

XVIII.

Aus der II. chirurgischen Universitätsklinik zu Wien.
(Vorstand: Prof. Dr. Jul. Hochenegg).

Zur Wirkungsweise der Röntgenstrahlen.

Von

Dr. O. E. Schulz und Dr. R. St. Hoffmann.

Neben der sehr reichlichen Literatur über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf Haut, Hautkrankheiten und Geschwülste sind Mitteilungen über Veränderungen innerer Organe bei allgemeiner oder isolierter Bestrahlung spärlich. Eine Reihe von Arbeiten knüpfte an die von Kienböck¹⁾ gefundene Tatsache an, daß kleine Tiere nach Röntgenbestrahlung unter krampfartigen Erscheinungen und Paresen zugrunde gehen, jedoch ergaben die nach tödlichen Bestrahlungen vorgenommenen Untersuchungen der inneren Organe kein einheitliches Resultat. Scholz²⁾, Rodet und Bertin³⁾ und Kienböck selbst fanden keine Veränderungen an den inneren Organen, während Albers-Schönberg⁴⁾ und nach ihm Seldin⁵⁾ nur Injektion der Hirnhäute beschreiben. Auch am Menschen wurden allgemeine Erscheinungen nervöser Natur von französischer Seite beobachtet (Oudin, Barthelmy u. Darier)⁶⁾.

Erst Heinecke⁷⁾ hat in einer Reihe grundlegender Arbeiten als konstanten Befund eine elektive Wirkung der Röntgenstrahlen auf dem lymphatischen Apparat im Sinne einer hochgradigen Zerstörung desselben mitgeteilt.

1) Kienböck, Wiener mediz. Presse. 1901, Nr. 19.

2) Scholtz, Archiv für Dermat. und Syph. Bd. 59.

3) Rodet und Bertin, Gazette des hopitaux. 1898.

4) Albers-Schönberg, Münchner mediz. Wochenschrift. 1903, Nr. 43.

5) Seldin, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 1904.

6) Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. 25.

7) Heinecke, Münchner mediz. Wochenschrift. 1904, Nr. 18. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Chirurgie und Medizin. 1. Band. 1905. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1905.

Eine andere Reihe von Arbeiten beschäftigte sich mit der isolierten Wirkung auf bestimmte innere Organe. Inauguriert wurde sie durch die bekannte Mitteilung von Albers-Schönberg über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Testikel von Kaninchen und Meerschweinchen. Im Anschlusse daran hat Friebe¹⁾ die histologischen Befunde, welche Azoospermie und Aspermie zeigten, bekannt gegeben. Ähnliche Befunde hatten auch Seldin, Bergonie und Tribondeau²⁾ und Buschke und Schmidt³⁾. Ein positiver Befund über analoge Veränderungen des menschlichen Spermas stammt von Philipp⁴⁾. Von anderen inneren Organen liegen positive Befunde vor über bestrahlte Ovarien [Halberstädter⁵⁾, Bergonie, Tribondeau und Récamier⁶⁾ (Atrophie des Organes und Schwund der Graafschen Follikel)], Schweißdrüsen [Buschke und Schmidt⁷⁾, Schädigung der Funktion] über Knochenmark [Milchner und Mosse⁸⁾, Heinecke⁹⁾ Schädigung der spezifischen Elemente], Leber [Lépine und Boulud¹⁰⁾, Abnahme des Glykogengehaltes] und über Nieren [Linser und Baermann¹¹⁾, Buschke und Schmidt].

Während Linser und Baermann außer vorübergehender Albuminurie nichts wesentliches finden konnten, haben Buschke und Schmidt, allerdings nach längerer Bestrahlung schwere Nekrosen als Effekt der Bestrahlung erzielt, ohne genauere histologische Befunde mitzuteilen. Helber und Linser¹²⁾ dagegen beschreiben eine akute Nephritis als Nebenfund nach allgemeiner Bestrahlung. Und doch schienen die Nieren, wie auch Blauel¹³⁾ in der Einleitung zu seiner Arbeit über Bestrahlung, der Nieren mit Radium sehr richtig bemerkt, als Versuchsobjekt recht geeignet zu sein zur Entscheidung der Streitfrage, ob Blutgefäße (respektive Bindegewebe) oder Epithelien (Geschwulstzellen) das primär durch die Röntgenstrahlen geschädigte Gewebe sind.

1) Friebe, Münchner mediz. Wochenschrift. 1903, S. 2295.

2) Comptes rendus de l. soc. de Biologie. Seance 12. XI. 04 u. 17. XI. 04.

3) Buschke und Schmidt, Deutsche mediz. Wochenschrift. 1905, Nr. 13.

4) Philipp, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 1905, S. 114.

5) Halberstädter, Berliner klinische Wochenschrift. 1905, Nr. 3.

6) Bergonie, Tribondeau und Récamier, Comptes rendus. 17. II. 05.

7) l. c.

8) Milchner und Mosse, Berliner klinische Wochenschrift. 1904, Nr. 49.

9) Heinecke, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Juni 1905.

10) Lépine und Boulud, Comptes rendus. 11. I. 1904.

11) Linser und Baermann, Münchner mediz. Wochenschrift. 1904, Nr. 23.

12) Helber und Linser, Münchner mediz. Wochenschrift. 1905, Nr. 15.

13) Blauel, Beiträge zur klinischen Chirurgie. 1905. I. Band.

Vertreter der ersteren Ansicht sind unter anderem Gassmann ¹⁾, Linser und Baermann, die als besonderen Effekt Intimaverdickungen und Thrombenbildung fanden. Auf demselben Standpunkt, wenigstens was die Wirkung des Radiums anbelangt, stehen auch Holz knecht ²⁾ und Obersteiner ³⁾. Eine gleichsam vermittelnde Stellung nimmt Halkin ⁴⁾ ein, der zu gleicher Zeit Veränderungen der Gefäße, Epithelien und des Bindegewebes beobachtete und Ellis ⁵⁾, der neben Nekrosen endarteritische Prozesse unabhängig von einander beobachtete. Für die Ansicht, daß die Epithelien der primär geschädigte Gewebsteil sei, ist vor allem Scholtz ⁶⁾ eingetreten daneben Buschke und Schmidt, Perthes ⁷⁾, Schaper ⁸⁾, (letzterer für Radiumwirkung), während wiederum Bohn ⁹⁾ aus seinen Untersuchungen an Embryonen für Radiumstrahlen keine besondere Wirkung auf bestimmte Gewebe fand. Auch die Versuche Heineckes sprechen für diese Ansicht, insofern er nie neben den Veränderungen der lymphoiden Elemente Schädigungen der Gefäße beobachtete. Versuche an der Schwimmhaut von Fröschen mittels Radium (Giesel) ¹⁰⁾ und Röntgenstrahlen (Joseph und Prowazek ¹¹⁾ zeigten ebenfalls keine Veränderungen der Blutgefäße. Auch bezüglich der Geschwulstheilung besteht dieselbe Meinungsverschiedenheit. Für die primären Veränderungen der Blutgefäße trat Gocht ¹²⁾ ein, während andere Forscher, die mit Radiumarbeiten, primäre Bindegewebsneubildung bei der Ausheilung der Geschwülste (Exner) ¹³⁾ oder primäre Degeneration der Epithelien annehmen (Blauel) ¹⁴⁾.

Zur Aufklärung dieser Frage schien nun, wie oben gesagt, ein

1) Gassmann, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Bd. II.

2) Holz knecht, citiert Münchner mediz. Wochenschrift. 1903, S. 1238.

3) Obersteiner, Wiener klinische Wochenschrift. 1904, Nr. 40.

4) Halkin, Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. 65, H. 2.

5) Ellis, Referat im Centralblatt für Pathologie. 1903, Nr. 21.

6) Scholtz, Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. 59.

7) Perthes, Deutsche mediz. Wochenschrift. 1904, Nr. 17.

8) Schaper, Deutsche mediz. Wochenschrift. 1904, Nr. 39.

9) Bohn, Comptes rendus. 1903. Bd. 136. (Citirt nach Blauel).

10) Giesel, Sammlung chemisch technischer Vorträge. VII. Citirt nach Schwarz, Pfügers Archiv. Nr. 100.

11) Joseph und Prowazek, Zeitschrift für allgem. Physiologie. Bd. I. 1903; nach Schwarz.

12) Gocht, Therapeutische Verwendung der Röntgenstrahlen. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 1897. Bd. I, Heft 1.

13) Exner, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1904. Heft 5.

14) Blauel, l. c.

Versuch mit Bestrahlung von Nieren nicht aussichtslos. Man kann sie bei Kaninchen zum Beispiel sehr leicht unter aseptischen Cautelen vor die Rückenhaut luxieren, wodurch sie nicht weiter geschädigt werden, und hat jetzt die Möglichkeit, ein sonst recht empfindliches Organ, ein inniges Gemenge von Blutgefäßen und Epithelien, nur von der dünnen gefäßlosen Kapsel bedeckt, aus nächster Nähe, isoliert zu bestrahlen. Wir unternahmen eine Reihe von Bestrahlungen der Kaninchennieren, mit denen wir im November 1904 begannen. Um festzustellen wie viel von der erwarteten Schädigung des Nierengewebes auf die mechanische Läsion durch die Luxation, wieviel auf die Wirkung der Röntgenstrahlen zurückzuführen ist, wurden stets bei den Versuchen beide Nieren luxiert, und die eine dann durch längere Zeit bestrahlt, so daß wir an der nicht bestrahlten das entsprechende Kontrollobjekt hatten.

Die Versuchsanordnung war immer die gleiche, als Versuchstiere wurden stets Kaninchen verwendet.

Die Versuchsanordnung war folgende. Der Eingriff wurde immer in Äthernarkose begonnen, wenn aber die Nieren luxiert und gesichert, das ganze Tier mit Bleibenden zugedeckt war, konnte stets von einer weiteren Ätherisierung des Tieres, welches sich vollständig ruhig und unbeweglich verhielt, Abstand genommen werden. Hierdurch konnte die Narkoseschädigung der Niere auf ein Minimum reduziert werden. Das Tier wurde am Bauche liegend derart gelagert, daß durch ein Sandpolster die Lenden- gegen stark vorgewölbt wurde. Beide Nieren wurden von zwei parallel der Wirbelsäule etwa daumenbreit von derselben entfernten Schnitten aus zugänglich gemacht und nach Durchtrennung der Fettkapsel über die Haut luxiert. Dies gelingt bei der großen Beweglichkeit der Kaninchenniere sehr leicht. Dann wurde eine der Nieren, fast stets die linke, mit einem schmalen zu einer etwa 3 cm hohen Röhre zusammengerollten Bleigummistreifen umgeben, so daß sie am Grunde dieses kurzen Zylinders lag. Das ganze Tier wurde dann mit Kompressen und Bleibenden bedeckt, und dann die eine Niere aus möglichst kurzen Distanzen bestrahlt.

Zur Bestrahlung verwendeten wir meist alte, schon violette Röhren von nicht sehr hohem Härtegrad. Die Röhren waren teils Wehnelt- röhren mit verstärkter Antikathode, teils Wasserkühlröhren nach dem Typus Müller-Walter. Zur Anwendung gelangte ein großes Induktorium von 60 cm Funkenlänge mit 4 fach veränderlicher Selbstinduktion der Primärspule. Als Unterbrecher verwendeten wir teils einen Quecksilberstrahlunterbrecher mit rotierendem Quecksilberstrahl, meist aber den elektrolytischen Unterbrecher nach Wehnelt (viertellig). Die Stromstärke betrug 80—120 Volt bei 2—5 Ampère.

Zur Dosierung der Röntgenstrahlen verwendeten wir das von Holzknecht angegebene Chromoradiometer.

Durch unsere Versuchsreihe bekamen wir Nieren, die in der Reihe von kaum einer halben Stunde nach der Bestrahlung bis zu 48 Tagen

reichten. Die gewonnenen Präparate wurden in Müller-Formol fixiert, in Paraffin eingebettet und die möglichst dünnen Schnitte (3 bis höchstens 5 μ) durchwegs mit Haemalaun-Eosin gefärbt.

I. Nierenversuch. Beide Nieren wurden in der oben beschriebenen Weise luxiert. Die linke Niere wurde mit mittelweichen Röhren durch 100 Minuten aus 5 cm Glaswanddistanz bestrahlt. Am Chromoradiometer kann man 48 H constatieren. Die unmittelbar nach der Bestrahlung entnommenen Nieren zeigen äußerlich keine Veränderung. Kapsel unverändert.

Mikroskopischer Befund: Die Kapsel ist normal. Zwischen Kapsel und Rinde frische Hämorrhagien und ein größeres homogenes Transsudat. Die Epithelien der Kanälchen in der Marksubstanz erscheinen intakt. Die Kanälchen der Henleschen Schleifen und der Tubuli contorti in den tieferen Schichten der Rinde erweisen sich ebenfalls normal. An der Oberfläche der Niere sieht man Veränderungen des Epithels. Das Protoplasma der Tubulizellen ist von Vacuolen durchsetzt, wie zerrissen, manche Kanälchen haben überhaupt keinen Zellbelag mehr, frei im Lumen liegen abgestoßene Epithelien, Zelldetritus und Kernfragmente. Die Malpighischen Körperchen sind blutreich, der Kapselraum leer, ihre Gefäße normal, enthalten auffallend viel eosinophile Leukocyten. Auch die sonstigen Blutgefäße erscheinen normal, in ihrer Umgebung aber findet man kleine intertubuläre Blutaustritte, welche die Tubuli stellenweise comprimieren und homogene mit Eosin gefärbte noch vereinzelt Blutkörperchen enthaltende Transsudate. Auch hier auffallend viele eosinophile Leukocyten.

Kontrollniere fehlt.

Niere II. Versuchsanordnung in der besprochenen Weise: Luxation beider Nieren. Die linke wird 70' lang aus einer Glaswanddistanz von 5 cm bestrahlt. Am Chromoradiometer circa 48 H. Nach 60 Stunden wird das Tier getötet.

Sektion: Die inneren Organe vollständig normal. In der Blase einige cm³ Harnes, derselbe ist eiweißfrei. Die nicht bestrahlte Niere zeigt multiple subcapsuläre Blutungen, die Niere der bestrahlten Seite zeigt nur eine geringgradige, in der Rinde befindliche, kleine Hämorrhagie. Die Kapsel ohne Veränderung.

Mikroskopischer Befund (Bestrahlte Niere): Die Kapsel ist normal. Die Veränderungen der Epithelien sind ähnlich denen von Nr. I, nur weniger stark. Zahlreiche intertubuläre Hämorrhagien am stärksten an der höchsten Convexität der Niere, die Gefäße normal. Auch die Malpighischen Körperchen bis auf Blutreichtum ohne Veränderungen. Transsudate zwischen den Tubulis der abführenden Kanälchen. In den Sammelröhrchen Haufen abgestoßener Epithelien mit Kernfragmenten und vereinzelt Blut.

Die Kontrollniere zeigt ein subcapsuläres Hämatom, unter dem das Protoplasma der oberflächlichen Kanälchen geringgradige Vacuolenbildung zeigt; keine Zelldesquamation, geringe intertubuläre Blutaustritte, im übrigen ist die Niere bis auf geringe Stauung normal.

III. Versuch. Großes männliches Kaninchen. Versuchsanordnung wie immer. Bestrahlung der linken Niere aus einer Glaswanddistanz von circa 20 cm. 45 Minuten lang. An der Chromoradiometerskala 12 H.

Das Tier erholt sich rasch, verhält sich vollständig normal, die Wunde heilt per primam. Nach 10 Tagen wird das Tier getötet.

Die Sektion des noch lebenswarmen Tieres zeigte in den inneren Organen nichts pathologisches. In der Blase circa 6 cm³ trüben Urin. Kein Eiweiß.

Die Nieren sind zum Teil mit den Operationsnarben verwachsen. Die rechte Niere zeigt keine Veränderungen im äußeren Verhalten, linke zeigt eine kleine subcapsuläre Blutung an der konvexen Oberfläche. Am Sektionschnitt zeigt die rechte Niere keine wesentlichen Veränderungen. Die linke ist weicher und matschiger, zeigt Hyperämie der Pyramiden und erscheint im allgemeinen etwas dunkler gefärbt als die rechte. Sonst makroskopisch keine wesentlichen Veränderungen.

Mikroskopischer Befund (bestrahlte Niere): Die Kapsel ist durch Blutaustritt ins Gewebe verdickt. Zwischen Kapsel und Rinde besteht ein ziemlich beträchtliches Hämatom. Dasselbe ist in Organisation begriffen. Neben gut erhaltenen Blutkörperchen findet man reichlich Pigmentschollen und Bindegewebszellen. Der Rinde anliegend bilden diese ein junges kernreiches Gewebe, das die Nierenoberfläche unregelmäßig einbuchtet, da es überall zwischen die Tubuli (die auch teilweise eröffnet sind), eindringt. Dieses Gewebe, das auch reichlich Lymphocyten enthält, reicht stellenweise bis in die Marksicht. An solchen Stellen findet man nur Reste der Tubuli in Form von Zellen und Kernen, oder wieder solche, die zu lumenlosen Schläuchen komprimiert sind. Auch einige der peripheriewärts liegenden Glomeruli sind in ähnlicher Weise eingescheidet. Sonst aber sind die Tubuli dieser Schicht und die Glomeruli normal.

Die Epithelien der Rinde nahe der Oberfläche zeigen fettige Degeneration, Vacuolenbildung des Protoplasmas und Zelldesquamation, aber in geringem Grade. In den absteigenden Schenkeln findet man desquamierter Epithelien und hyaline Schollen. Die Blutgefäße zeigen Stauung, aber sonst durchaus nichts abnormes.

Kontrollniere: Etwas Stauung, kleine Blutaustritte um die Gefäße. Sonst nichts abnormes.

IV. Versuch. Versuchsanordnung unverändert. Großes weißes Tier. Beide Nieren luxiert. Die linke ist etwas größer als die rechte. Bestrahlung der linken Niere 65 Min. lang aus einer Glaswanddistanz von ca. 6 cm. Nach 65 Min. zeigten zwei nacheinander aufgelegte Reagenskörperchen je 24 H.

Nach 14 Tagen wurde das Tier getötet.

Die inneren Organe zeigten nichts pathologisches. Die Blase enthielt nur geringe Quantitäten trüben Urins. An der konvexen Oberfläche der bestrahlten Niere findet man Hämorrhagien zwischen Kapsel und Rinde, streifenförmig angeordnet ca. 1 cm lang und 1½ mm breit, von denen eine einige mm, weit als Blutung in das Nierenparenchym herabreicht; am Sektionschnitt erscheint die Niere weicher, matschig, weniger derb als die rechte.

Diese, die Kontrollniere, ist normal.

Mikroskopischer Befund (bestrahlte Niere): Die nicht wesentlich veränderte Kapsel erscheint durch ein starkes schon teilweise in Organisation begriffenes Hämatom, das ziemlich tief zwischen die Tubuli herabreicht,

abgehoben. Durch diese Blutung sind die Tubuli zum Teil zu lumenlosen Zellschläuchen komprimiert. Außerdem sind zwischen den Tubulis größere und kleinere Blutungen und ziemlich ausgedehnte Transsudate, in denen noch rote Blutkörperchen stellenweise zu erkennen sind. Stauung in den Glomerulis und den Kapillaren beträchtlichen Grades, Parenchymatöse Degeneration in den Tubulis und Desquamation der Epithelien. In den absteigenden Kanälchen und den Sammelröhrchen hyaline Zylinder. Gefäße überall normal.

Kontrollniere: Ebenfalls Stauung in den Glomerulis und den Blutgefäßen jedoch im geringeren Grade als in den bestrahlten. Keine interstitiellen Blutungen. Epithelien normal.

V. Versuch. Kleines Tier. Versuchsanordnung wie in allen Fällen. Beim Luxieren der Nieren erweist sich die linke als hyperämisch und es wurde daher die rechte aus einer Glaswanddistanz von ca. 5 cm 65 Min. lang bestrahlt. Am Chromoradiometer 40 H.

Das Tier war anfangs vollständig normal, wurde aber später apathisch, hatte geringe Freßlust und ging unter Abmagerung am 14. Tage ein.

Die rechte Thoraxhälfte ein großes blutigseröses Exsudat. Pleuropneumonie der rechten Lunge. Blase leer.

Linke Niere hyperämisch, rechte blaß, weich, weniger derb. In beiden Nieren kleinste supcapsuläre Blutungen, allgemeine Abmagerung. Parenchymatöse Degeneration der Leber.

Mikroskopischer Befund (bestrahlte Niere): Die Kapsel erscheint nur unwesentlich bindegewebig verdickt mit einzelnen Einziehungen ihrer Oberfläche. In den unteren Partien der Kapsel, welche zellreicher sind, sowie in den oberflächlichsten Rindenpartien findet man Blutpigment.

Das Protoplasma der oberflächlichen Tubuliepithelien ist im Zerfall begriffen und enthält Vacuolen. Kerne zum Teil nur schlecht färbbar, in einzelnen Zellen, deren Grenzen nicht mehr kenntlich sind, nur Kernschatten. Fettige Degeneration der Epithelien. In den Tubulis contortis und den Henleschen Schleifen hyaline Massen. Stauung und Blutaustritt in der Umgebung größerer Gefäße, deren Wandungen jedoch intakt scheinen. Intercanaliculäre Blutaustritte. In den Glomerulis findet man Stauung, im Kapselraum homogene Schollen mit Kernen (Lymphocyten) und daneben polynucleare eosinophile Zellen.

Im Zwischengewebe stellenweise Leukocyten und reichlich eosinophile Zellen. In den absteigenden Kanälchen Zelldetritus und hyaline Zylinder.

Kontrollniere: Geringgradige Blutungen in den Glomerulis und Stauung. Blutaustritt zwischen den Tubulis. Fettige Degeneration der Epithelien.

VI. Versuch. Versuchsanordnung unverändert. Die linke Niere wird aus einer Glaswanddistanz von ca. 5 cm 70 Min. lang bestrahlt. Chromoradiometer = 48 H.

Nach 21 Tagen wird das Tier getötet.

Die Sektion zeigt die inneren Organe vollständig normal. Die Nieren annähernd gleich groß. Die Kapsel ist links verdickt, trüb und zeigt an einer Stelle eine kleine subcapsuläre Hämorrhagie. Die Niere selbst zeigt eine undeutliche verwaschene Struktur und ist blässer. Die unbestrahlte ist normal.

Mikroskopischer Befund (bestrahlte Niere): Die Kapsel erscheint an der höchsten Konvexität verdickt, unter derselben ein kernreiches Bindegewebe mit Blutpigment. Bindegewebszellen und Leukocyten dringen zwischen die Tubuli ein.

In den Tubulis Protoplasmazerfall und Karyorhexis. Die Kerne sind teilweise schlecht färbbar, teilweise sieht man nur Kernfragmente. In den Kanälchen der Henleschen Schleifen Zelldetritus und Kernfragmente. Ziemlich reichliche intertubuläre Transsudate, die vereinzelt noch Blutkörperchen erkennen lassen. Kleinzellige Infiltrate in der Umgebung der Glomeruli, meist am Hilus derselben und um die größeren Gefäße, stellenweise aber auch ohne Zusammenhang mit denselben. Geringgradige Stauung, keine Exsudation in die Bowmansche Kapsel, reichlich Eosinophile in den Glomerulis und im interstitiellen Gewebe. Blutgefäße normal.

Kontrollniere: Kapsel verdickt, Stauung, sonst normales Aussehen.

VII. Versuch. Beide Nieren eines mittelgroßen Kaninchens werden in der gewohnten Weise luxiert und dann mit einer Lösung von Tonogen. suprarenal. ausgiebig bepinselt.

Während der Bestrahlung abermaliges Bepinseln beider Nieren. Die Dauer der Bestrahlung betrug 100 Minuten, die Distanz 6 cm, die Dosis ca. 60 H. Bestrahlt wurde die linke Niere.

Nach 21 Tagen wurde das Tier getötet.

Die inneren Organe waren bei der Sektion normal; die Nieren gleich groß. Die Kapsel der bestrahlten Niere erwies sich etwas trüber aber nicht verdickt, die Niere selbst ziemlich blaß, nur in der Rindenpartie fallen einzelne dunklere Streifen auf. Rechte Niere blaß, aber sonst normal.

Mikroskopischer Befund (bestrahlte Niere): Die Kapsel ist normal. Ausgedehnte parenchymatöse Degeneration. Interstitielle Blutungen und Transsudate.

In den Randpartien Zelldesquamation. In den Tubulis reichlich Hyalin und Zelldetritus. Die interstitiellen Veränderungen beschränken sich auf kleinzellige Infiltrate. Die Blutgefäße und Glomeruli sind bis auf Stauung normal. Die Veränderungen sind weniger intensiv als in Versuch VI, reichen aber bis in die Markschicht.

Kontrollniere zeigt ebenfalls parenchymatöse Degeneration, aber geringeren Grades, etwas Stauung und kleinzellige Infiltrate. Keine schwereren Protoplasmachädigungen.

VIII. Versuch. Die Versuchsanordnung unverändert. Bei der Operation zeigt sich, daß die rechte Niere bedeutend kleiner ist als die linke. Die letztere wird dann aus einer Glaswanddistanz von 5 cm 75 Minuten lang bestrahlt. Chromoradiometer ca. 40 H.

Getötet wurde das Tier nach 28 Tagen.

Innere Organe normal. Blase enthält etwa 2 cm³ Harn. Die linke Niere zeigt im Bestrahlungsbereich eine bedeutend verdickte, adhärente trübe Kapsel. Makroskopisch erscheint die Niere trübe, Struktur arm. An der rechten Niere keine Veränderungen.

Mikroskopischer Befund (Bestrahlte Niere): Die Kapsel gegen die höchste Konvexität zu bindegewebig verdickt, ist abnorm blutreich, enthält

Schollen von Blutpigment und kleinste subcapsuläre Hämorrhagien und erweiterte Kapillaren. Die Epithelien nahe der Rinde zeigen Zelldesquamation und Protoplasmaschädigung bis zu Nekrose. Man sieht Kanälchen, die nur einen Saum schlecht färbbaren Protoplasmas, ohne Zellgrenzen, ohne Kerne, oder mit schlecht färbbaren Kernen enthalten. Die interstitiellen Veränderungen bestehen in herdweise auftretender Vermehrung des Zwischengewebes, das hier reichlich Leucocyten und eosinophile Leucocyten enthält. An diesen Stellen sind die Tubuli atrophisch, zu lumenlosen zellarmen Schläuchen komprimiert oder nur mehr in einzelnen Zellen erhalten.

Ferner bestehen kleine intertubuläre Blutungen in der Nähe von Gefäßen und Glomeruli, und homogene Transsudate. Gefäße und Glomeruli selbst sind normal. In den Sammelröhrchen desquamiierte Epithelien und Hyalin.

Kontrollniere: Geringgradige Stauung, kleine intertubuläre Hämorrhagien in der Umgebung von Gefäßen. Sonst normal.

IX. Versuch. Anordnung wie immer. Die rechte Niere wird aus einer Glaswanddistanz von ca. 5 cm 75 Minuten lang bestrahlt, wobei am Chromoradiometer ca. 40 H erreicht wurden.

Nach 30 Tagen wurde das Tier getötet.

Innere Organe normal, Blase leer.

Die bestrahlte Niere zeigt am Sektionsschnitt auf einem großen Teil der Wölbung die Rinde verbreitert, strukturlos, hellgelblich, die Pyramiden strukturarm. Die Kapsel fest adhären verdickt. Die Niere im allgemeinen weicher.

Die andere Niere zeigt keine wesentlichen Veränderungen.

Mikroskopischer Befund (bestrahlte Niere): Die Kapsel gegen die höchste Konvexität zu unbedeutend verdickt. Die Grenze zwischen Kapsel und Rinde ist stellenweise verwischt. Das Bindegewebe der Kapsel kommuniziert hier breit mit dem interstitiellen Gewebe. Dieses ist herdweise beträchtlich vermehrt. Es hat das Aussehen eines lockeren, nicht sehr zellreichen Bindegewebes, das Lymphocyten und Tubulizellen enthält. Die Tubuli sind teils beträchtlich dilatiert, mit niedrigem kernarmen Epithelsaum, teils zu lumenlosen zellarmen Schläuchen komprimiert. Erstere enthalten Zelldetritus und Hyalin.

In den Randpartien zeigt das Protoplasma die gewohnten Schädigungen bis zu Kanälchen, die nur einen kernlosen, schlechtgefärbten Protoplasmasaum zeigen. Vereinzelt kleine Blutaustritte in und um die Glomeruli. Diese selbst und die Blutgefäße sind normal bis auf etwas Stauung.

Kontrollniere: Ziemlich beträchtliche Stauung, kleine Blutaustritte in und um die Glomeruli. Im übrigen normal.

X. Versuch. Die beiden luxierten Nieren scheinen annähernd gleich groß zu sein; die linke wird 70 Minuten lang aus einer Glaswanddistanz von 5 cm bestrahlt. An zwei Reagenskörperchen je 24 (48 H).

Nach 48 Tagen getötet.

Die inneren Organe sind vollständig normal. Die Kapsel der linken Niere etwas verdickt trüb, an der linken Niere verwischte undeutliche

Struktur. Die ganze Niere weich, matschig. Die Kontrollniere makroskopisch unverändert.

Mikroskopischer Befund: Die Kapsel ist durch ein kernarmes Bindegewebe, das zwischen ihr und Rinde liegt, verdickt. Es enthält Schollen von Blutpigment. Die Grenze der Rinde ist größtenteils verwischt, da sich das Bindegewebe breit in das interstitielle Gewebe fortsetzt. Dieses ist stark vermehrt, teilweise in Form eines sehr zellreichen, auch Lymphocyten und Blutpigment enthaltenden Bindegewebes, teils ist es ein kernarmes nie gequollen aussehendes Bindegewebe. In den Rindenpartien gibt es auf große Strecken kein normales Kanälchen. Man findet weite Lumina mit einem niedrigen endothelartigen, kernarmen Epithelsaum. Weitere Kanälchen in allen Stadien der Atrophie und Kompression. Von dem interstitiellen Gewebe, besonders wo es kernarm ist, umschlossen, lumenlose, kleine Kanälchen, andere nur mehr kenntlich an der Kontur und einigen (2—4) kleinen, schlecht färbbaren Kernen als Inhalt, schließlich solche, von denen nur mehr die Kontur mit hyalinem Inhalt erhalten ist. Die erhaltenen Kanälchen zeigen alle Stadien der Zellschädigung, parenchymatöse Degeneration, Zeldequamation, Nekrose. Sie enthalten Hyalin und Zelldetritus. Die Glomeruli in den Partien des kernarmen interstitiellen Gewebes sind teilweise komprimiert, klein, atrophisch, kernarm. Verdickungen ihrer Kapsel konnten nicht gefunden werden.

Die Blutgefäße zeigen stellenweise muskuläre Hypertrophie und wie gequollen aussehende verdickte Adventitia. Veränderungen der Intima, Thromben fanden sich nicht. Auffallend war wieder die Menge der eosinophilen Leukocyten im Interstitium und den Glomerulis. Vereinzelt homogene, intertubuläre, kleine Transsudate mit einzelnen Blutkörperchen. Die Veränderungen betreffen die ganze, sehr verschmälerte Rindenschicht, reichen bis tief in die Markschicht. Am stärksten sind sie in der Höhe der Konvexität.

Kontrollniere: Alte Blutung subcapsulär, einige kleinzellige Infiltrate. An einer Stelle eine narbige Einziehung der Oberfläche von geringer Ausdehnung und Tiefe. Kleine interstitielle Blutaustritte. Im übrigen aber nichts abnormes zu finden.

Zwei weitere Versuche sind nicht zu verwerten, da die Tiere am 2. resp. 3. Tag an Infektionen eingingen, und beide Nieren beider Fälle das typische Bild einer akuten toxischen Glomerulo nephritis boten.

Bei Besprechung der gewonnenen Befunde ist am auffallendsten zunächst die relative Geringfügigkeit der erzielten Wirkung. Bedenkt man wie geringe Bestahlungsmengen zu einer deletären Wirkung auf das Hodenparenchym hinreichen, daß 6 H. bereits eine heftige Dermatitis erzeugen, daß Heinecke nach $\frac{1}{4}$ stündiger Bestahlung bereits Veränderungen im lymphatischen Apparat nachweisen konnte, so müssen die Veränderungen der Nieren nach Dosen von 48 und 60 H. als relativ sehr unbedeutend bezeichnet werden. Das ist um so merkwürdiger als das Nierenparenchym doch sonst für Schädigungen sehr empfindlich ist, und Blauel mit einer Radiumkapsel von 10 mg

nach halbstündiger Einwirkung schwere Nekrosen erhielt. Bei Wüdigung der Befunde dürfen eventuelle Schädigungen durch die Operation nicht vergessen werden. (Narkose Wirkung ist wohl bei allen späteren Stadien sicher auszuschließen.)

Daß die Operation mit Zerrung und Kompression der Gefäße verbunden ist, ist zweifellos. Trotzdem scheinen diese Schädigungen, insofern Verletzungen vermieden werden, von dauernder Art nicht zu sein. Auch Blauel, der übrigens nicht so lang bestrahlen mußte, hat derartiges nicht beobachtet. Ueberdies wurde grundsätzlich (mit nur 2 Ausnahmen) die linke Niere bestrahlt, da sie leichter zu luxieren ist als die rechte, die mehr cranialwärts liegt, und unter dem Rippenbogen herabgeholt werden muß.

Diese war also der Operationsschädigung eher ausgesetzt, und so können kleine Schädigungen in den Kontrollnieren leicht erklärt werden. Die beschriebene Narbe der Kontrollniere X ist zweifellos auf eine vermutlich bei der Reposition erfolgte mechanische Verletzung zu beziehen.

Die Wirkung der Wärme kann füglich vernachlässigt werden. Selbst nach $1\frac{1}{2}$ stündiger Bestrahlung war die Bleiplatte nahe der Röhre kaum wärmer anzufühlen als die entfernten. Zudem lag die bestrahlte Niere noch tiefer als die Blende.

Bei alledem ist ein Effekt doch zweifellos vorhanden. Die Dosierung der Einwirkung ist ja bei Röntgen ungleich schwerer als bei Radium. Schon die Distanz und natürlich auch die Qualität der Röhre wechseln bei jedem Versuch. Und das unentbehrliche Chromoradiometer hat doch, wenn man genötigt ist, die schon gebrauchten Reagenskörperchen nach ihrer Regenerierung wiederzuverwenden, Fehler innerhalb von Grenzen, die für den Effekt sicher nicht mehr gleichgültig sind.

Nun zu den Befunden selbst. Das zunächst auffällige sind die Blutungen. In 7 Fällen (I, III, IV, V, VI, VIII, X) fanden sich frische oder Residuen alter Blutungen in und unter der Bindegewebskapsel. In den Kontrollnieren 2 mal (II und X). Intertubuläre Transsudate und Hämorrhagien 5 mal (alle bis auf III und VI), in den Kontrollnieren 6 mal (II, III, V, VIII, IX, X). Schon aus der großen Zahl von Kontrollnieren mit ähnlichem, wenn auch geringgradigerem Befund ergibt sich, daß es sich zunächst nicht ausschließlich um Bestrahlungseffekte handeln kann. Die Tatsache, daß an den Gefäßen keine Veränderungen zu sehen waren, spricht nicht unbedingt dagegen. Hat doch Blauel bei den Bestrahlungen mit der 10 mg-Kapsel regelmäßig ähnliche Blutungen bei scheinbar in-

takten Gefäßen, die er als eine vorübergehende Gefäßschädigung im Sinne vermehrter Durchlässigkeit deuten mußte. Dabei ist bei Radium eine primäre Einwirkung auf Gefäße immer noch wahrscheinlicher, als bei Röntgen.

Man denke an den Unterschied, mit dem Tekangiectasien auf Radium positiv, auf Röntgen negativ reagieren. Schließlich spricht auch das Verhalten der Glomeruli gegen die primäre Gefäßbeeinflussung.

Der einzige Fall in dem Veränderungen der Glomeruli im Sinn eines primären entzündlichen Vorgangs gesehen wurden, ist V. In diesem finden sich dieselben aber in der Kontrollniere und dürfen mit dem natürlichen Tod des Tieres (Pneumonie) in Zusammenhang stehen. Sonst fanden sich Veränderungen der Glomeruli, und zwar solche sekundärer Natur, nur in den vorgeschrittenen Stadien. Es kommt hier zu Kompression und Atrophie erst infolge der interstitiellen Prozesse.

Die Veränderungen der Epithelien sind anfangs sehr gering, aber sicher vorhanden. Auf das Vorkommen von Vacuolen im Protoplasma möchten wir weniger Gewicht legen. Man findet sie bei Kaninchen auch in sonst ganz normalen Nieren. Ein stärkerer Grad von Zeldesquamation aber mit Nekrose von Zellen ist zweifellos ein pathologischer Befund, der sich auch durchwegs fand. Die ersten Veränderungen stimmen gut mit den Angaben überein, die Blauel¹⁾ über die Radiumwirkung macht:

„Das Protoplasma der Epithelien der Harnkanälchen ist gequollen, hin und wieder mit Vacuolen durchsetzt, die Kerne sind ganz wesentlich blässer gefärbt, lassen vielfach das Chromatingerüst nicht erkennen.“

Im weiteren Verlauf aber differieren die Befunde. Während Blauel Totalnekrose erzielte, bleiben hier die Veränderungen der Epithelien zunächst ziemlich stationär. Später erst, nach 28 Tagen, findet man sekundäre Veränderungen, Atrophie und weiter auch vollständiges Zugrundegehen von Kanälchen. Vielleicht hätten auch wir bei längerer Bestrahlung, wie Buschke und Schmidt, die zwei Stunden lang bestrahlt haben, Nekrosen bekommen.

Die Veränderungen des Zwischengewebes beginnen mit den interstitiellen Blutungen und Transsudaten. Sie zerstören stellenweise das Zwischengewebe vollständig, auch Kanälchen gehen dabei zugrunde. Auch die umliegenden erweisen sich mehr oder minder

1) l. c.

geschädigt. Die Blutungen sitzen vorwiegend in nächster Nähe von größeren Gefäßen und Glomerulis. In ihrer Umgebung kommt es oft zu kleinzelligen Infiltraten, die die Organisation einleiten. Doch finden sich frischere Blutungen, wenn auch nur klein und in geringer Zahl auch in der 48 tägigen Niere. Das Hämatom unter der Nierenkapsel organisiert sich rasch in typischer Weise. Das junge Bindegewebe dringt zwischen die Tubuli der Rinde ein, und steht dann in Zusammenhang mit dem durch Organisation der intertubulären Hämorrhagien entstandenen. Dadurch und mit fortgesetztem zugrunde gehen der Tubulizellen vermehrt sich das interstitielle Gewebe immer mehr, so daß wir schließlich in der 48 tägigen Niere das stellenweise voll ausgeprägte Bild einer beginnenden chronischen interstitiellen Nephritis haben, wie es in den weiteren Stadien zu Granularatrophie führt. Die sekundären Veränderungen des Parenchyms sind dabei von zweierlei Art. Teils werden die Kanälchen durch Kompression der abführenden Wege infolge der Bindegewebswucherung durch gestauten Inhalt dilatiert, wodurch wieder die Epithelien abgeplattet werden, teils werden sie zu lumenlosen Schläuchen komprimiert, in denen die Zellen durch Druck zugrunde gehen. Auch die Glomeruli zeigen in diesem Stadium atrophische Vorgänge infolge der Kompression. Das neugebildete Zwischengewebe ist in den jüngeren Stadien kernreich, lymphocytenhaltig, später kernarm, pigmenthaltig.

Auffallend ist das häufige Vorkommen großer, polynucleärer eosinophiler Leukocyten bei fast allen Versuchen. Sie fanden sich in den Glomerulis und im Zwischengewebe, auch fern von Blutungen und Lymphocytenanhäufungen. Sie können nicht mit der Tatsache des häufigeren Vorkommens im normalen Kaninchenblut erklärt werden, da sie in den Kontrollnieren regelmäßig unvergleichlich seltener waren.

Nach Ehrlich¹⁾ ist die lokale polynucleäre eosinophile Leucocytose der Ausdruck einer positiv chemotaktischen Wirkung auf die eosinophilen Zellen des Blutes, welche Wirkung Bakterien und Bakterienprodukte nicht, wohl aber die Zerfallsprodukte von Epithelzellen und epitheloiden Zellen auszuüben pflegen. So könnte auch in unserm Fall die lokale Vermehrung der Eosinophilen möglicherweise von den Zerfallsprodukten der zerstörten Epithelien bewirkt sein.

1) Ehrlich und Lazarus, Anämie. Nothnagels spez. Path. und Ther. Bd. VIII.

Um nun auf die Ausgangsfrage zurückzukommen, auf welches Gewebe primär die Röntgenstrahlen einwirken, wäre folgendes zu überlegen.

Die Blutgefäße und Glomeruli zeigen sich trotz der Blutungen normal. Die Blutungen können Stauungsblutungen sein, wofür auch die homogenen Gerinnungen mit spärlichen Zellen sprechen, wobei eine vorübergehende Röntgenschädigung (vermehrte Diapedese), wie sie Blauel für Radium annimmt, nicht ganz von der Hand zu weisen wäre. Führen aber die Blutungen nicht sekundär erst zur Schädigung des Parenchyms? Zweifellos werden die umliegenden Tubuli geschädigt und ein Teil der ersten Veränderungen muß wohl darauf bezogen werden. So erklären sich die stellenweise vorkommenden Protoplasmaschädigungen an den Kontrollnieren, und wahrscheinlich auch die relativ schweren Veränderungen der Niere I, unmittelbar nach der Bestrahlung, die unmöglich ausschließlich auf Röntgenwirkung beruhen können. Andererseits können die Zellschädigungen aber nicht ausschließlich dadurch erklärt werden, da es in den Kontrollnieren trotz der Blutungen nie zu schwereren, vor allem nie interstitiellen Veränderungen kommt. Diese Schädigungen scheinen vielmehr vorübergehender Natur zu sein, wofür die relative Geringgradigkeit der Befunde am Parenchym in den mittleren gegenüber den ersten Stadien sprechen könnte. Daß es im Gegensatz zu den Kontrollnieren aber wirklich zu einer typischen interstitiellen Nephritis kommt, beweist, daß es sich schließlich doch um Röntgenwirkung handeln muß, um primäre Röntgenwirkung auf das Epithelgewebe. Infolge der Epithelzerstörung, nicht bloß infolge der Hämorrhagien, kommt es zur interstitiellen reparatorischen Bindegewebsvermehrung, die natürlich ihrerseits wieder nicht ohne Wirkung auf Epithelien und Glomeruli bleibt. Sie werden durch Stauung atrophisch oder durch direkte Kompression. Schließlich wäre noch zu erwähnen, daß die Veränderungen immer auf der Höhe der Konvexität der Niere am lebhaftesten sind, also an jener Stelle, die der Röhre am nächsten ist. Der kleine Distanzunterschied scheint doch bei der Nähe der Röhre und der verhältnismäßig geringen Empfindlichkeit des Nierengewebes nicht mehr ganz ohne Einfluß zu sein.