Schlussbetrachtungen zum Symposium über zellschädigende Mechanismen in Physiologie und Pathologie

Autor(en): **Cottier, H. / Schindler, R.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **21 (1965)**

PDF erstellt am: **30.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307632

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

D. K.: 612.014.1 : 616.092.18

Schlußbetrachtungen zum Symposium über zellschädigende Mechanismen in Physiologie und Pathologie

Von H. Cottier und R. Schindler

Es war, wenn wir es richtig verstanden haben, die Absicht, an dieser Tagung zellschädigende Mechanismen zu besprechen, die innerhalb des intakten, gesunden oder kranken Organismus ablaufen, die aber nicht oder nicht nur auf exogenen Faktoren beruhen.

Durch eine Reihe aufschlußreicher Referate wurden wir über neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Immuncytolyse sowie einzelner an besonderen Zelltypen beobachteter Vorgänge unterrichtet. Dabei ging es vorwiegend um Geschehnisse, die sich an der *Zellmembran* abspielen. Wir sind uns bewußt, daß wir uns damit – aus Zeitgründen – auf einen nur kleinen Teil des vielschichtigen Problems beschränkt haben.

Wir wissen, daß mehrere der heute diskutierten Vorgänge, wie Komplementlyse und Mastzelldisruption, im Verlauf immunbiologischer und allgemein-entzündlicher Prozesse ihre Bedeutung haben. Von den Thrombocyten ist bekannt, daß sie über den Weg der viskösen Metamorphose zugrunde gehen. Ob Membranläsionen ganz allgemein beim stets stattfindenden Zelltod im Rahmen der physiologischen Zellalterung und -mauserung mitspielen, bleibt noch abzuklären. Die Tatsache, daß bestimmte postmitotische Zellen eine ziemlich genau begrenzte Lebensdauer aufweisen, deutet eher darauf hin, daß bei diesen Zellen der Tod aus inneren Ursachen eintritt. Es könnte aber auch hier eine endogen bedingte Schädigung der Zellmembran, beispielsweise bei osmotischer Lyse infolge Verlusts der aktiven Transportfunktionen der Zellmembran, für das letzte Stadium der Cytolyse verantwortlich sein.

Die *Empfindlichkeit der einzelnen Zellorganellen* gegenüber schädigenden Einflüssen verschiedenster Art ist keineswegs genau abgeklärt. Ich kann dies kurz am *Beispiel der strahlenbedingten Zellschäden* zu erläutern versuchen. Die ionisierende Strahlung hat den Vorteil, daß sie sich zeitlich genau beschränken läßt und im Gewebe und innerhalb von Zellen, unabhängig von Strukturschranken, gleichmäßig verteilte Primärläsio-

nen setzt. Aber selbst mit diesem scheinbar wohldefinierbaren schädigenden Instrument erzeugen wir eine unübersichtliche Kette von Reaktionen und Gegenreaktionen, deren Qualität, Zahl, Lokalisation, zeitlicher Ablauf und relative Bedeutung für Ausmaß und Charakter des wahrnehmbaren Schadens innerhalb der Zelle weitgehend unbekannt geblieben sind.

Es ist kaum anzunehmen, daß für alle Dosen und Arten ionisierender Strahlung und für alle Zelltypen ein einziger Mechanismus für den Schaden verantwortlich gemacht, und ein und dieselbe Zellstruktur als besonders verletzlich bezeichnet werden kann. Vielmehr lautet die Frage, wie *Alexander* u. Mitarb. [1] mit Recht betonen, wohl dahin, «welchen relativen Anteil die zahlreichen verschiedenen Primärläsionen und ihre Folgeerscheinungen am Zustandekommen der Endschädigung haben». Zudem weiß man nicht, auf welche Weise und mit welcher Wirksamkeit im Einzelfall reparative und/oder regenerative Vorgänge innerhalb der Zelle die Entwicklung der Läsion beeinflussen.

Entgegen früheren Auffassungen sind solche Erholungsvorgänge sogar bei strahleninduzierten Mutationen von Säugerzellen von Bedeutung, wie dies die *Russels* [2] an Hand des unterschiedlichen Einflusses ionisierender Strahlen ungleicher zeitlicher Dichte auf die Mutationsrate bei Mäusen zeigen konnten. Mutationen kommen schon nach Belastung mit sehr geringen Strahlenmengen zustande; man bezweifelt die Existenz eines sogenannten Schwellenwerts. Der mutagene Effekt beruht offenbar auf Veränderungen der Desoxyribonucleinsäuremoleküle und/oder der unmittelbar benachbarten Strukturen. Der Zelltod kann somit unter anderm infolge einer «Letalmutation» eintreten, indem z. B. ein für die Zelle unentbehrliches Enzym nicht mehr synthetisiert wird.

Ein nicht durch Mutation(en) verursachter strahlenbedingter Zelltod kann, wie das Beispiel der in einem bestimmten Entwicklungsstadium befindlichen Oocyten der Maus zeigt, ebenfalls schon nach Einwirkung von wenigen R erfolgen [3]. Der Schädigungsmechanismus ist hier unbekannt.

Für die durch Dosen von weniger als 10 R erzielbare reversible Verzögerung des Eintritts einer Zelle in die Mitose ließ sich bisher ebenfalls keine Erklärung finden. Es konnte lediglich gezeigt werden, daß diese Verzögerung um so kürzer dauert, je weiter weg von der nächsten Mitose sich eine proliferierende Zelle innerhalb des Generationszyklus befindet [4]. Der Ort der für diese Schadenart entscheidenden Primärläsion innerhalb der Zelle und deren Natur stehen zur Zeit durchaus im Zweifel. Es ist unwahrscheinlich, daß Veränderungen der DNS dafür die Verantwortung tragen. Elektronenoptisch nachweisbare Schäden am Zentro-

som ließen sich nach Anwendung so niedriger Dosen nicht finden. Über die Strahlenempfindlichkeit des Spindelapparates ist wenig bekannt.

Fast gleich unwissend sind wir hinsichtlich des sogenannten reproduktiven Zelltods geblieben, der schon nach Einwirkung von weniger als 100 R beobachtet wird. Der mitosegebundene Zelltod jedenfalls braucht nicht auf echten Mutationen zu beruhen. Es kommen auch Chromosomenschäden anderer Art in Frage. Die Natur der verschiedenen Formen des verzögerten reproduktiven Zelltods und die Gründe für die Entstehung nicht mehr teilungsfähiger, polyploider Monsterzellen sind uns bis heute ebenfalls verborgen geblieben. Es ist im letzteren Fall lediglich erwiesen, daß die DNS-, RNS- und Proteinsynthese fortschreiten, während Kern- und Zellteilung unterbleiben.

Nicht viel besser Bescheid wissen wir über das Wesen des sogenannten Interphasenzelltods, der, je nach Zellart, auch schon durch Dosen von weniger als 100 R ausgelöst werden kann. Es dauert in der Regel 10 bis 15 min, bis elektronenoptisch wahrnehmbare Schäden auftreten. Diese umfassen unter anderem eine Störung der Kernstruktur, Ausweitung des perinucleären Spaltraums, später auch Auftreibung der Mitochondrien und einen teilweisen Verlust der scharfen Cristastrukturen [5]. Eindeutige Membranschäden ließen sich bisher vor Auftreten der Kernveränderungen nicht nachweisen; zudem könnten solche nur durch Serienaufnahmen von einer Wellung der Membran unterschieden werden. Naturgemäß verdienen diese Probleme unsere besondere Aufmerksamkeit, weil intracelluläre Membranläsionen mit nachfolgender Freisetzung suicidal wirksamer Enzyme, unter anderm im Bereich der Lysosomen, als attraktive Theorie strahlenbedingter Zellschäden von *Bacq* und *Alexander* [6] diskutiert wurden. Es ist jedoch zu bemerken, daß beispielsweise die an Lysosomen reichen Makrophagen zu den strahlenresistenten Zellen gehören. Der Grund für die besondere Strahlenempfindlichkeit unreifer Zellen mit hoher Kern/Cytoplasma-Relation konnte bisher nicht eindeutig herausgefunden werden. Man weiß auch nicht, worauf die bekannte «erholende» Wirkung des umgebenden Cytoplasmas auf den strahlengeschädigten Kern beruht.

Angesichts der vielen Unbekannten, denen wir beim Studium intracellulärer biochemischer Vorgänge im Zusammenhang mit der sehr komplexen Ultrastruktur aller Dimensionen noch gegenüberstehen, erkennen wir, daß ein Überblick über diese Geschehnisse noch nicht erlangt ist.

Herr *Hässig* hat uns bei der Suche nach einem geeigneten Losungswort, das zum Schluß dieses Symposiums Erwähnung finden könnte, geholfen. Als aufmunternde Zusammenfassung schlägt er vor: «We are still confused, but on a higher level.»

1. *Alexander P., Dean C. J., Hamilton L. D. G., Lett J. T.* und *Parkins G.:* In: Cellular Radiation Biology, 18th Annual Symposium on Fundamental Cancer Research, p. 241. Williams & Wilkins, Baltimore 1964.
2. *Russell W. L.* und *Russell L. B.:* Proc. 2nd International Conference on the Peaceful Use of Atomic Energy *22*, 360 (1959).
3. *Oakberg E. F.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) *109*, 763 (1962).
4. *Terasima T.* und *Tolmach L. J.:* Biophys. J. *1963*/II, 3.
5. *Cottier H., Roos B.* und *Barandun S.:* In: Cellular basis and aetiology of late somatic effects of ionizing radiation (hrsg. von R. J. Harris) S. 113. Academic Press, London/New York 1963.
6. *Bacq Z. M.* und *Alexander P.:* Fundamentals of Radiobiology. Pergamon Press, Oxford 1961.