierembryonen auf dem Stadium, wo sich eben die Medullarplatte angelegt hat, bestrahlt, so kann man eine Zerstörung und einen Zerfall derselben hervorrufen, während andere Anlagen, wie Chorda, Darmrohr, Vornieren, Ohrbläschen, Epidermis, sich noch längere Zeit weiter zu entwickeln fortfahren (*Schaper, Levy, Hertwig* usw.).

Besonders stark werden auch unter der Wirkung radioaktiver Körper Blut, Lymphe und die zugehörigen hämatopoetischen Organe bei Säugetieren und beim Menschen verändert. Bei mikroskopischer Blutuntersuchung läßt sich eine große Verminderung in der Zahl der weißen Blutkörperchen beobachten. Sie ist einerseits durch einen massenhaften Zerfall derselben, andererseits durch mangelnden Wiedersatz hervorgerufen. Im Zusammenhang hiermit haben sich auch alle zur Blutbildung in nächster Beziehung stehenden Organe verändert. In den Lymphknoten und Lymphfollikeln sowie in den Malpighischen Körperchen der Milz findet ein Untergang von Lymphocyten statt. Ihre Zerfallsprodukte häufen sich in der Milzpulpa an und werden dort noch vollständig zerstört. Ebenso zeigt das rote Knochenmark Veränderungen, reagiert aber weniger stark auf die Bestrahlung als die anderen lymphoiden Organe. Die infolge der Bestrahlung eintretende Verminderung des Blutes an Leukocyten hat man als Leukopenie bezeichnet.

Durch derartige Experimente haben Ärzte bei Krankheitszuständen, die mit einer abnormen Vermehrung der weißen Blutkörperchen verbunden sind, wie namentlich bei der Leukämie, eine Heilwirkung durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung hervorzurufen versucht. Auch ist es gelungen, auf diesem Wege eine vorübergehende Besserung des Krankheitsprozesses (Verminderung der Leukocytenzahl, Hebung des Allgemeinbefindens), doch keine wirklichen Heilungen von Dauer zu erzielen.

In den letzten Jahren hat man entsprechende Resultate auch auf dem Wege gewonnen, daß man Lösungen von Radium- und Mesothoriumsalzen in physiologischer Kochsalzlösung dem Menschen oder Ver-

suchstieren subkutan oder intravenös einverleibt hat (*Kraus, Plesch, Noorden, Lazarus* usw.). Bei Injektion von schwächeren Lösungen wird schon nach wenigen Stunden die Vermehrung der Erythrocyten und Leukocyten mächtig angeregt. So kann die Zahl der Leukocyten eine Zunahme bis zu 200 % der ursprünglichen Zahl erfahren. Die Wirkung kann mehrere Wochen anhalten, bis die vollständige Abscheidung der radioaktiven Substanzen aus dem Körper erfolgt ist. Bei stärkeren Dosen tritt mehr und mehr eine zerstörende Wirkung in den Vordergrund. Die Zahl der Leukocyten wird vermindert oder sogar nahezu zu vollständigem Schwund gebracht (Leukopenie). Milzanschwellungen, vergrößerte Lymphdrüsen bilden sich zurück. Bei mikroskopischer Untersuchung läßt sich ein hochgradiger Schwund der Milzpulpa wie auch eine auffällige Veränderung des roten Knochenmarks feststellen. Somit besteht, wie *Lazarus* bemerkt, „eine entschiedene Organotropie der radioaktiven Substanzen zu dem hämatopoetischen System“. Ob dauernde Heilwirkungen durch innere Verabreichung des Mittels bei Erkrankungen der Milz und Lymphdrüsen, bei Leukämie usw. zu erreichen sind, muß zurzeit als eine noch offene Frage behandelt werden. Aber auch hiervon abgesehen, bleibt es immerhin eine Tatsache von hohem physiologischen Interesse, daß die innerliche Einverleibung von Lösungen radioaktiver Substanzen ein Mittel von intensivster Wirkung auf alle hämatopoetischen Organe ist.

Neue Elemente ?

Von Privatdozent Dr. Hans v. Liebig, Gießen.

In den Wissenschaften wechseln manchmal, nicht immer, dreierlei Zeiten miteinander ab, die Zeit des schöpferischen Geistes, die der experimentellen Ausarbeitung und die der Verflachung. Die schöpferischen Zeiten geben die Fragestellungen, an denen die Experimentatoren zu arbeiten haben. Erringen irgendwo die letzteren die Alleinherrschaft, so dringen in diesem Zweig der Wissenschaft die schöpferisch Begabten nicht mehr durch; sie erscheinen den Technikern als Phantasten, die man besser von der Wissenschaft fernhält. Allmählich werden die aus der schöpferischen Zeit übernommenen geistigen Anregungen aufgebraucht; die Forschung gerät dann immer mehr in die Breite statt in die Tiefe, und die folgerichtig durchgeführte Auslese des fleißigen Schülers und Handwerkers auf Kosten der selbständig Denkenden und Erdenkenden führt schließlich auch zum Sinken der für eine gute Technik nötigen Geistesstufe, zur Verflachung; auch die methodischen Fortschritte werden jetzt bereits der deutschen Chemie vom Auslande geliefert (*Grignard, Sabatier*). Der Abschluß der schöpferischen Periode in der deutschen Chemie fällt zeitlich ziemlich zusammen mit dem Tode *Justus von Liebig*; es werden in der darauffolgenden Zeit schöne experimentelle Arbeiten geliefert; aber die für eine tiefere Erkenntnis wichtigen Fortschritte kommen von nun an aus dem Auslande.