Biologisches Centralblatt.

Unter Mitwirkung von

Dr. K. Goebel und **Dr. R. Hertwig**

Professor der Botanik — Professor der Zoologie

in München,

herausgegeben von

Dr. J. Rosenthal

Prof. der Physiologie in Erlangen.

Vierundzwanzig Nummern bilden einen Band. Preis des Bandes 20 Mark.
Zu beziehen durch alle Buchhandlungen und Postanstalten.

Die Herren Mitarbeiter werden ersucht, alle Beiträge aus dem Gesamtgebiete der Botanik an Herrn Prof. Dr. Goebel, München, Luisenstr. 27, Beiträge aus dem Gebiete der Zoologie, vergl. Anatomie und Entwickelungsgeschichte an Herrn Prof. Dr. R. Hertwig, München, alte Akademie, alle übrigen an Herrn Prof. Dr. Rosenthal, Erlangen, Physiolog. Institut, einsenden zu wollen.

XXIV. Bd. **1. Januar 1904.** **№ 1.**

Inhalt: Farmer, Moore und Walker, Über die Ähnlichkeiten zwischen den Zellen maligner Neubildungen beim Menschen und denen normaler Fortpflanzungsgewebe. — v. Ihering, Biologie der stachellosen Honigbienen Brasiliens. — Hartmann, Die Fortpflanzungsweisen der Organismen, Neubenennung und Einteilung derselben erläutert an Protozoen, Volvocineen und Dicyemiden.

Über die Ähnlichkeiten zwischen den Zellen maligner Neubildungen beim Menschen und denen normaler Fortpflanzungsgewebe.

Von J. Bretland Farmer, J. E. S. Moore und C. E. Walker.

Gelesen vor der Royal Society in London am 10. Dezember, mitgeteilt in den Proceedings der Royal Society und übersetzt auf Veranlassung der Verfasser von K. Goebel.

Der Zweck dieser Mitteilung ist, hinzuweisen auf einige wichtige cytologische Veränderungen, die bei der Entwickelung maligner Neubildungen bei Menschen sich abspielen. Wir glauben, dass die unten zu beschreibenden Veränderungen von diagnostischer Bedeutung für maligne im Gegensatz zu gutartigen Neubildungen sind. Ferner, wenn unsere Schlüsse wohl begründet sind, können sie zugleich Licht werfen auf die Natur der Vorgänge, welche bei der Entstehung dieser Neubildungen in Betracht kommen, und wir hoffen, dass unsere Mitteilungen zugleich zum Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen über die entferntere Ätiologie der Erkrankung dienen mögen.

Indes möchten wir von vornherein die Absicht, derzeit eine Theorie über die Natur dieser verschiedenen entfernten Ursachen aufzustellen, in Abrede stellen, obwohl, wie sich zeigen wird, unsere

Beobachtungen gewisse Fingerzeige angeben, die auf die Richtung hindeuten, in der man mit Erfolg nach solchen Ursachen suchen kann.

Vor allem sei hervorgehoben, dass unsere Untersuchungen an einer großen Anzahl maligner Geschwülste, einschließlich zahlreicher Fälle von Karzinomen und Sarkomen uns ermöglicht haben, im einzelnen eine Reihe bestimmter aufeinanderfolgender Veränderungen in den Zellen des auswachsenden und proliferierenden malignen Gewebes zu verfolgen, Veränderungen, welche in auffallender Weise mit denen übereinstimmen, welche während der Reife in den Bestandteilen der Sexualdrüsen der Fortpflanzungsorgane stattfinden, und es darf wohl eine solche Übereinstimmung, die sich auf die feinsten Einzelheiten erstreckt, als eine solche von schwerwiegender Bedeutung betrachtet werden.

Um indes die Sachlage klar zu machen, wird es notwendig sein, zunächst kurz die charakteristischen Eigentümlichkeiten zu betrachten, durch welche die Gewebe, welche die reproduktiven Elemente werden sollen, von den anderen Elementen oder Zellen sich unterscheiden, aus denen der Körper oder das Soma eines Tieres oder einer Pflanze sich sonst aufbaut. Wenn sich die Eizelle eines Tieres oder einer Pflanze segmentiert, um einen Organismus zu bilden, zeigen die Kerne aller so entstehenden Zellen während jeder Kernteilung eine bestimmte Chromosomenzahl. Diese Chromosomen durchlaufen eine bestimmte Reihe von Entwickelungsveränderungen. Zuerst erscheint das Material, aus welchem sie entstehen, als eine Aggregation von Körnchen einer färbbaren Substanz (Chromatin), welche schließlich bestimmte Strukturen, die Chromosomen entstehen lässt. Diese sind für jede Tier- und Pflanzenart in bestimmter Zahl vorhanden, und jedes Chromosom teilt sich der Länge nach in zwei Tochter-Chromosomen.

Die Chromosomen ordnen sich in diesem Teilungsstadium in sehr bestimmter Weise an der Spindel an, oft erscheinen sie V förmig, mit der Spitze gegen die Spindelachse gerichtet. Die Tochterkerne entstehen durch die Verteilung je einer Chromosomenhälfte auf je einen der beiden Pole und die so entstandenen Kerne können dann in einen Zustand vollständiger Ruhe übergehen.

Jedesmal wenn neue somatische Zellen im Körper entstehen, durchlaufen die Kerne (bei der Teilung) im wesentlichen übereinstimmende Phasen. Aber in jedem Individuum sind gewisse Zellen vorhanden, welche bestimmt sind, nicht spezialisierte Gewebe, sondern die sexuellen Fortpflanzungszellen hervorzubringen. Diese Zellen können in einem sehr frühen Zeitpunkt der embryonalen Ontogenie des Organismus differenziert werden oder sie werden erst auf einem späteren Stadium kenntlich. Zu welcher Zeit sie aber auch entstehen mögen, stets ist ihre fernere Geschichte vollständig verschieden von der der umgebenden somatischen Ge-

webe. Die angegebene Verschiedenheit wird sichtbar, wenn die Zelle sich zur Teilung anschickt, und charakterisiert ist durch das höchst eigentümliche Aussehen der Zelle und die Tatsache, dass in einem bestimmten Stadium der Zellvermehrung in diesem reproduktiven Gewebe jede Zelle, welche wirklich reproduktiven Zellen den Ursprung gibt, eine Reihe von Veränderungen durchläuft, die ganz verschieden sind sowohl von denen der umgebenden Zellen als von denen der vorhergehenden Zellen, durch deren Teilung eine derartige Zelle entstanden ist. Die eigentümliche Form der Mitose, welche mit dieser Umänderung verknüpft ist, hat man als heterotypische bezeichnet und sie ist ein charakterisches Zwischenstadium in der Reproduktionsentwickelung aller sich geschlechtlich fortpflanzenden höheren Tiere und Pflanzen.

Die wesentlichen Merkmale, durch welche die heterotypische Kernteilung sich von der der Zellen des Körpers oder Somas (bei Pflanzen und Tieren) sowohl als von denen der Zellgenerationen der reproduktiven Gewebe, die ihr vorausgehen, unterscheidet, sind folgende: 1. die Periode von Ruhe und Wachstum; 2. die vom ruhenden Kern gebildeten Chromosomen sind nur in der halben Anzahl derer vorhanden, welche sonst bei der Kernteilung gebildet werden; 3. die Gestalt dieser Chromosomen ist auffallend verschieden von der bei anderen Zellkernen. Sie bilden Figuren, welche Schleifen, Ringen, Aggregationen mit vier Köpfen u. s. w. gleichen; 4. ihre Teilung an der Spindel erfolgt transversal, nicht longitudinal. Daraus geht hervor, dass diese heterotypische Mitose eine leicht erkennbare Phase in der Entwickelungsgeschichte der Sexualzellen darstellt und für unsere Zwecke ist dies der wesentliche Punkt. Mit ihrer theoretischen Bedeutung haben wir es hier nicht zu tun.

Es ist aber eine Tatsache von höchster Bedeutung, dass wenn einmal die heterotypische Teilung eingetreten ist, alle Nachkommen der betreffenden Zelle die reduzierte Chromosomenzahl in normalen Fällen beibehalten. Der Entwickelungskreis der Zellgenerationen, deren Kern nur die halbe Chromosomenzahl von der Zahl der somatischen Chromosomen haben, schließt normal mit der Bildung bestimmter Sexualzellen. Durch die Verschmelzung von zwei Sexualzellen (Ei und Spermatozoon) wird die doppelte oder somatische Chromosomenzahl wieder hergestellt und diese Zahl ist charakteristisch für das befruchtete Ei und alle aus ihm hervorgehenden Zellen, bis die heterotypische Kernteilung wieder in den reproduktiven Geweben eintritt. Nun kann nach Eintritt der heterotypischen Teilung die Zelle, in welcher sie stattgefunden hat, nach einer weiteren Teilung sofort die vier Sexualzellen hervorbringen wie bei den höheren Tieren, oder es kann vor der entgültigen Ausbildung der sexuellen Elemente eine unbestimmte Zahl von Zellgenerationen

eingeschaltet werden. So ist es bei der Mehrzahl der Pflanzen. Bei diesen tritt der gewöhnlich parasitische Charakter des so entstehenden Organismus, obwohl nicht ausschließlich, doch besonders deutlich hervor. So übt der Embryosack mancher Blütenpflanzen eine zerstörende Einwirkung auf die ihn umgebenden Somazellen aus. Diese Eigenschaft ist aber keineswegs ausschließlich auf die post-heterotype Formation (den Gametophyten der Pflanze) beschränkt, und wir legen kein entscheidendes Gewicht darauf. Bei niedriger stehenden Pflanzen ist die Körpermasse zusammengesetzt aus Zellen mit reduzierten Kernen, und der damit abwechselnde Entwickelungsabschnitt, der aus dem befruchteten Ei hervorgeht, beutet die erstere aus.

Aus einer allgemeinen Erwägung des ganzen Tatsachenmaterials scheint sich folgendes zu ergeben: bei höheren Tieren und Pflanzen verhält sich das postheterotype Gewebe, mit seiner ihm eigenen Unabhängigkeit der Organisation gegenüber dem umgebenden Gewebe des elterlichen Individuums als ein „Neoplasma". Soweit „der Elter" in Betracht kommt, könnte man die Neubildung als eine pathologische beschreiben, wenn sie nicht eben eine normale Entwickelungsstufe im Leben der Art darstellen würde.

Wir sagten, dass die Zellen, aus denen die heterotypisch sich teilenden schließlich entstehen, oft von den Zellen unterschieden werden können, welche keine solchen Elemente hervorbringen. Im Hoden eines Säugetiers oder in dem sporogenen Gewebe eines Staubblattes erkennen wir leicht und sicher das Vorhandensein jener Zellen. Sie fahren fort sich zu teilen, und obwohl von den anliegenden Zellen in mancher Hinsicht verschieden, gleichen sie ihnen doch weiterhin in der Art der Kernteilung, bis sie einzeln in den eigentümlichen Wachstumszustand übergehen, welcher die heterotypische Teilung herbeiführt.

Bei unseren Untersuchungen über abnorme Wachstumserscheinungen bei Farnen fielen uns gewisse Eigentümlichkeiten der proliferierenden Gewebe, die bei der Apogamie und Aposporie[1]) gebildet werden, auf, und das führte uns zu einer systematischen Untersuchung der cytologischen Erscheinungen bei malignen Neubildungen beim Menschen.

Es ergab sich das Vorhandensein einer überraschenden Ähnlichkeit zwischen den Phasen, welche in charakterischer Weise sich in solchen Geweben und bei der Umbildung somatischer Zellen in reproduktive Gewebe im allgemeinen wiederholen.

---

1) Apogamie bei Farnen = Entstehung von Keimpflanzen am *Prothallium* unabhängig von den Sexualorganen, Aposporie = Entwickelung von Prothallien an einer Farnpflanze ohne Mitwirkung von Sporen, beide Vorgänge weichen von der gewöhnlichen Norm ab. (Anm. d. Übers.)

So sieht man, dass in einem typischen Fall von rasch wachsendem Epitheliom in den frühen Stadien der Proliferation der Malpighischen Schicht die Zellen des eindringenden Gewebes zuerst eine Reihe somatischer Teilungen durchmachen, genau wie bei den Jugendstadien eines reproduktiven Gewebes. Die Ähnlichkeit kann sich auf die Hervorbringung von Riesenzellen erstrecken — ein in beiden Fällen häufiges Vorkommnis. Beim Fortschreiten der Zellvermehrung aber erfahren die Zellen selbst eine Änderung. Der protoplasmatische Zusammenhang, auf welchem der „stachlige" Charakter beruht, tritt mehr und mehr zurück, die Zellen nehmen das Aussehen eines indifferenten Keimgewebes an, welches so wohl bekannt ist als Eigentümlichkeit der Elemente, aus denen maligne Neubildungen hauptsächlich bestehen. Aber außerdem treten andere wichtige Veränderungen auf, welche, wie es scheint, allgemein übersehen worden sind.

Eine variable Zahl von Zellen, die in einer Zone hinter dem wachsenden Rand des vorrückenden Neoplasmas liegen, zeichnen sich dadurch aus, dass sie ziemlich große Dimensionen erreichen. Jede enthält einen Kern, der zu beträchtlicher Größe heranwächst. Wenn er in Teilung eintritt, zeigt sich, dass die Chromosomen statt als dünne Stäbchen oder V, welche der Länge nach geteilt werden, zu erscheinen, das Aussehen kurzer, verdickter Schleifen oder Ringe haben, die ganz auffallend den späteren Prophasestadien in der heterotypischen Mitose der normalen reproduktiven Gewebe gleichen. Noch bedeutungsvoller ist die Tatsache, dass in diesen Zellen die Zahl der Chromosomen augenscheinlich geringer ist als in den normalen somatischen Zellen des umgebenden Gewebes. In manchen Fällen bestimmten wir die Zahl als annähernd die Hälfte des letzteren. Ferner ist klar, dass die Schleifen und Ringe, welche für dies Stadium der Zellenentwickelung in der malignen Neubildung charakteristisch sind, der Länge nach an der Spindel angeordnet sind, und so schließlich der Quere nach geteilt werden, genau wie in der entsprechenden heterotypischen Mitose der reproduktiven Elemente.

Die nachfolgenden Teilungen, welche hinter dieser Zone vor sich gehen, scheinen mit der somatischen Form übereinzustimmen, ebenso wie das bei Zellen geschieht, die von einer Mutterzelle abstammen, welche einmal den heterotypischen Charakter erhalten hat. Aber Unregelmäßigkeiten verschiedener Art treten gewöhnlich auf. Amitose findet sich oft und die Zahl der Chromosomen in den Zellen, welche fortfahren, sich mitotisch zu teilen, weist oft Unregelmäßigkeit auf. Diese Tatsachen beeinflussen unsere Stellung aber nicht erheblich, denn bei manchen Pflanzen kommen ähnliche Unregelmäßigkeiten in post-heterotypischen Zellen vor, die nicht dazu bestimmt sind, wirklichen Sexualzellen den Ursprung zu

geben. Die oben beschriebenen Reihen von zellulären und nukleären Veränderungen sind nicht auf Epitheliome beschränkt, sondern finden sich in wesentlich ähnlicher Art bei anderen Karzinomen und Sarkomen. In einem rapid sich entwickelnden Fall einer sarkomatösen Neubildung an der Cervix uteri z. B. konnten wir nahe dem wachsenden Rand eine wohl begrenzte Zone von Zellen unterscheiden, die durch somatische (und amitotische?) Mitosetypen charakterisiert waren, ihr folgte nach innen eine Lage heterotypisch sich teilender Zellen und weiter innen zeigten die Zellen den somatischen Typus mit reduzierter Chromosomenzahl, zusammen mit anderen Zellen, in denen Mitose vor sich ging.

Bei langsam wachsenden Tumoren, die offenbar dazu neigen, eine beträchtliche Menge normalen somatischen Gewebes hervorzubringen, wie das fibröse Gewebe im Scirrhus der Brust, sind, wie zu erwarten war, Zellen, welche diese Phasen zeigen, viel schwieriger zu finden als in rasch wachsenden Tumoren. In solchen Neubildungen sind Zellen mit der gewöhnlichen somatischen Teilungsfigur zahlreich gegenüber denen, welche heterotypische Figuren zeigen. Das scheint darauf hinzudeuten, dass die Zellen, welche bestimmt sind, fibröse Gewebe zu bilden, sich nie heterotypisch teilen.

Es ist so klar, dass in einem sehr wichtigen Punkt die verschiedenen Typen maligner Neubildungen bestimmte Eigentümlichkeiten zeigen, welche allen gemeinsam sind, und dass diese Eigentümlichkeiten übereinstimmen mit denen, die sich bei der Beobachtung des Vorganges der Differenzierung reproduktiver Zellen aus dem vorhergehenden somatischen Gewebe ergeben. Wir halten uns danach für berechtigt, das Auftreten dieser Neubildungen mit einem Reiz in Verbindung zu setzen, welcher den normalen somatischen Verlauf der Zellentwickelung in der für reproduktive (nicht embryonale) Gewebe charakteristischen umgeändert hat.

Wir betrachten diese Umänderung als die unmittelbare Ursache der Entwickelung der malignen Neubildung, aber die entfernter liegende Ursache muss in den verschiedenen Reizen gesucht werden, welche wie z. B. beständige Reizung, bekanntlich die Entwickelung dieser Neubildungen begünstigen.

Bösartige Neubildungen lassen sich ferner, wie es scheint, scharf von gutartigen unterscheiden, insofern als wir in den letzteren nie etwas finden konnten, was den sehr charakteristischen oben beschriebenen Kernveränderungen gleicht. So haben wir z. B. an einem polypoiden Papillom eine beträchtliche Zahl somatischer Mitosen mit der vollen (nicht reduzierten) Zahl der Chromosomen beobachtet, aber nie einen einzigen Fall einer heterotypischen Kernteilung oder ein Anzeichen für eine Chromosomenreduktion finden können.

In dieser vorläufigen Mitteilung beabsichtigen wir, nur in alleräußerster Kürze Fragen wie die Übertragung der Krankheit von einem Individuum auf ein anderes, oder ihr Überwiegen in manchen Distrikten oder sogar manchen Häusern zu besprechen.

Es erscheint wahrscheinlich, dass wirklicher Kontakt in manchen Fällen die Erkrankung überträgt, aber es ist offenbar ebenso wahrscheinlich, dass dies geschieht, dadurch dass Zellen aus der Neubildung auf einen anderen Teil desselben Individuums oder eines anderen Individuums unter ganz besonderen Bedingungen übertragen werden, Bedingungen, welche die wiederholte Einwirkung eines geeigneten Reizes gestatten, oder die andauernde Einführung von Zellen, welche die von uns beschriebenen Veränderungen durchgemacht haben.

In dem Falle von Lokalitäten, wo maligne Neubildungen besonders häufig auftreten, z. B. Krebshäusern, ist die Erscheinung direkt vergleichbar dem Vorkommen abnormer Zellentwicklungen, unter geeigneten Reizen, auf welche wir schon hingewiesen haben.

Schließlich möchten wir hervorheben, dass die verschiedenen von uns beschriebenen Veränderungen immer schnell vor sich gehen, und vielleicht während des bevorstehenden Todes des Gewebes beschleunigt sind. Wenn also die Gewebe nicht so behandelt sind, dass ihre Zellen einige Zeit, ehe der Tod eintritt, fixiert sind, findet man die Kerne entweder im Zustand der Reife oder mehr oder weniger in dem der Zersetzung. Wir heben das besonders hervor, weil bei den gewöhnlichen pathologischen Aufbewahrungsmethoden man bisher auf die Erhaltung und Fixierung der Zellen, was den Zeitpunkt und geeignete Reagentien anbelangt, nicht hinreichend geachtet hat. Solche Präparate, obwohl sie sich zu gewöhnlichen histologischen Untersuchungen vorzüglich eignen, können die feineren cytologischen Charakter der einzelnen Zellen nicht zeigen.

Wir können diese Mitteilung nicht beendigen, ohne den Herren Dr. W. R. Dakin, Allingham, Baldwin, English, Jaffery, Parsons, Shield und anderen, welche uns so freundlich geholfen haben, das notwendige Material zu erlangen und dadurch diese Untersuchung zu ermöglichen, unseren lebhaften Dank auszusprechen.

H. v. Ihering, Biologie der stachellosen Honigbienen Brasiliens.

Zool. Jahrb. Syst., XIX, 180—287, Tf. 10—22.

Die in Südamerika lebenden stachellosen Honigbienen der Gattungen *Melipona* und *Trigona*, welche Verf. zum Gegenstand seiner Studien gemacht hat, sind geeignet, durch ihre Lebensgewohnheiten das Interesse des Forschers in ganz hervorragendem

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Biologisches Zentralblatt

Jahr/Year: 1904

Band/Volume: 24

Autor(en)/Author(s): Farmer J.B., Moore J.E.S., Walker C. E.

Artikel/Article: Über die Ähnlichkeiten zwischen den Zellen maligner Neubildungen beim Menschen und denen normaler Fortpflanzungsgewebe. 1-7