

Aus dem Radiologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.  
(Leiter: Prof. Dr. H. LANGENDORFF.)

# Über den Reaktionsverlauf der Hämatopoese im Knochenmark nach Einwirkung von Röntgenstrahlen\*).

## Experimentelle Untersuchungen an der weißen Maus.

Von

**Wolfram Papperitz.**

Mit 16 Abbildungen und 2 Tabellen.

### Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Einleitung	1
II. Eigene Untersuchungen	5
1. Technik	5
2. Das normale Knochenmark der weißen Maus.	6
3. Das bestrahlte Knochenmark	8
4. Ergebnisse	9
A. Das Knochenmark	9
B. Das weiße Blutbild	13
5. Diskussion der Ergebnisse	15
III. Zusammenfassung	18
IV. Literaturnachweis	19
V. Abbildungen	22

### I. Einleitung.

In einer Reihe von Untersuchungen haben ALBERTI und POLITZER, STRANGWAY und OAKLEY, DUSTIN und vor allem JÜNGLING und LANGENDORFF nachgewiesen, daß bei der Röntgenbestrahlung eines Gewebes in diesem ein bestimmter Reaktionsmechanismus ausgelöst

---

\*) Erschienen als Dissertation der Hohen Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

wird, der in einer oder mehreren der Bestrahlung folgenden Reaktionswellen — gemessen an der Zahl der Mitosen — seinen Ausdruck findet. Diese Tatsache ist für die Strahlenheilkunde insofern bedeutungsvoll, als mit dem Anstieg bzw. Maximum der einzelnen Welle zugleich eine Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit des Gewebes verknüpft ist, während die Minima der Reaktionskurve Zeitpunkte herabgesetzter Reaktionsfähigkeit darstellen. Wie ein Überblick über die Untersuchungen der genannten Autoren zeigt, wurden bisher hauptsächlich einfach gebaute Zellgewebe, wie z. B. die Cornea von Salamanderlarven, oder das Wurzelspitzengewebe von *Vicia faba*, eingehend auf den zeitlichen Ablauf der Strahlenwirkung hin untersucht. Ungeklärt dagegen ist auch heute noch die Frage, ob Gewebe, die sich aus verschiedenartigen Zellelementen aufbauen, eine ähnliche Reaktionsweise nach Bestrahlung erkennen lassen, und ob dabei gewisse Abhängigkeitsbeziehungen zwischen den einzelnen Elementen zutage treten. Daß die Lösung dieses Problems von praktischer Bedeutung ist, dürfte schon allein daraus hervorgehen, daß im Falle eines unterschiedlichen Verhaltens der einzelnen Gewebelemente dann eine Steigerung der Elektivität der Strahlenwirkung möglich wäre. Einen Beitrag zu diesem Problem zu leisten, war die Aufgabe der vorliegenden Untersuchung. Durchgeführt wurde sie am blutbildenden Knochenmark der weißen Maus, das infolge seines Aufbaues und seiner Strahlenempfindlichkeit für eine derartige Untersuchung geeignet erschien. Gleichzeitig wurden Blutbilduntersuchungen durchgeführt, da es von Interesse war festzustellen, in welcher Weise etwaige im bestrahlten Knochenmark sich abspielende Vorgänge im weißen Blutbild ihren Ausdruck fänden.

Die Veränderungen des Knochenmarks nach Röntgenbestrahlung sind wiederholt studiert worden. Das Bild, das man bei einem Überblick über die Untersuchungen der einzelnen Autoren gewinnt, ist allerdings kein einheitliches. Die Ursache hierfür muß darin erblickt werden, daß die verschiedenen Autoren nicht nur das Knochenmark verschiedener Tierarten untersuchten, sondern es auch mit ganz verschiedenen Strahlendosen bestrahlten und zu nicht miteinander übereinstimmenden Zeitpunkten analysierten. Hinzu kommt ferner, daß die Bestrahlungsweise bei den einzelnen Forschern sich dadurch noch unterscheidet, daß die einen, wie z. B. MILCHNER und MOSSE, PETERS, CASATI u. a., nur im wesentlichen die Blutbildungsherde bestrahlten, während beispielsweise HEINEKE, KRAUSE und

ZIEGLER, AUBERTIN und BEAUJARD wie auch LACASSAGNE das Knochenmark von Tieren nach Totalbestrahlung untersuchten.

Wenn nun auch bisher bei der Mehrzahl der Autoren die qualitativen Veränderungen des Knochenmarks nach Röntgenbestrahlung im Vordergrund des Interesses standen, so finden wir doch bereits bei HEINEKE (1905) Angaben, die auf einen rhythmischen Ablauf der Strahlenwirkung hinweisen. Aus seinen Protokollen läßt sich folgendes entnehmen:

Bei einer Ganzbestrahlung von Meerschweinchen über 2—15 Stunden zeigt sich 3 Stunden nach Beginn der Bestrahlung im Knochenmark ein Kernzerfall, der sich nach mehreren Stunden auf alle Zellformen erstreckt. Die ersten Erscheinungen von Kernpyknose und Rhexis spricht HEINEKE den Lymphocyten des Knochenmarks zu. Die neutrophilen Leukocyten zeigen starke Lappung und Einschnürungen des Kernes. Der Zellgehalt vermindert sich von der 15. Stunde ab deutlich, um nach 6 Tagen seinen Tiefpunkt zu erreichen, so daß die Fasern des Stützgerüsts deutlich hervortreten. Bei dem Zellschwund resistieren die segmentkernigen Zellen am längsten. Nach 8 Tagen ist eine deutliche Regeneration des Knochenmarks sichtbar, die sich auf alle Zellformen erstreckt; nur die eosinophilen Zellen lassen mit der Regeneration länger auf sich warten. Die Gesamtzellzahl zeigt nach 18 Tagen ein Bild, das fast die Norm erreicht hat, nach 27 Tagen Überkompensierung und nach 40 und 53 Tagen wieder normale Bilder.

Den Kernzerfall schildert HEINEKE folgendermaßen: „Die Kerne sind zuerst noch der Form nach erhalten, aber überfärbt, dann schrumpfen sie ein, zeigen Einbuchtungen und ungefärbte Stellen, nehmen die Form von Halbringen und Halbmonden an, zerfallen endlich in Trümmer, die zuerst regellos geformte Schollen bilden, bald aber größtenteils zu intensiv sich färbenden Chromatinkugeln verschiedenen Kalibers zusammenfließen.

Diese Chromatinkugeln liegen oft in kleinen Häufchen zusammengeballt und in etwas späterem Stadium vielfach deutlich in Zellen — Phagocyten — eingeschlossen.“

Ähnliche Beobachtungen wie HEINEKE machten MILCHNER und MOSSE, AUBERTIN und BEAUJARD sowie HELBER und LINSER. Immer ist die Verminderung des Zellgehaltes nachweisbar mit nachfolgender Regeneration. Die Zellschädigung betrifft in der Hauptsache die unreifen Formen der Leukopoese, die Myelocyten. In der Erythropoese finden die meisten Forscher keine Veränderungen; ASKANAZY gibt eine schnellere Entkernung der Erythroblasten an.

CASATI beginnt seine Untersuchungen am Knochenmark des Kaninchens erst 10 Tage nach der Bestrahlung. Er sieht zu diesem Zeitpunkt ein normales Zellbild. Nach 20 Tagen wird eine beträchtliche Verminderung des Parenchyms deutlich, die sich nach 40 Tagen wieder regeneriert hat. Die segmentkernigen Zellen bleiben dabei noch an Zahl zurück. CASATI nimmt an, daß die Strahlenschädigung sich so vollzieht, daß die teilungsfähigen Myelocyten in der Fortpflanzung gehindert werden und sich aus dem Zwang zur amitotischen Teilung in segmentkernige Leukocyten umformen. Eine andere Strahlenschädigung betrifft die Myeloblasten, die sich zu Fibroblasten umbilden. Irgendeinen Kernzerfall konnte CASATI nicht feststellen.

ENGLMANN beobachtet die Wirkung der Röntgenstrahlen am menschlichen Knochenmark bei Fällen, die zur Sektion kamen. Er stellt fest, daß nur das im Strahlenkegel gelegene Gewebe geschädigt ist, weist die Zellverminderung nach der Bestrahlung nach und ihre Regeneration. Er zeigt, daß eine Dauersterilisierung des Knochenmarks bei einzeitiger Bestrahlung nur mit Wirkungs-dosen möglich ist, die auch eine schwere Hautschädigung hervorrufen.

In neuerer Zeit untersuchte WÜNSCHE (1938) den Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark am Kaninchen durch fortlaufende Wirbelpunktion. Er bestrahlte im Verlauf der Untersuchung die hintere Körperhälfte mehrfach mit 1 HED. Nach 18 Stunden findet er eine Wirkung im Sinne beschleunigter Zellreifung, die zu starker Verminderung der Normoblasten und der Vorstufen der Leukocyten führt. Die Segmentkernigen erscheinen dagegen vermehrt und der Kern sehr stark segmentiert. Nach 26 Stunden wird die beginnende fast völlige Aplasie des Knochenmarks deutlich; dabei zeigt das Blut eine Rechtsverschiebung. Nach 2½ Tagen hat die Regeneration bereits eingesetzt bei noch relativer Verminderung der Leukocyten im Knochenmark. Die roten Elemente erscheinen im ganzen weniger strahlenempfindlich als die weißen und regenerieren schneller. In bestimmten Phasen der überstürzten Regeneration bei noch bestehender Schädigung des Zellprotoplasmas kommt es zum Auftreten von Riesenzellen nach Art sehr großer pseudoeosinophiler Segmentkerniger. Es treten daneben unreife myeloblastenartige Zellen auf, die als „tumorartige Zellen“ bezeichnet werden. Die Überwindung der Zellschädigung zeigt sich durch eine hochgradige Monocytose an. Nach wiederholter Bestrahlung mit kleinen Dosen und größeren Zwischenräumen werden die Knochenmarkszellen allgemein resistenter, die Regeneration verläuft schneller und überstürzter. Die Leber zeigt dabei degenerative Zellquellung. In der Milz finden sich Pigmentablagerungen und Kerntrümmer. Das unbestrahlte Mark weist kompensatorische Parenchymvermehrung auf.

Im strömenden Blut finden zuerst AUBERTIN und BEAUJARD die allgemeine Röntgenleukopenie. Es wird dabei eine voraufgehende kurze neutrophile Leukocytose festgestellt. Diese Vermehrung der neutrophilen Blutelemente tritt auch ein, wenn z. B. das Kaninchenohr (BENJAMIN, REUSS, SLUKA und SCHWARZ) oder der Hahnenkamm (Poos) isoliert bestrahlt werden. ZWERG bestrahlte einen isolierten Hautlappen beim Kaninchen. Die neutrophile Leukocytose blieb aus, wenn der Lappen nach der Bestrahlung für 4 Stunden abgeklemmt wurde.

Die Strahlenschädigung der Leukocyten im Blut erscheint mit der bald einsetzenden Leukopenie dann sicher erwiesen. Wie weit dabei die Strahlenwirkung auf der Bildung eines Leukotoxins beruht, ist bisher unentschieden. Zu der voraufgehenden Leukocytose hat aber diese Leukopenie keine ursächliche Beziehung. Die Lymphocyten erweisen sich bei der Strahlenwirkung am empfindlichsten analog der höheren Empfindlichkeit des lymphatischen Gewebes gegenüber dem Knochenmark (HEINEKE). Die Erythrocyten erscheinen durch Strahlenwirkung unbeeinflusst. Diese Tatsache wird durch den fehlenden Aufbau-stoffwechsel verständlich. LANGENDORFF konnte aber nach Ganzbestrahlungen an weißen Mäusen ein Absinken der Retikulocyten nachweisen; ein Hinweis für die Wirkung der Strahlen auf die erythropoetische Tätigkeit des Knochenmarks. Die Kurven zeigten hierbei einen rhythmischen Verlauf.

## II. Eigene Untersuchungen.

### 1. Technik.

Die vorliegende Versuchsreihe wurde am Knochenmark der weißen Maus vorgenommen, wobei insgesamt 46 Tiere zu den einzelnen Untersuchungen herangezogen wurden. 38 Tiere wurden mit einer einmalig verabreichten Röntgendosis von 400 r bestrahlt (Tubuslänge 30 cm, Intensität 21 r/min., Kupferfilter 0,5 mm, 180 kV, 4 mA).

Hiervon wurden 34 Tiere in Abständen bis zu 100 Tagen nach der Bestrahlung getötet und das Femurmark untersucht. Gleichzeitig wurden Milz, Leber und das weiße Blutbild beobachtet. An weiteren 4 bestrahlten Tieren wurden Retikuloocytenzählungen im strömenden Blut vorgenommen. Zum Vergleich mit dem bestrahlten Knochenmark der weißen Maus wurden 8 unbestrahlte Tiere herangezogen. Es handelte sich in allen Fällen um jugendliche, männliche Mäuse im Alter von etwa 3 Monaten.

Die Tiere wurden in Äthernarkose durch Dekapitation getötet. Zur Untersuchung des Knochenmarks wurden sowohl Schnittpräparate des rechten Femurs wie Austupfpräparate des linken Femurs herangezogen.

Bei einem so empfindlichen Gewebe wie dem Knochenmark haben sich bei Behandlung der Schnitte nur die von SCHRIDDE und NÄGELI gemachten Angaben bewährt (Fixation in Müller-Formol, Entkalkung in Salpetersäure-Formol, Nachbehandlung mit Müller-Formol, kurzzeitige Entwässerung und Paraffinschnitte von 5  $\mu$ ). Dabei ist es bei den Schnitten nicht immer möglich, die charakteristischen Eigenarten der einzelnen Zellformen zu erhalten, da die Salpetersäure die Granula angreift und die Zellen durch die Behandlung leicht schrumpfen. Es mußten daher Austupfpräparate zur Differenzierung der einzelnen Zellformen herangezogen werden, da sich diese sehr gut färben lassen. Die Färbung der Schnitte wurde mit Giemsa-Farbstoff, die der Ausstriche mit der für Blutbilder eingeführten Färbung nach PAPPENHEIM vorgenommen.

Um Angaben über die Veränderungen in der Menge der blutbildenden Zellen im Knochenmark machen zu können, wurde bei jedem Tier die Gesamtzellzahl in 10 Blickfeldern des Schnittes ausgezählt. Die so gefundenen Zahlen ergeben die später wiedergegebene Kurve. Das Blickfeld hatte hier bei Benutzung einer quadratischen Okularblende eine Größe von 0,0036 mm<sup>2</sup>. Zur Zählung wurde dabei ein Okularnetz verwendet. Ferner wurden in jedem Ausstrich 500 Zellen differenziert unter Benutzung der von NÄGELI eingeführten Definitionen der Zellformen des Knochenmarks.

Das weiße Bild des strömenden Blutes wurde in Ausstrichen aus der Schwanzvene untersucht. Bei jedem Tier war zum Vergleich des Blutbildes zur Zeit der Abtötung ein entsprechendes Bild vor

der Bestrahlung hergestellt worden. Es wurden jeweils 100 Zellen ausdifferenziert und aus dem Vergleich dieser beiden Blutbilder ergeben sich die weiter unten dargestellten Kurven, die die Abweichungen nach der Bestrahlung in Prozenten angeben. Bei diesen Kurven entspricht jeder Punkt, wie bei den Kurven des Knochenmarks, einem getöteten Tier.

## 2. Das normale Knochenmark der weißen Maus.

Als Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen wählten wir das normale Femurmark der weißen Maus, das folgendes Bild zeigt:

Zwischen einem feinen, im Schnitt kaum darstellbaren Retikulum mit einzelnen Retikulumzellen liegen dicht gelagert die blutbildenden Markzellen. Es zeigen sich kleinste Gefäße mit Gefäßwandung, Arterien, sowie wandungslose Venen und größere venöse Räume, die gegen das Mark nur durch ein feines Endothel abgeschlossen sind. Durch dieses Endothel treten wahrscheinlich die reifen Blutzellen in die Blutbahn über. Im Parenchym liegen gleichartige Markzellen oft paarweise nebeneinander, und es zeigen sich immer einige Mitosen; ein Hinweis auf die rege zellbildende Tätigkeit des Knochenmarks. Megakaryocyten finden sich in jedem Querschnitt (Abb. 2, 5, 9).

Die Zahl der blutbildenden Zellen im Femurmark der normalen weißen Maus wurde nach der angegebenen Methode mit durchschnittlich 1100 Zellen in 10 Blickfeldern gefunden, bei einem Maximalwert von 1403 und einem Minimalwert von 878 Zellen unter 8 Tieren. Bei der Differenzierung der Ausstriche wurden die einzelnen Zellformen durchschnittlich in nachfolgender prozentualer und absoluter Verteilung gefunden:

Zellart		Das sind bei einer Gesamtzahl von 1100 Zellen
Myeloblasten	7,12	78 Zellen
Unreife Myelocyten	14,70	162
Reife neutrophile Myelocyten	39,55	435
Reife eosinophile Myelocyten	1,57	17
Reife basophile Myelocyten	0,17	1,9
Stab- und Ringkernige neutrophile Leukocyten	19,15	211
Segmentkernige neutrophile Leukocyten	3,15	35
Eosinophile Leukocyten	1,77	19
Basophile Leukocyten	0,002	0,02
Proerythroblasten	5,00	55
Makroblasten	5,25	58
Normoblasten	2,35	26
Megakaryocyten	0,22	2,4

Die Werte stellen Durchschnittszahlen von 8 Tieren dar.

Es erscheinen somit im Femurmark der Maus zahlreiche Myeloblasten (Abb. 1), und zwar große und kleine Formen mit rundem Kern von netzförmiger Struktur mit 2 und mehr undeutlich begrenzten Nukleolen. Das Plasma ist tief basophil und reicht bis an den Kern heran, ohne im Gegensatz zu den Lymphoblasten und Lymphocyten der Milz einen lichten Hof um den Kern zu lassen.

Aus den Myeloblasten gehen die unreifen Myelocyten (Abb. 1) hervor, Zellen mit großem, lichtem Kern, mehreren Nukleolen und stark basophil bis schmutzig-bräunlich gefärbtem Plasmasaum. Bei dieser Zellform beginnt die Granulation mit einer vereinzelt Körnelung. Die reifen neutrophil granulierten Myelocyten (Abb. 1) zeigen einen schon gröber strukturierten Kern ohne Nukleolen und nur sehr geringer Färbbarkeit der Granula. Trotzdem kann man diese Zellen bei der weißen Maus nicht mit KLIENEGER als „Ungranulierte“ ansprechen, da eine neutrophile Körnelung des Plasmas immer deutlich erkennbar ist. Aus diesen Myelocyten entwickeln sich die neutrophil granulierten Leukocyten (Abb. 1) meist so, daß der runde Kern sich einbuchtet zur Stabform, deren Enden sich weiter zur Ringform zusammenschließen. Aus dieser Ringform entwickelt sich dann der segmentkernige Leukocyt, dessen Kern stärker zerklüftet ist als der des menschlichen Leukocyten (Abb. 5). Immer werden knopfartig verdickte Abschnürungen an den Leukocytenkernen sichtbar. Die Entwicklung vom Myeloblasten zum Leukocyt vollzieht sich durch aufeinanderfolgende Mitosen, wobei über die zeitliche Dauer der Entwicklung die später mitgeteilten Beobachtungen am geschädigten Knochenmark im Stadium der Regeneration einigen Aufschluß geben.

Eosinophile Myelocyten und Leukocyten (Abb. 2) finden sich immer im Knochenmark, die letzteren mit großgelapptem Kern. Basophile Myelocyten sind gelegentlich, basophile Leukocyten selten anzutreffen. Megakaryocyten werden immer beobachtet.

Die verhältnismäßig rege Erythropoese im Femurmark der weißen Maus wird auch von KLIENEGER angegeben. Ebenso von STASNEY und HIGGINS für die weiße Ratte. Aus den Proerythroblasten entwickeln sich Makroblasten und Normoblasten, dann Erythrocyten (Abb. 3). Einzelne Normoblasten zeigen beginnende Hämoglobinsbildung im Plasma und Zerfall ihres Kerns. Gelegentlich finden sich Kernreste außerhalb der Zellen.

Fettzellen sind sehr selten im Femurmark der Maus anzutreffen. (Normaler Knochenmarkausstrich: Abb. 5; normaler Schnitt: Abb. 9.)

### 3. Das bestrahlte Knochenmark.

Die Untersuchung des Knochenmarks von 34 bestrahlten Tieren beginnt mit der Beobachtung der Strahlenwirkung in den ersten 24 Stunden. Hierzu werden 12 Tiere herangezogen. In Zwischenabständen von 1—10 Tagen wird die Untersuchung dann bis zu 100 Tagen nach der Bestrahlung fortgesetzt. Bei jedem Tier wird die Zellzahl in 10 Blickfeldern des Schnittes gezählt und im Ausstrich differenziert. Die in Tabelle I wiedergegebenen Kurven stellen den zeitlichen Ablauf der Strahlenwirkung auf die Gesamtzellzahl sowie deren Verteilung auf die einzelnen Zellformen dar. Die auf die jeweilige Gesamtzellenzahl bezogenen absoluten Werte dieser einzelnen Zellformen geben ein übersichtliches Bild von der jeweiligen Zusammensetzung des Knochenmarks.

Zur Erläuterung der in Tabelle I dargestellten Reaktionskurven sei bemerkt, daß die einzelnen Zellformen bei der Auswertung unserer Resultate in folgender Weise zusammengefaßt wurden:

Die Gruppe der neutrophilen Leukocyten umfaßt sämtliche Formen von den jugendlichen bis zu den segmentkernigen. In ähnlicher Weise haben wir auch die eosinophilen Myelocyten und Leukocyten sowie die Proerythroblasten, Makroblasten und Normoblasten zu je einer Gruppe zusammengefaßt. Dagegen wurde das Verhalten der neutrophilen Myelocyten, der unreifen Myelocyten und der Myeloblasten voneinander getrennt zur Darstellung gebracht.

Zum Vergleich sind ferner in Tabelle I noch zwei weitere Kurvenzüge wiedergegeben, die die Röntgenwirkung auf die Zahl der Retikulocyten im strömenden Blut nach Verabreichung der gleichen Bestrahlungsdosis erkennen lassen. Während die Beobachtungen über das Verhalten des Retikulocytenwertes in den ersten 24 Stunden nach der Bestrahlung einer eigenen Untersuchung an 4 Tieren entstammt, wurde die über einen Zeitraum von 16 Tagen sich erstreckende Kurve einer Veröffentlichung von LANGENDORFF<sup>1)</sup> entnommen. In beiden Versuchsreihen beziehen sich die Retikulocytenwerte auf 1000 ausgezählte Erythrocyten.

Tabelle II stellt den Reaktionsablauf der Strahlenwirkung auf die neutrophilen und eosinophilen Leukocyten und die Monocyten des Blutes in je einer Kurve dar.

<sup>1)</sup> Mit freundlicher Erlaubnis von Herrn Prof. Dr. H. LANGENDORFF.



## 4. Ergebnisse.

### A. Das Knochenmark.

Die Untersuchung der Strahlenwirkung auf das Knochenmark ergibt folgendes Bild:

2 Stunden nach der Bestrahlung werden die ersten Kernveränderungen sichtbar und zwar an den Makroblasten und Normoblasten, die einen erhöhten Kernzerfall aufweisen (Abb. 4 u. 6). Die geschädigten Makroblastenkerne zeigen ringförmige Verdichtungen und Rosettenformen, die Normoblastenkerne werden pyknotisch, erscheinen überfärbt oder schon als glasigblaue Trümmer außerhalb der Zellen. Verschiedentlich sind Kernreste in Phagocyten eingeschlossen. Gleichzeitig hat sich ihre Zahl erhöht sowie die Zahl der Retikuloocyten im Blut. 3 Stunden nach der Bestrahlung (n. d. B.) treten die schon von HEINEKE geschilderten Kernveränderungen dann auch an den Zellen der leukocytären Reihe auf, so daß nun alle Vorstufen der Blutzellen in gleicher Weise erfaßt sind; dabei scheinen die reifen Myelocyten am empfindlichsten. Diese Zellart, die etwa die Hälfte des gesamten Knochenmarks ausmacht, ist nach 3 Stunden zu etwa 50 % geschädigt. Der Kern zeigt jetzt überfärbte und lichte Stellen oder ist schon im ganzen in kleine Trümmer zerfallen. In jedem Blickfeld zeigen sich auch einige in gleicher Weise geschädigte Myeloblasten und unreife Myelocyten. Es werden dieselben Kernverdichtungen und -pyknosen sichtbar an einzelnen eosinophilen Myelocyten und Megakaryocyten. Überall im Präparat finden sich freiliegende Kernreste und solche, die in Phagocyten eingeschlossen liegen. Die Leukocyten, neutrophile wie eosinophile, lassen stärkere Segmentierung und vermehrte überfärbte, knopfartige Abschnürungen erkennen. Im ganzen gesehen stellt sich die Röntgenwirkung an den weniger schwer geschädigten Zellen aller Zellformen als eine akute Veränderung der Kerne im Sinne einer Überalterung dar, wobei einzelne schwerer geschädigte Zellen eine vollständige körnige Karyorhexis aufweisen. Im Plasma zeigen sich vor allem an den Myelocyten vereinzelt Vakuolen.

Das baldige Auftreten von Kernschäden nach einer Röntgenbestrahlung erinnert stark an die Befunde von ALBERTI und POLITZER, die ebenfalls schon kurze Zeit nach Beendigung der Strahleneinwirkung ganz analoge Erscheinungen an den Zellen der Salamandercornea beobachteten. In Übereinstimmung mit diesen Autoren kann

somit auch in unserem Falle von dem Vorhandensein eines „Primäreffektes“ gesprochen werden.

Von der 4. Stunde n. d. B. an nimmt die Zahl der Kernschäden ab. Trotzdem finden wir sie während der ersten beiden der Bestrahlung folgenden Tage noch in jedem Präparat. Bemerkenswert ist ferner, daß die Zahl der Leukocyten im Knochenmark während der ersten 24 Stunden n. d. B. im Gegensatz zu den anderen Zellformen, nicht absinkt, wiewohl auch diese Zellen die Zeichen der Röntgenschädigung in Form starker Übersegmentierung des Kernes aufweisen. Die Erklärung für diese Erscheinung dürfte zweifellos darin zu erblicken sein, daß eine größere Anzahl geschädigter Myelocyten zu Segmentkernigen heranreift, während eine entsprechende Anzahl reifer Leukocyten in die Blutbahn übertritt, so daß sich der verstärkte Reifungsprozeß und der Ausschüttungsvorgang eine Zeitlang die Waage halten. Dies kommt denn auch bei Betrachtung des strömenden Blutes durch eine neutrophile Leukocytose in der 24. Stunde n. d. B. zum Ausdruck (s. unten).

9 Stunden n. d. B. setzt dann der Abfall der Gesamtzellzahl im Knochenmark ein, die nach 2—2 $\frac{1}{2}$  Tagen mit 20 % des Normalen ihren tiefsten Punkt erreicht hat. Diese Entvölkerung des Knochenmarks betrifft sämtliche Zellformen, doch bestehen insofern Unterschiede, als die reifen Myelocyten am raschesten schwinden, während ein Absinken der Zahl der Segmentkernigen erst am 2. Tage n. d. B. erfolgt. Der Einfluß der Strahlen auf die Erythroblasten tritt dagegen etwas rascher in Erscheinung, indem wir etwa 10 Stunden n. d. B. einen plötzlichen Rückgang des Erythroblastenwertes beobachten.

Nach 2 $\frac{1}{2}$  Tagen sind, wie bereits erwähnt, nur noch wenige Zellen im Knochenmark anzutreffen (Abb. 10). Das Schnittbild zeigt jetzt eine fast völlige Aplasie und ein Hervortreten der Retikulumzellen, wobei auch rundkernige Zellen mit Plasmafortsätzen zu erkennen sind. Ob es sich dabei um Myeloblasten handelt, die sich in Fibroblasten umbilden (CASATI), oder um Retikulumzellen, die sich in einer Umbildung zu Markzellen finden, ist nicht zu entscheiden.

Das Einsetzen der Regeneration fällt unmittelbar mit diesem Zeitpunkt zusammen. Zahlreiche Mitosen werden sichtbar, von denen eine Reihe anormal verläuft (Abb. 15). 4 Tage n. d. B. ist dann die Regeneration in vollem Gange, wenn auch viele der neugebildeten Myelocyten schwere Schädigungen erkennen lassen

(Abb. 4 i u. 7). Diese erstmalig von ALBERTI und POLITZER an der Cornea von Salamanderlarven beobachtete Erscheinung ist in unserem Falle besonders offensichtlich. Wir können also auch hier von dem Auftreten eines „Sekundäreffektes“ sprechen. Die Merkmale, die der Sekundäreffekt beim Knochenmark aufweist, sind die gleichen wie beim Primäreffekt, nur daß ihre Ausprägung eine viel stärkere ist. 2 Tage später treffen wir dann in vermehrtem Maße Myelocyten mit Vakuolen in Kern und Plasma und den Zeichen fettiger Degeneration an. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich dabei um Zellen, die zu Beginn der Regeneration deutliche Strahlenschädigungen erkennen ließen und sich von dem Strahleninsult nicht zu erholen vermochten (Abb. 4 k u. 8).

Den Verlauf der Regeneration zu dieser Zeit gibt Abb. 16 wieder. Wir finden bei einer Betrachtung dieses Bildes, das einen Knochenquerschnitt darstellt, daß die Regeneration von der Peripherie zentralwärts vorwärtsschreitet und dabei zunächst ganz besonders die Umgebung der Sinusräume mit einbezieht. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß es hierbei nicht ausgeschlossen ist, daß die Regeneration auch von undifferenzierten Retikulumzellen ausgeht, da sich große rundkernige Zellen mit Plasmafortsätzen schon  $2\frac{1}{2}$  Tage n. d. B. im bestrahlten Knochenmark fanden. Auf diese Möglichkeit der Regeneration haben auch bekanntlich schon E. REHN, NÄEGELI und MAXIMOW hingewiesen.

Bei der weiteren Betrachtung des Regenerationsverlaufes finden wir, daß die Gesamtzellenzahl 20 Tage nach der Bestrahlung einen Höhepunkt erreicht, der 50 % über der Norm liegt. Abgelöst wird dieses Maximum durch ein erneutes Absinken der Zellzahl, die am 40. Tage n. d. B. ihren tiefsten Wert erreicht. Diesem Minimum folgt eine weitere Welle mit einem Wellenberg am 61. und einem Wellental am 82. Tage n. d. B. Vom 100. Tage n. d. B. an kann dann der Stand des bestrahlten Knochenmarks wieder als normal angesehen werden.

Wie aus Tabelle I hervorgeht, zeigen die Kurven der einzelnen Zellformen einen ähnlichen rhythmischen Verlauf nach Bestrahlung wie wir ihn schon bei der Betrachtung der Gesamtzellenzahl kennen lernten. Bemerkenswert ist dabei, daß bei jeder Regenerationsphase zuerst die Myeloblasten, später die unreifen Myelocyten (Promyelocyten), die reifen Markzellen und dann erst die segmentkernigen Formen erscheinen. Besonders klar zeigt dies die Gegenüberstellung der Zahlenwerte der Myeloblasten und neutrophilen Leukocyten

am 12. Tage n. d. B. Während zu diesem Zeitpunkt die Leukocyten ihren tiefsten Wert erreichen, ist die Zahl der Myeloblasten um 300 % über den normalen Stand erhöht. Dieser Befund ermöglicht es, gleichzeitig gewisse Rückschlüsse auf die Dauer des Differenzierungsvorganges und damit zugleich auf die Reifungszeit des normalen Leukocyten zu ziehen. Wählen wir hierbei als Ausgangspunkt des Zeitraumes den Augenblick der Vermehrung der Myeloblasten, als Endpunkt das Erscheinen der ersten segmentkernigen Formen, dann ergibt sich, wie wir aus den Kurven ersehen können, eine Zeitdauer von ca. 10 Tagen für das Heranreifen der segmentkernigen Leukocyten.

Die eosinophilen Formen zeichnen sich gegenüber den neutrophilen durch eine besonders große Länge ihrer Reaktionswelle aus. Ein gegenteiliges Verhalten weist die Erythropoese auf, bei der wir einen sehr kurzzeitigen Rhythmus feststellen können und bereits 30 Tage n. d. B. wieder den Normalzustand antreffen. Auch hier finden wir, wie bei der Leukopoese, daß die jüngeren Formen nach Abklingen der der Bestrahlung folgenden Hemmung zuerst wieder in Erscheinung treten. Ein Vergleich der Erythroblastenkurve mit den jeweiligen Werten der Retikulocyten im Blut zeigt, daß diese vitalfärbbaren Retikulocyten einen guten Indikator für den Verlauf der Erythropoese im Knochenmark darstellen.

Bei einem Gesamtüberblick über den Reaktionsablauf der Strahlenwirkung im Knochenmark ergibt sich, daß die Kurve der Gesamtzellzahl vornehmlich eine Darstellung des Verlaufes der Leukopoese ist. Dies ist allerdings auch ohne weiteres verständlich, da deren Zellen  $\frac{3}{4}$  des gesamten Knochenmarks ausmachen. Nur die am 12. Tage n. d. B. beobachtete Kurvenzacke läßt einen Einfluß der Erythropoese erkennen, da die Erythroblasten zu diesem Zeitpunkt selbst über die im Anstieg befindlichen Myeloblasten noch dominieren.

Orientierende Untersuchungen an der Leber der bestrahlten Tiere lassen erkennen, daß während des Regenerationsstadiums des Knochenmarks blutbildende Inseln in der Nähe der Lebergefäße auftreten, die sich während der ganzen Beobachtungszeit erhalten. Es finden sich in ihnen sowohl einerseits Lymphocyten als auch Myelocyten, Segmentkernige, Eosinophile und Erythroblasten, während Megakaryocyten nicht beobachtet werden.

Die Milz zeigt bei der Maus schon normalerweise eine Bildung von myeloischen Elementen. Im Regenerationsstadium setzt dann hier eine starke Zelltätigkeit ein, die die Neubildung von Knochen-

markselementen zur Folge hat. Dies kommt besonders an dem Wiederauftreten von Megakaryocyten zum Ausdruck. Zellschädigungen und Pigmentablagerungen nach Bestrahlung werden daneben in der Milz beobachtet.

### B. Das weiße Blutbild.

Im strömenden Blut tritt zuerst an den Lymphocyten eine deutliche Kernschädigung in Erscheinung, die schon  $\frac{1}{2}$  Stunde n. d. B. beobachtet wird. Die Kerne zeigen eine betonte Radkernstruktur und Klumpungserscheinungen.

3 Stunden n. d. B. wird dann auch an den Segmentkernigen die Strahlenwirkung sichtbar in Form einer Übersegmentierung der Kerne. 4 Stunden n. d. B. mit 400 r zeigen 36% aller weißen Blutzellen Kernschäden.

Bei Betrachtung der Zahl der Leukocyten in den ersten 24 Stunden n. d. B. zeigt sich folgendes Bild: Bereits  $\frac{1}{2}$  Stunde n. d. B. wird eine Verminderung der Zahl der Lymphocyten sichtbar, die auch in den nächsten Tagen anhält. Im Gegensatz dazu sehen wir in den ersten 4 Stunden n. d. B. eine deutliche relative und absolute Vermehrung der neutrophilen Leukocyten, die auch schon von AUBERTIN und BEAUJARD angegeben wurde. Die Ursache für diese neutrophile Leukocytose ist wohl in der Peripherie des Gefäßsystems zu suchen, wie heute auch allgemein angenommen wird. In den nachfolgenden 5 Stunden zeigt sich dann bei Durchsicht der Ausstriche eine sichtbare Verminderung aller weißen Blutzellen, also auch der Segmentkernigen, bei relativ normaler Zusammensetzung des Blutbildes — abgesehen von einer weiter unten zu besprechenden Monocytose. Diese hier einsetzende neutrophile Leukopenie erscheint als Folge der zu diesem Zeitpunkt feststellbaren Strahlenschädigung verständlich. Später, nach 24 Stunden, folgt aber ein erneuter Anstieg der Zahl der neutrophilen Leukocyten, deren Kurve dann erst am 2. Tage wieder absinkt. Für diese zweite relative Vermehrung der neutrophilen Leukocyten, die im Ausstrich auch als absolute neutrophile Leukocytose imponiert, muß die Ursache wohl im Knochenmark zu suchen sein, in dem eine überstürzte Heranreifung von Segmentkernigen aus den geschädigten Myelocyten und Jugendformen stattfindet. Auch die eosinophilen Leukocyten erscheinen dabei im Blut in vermehrter Zahl.

Wie aus dem weiteren Verlauf der Kurve der neutrophilen Leukocyten zu ersehen ist, zeigt diese dann in den folgenden 99 Tagen der Beobachtungszeit ein abgeschwächtes Bild der Knochenmarksreaktion. Zur gleichen Zeit wie dort finden wir auch hier das erste Minimum etwa 4 Tage n. d. B. 10—12 Tage nach dem Anstieg der Neutrophilen im Knochenmark sehen wir dann auch eine Vermehrung der Segmentkernigen im Blut; und auch die zweite Regenerationsphase des Knochenmarks hat eine neutrophile Leukocytose mit einer entsprechenden zeitlichen Phasenverschiebung im Blut zur Folge. Bei den eosinophilen Leukocyten kommt der langzeitige Rhythmus, den wir bei den Eosinophilen des Knochenmarks bereits beobachteten, wiederum zum Ausdruck, indem die erste Reaktionswelle erst am 40. Tage, die zweite erst am 100. Tage n. d. B. ihren Höhepunkt erreicht. Dabei macht sich auch hier wieder gegenüber dem Knochenmark eine Phasenverschiebung von etwa 10 Tagen bemerkbar.

Im einzelnen zeigt die Strahlenreaktion im weißen Blutbild an den auf die Bestrahlung folgenden Tagen nachstehenden Verlauf: Die allgemeine Leukopenie bleibt in den ersten 4 Tagen n. d. B. im Ausstrich sichtbar.

6 Tage n. d. B. wird dann an dem zahlreichen Neuauftreten von Lymphocyten im Blutbild deren Regeneration erkennbar. Gleichzeitig macht sich das Regenerationsstadium der Erythropoese neben der dargestellten Retikulocytenvermehrung an dem vereinzelt Auftreten von Normoblasten bemerkbar.

20 Tage n. d. B. zeigt der Ausstrich nun auch die Regeneration der neutrophilen Leukocyten. Diese Zellen zeigen dabei analog der Sekundärschädigung des Knochenmarks zuerst eine Übersegmentierung, die erst 30 Tage n. d. B. einer Linksverschiebung Platz macht. Nun treten Jugendformen auf und gelegentlich auch einmal ein Myelocyt.

Am 40. Tage n. d. B. kann dann auch die sehr viel langsamer vor sich gehende Regeneration der eosinophilen Zellen im Blutbild dargestellt werden. Nach Ablauf dieser Regenerationsphase sinkt der Gehalt des strömenden Blutes an myeloischen Elementen wieder ab.

Die zweite Regenerationsphase des Knochenmarks prägt sich dann 65 Tage n. d. B. wieder im Blut aus in einer erneuten relativen neutrophilen Leukocytose und Linksverschiebung, wobei wieder zahlreiche Jugendformen auftreten. 90—100 Tage n. d. B. folgt hierauf die zweite Regenerationswelle der eosinophilen Leukocyten.

Im ganzen gesehen zeigt somit das Blutbild eine deutliche Widerspiegelung der Knochenmarksreaktion.

Auffällig ist weiterhin eine wiederholt auftretende Monocytose während des Ablaufs der Strahlenwirkung im Blut. Die erste Welle finden wir bereits 5—7 Stunden n. d. B., die zweite 4—9 Tage und eine dritte 90—100 Tage n. d. B. Eine einmalige Monocytose wurde auch von WÜNSCHE beobachtet, der allerdings die Monocyten einige Tage n. d. B. im Zellbild des Kaninchenknochenmarks feststellte.

### 5. Diskussion der Ergebnisse.

Bei einer Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ergibt sich folgendes Bild:

Nach einer Totalbestrahlung der weißen Maus mit einer Röntgenstrahlendosis von 400 r tritt innerhalb von 9 Stunden eine Verminderung der Gesamtzellenzahl des Knochenmarks ein, die sich einheitlich auf sämtliche Zellformen des untersuchten Gewebes erstreckt. 2 1/2 Tage n. d. B. ist dann die Entvölkerung des Knochenmarks soweit fortgeschritten, daß jetzt nur noch etwa 20 % der ehemals im Knochenmark vorhanden gewesenen Zellen angetroffen werden. Der Depopulationsvorgang geht dabei in der Weise vor sich, daß zunächst keine Myelocyten und Erythroblasten gebildet werden und die vorhandenen zu Blutzellen heranreifen. Eine zellvermindernde Wirkung der Röntgenbestrahlung auf die neutrophilen Leukocyten ist erst nach 48 Stunden feststellbar. Unmittelbar hieran schließt sich dann die erste Regenerationsphase an, in der als erste Zellformen die Myeloblasten und die Erythroblasten in Erscheinung treten. Es folgen dann die unreifen und die reifen Myelocyten, die neutrophilen Segmentkernigen und zum Schluß die Zellen der eosinophilen Reihe.

Im Verlauf der Beobachtung der Gesamtzellzahl über die Dauer von 100 Tagen hinweg ergibt sich ein wellenförmiger Ablauf der Reaktionskurve, der weitgehend an das Verhalten der Mitosenzahl der Salamandercornea oder des Wurzelspitzengewebes von *Vicia faba* nach Bestrahlung erinnert. So finden wir ähnlich wie dort eine Reaktionswelle mit einem Maximum 20 Tage n. d. B., der eine zweite und, wie es den Anschein hat, sogar noch eine dritte Welle folgt. Diese auffallend lang anhaltende Nachwirkung der Bestrahlung ist für die Strahlenempfindlichkeit des Knochenmarks besonders bemerkenswert, da die verabreichte Dosis für die Maus

einen Strahleninsult mittleren Grades darstellt, der z. B. zu keinerlei Schädigungen der Haut Anlaß gibt.

Mit der der Bestrahlung folgenden Zellverminderung geht eine Schädigung sämtlicher Zellformen des Knochenmarks einher. Am stärksten werden hiervon die Myelocyten betroffen. Die ersten Anzeichen einer Strahlenwirkung zeigen sich allerdings an den Erythroblasten, die rosettenförmige Zellkerne bilden und in erhöhtem Maße Chromatinausstoßungen erkennen lassen. Bei den Zellen der myeloischen Reihe tritt die Strahlenschädigung in Form von Überalterungserscheinungen der Kerne oder einer ausgesprochenen Karyorhexis hervor. Dieser Befund erinnert an den von HEINEKE mitgeteilten, der zum gleichen Zeitpunkt Ähnliches beobachtete. Wenn HEINEKE dabei auch von geschädigten Lymphocyten spricht, so wird man trotzdem annehmen dürfen, daß es sich hier um die gleichen Zellformen wie bei uns handelt, da der Autor wahrscheinlich sowohl die Myeloblasten als auch die Makroblasten noch als Lymphocyten ansprach.

Mit der bereits erwähnten Zellverminderung ist auch zugleich ein gewisser Rückgang der Kernschäden festzustellen, der praktisch sein Ende mit dem ersten Tiefpunkt der Reaktionskurve nach  $2\frac{1}{2}$  Tagen erreicht. Auf diese von ALBERTI und POLITZER als „Primäreffekt“ bezeichnete Erscheinung folgt dann unmittelbar anschließend der „Sekundäreffekt“ mit einem erneuten Auftreten von Kernschäden während der jetzt ablaufenden Regenerationsphase. In Übereinstimmung mit JÜNGLING wird man wohl auch hier vermuten können, daß es sich dabei um Kernschäden handelt, die zwar durch die Strahlen direkt hervorgerufen wurden, aber erst beim Eintritt in die Zellteilung oder bei der Bildung eines neuen Ruhekernelns ihren Ausdruck finden.

Im Gegensatz zu WÜNSCHE, der im Kaninchenknochenmark beim Einsetzen der Regeneration eine Monocytose fand, war bei der Maus eine solche im Blut zu beobachten, und zwar kurz nach der Bestrahlung (4.—9. Stunde n. d. B.), zwischen dem zweiten und zwölften Tage n. d. B. und schließlich war ein dritter Anstieg der Monocyten nochmals vom 82. Tage n. d. B. an festzustellen. Es liegt die Vermutung nahe, daß die beiden ersten Reaktionswellen, die so prompt auf den in Blut und Knochenmark beobachteten Primär- bzw. Sekundäreffekt folgen, eine Allgemeinreaktion auf die Strahlenschädigung darstellen, wobei die Monocyten ihre Funktion als Makrophagen ausüben (vgl. L. ASCHOFF, Allg. Pathologie, S. 543, 1936).



Weiterhin muß darauf hingewiesen werden, daß sich die Erythroblasten, entgegen der Auffassung früherer Autoren, durchaus als strahlenempfindlich erwiesen haben. Wie die Reaktionskurve jedoch erkennen läßt, folgen bei dieser Zellform die Reaktionswellen sehr rasch aufeinander, so daß schon nach verhältnismäßig kurzer Zeit eine Einwirkung der Röntgenstrahlen an diesen Zellen nicht mehr zu beobachten ist.

Am Differentialblutbild ist besonders bemerkenswert, daß sofort auf die Bestrahlung hin ein erheblicher Anstieg der neutrophilen Leukocyten erfolgt, der jedoch bereits 5 Stunden n. d. B. wieder abgeklungen ist, um etwa 20 Stunden später erneut in Erscheinung zu treten. Hier stellt die Sofortreaktion wahrscheinlich den Ausdruck einer peripheren Verteilungsänderung der Leukocyten dar, wie auch bisher allgemein angenommen wurde, während die zweite Reaktionswelle ihre Ursache wohl im Knochenmark hat. Nimmt man nun an, daß durch eine Bestrahlung einerseits sowohl eine raschere Heranreifung der einzelnen Zellformen als auch eine Überalterung der bereits vorhandenen stattfindet, andererseits die Neubildung von jugendlichen Zellen gehemmt wird, so wird zugleich mit dem Auftreten dieser zweiten Reaktionswelle auch der nachfolgende Rückgang der Segmentkernigen im Blut vom 2. Tage n. d. B. an verständlich. Der sich hieran anschließende Reaktionsverlauf ergibt sich aus dem Verhalten des Knochenmarks, dessen Rhythmus das weiße Blutbild in gewisser Weise wiederspiegelt. Ähnliches gilt auch von den Retikuloocyten des Blutes, die als ein guter Indikator der Röntgenwirkung auf die Erythropoese angesehen werden können.

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung geht hervor, daß nach einer einmaligen Verabreichung von Röntgenstrahlen auf das Knochenmark der weißen Maus in diesem sowie im strömenden Blut quantitative Veränderungen hervorgerufen werden, die sich durch einen rhythmischen Verlauf auszeichnen. Es hat sich bei dieser Untersuchung gezeigt, daß dabei jede Zellform einen ihr eigenen Reaktionsablauf aufweist. Da nach den Untersuchungen von JÜNGLING und LANGENDORFF der Anstieg bzw. das Maximum einer Reaktionswelle gleichzeitig einen Zeitpunkt erhöhter Strahlenempfindlichkeit darstellt, ergibt sich daraus die Möglichkeit einer elektiven Beeinflussung der Knochenmarkselemente durch Röntgenstrahlen.

Wenn nun auch nicht ohne weiteres von den Befunden an der weißen Maus auf den Reaktionsverlauf beim Menschen geschlossen

werden kann, so muß doch mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß sich auch hier nach einer Bestrahlung des Knochenmarks ein recht ähnlicher Reaktionsablauf findet. Es kann dies sowohl auf Grund der Ergebnisse von MIESCHER an der Haut als auch von JÜNGLING und LANGENDORFF am menschlichen Karzinom vermutet werden, da sich in beiden Fällen ein ähnliches rhythmisches Verhalten des Gewebes nach einer Einwirkung von Röntgenstrahlen erkennen ließ. Der Hauptunterschied zu den Ergebnissen an der weißen Maus dürfte darin gefunden werden, daß die zeitlichen Intervalle beim Menschen andere sind als bei der Maus. Es wird daher Aufgabe weiterer Untersuchungen sein müssen, diese Frage zu klären.

### III. Zusammenfassung.

Nach qualitativen und quantitativen Untersuchungen des normalen Knochenmarks der weißen Maus werden 34 Tiere total mit 400 r bestrahlt und das Femurmark bis 100 Tage n. d. B. in Schnitten und Ausstrichen untersucht. An weiteren 4 bestrahlten Tieren werden Retikulocytenzählungen vorgenommen. Ferner wird die Strahlenwirkung im weißen Blutbild verfolgt. Die Ergebnisse der Zählungen sind in Kurvenform dargestellt. Weiterhin wird das Verhalten von Milz und Leber beobachtet.

Die Strahlenwirkung zeigt sich im Knochenmark schon 2 bis 3 Stunden n. d. B. in Form von Kernveränderungen aller blutbildenden Zellformen, wobei Bilder von Überalterungserscheinungen, Kernpyknosen und Karyorhexis sichtbar werden. Es läßt sich ein überstürztes Heranreifen von Blutzellen aus den unreifen Vorstufen der weißen und roten Reihe nachweisen. Dagegen wird die Bildung von neuen jugendlichen Markzellen durch die Bestrahlung gehemmt. 2–2 $\frac{1}{2}$  Tage n. d. B. ist die Gesamtzellzahl auf 20 % der Norm herabgesunken.

Bei der anschließenden Regeneration tritt ein „Sekundäreffekt“ der Strahlenwirkung in Erscheinung in Form von Kernschädigungen, die noch deutlicher ausgeprägt sind als bei dem beschriebenen „Primäreffekt“.

Im Verlauf der Untersuchung über 100 Tage zeigt sich, daß die Regeneration des Knochenmarks wellenförmig abläuft. Bei dieser rhythmisch verlaufenden Regeneration erweist sich, daß jeder Zellform ein ihr eigener Reaktionsverlauf zukommt, und wir einen Rhythmus der Erythropoese, der neutrophilen und der eosinophilen Leukopoese unterscheiden können. Dabei läßt sich in jedem Falle

beobachten, wie zuerst die unreifen Zellformen heranwachsen, aus denen die Regeneration der reifen Blutzellen hervorgeht. Die Schnittbilder machen auch ein Eintreten von undifferenzierten Retikulumzellen in die Blutneubildung wahrscheinlich. Die Erythropoese zeigt im ganzen einen kurzzeitigen Rhythmus und hat sich schon frühzeitig wieder von dem Strahleninsult erholt. Die Zahl der Retikuloocyten im Blut erscheint dabei als ein guter Indikator für die erythropoetische Tätigkeit des Knochenmarks.

Im weißen Blutbild werden nach der Bestrahlung Kernschädigungen an den Lymphocyten und — zum gleichen Zeitpunkt wie im Knochenmark — an den segmentkernigen Leukocyten sichtbar.

Bei der quantitativen Untersuchung des Blutbildes zeigen die Lymphocyten als erste Zellform sofort nach der Bestrahlung eine zunehmende Verminderung. In der Regenerationsphase erscheinen sie dann zuerst wieder im Blut.

Die neutrophilen Leukocyten lassen nach Abklingen einer initialen neutrophilen Leukocytose eine erneute Vermehrung 24 Stunden n. d. B. erkennen. Zur gleichen Zeit erscheinen auch die eosinophilen Leukocyten in vermehrter Zahl im Blut.

Mit dem Zeitpunkt der Entvölkerung des Knochenmarks wird eine nachhaltige Verminderung der segmentkernigen Zellen im Blut deutlich. Bei der nachfolgenden Regeneration des Knochenmarks treten die verschiedenen Reaktionswellen im Blut in abgeschwächter Form in Erscheinung. Die Kurven der neutrophilen und eosinophilen Leukocyten des Blutes zeigen den Knochenmarksrhythmus mit einer zeitlichen Phasenverschiebung von etwa 10 Tagen.

Ferner wird im Verlauf der Untersuchung im Blutbild dreimal zu verschiedenen Zeiten eine Monocytose sichtbar.

In der Milz der Maus lassen sich an den schon normal vorhandenen myeloischen Elementen die gleichen Kernschädigungen und das Einsetzen der Regeneration erkennen. In der Leber zeigt sich ein Neuauftreten von lymphatischen und myeloischen Inseln in der Nähe der Gefäße zur Zeit der Regeneration des Knochenmarks als kompensatorische Reaktion auf die zellvermindernde Strahlenwirkung.

#### IV. Literaturnachweis.

- ALBERTI und POLITZER: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Zellteilung. Arch. mikr. Anat., 100 u. 103, 1924.
- ASKANAZY, M.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE und LUBARSCH, Bd. 1, 2. Teil.

- ASKANAZY, M.: Pathologische Anatomie von L. ASCHOFF. 1936.
- AUBERTIN, CH. und BEAUJARD: Action des rayon X sur le sang et les organes hématopoiéts. C. r. Soc. Biol., Bd. 1, 217, 1905.
- BENJAMIN, v. REUSS, SLUKA, SCHWARZ: Beiträge zur Frage der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Wien. klin. Wschr., 26, 1906.
- CARRIÉ: Zur Therapie der Röntgenstrahlenleukopenie (Vit. C). Strahlenther. Bd. 63, 1938.
- CASATI, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Röntgenwirkung auf das Knochenmark. I. Strahlenther., Bd. 32, 1929 (Literatur); II. Strahlenther., Bd. 38, 1930.
- DUSTIN, A. P.: Lanzet, 7, 1930.
- ENGLMANN: Die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das blutbildende Knochenmark des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Wirkungen in Abhängigkeit von der Intensität der therapeutischen Strahlung. Fortschr. Röntgenstr., Bd. 52, 1935.
- : Die Röntgentiefentherapie von H. HOLFELDER. Verlag G. Thieme. Leipzig 1938.
- FELLER: Strahlenther., Bd. 60, 393, 1937.
- GLOOR und ZUPPINGER: Blutuntersuchungen bei protrahiert-fraktionierter Bestrahlung. Strahlenther., Bd. 40, 1931.
- HALBERSTÄDTER und SIMONS: Handbuch der allgemeinen Hämatologie von HIRSCHFELD und HITTMAR. 1932.
- HEINEKE, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. Dtsch. Z. Chir., Nr. 78, 1905.
- HELBER und LINSER: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Dtsch. Arch. klin. Med., Bd. 83, 1905.
- HERZOG: Über die Wirkungen der Röntgenstrahlen auf die Blutregeneration. Strahlenther., Bd. 19, 1905.
- JÜNGLING, O.: Allgemeine Strahlentherapie. 1938.
- und LANGENDORFF: Über den Einfluß verschieden starker Röntgendosen auf den Kernteilungsvorgang bei *Vicia faba equina*. Strahlenther., Bd. 38, 1930; Bd. 44, 1932.
- KORNBLUM, CARL u. a.: The qualitative changes in the formed elements of the blood following therap. irradi. Amer. J. Roentgenol., 39, 1938.
- KRAUSE, P. und K. ZIEGLER: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierische Gewebe. Fortschr. Röntgenstr., Bd. 10, 1906.
- KRÖMEKE, J.: Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die roten Blutkörperchen. Strahlenther., Bd. 22, 1926.
- KLIENEBERGER, C.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. 1927.
- LACASSAGNE, A. et I. LAVÉDANE: Des modifications hist. du sang consecutives aux irradiations experimentales. Paris méd., Nr. 5, 97, 1924.

- LANGENDORFF, H.: Das Verhalten der Retikuloeyten der weißen Maus nach Röntgenbestrahlung. *Strahlenther.*, Bd. 55, 1936; Bd. 59, 1937.
- MARDERSTEIG: *Strahlenther.*, Bd. 61, 106, 1938.
- MAXIMOW: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von W. v. MÖLLENDORFF, II/1, 1927.
- MIESCHER: Das Röntgenerythem. *Strahlenther.*, Bd. 16, 1924.
- MILCHNER und MOSSE: Zur Frage der Behandlung der Blutkrankheiten mit Röntgenstrahlen. *Berl. klin. Wschr.*, Nr. 49, 1904.
- MOLDAWSKI, I. W.: Über den Einfluß der Berufsarbeit der Röntgenologen auf die erythropoetische Funktion des Knochenmarks. *Fol. haemat. (Lpz.)*, Bd. 36, 1928.
- NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1931.
- : Die Regulation des Blutzellenbestandes. *Forschgn u. Fortschr.* 12 (107), 1936.
- , MÉNÉTIER und AUBERTIN: *Arch. internat. Méd. expér.*, 1906; *J. Physiol. et Path. gén.*, 1906.
- NEUMANN: Über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. *Arch. d. Heilkunde*, 1869.
- PERTHES: Über Visierlappenplastik und Spätnekrose des Knochengewebes infolge von Röntgenbestrahlung. *Arch. klin. Chir.*, Bd. 127, 1923.
- PETERS: Die Wirkung lokaler in Intervallen erfolgender Röntgenbestrahlung auf Blut, blutbildende Organe, Nieren und Testikel. *Fortschr. Röntgenstr.*, 25, 1927.
- POOS: Nach O. JÜNGLING. *Allg. Strahlenther.*, 1938.
- RINFLEISCH: Über Knochenmark und Blutbildung. *Arch. mikr. Anat.*, Bd. 17.
- REHN, E.: Zur Regeneration des Knochenmarks bei der homoplastischen Gelenktransplantation. *Beitr. path. Anat.*, Bd. 98, 1912.
- SCHLEIP und HILDEBRANDT: Beiträge zur Behandlung der myeloischen Leukämie mit Röntgenstrahlen. *Münch. med. Wschr.*, 52, 396, 1905.
- SCHRIDDE und NAEGELI: Hämatologische Technik. 1910 und 1922.
- SEGEL: Die Veränderungen des Blutbildes nach gynäkologischer Röntgen-, Radium- und Mesothoriumtiefenbestrahlung und ihre klinische Bedeutung. *Strahlenther.*, Bd. 11, 64.
- STASNEY, J. und G. M. HIGGINS: A quantitative cytologic study of bone marrow of the adult albino rat. *Anat. Rec.*, 63 (77), 1935.
- STRANGWAY und OAKLEY: *Proc. roy. Soc.*, Bd. 95, 1923.
- TIMOFEEVSKY und BENEVOLENSKAYA: Prospektive Potenzen des Myeloblasten auf Grund von Explantationsversuchen. *Virchows Arch.*, 263, 1927.
- WÜNSCHE, H. W. Fortlaufende Untersuchungen über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.*, Bd. 189, 1938.
- ZWERG: *Strahlenther.*, Bd. 43, 1932.

## V. Abbildungen.

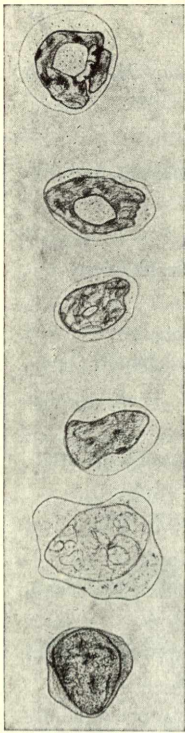


Abb. 1.

Die Zellen des normalen Knochenmarks der weißen Maus.

Abb. 1. a: reifer neutrophiler Leukocyt;  
 b: ringkerniger neutrophiler Leukocyt;  
 c: neutrophiler Myelocyt mit Ringkernbildung;  
 d: neutrophiler Melocyt;  
 e: unreifer Myelocyt (Promyelocyt);  
 f: Myeloblast.

Abb. 2. a: reifer eosinophiler Leukocyt;  
 b: eosinophiler Myelocyt;  
 c: Megakaryocyt.

Abb. 3. a: Erythrocyt;  
 b: ausgestoßene Kernreste;  
 c: Normoblast mit beginnender Kernpyknose;  
 d: Normoblast;  
 e: Makroblast;  
 f: Proerythroblast.

Knochenmarkszellen nach Röntgenbestrahlung.

Abb. 4. a: Normoblast mit glasig-blauem Kern  
 b: Normoblast mit anormaler Kernpyknose  
 c: Normoblast mit anormaler Kernpyknose  
 d: Makroblast mit Kernpyknose  
 e: Makroblast mit Kernpyknose  
 f: Myelocyt mit ausgeprägtem Kernzerfall  
 g: 4 Myelocyten mit Kernpyknose  
 h: unreifer Myelocyt mit Kernpyknose  
 i: Myelocyt mit Kernpyknose 4 Tage n. Bestr.  
 k: fettige Plasmadegeneration der Myelocyten 6 Tage nach Bestrahlung.

Zeichnungen aus Ausstrichen; Vergr.: 950fach.

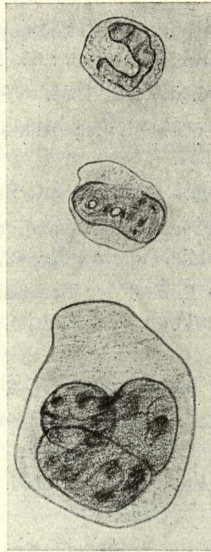


Abb. 2.

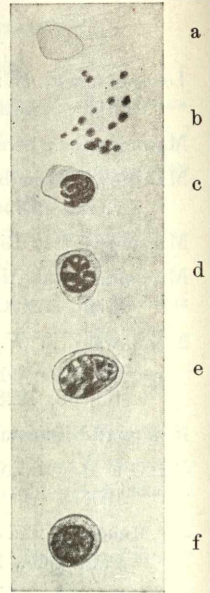


Abb. 3.

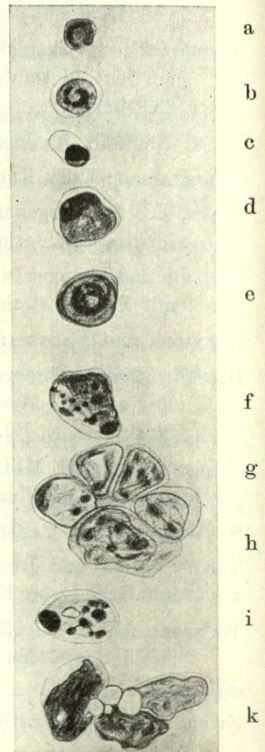


Abb. 4.

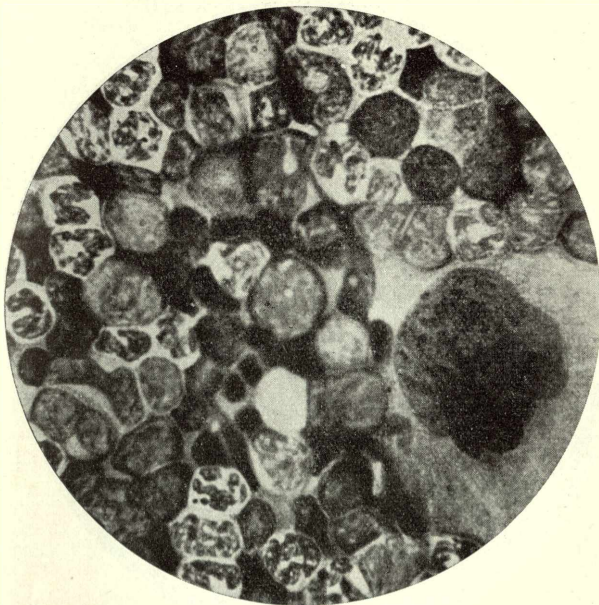


Abb. 5. Normales Knochenmark. Ausstrich; Vergr.: 750fach.



Abb. 6. Kernschädigungen 3 Stdn. n. Bestrahlung. Ausstrich; Vergr.: 400fach.

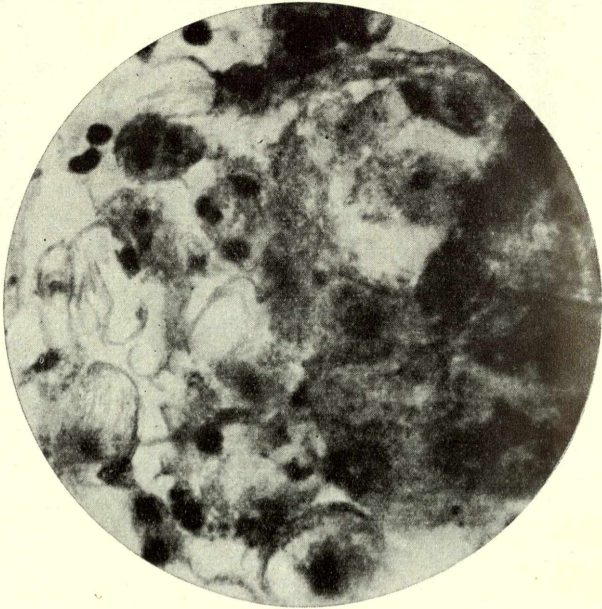


Abb. 7. Kernschädigungen 4 Tage n. Bestrahlung. Ausstrich; Vergr.: 750 fach.

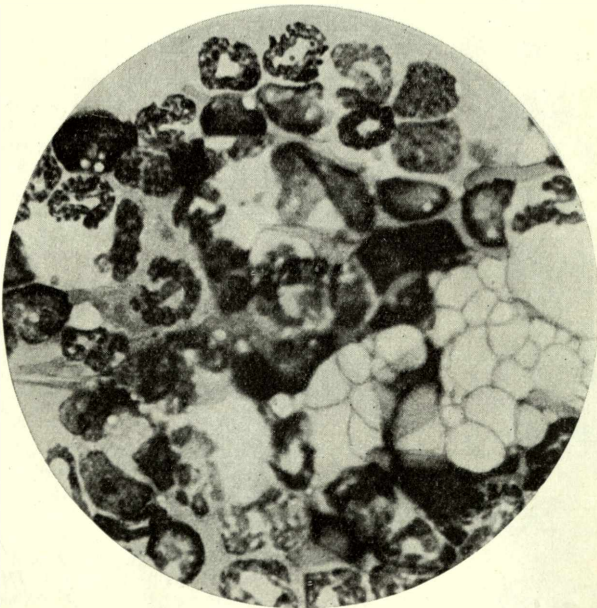


Abb. 8. Fettige Plasmadegeneration 6 Tage n. Bestr. Ausstrich; Vergr.: 750 fach.



Die Zellzahl im Schnittbild.

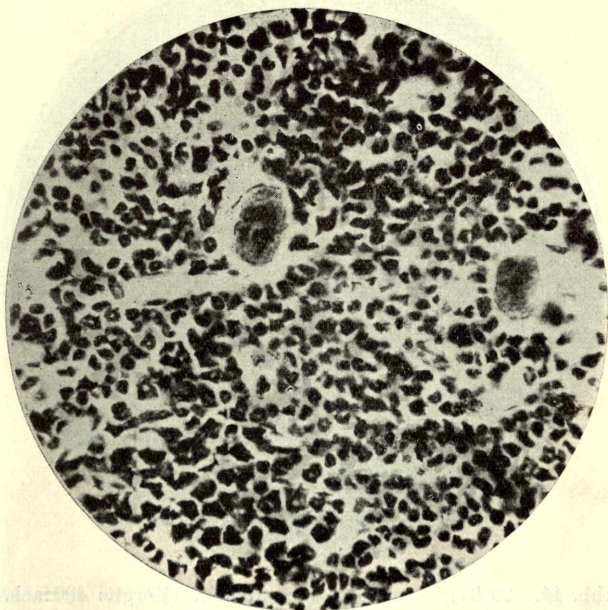


Abb. 9. Knochenmark normal. Schnitt 5  $\mu$ . Vergr. 400fach.

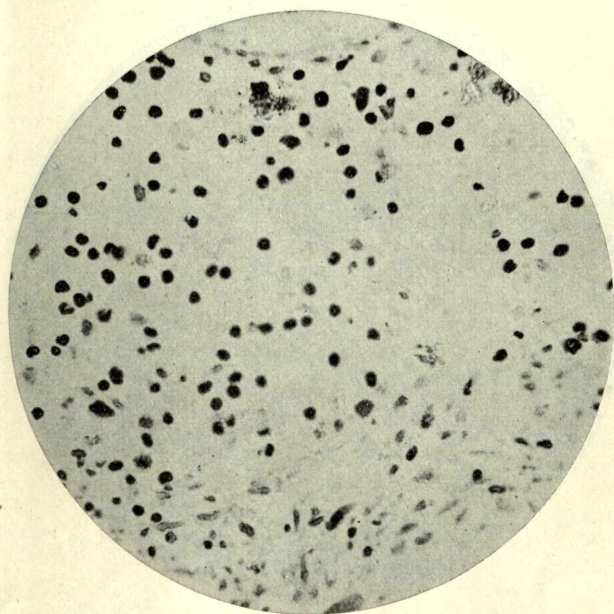


Abb. 10. Knochenmark 2 Tage nach der Bestrahlung. Vergr.: 400fach.

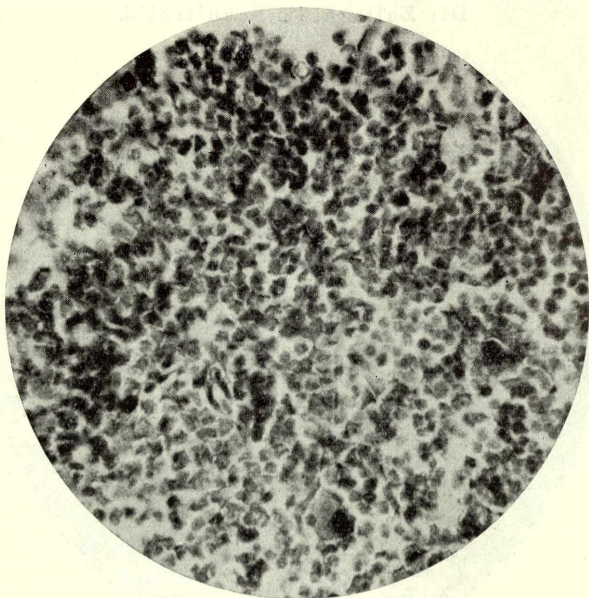


Abb. 11. 20 Tage nach der Bestrahlung. Vergr.: 400fach.

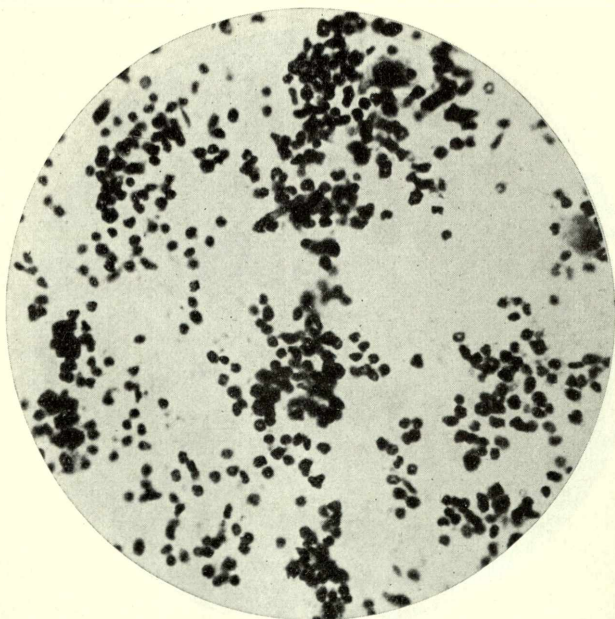


Abb. 12. 40 Tage nach der Bestrahlung. Vergr.: 400fach.

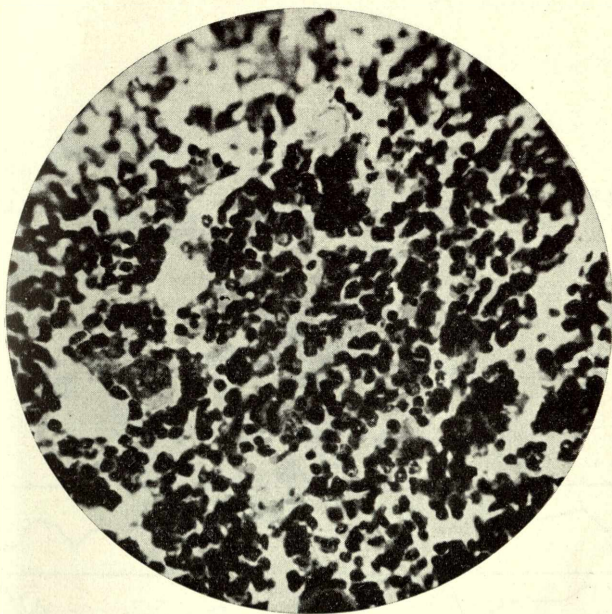


Abb. 13. 61 Tage nach der Bestrahlung. Vergr.: 400fach.

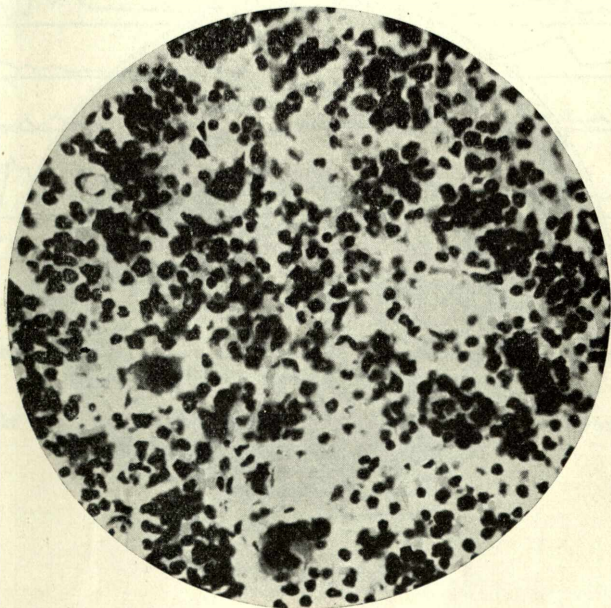


Abb. 14. 100 Tage nach der Bestrahlung. Vergr.: 400fach.

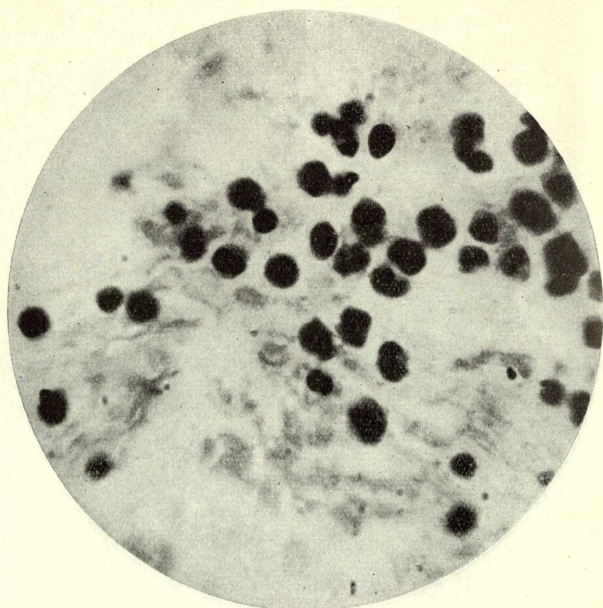


Abb. 15. Knochenmarksschnitt 2 $\frac{1}{2}$  Tage nach Bestrahlung; Mitosen und anormale Mitosen. Vergr.: 750fach.

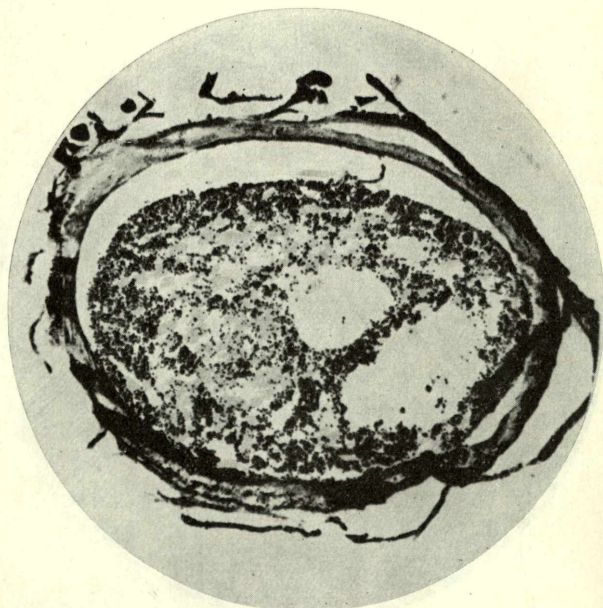
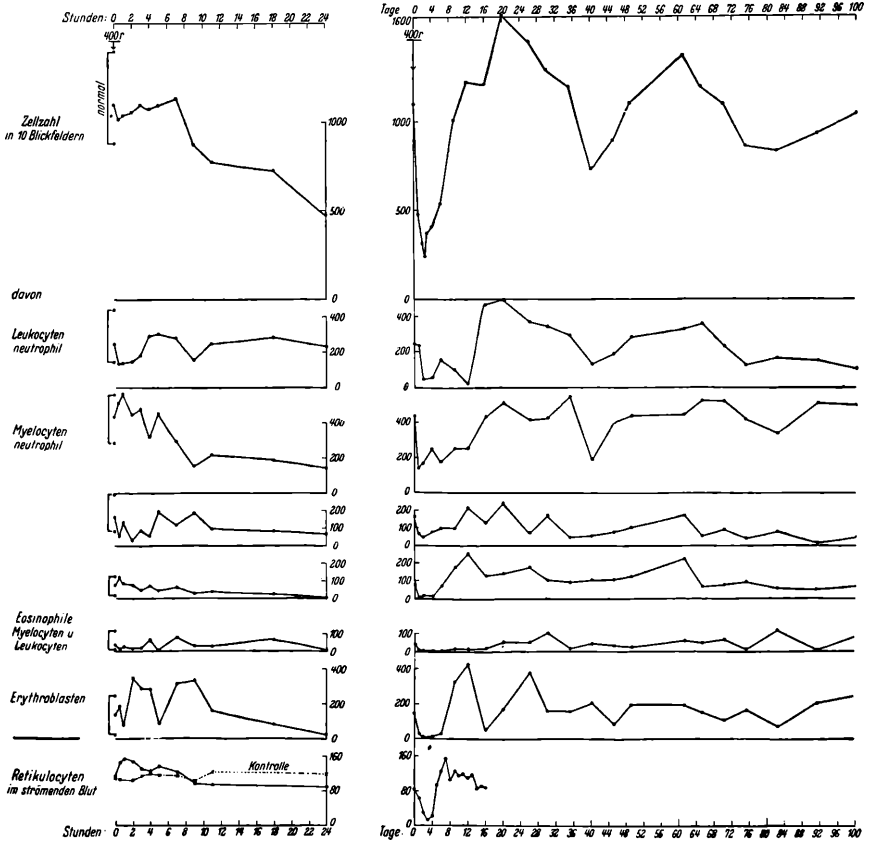


Abb. 16. Femurquerschnitt. 9 Tage nach Bestrahlung. Regeneration des Knochenmarks in der Peripherie und in der Nähe der Sinus. Vergr.: 60fach. (Alle Schnitte 5  $\mu$ .)

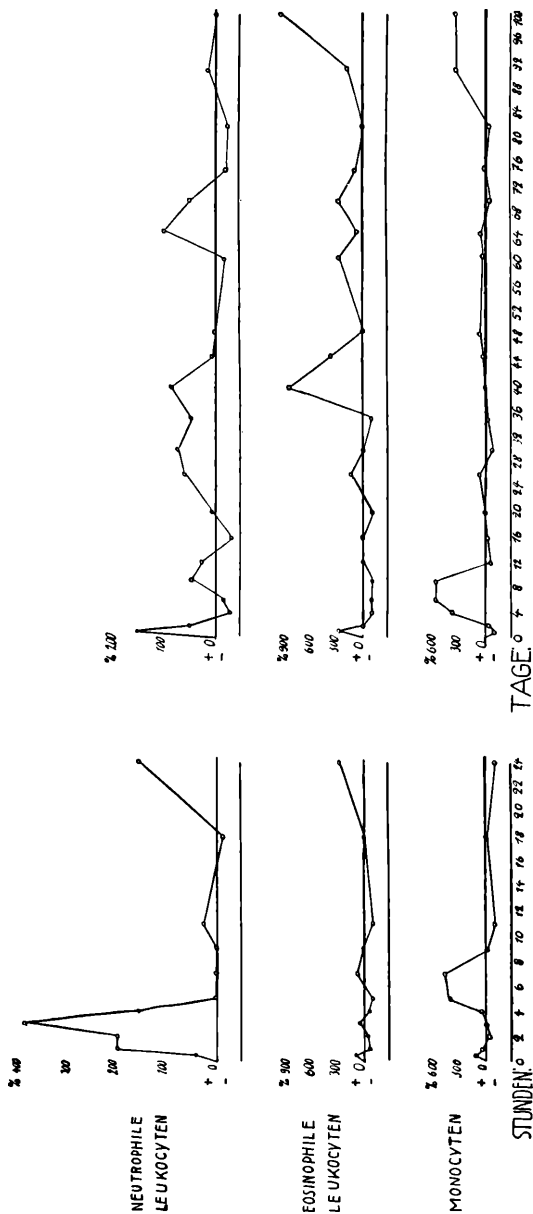
Tabelle I.



Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Gesamtzellzahl des blutbildenden Knochenmarks und auf die einzelnen Zellformen.

Gedruckt mit freundlicher Erlaubnis des Verlags Urban u. Schwarzenberg.

Tabelle II.



Die relativen Blutwerte nach Röntgenbestrahlung.

Die Kurven zeigen die prozentischen Abweichungen von den Werten vor der Bestrahlung.

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte der naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg im Breisgau](#)

Jahr/Year: 1942

Band/Volume: [37](#)

Autor(en)/Author(s): Papperitz Wolfram

Artikel/Article: [Über den Reaktionsverlauf der Hämatopoese im Knochenmark nach Einwirkung von Röntgenstrahlen 1-30](#)