

techniques nouvelles, dues précisément à l'analyse des mouvements thermiques.

Littérature

BLACKMAN, Proc. Roy. Soc. A, 159, 416 (1937). — KELLERMANN, Proc. Roy. Soc. A, 178, 17 (1940). — DEBYE, Wolfskehlvorträge, Leipzig (1914). — PAULI, Verh. d. D. Phys. Ges., 6, 10 (1925). — PEIERLS, Ann. d. Phys., 3, 1055 (1929). — BRILLOUIN, Ann. Ec. Norm. Sup. 37, 358 (1920). — BAUER et WEIGLE, a, C. R. Soc. de Phys. Genève, 61, 175 (1944). — BAUER et WEIGLE, b, C. R. Soc. de Phys. Genève, 61, 178 (1944).

Some actual problems of the dynamics of crystals

Summary

A short description is given of actual problems of the dynamics of crystals. It is shown that thermal motions

of atoms can be described by normal modes of vibrations, or by waves or then by the quanta, called phonons, carried by these waves. In terms of this gas of phonons, the dynamics of crystals becomes the kinetic theory of phonons. If the forces between the atoms are harmonic, the phonons behave like an ideal gas. If we introduce anharmonic forces, the gas of phonons is like a real gas, collisions between the particles playing an important part. The anharmonic forces produce waves which do not satisfy the principle of superposition; they can be Bragg-reflected one on another with a strong Doppler effect. It is possible to define a mean free path of the phonons and then such phenomena as heat conductivity and internal friction are easily interpreted either in terms of waves or phonons.

Statistische Probleme aus der Kerngrößenforschung

Von E. HINTZSCHE, Bern

Neben anderen Merkmalen gehört die Angabe der Kerngröße zur morphologischen Charakterisierung eines Gewebes oder eines Organparenchyms. Im Gegensatz zu einem auch heute noch viel geübten Brauch genügt es indessen nicht, etwa den mittleren Durchmesser kugeligter Kerne auf Grund von 10–20 Einzelmessungen anzuführen. Selbst wenn ein solcher Mittelwert durch Angabe der Streubreite, also der kleinsten und der größten gemessenen Zahl, ergänzt wird, gewinnt man noch keine ausreichende Kennzeichnung der Größe der betreffenden Kerne. Nur die Bestimmung des Kernvolumens, evtl. auch der Kernoberfläche, kann die biologisch bedeutsamen Faktoren klarstellen, die in der Kerngröße verborgen liegen.

Als Kennzeichen biologischen Geschehens hat das Kernvolumen früher z. B. Beachtung gefunden bei Studien über die künstliche Anregung der Entwicklung. So erwähnt O. HERTWIG schon 1913 als durch zahlreiche Untersuchungen an Pflanzen und wirbellosen Tieren erwiesen, daß ein die Kerngröße wesentlich mitbestimmender Faktor in der Zahl der Chromosomen gegeben sei; als neuen Beleg dafür teilte er mit, daß bei Tritonlarven, die infolge künstlicher Anregung ihrer Entwicklung in jedem Kern nur einen halben Chromosomensatz aufweisen, das Kernvolumen der Leberzellen und der roten Blutkörperchen gerade halb so groß gefunden wurde wie in denselben Zellarten gleich weit entwickelter Normaltiere. Es gelang ihm jedoch nicht, in allen untersuchten Organen diese Proportion so klar aufzuzeigen. Ursache dafür ist zweifellos die von O. HERTWIG angewandte Berechnungsart: er hat jeweils die Durchmesser von nur 10–20 Kernen festgestellt, daraus den Mittelwert berechnet und diesen dann der Volumenbestimmung zugrunde ge-

legt. Bei den wenigen Messungen können die nach Durchschnittswerten berechneten Volumina nur in Ausnahmefällen ein genaues Bild der wahren Kerngröße vermitteln, zumal die Spielbreite der Kerngröße recht beträchtlich ist und die Streuung nicht einfach den Regeln der Wahrscheinlichkeit folgt, sondern Ausdruck biologisch bedeutsamer Vorgänge ist, wie wir heute wissen.

Mit ähnlicher Methodik hat in einer etwa gleichzeitig durchgeführten Untersuchung über die Parthenogenese bei Wirbeltieren auch G. HERTWIG (1913) entsprechende Ergebnisse erzielt. Er fand bei haploiden Krötenlarven in der Leber und in Ganglienzellen des Rückenmarkes nur halb so große Kernvolumina wie bei gleich weit entwickelten Normaltieren. In anderen Organen gelang es ihm indessen nicht, diese Proportion ganz so genau festzustellen; G. HERTWIG kam deshalb zu dem Schluß: In einzelnen Organen verhalten sich die Kernoberflächen, in anderen die Kernvolumina der haploiden Larven zu denen der Normaltiere wie 1:2. Der Befund des halben Kernvolumens bei haploiden Tieren ist von BALTZER (1922) durch Messungen an Nervenzellen eines haploiden Tritons noch einmal bestätigt worden.

Gesetzmäßigkeiten, die über diese einfache Feststellung der Abhängigkeit der Kerngröße von der Chromosomenzahl hinausgehen, hat zuerst JACOB (1925) erkannt. Seine Untersuchungen erstreckten sich anfangs besonders auf die kugeligen Kerne der Leberzellen. Wesentlich ist, daß er nicht mehr von einem Mittelwert der Kerndurchmesser ausging, sondern das Volumen der verschiedenen Kerngrößen einzeln berechnete und die so gewonnenen Werte zu Variationsreihen ordnete. Auffälligerweise ergab sich dabei, daß

nicht nur eine bestimmte Größenklasse deutlich gehäuft vorkommt — sie wird die «Regelklasse» genannt —, sondern daß bei ausreichend großen Zahlen der primären Verteilungsreihe auch Nebengipfel der Häufung ausgeprägt sind. Diese liegen in Klassen, die dem doppelten und dem vierfachen Wert der Regelklasse entsprechen, sie bilden also mit der Regelklasse eine geometrische Reihe. Damit war eindeutig erwiesen, daß das Kernwachstum rhythmisch abläuft und dabei einem Verdoppelungsgesetz folgt.

Nach einer ausführlichen Tabelle, die JACOBJ (1935) auf Grund weiterer Studien publizierte, läßt sich für die Kerngröße menschlicher Organe folgende Reihe von Regelklassen aufstellen:

Bezeichnung	Volumen	Zugehöriger Kerndurchmesser
K $\frac{1}{8}$	18 cb μ	3,25 μ
K $\frac{1}{4}$	36 »	4,1 »
K $\frac{1}{2}$	72 »	5,2 »
K 1	144 »	6,5 »
K 2	288 »	8,2 »
K 4	576 »	10,3 »
K 8	1152 »	13,0 »
K 16	2304 »	16,4 »

Die Volumenwerte dieser Reihe gelten für Susafixation und Paraffineinbettung des Materials; sie bilden eine geometrische Reihe. Die ihnen beigefügten Kerndurchmesser sind nur etwas abgerundete Näherungswerte. Die Zahlen für die Klassen K 4 und K 8 habe ich der Vollständigkeit halber der Reihe eingefügt.

JACOBJS Untersuchungen wurden sehr bald von verschiedenen Seiten nachgeprüft und seine Befunde dabei im allgemeinen bestätigt; einige abweichende Messungsergebnisse veröffentlichten WERMEL und seine Mitarbeiter. Es ist hier nicht beabsichtigt, einen Überblick über das gesamte einschlägige Schrifttum der letzten 20 Jahre zu geben; hervorgehoben sei nur, daß in der funktionellen Beanspruchung der Zelle ein für das Verdoppelungswachstum der Kerne wichtiger Faktor erkannt worden ist. Für diese Deutung konnte ich gemeinsam mit TANNER (1937) beweisende Befunde erbringen, die gleichzeitig einige der beobachteten von den JACOBJSchen Regeln scheinbar abweichende Zahlenangaben verständlich zu machen vermögen. Besondere Verhältnisse, wie sie im spezifischen Organbau, der Blutgefäßversorgung und der Ernährung gegeben sind, können zwar örtliche Differenzen der Kerngröße bewirken; auch diese folgen jedoch in allen genau daraufhin untersuchten Fällen dem rhythmischen Wachstum mit zahlenmäßiger Gesetzmäßigkeit (JACOBJ 1942).

Studien über die Beeinflussung der Kerngröße durch verschiedenartige Faktoren, so der Funktionsände-

rung, der Temperaturabhängigkeit, der Schwangerschaft oder etwa besonderer Ernährungsweise, erfordern jeweils Vergleiche mit entsprechenden Variationsreihen der Kerngröße bei Kontrolltieren, Vergleiche, die leider wegen der uneinheitlichen statistischen Auswertung der im Schrifttum mitgeteilten Forschungsergebnisse bisher nur in groben Umrissen möglich sind. Nicht einmal so wesentliche Zahlen wie der prozentuale Anteil der Kerne in der Klasse der größten Häufung lassen sich — selbst in den Arbeiten des gleichen Autors — miteinander in Beziehung setzen; noch schwieriger wird es, Befunde verschiedener Forscher miteinander zu vergleichen. Einen einfachen Weg zur Lösung dieses Problems sollen die nachfolgenden Mitteilungen zeigen. Sie stellen sich bewußt auf die gleiche Linie mit kritischen Äußerungen über die Bewertung von Zahlenreihen in der Biologie, wie sie im Schrifttum von Zeit zu Zeit zu finden sind.

Von grundlegender Bedeutung für die variationsstatistische Auswertung einer Zahlenreihe ist die geschickte Wahl eines Einteilungsmaßes. Man wird ja immer die Einzelwerte zu Klassen zusammenziehen müssen, wobei als Regel gilt, mit der kleinstmöglichen Zusammenfassung auszukommen, denn nur so können die feineren Eigenheiten der Verteilung erkennbar bleiben. Als weitere Notwendigkeit ist zu fordern, daß die Gipfelwerte mitten in eine solche Zusammenfassung hineinfallen und nicht etwa gerade zwischen zwei Klassen liegen, da sonst eine Zerteilung im Bereiche der größten Häufung eintreten würde, womit die Vergleichbarkeit der Werte aufgehoben wäre. Endlich ist im speziellen Fall nötig, daß nicht nur die Regelklasse, sondern auch ihr Halbierungs- und ihr Verdoppelungswert wieder mitten in einer derartig zusammengefaßten Klasse liegen.

Diesen Grundforderungen werden die beiden von JACOBJ angewandten Maßstäbe nicht gerecht. Kugelige Kerne, die im Mikroprojektionsbild gezeichnet und dann ausgemessen wurden, gliedert JACOBJ (1935, S. 170) in Klassen von je $\frac{1}{2} \mu$ Durchmesser-Unterschied; ein Teilstück der Reihe lautet also:

Durchmesser: 4 $\frac{1}{2}$ 5 5 $\frac{1}{2}$ 6 6 $\frac{1}{2}$ 7 7 $\frac{1}{2}$ 8 8 $\frac{1}{2}$ μ
Volumen: 48 65 87 113 144 180 221 268 322 cb μ

Einzig die Kerngrößenklasse K 1 mit dem Wert 144 cb μ ist — wenigstens für Susa-fixierte und in Paraffin eingebettete menschliche Organe — in dieser Reihe genau lokalisiert; K $\frac{1}{2}$ fällt zwischen 65 und 87 cb μ , K 2 zwischen 268 und 322 cb μ , K 4 zwischen 524 und 606 cb μ . Es kommt ferner hinzu, daß die Abstände der einzelnen Klassen zwar dem Durchmesser nach — also linear — gleich sind, daß sie aber dem Volumen nach in einer Reihe ansteigen, die in keiner Weise biologisch zu begründen ist. Am Anfang der Reihe sind die prozentualen Differenzen zwischen den einzelnen Klassen groß, sie nehmen dann aber stetig

ab; man findet z. B. 35,4 % Zunahme von 48 auf 65 $\text{cb}\mu$, dagegen nur 15,6 % Unterschied zwischen 524 und 606 $\text{cb}\mu$. Bei den niedrigen Werten der Reihe, wo die Regelklassen dicht beieinander liegen, werden also relativ große Klassen gebildet, bei den höheren Werten der Reihe dagegen, wo die Regelklassen weit voneinander entfernt sind, sind die relativen Unterschiede von einer Klasse zur nächsten klein. Daraus resultiert dann, daß die Zahl der zwischen den einzelnen Regelklassen gelegenen Unterklassen am Anfang der Reihe kleiner ist als bei den höheren Endwerten. Biologisch gleichwertige Abschnitte — denn als solche müssen die Abstände zwischen je zwei Regelklassen angesehen werden — werden also bei den niedrigeren Kerngrößenwerten in nur wenige, bei den hohen Kernvolumina dagegen in mehr Klassen aufgeteilt, was sinnwidrig ist.

Noch weit ungünstiger ist eine andere Gliederung der Zahlenreihen in JACOBJS Untersuchungen (1925, S. 137 und 1942, S. 618), die aus der Einteilung eines für direkte Messungen benutzten Okularmikrometers abgeleitet wurde. Bei diesem sind nicht einmal die in μ umgerechneten Abstände der Kerndurchmesser von einer Klasse zur nächsten gleich, es wechseln vielmehr je zwei Klassen von 0,6 und von 0,65 μ Differenz miteinander ab, woraus sich für die zugehörigen Volumenwerte ergibt, daß die relative Zunahme von je drei aufeinanderfolgenden Klassen in einer einigermaßen stetigen Reihe erfolgt, daß zwischen den nächsten beiden Klassen dann aber ein Unterschied von nur wenigen Einheiten vorhanden ist. Solche Methoden mathematisch-statistischer Bearbeitung von Zahlenreihen biologischen Materials lassen Auswertungen nur in den allergrößten Zügen zu, feinere Besonderheiten der relativen Verteilung gehen dabei aber verloren. Tatsächlich ist bis heute von keinem Untersucher eine sowohl statistisch wie biologisch völlig befriedigende Methode des Kerngrößenvergleichs angewandt worden; das gilt auch von meinen eigenen bisherigen Untersuchungen auf diesem Gebiete.

Wenn ich die nachfolgenden Beispiele der bis jetzt gebräuchlichen und der neu entwickelten Darstellungsweise der Ergebnisse von Kerngrößenmessungen eigenen früheren Untersuchungen entnehme, so nur deshalb, weil mir dafür die notwendigen Unterlagen vollständig zur Verfügung stehen. Um eine möglichst weitgehende Genauigkeit der Kernvolumenbestimmung zu erzielen, habe ich die Messungen an Zeichnungen durchgeführt, die bei 1800- bis 2000facher Vergrößerung angefertigt wurden. Das Auflösungsvermögen der dazu benutzten Immersion erlaubt, den größten Längs- und Querdurchmesser der Kerne auf 0,2 μ zu bestimmen. Daß es notwendig ist, die Messungsgenauigkeit bis zur Grenze des Auflösungsvermögens der Optik auszunutzen, ergibt sich aus der folgenden kleinen Tabelle der Volumenwerte in $\text{cb}\mu$ für Kerne von 8–9 μ Länge und 5–6 μ Breite, deren Inhalt als Rotationsellipsoid berechnet wurde:

		Breite der Kerne in μ					
		5,0	5,2	5,4	5,6	5,8	6,0
Länge der Kerne in μ	8,0	105	113	122	131	141	151
	8,2	107	116	125	135	145	155
	8,4	110	119	128	138	148	158
	8,6	113	122	131	141	151	162
	8,8	115	124	134	144	155	166
	9,0	118	127	137	148	158	170

Man ersieht aus diesen Zahlen, daß insbesondere die steigende Breite der Kerne sich im Sinne einer beträchtlichen Inhaltsvergrößerung auswirkt.

Tabellen der vorstehenden Art wurden benutzt, um die Größe jedes einzelnen ausgemessenen Kernes zu bestimmen; die so gewonnenen Einzelwerte wurden dann zunächst in Klassen von je 10 $\text{cb}\mu$ Umfang (z. B. 130–139, 140–149 $\text{cb}\mu$ usw., also mit den Klassenwerten 135, 145 usw., und in Klassen von 125–134, 135–144 $\text{cb}\mu$ usw., das heißt mit den Klassenwerten 130, 140 usw.) eingeteilt. Selbst bei geringer Streubreite lassen diese Klassen von je 10 Maßeinheiten meist noch keine eindeutige Gipfelklasse erkennen, so daß Zusammenfassungen zu 20, 25 oder 30 Einheiten, bei großer Streubreite sogar bis zu 50 Einheiten notwendig werden. Beeinflusst wird die Wahl der Klassengröße auch von der Lage der größten Häufung, denn es sollte ja möglichst auch der Halbierungs- und der Verdoppelungswert der Regelklasse wieder inmitten einer solchen Zusammenfassung liegen. So ergaben sich mir z. B. bei früheren Untersuchungen am Darmepithel von Ratten mit den Regelklassen 80 und 160 $\text{cb}\mu$ Zusammenfassungen von je 20 $\text{cb}\mu$ als vorteilhaft; bei Untersuchungen an der Herzmuskulatur des Kalbes, wo die Regelklassen 150 und 300 $\text{cb}\mu$ sind und über diesen Wert hinaus ziemlich viel große Kerne vorkommen, waren Zusammenfassungen von je 50 $\text{cb}\mu$ zu wählen. Die gleiche Gliederung war auch nötig bei Untersuchungen über die Kerne der Follikel-epithelien und der Granulosa-Luteinzellen des menschlichen Ovariums. Gerade bei dieser Untersuchungsreihe zeigten sich indessen Mängel des eben geschilderten variationsstatistischen Rechnungsvorgangs, das in seinen Grundzügen dem bei anthropologischen Untersuchungen gewöhnlich angewandten gleicht.

An Hand einiger Kurven der Kerngrößenverteilung von Follikel-epithelien und von Granulosa-Luteinzellen aus menschlichen Ovarien (Abb. 1) sollen nun zunächst einige Überlegungen erläutert werden, die das bisher angewandte Einteilungsverfahren als unbefriedigend erkennen lassen; sie betreffen teils die Art der statistischen Verarbeitung, teils die ungenügende Berücksichtigung der den Zahlen zugrunde liegenden biologischen Zusammenhänge. Alle Kurven der Abb. 1 beruhen auf Messungen an je 200 Kernen aus Epithel-

zellen von Eierstocksfollikeln verschiedener Größe bzw. der Granulosa-Luteinzellen eines menschlichen Corpus luteum graviditatis. Zweck der betr. Untersuchung, die demnächst in der Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie erscheinen wird, war, die Abhängigkeitsbeziehungen der Kerngröße verschiedener Entwicklungs- und Funktionsphasen derselben Zellart zu prüfen. Die beiden mittleren Kurven der Abb. 1 (strichpunktiert = Follikel von 1,5 mm

die Seite der großen Kerne hin aus, sie konnte aus technischen Gründen nicht einmal vollständig in der graphischen Darstellung wiedergegeben werden, denn es folgen noch einzelne Kerne von 1345, 1516 und 1710 $\text{cb}\mu$ Volumen. Für diese Reihe wäre im Grund genommen eine Zusammenfassung in größere Klassen angebracht gewesen, doch wäre dadurch der Vergleich mit den übrigen Kurven unmöglich geworden.

Wie bei der eben beschriebenen Zahlenreihe die Zusammenfassung eigentlich zu klein ist, so ist sie bei der punktiert dargestellten Reihe von 200 Kernen der Epithelzellen eines Follikels von 4,2 mm Durchmesser zu groß. Diese Reihe zeigte schon bei Zusammenfassung in Klassen von 25 $\text{cb}\mu$ Umfang den Gipfel deutlich bei 75 $\text{cb}\mu$, sie mußte aber der Einheitlichkeit der Darstellung wegen gleichwohl in 50er Klassen zusammengefaßt wiedergegeben werden und erscheint damit stark überhöht. Noch dazu hat, um den Wert 75 $\text{cb}\mu$ in die Mitte einer Klasse zu legen, eine Verschiebung des Maßstabes um 25 Einheiten erfolgen müssen. In dieser Untersuchung ergab sich also aus der genauen Einhaltung derselben Klasseneinteilung keineswegs eine leichtere Vergleichsmöglichkeit, es entstanden vielmehr teils stark zusammengedrückte, teils überdehnte Kurven. Der eigentliche Grund dafür ist wieder in der ungleichen Unterteilung der Abstände zwischen den einzelnen Regelklassen gegeben. Bei gleichbleibendem Klassenumfang ist z. B. in der Abb. 1 der Abstand von K 1 (150 $\text{cb}\mu$) bis K 2 (300 $\text{cb}\mu$) in zwei Klassen unterteilt, der Abschnitt von K 2 (300 $\text{cb}\mu$) bis K 4 (600 $\text{cb}\mu$) aber in fünf Klassen und so fort; zugunsten der Einheitlichkeit der statistischen Behandlung sind damit jedoch die biologischen Grundlagen der Zahlenreihe eigentlich ungenügend berücksichtigt: Da der Wachstumschritt von K 1 bis K 2 gleich wie der von K 2 bis K 4 einer jedesmaligen Verdoppelung des Kernvolumens entspricht, beide also biologisch gleichwertig sind, müßten sie sinngemäß auch in der graphischen Darstellung durch gleiche Abstände wiedergegeben und jeweils in eine gleiche Zahl von Klassen unterteilt werden. Nur so können Kurven entstehen, bei denen der relative Anteil der einzelnen Kerne, die Breitenausdehnung sowie der Steilheitsgrad des Anstieges und des Abfalles verschiedener Zahlenreihen untereinander vergleichbar werden.

Leicht zu erfüllen ist die Forderung gleicher Abstände der Regelklassen. Da diese Werte zueinander in den Proportionen einer geometrischen Reihe stehen, brauchen an Stelle der absoluten Werte der Regelklassen nur deren Logarithmen gesetzt zu werden. Für die Wahl der Klassengröße gelten dann folgende Überlegungen: Soll ein biologisch gleichwertiges Stück aus der Reihe der Kerngrößenwerte in jeder Regelklasse zusammengefaßt sein, so muß der Klassenumfang bei K 2 doppelt so groß sein wie bei K 1, bei K 4 doppelt so groß wie bei K 2 usw., mit anderen

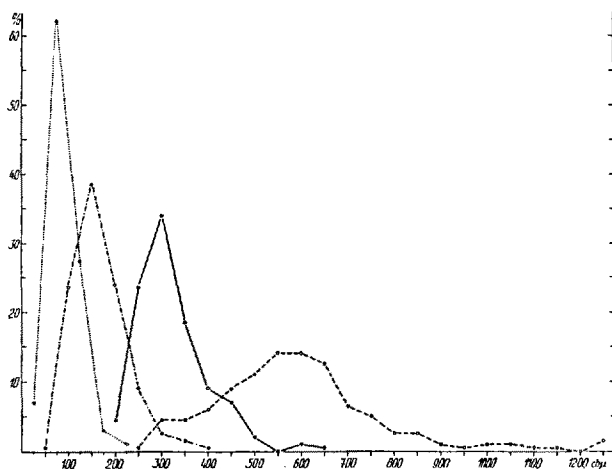


Abb. 1. Variationsreihen der Volumina von je 200 Kernen von Follikelepithelien und von Granulosa-Luteinzellen des menschlichen Ovariums. Fixation nach ZENKER, Paraffineinbettung. Punktiert: Follikel von 4,2 mm Durchmesser; strich-punktiert: Follikel von 1,5 mm Durchmesser; ausgezogen: sprungreifer Follikel; gestrichelt: Granulosa-Luteinzellen aus einem Schwangerschafts-Gelbkörper. Die Gipfel der Kurven fallen in die Regelklassen 75, 150, 300 und 600 $\text{cb}\mu$, das Kernwachstum folgt also dem Verdoppelungsgesetz. Die Zusammenfassung der primären Reihen in Klassen von je 50 $\text{cb}\mu$ Umfang verursacht jedoch bei kleinen Kernen Überhöhung, bei großen Überdehnung der Kurven, so daß ein direkter Vergleich der prozentualen Anteile in den einzelnen Kerngrößenklassen nicht möglich ist. Eine verbesserte Darstellungsweise für dieselben Zahlenreihen zeigt Abb. 2.

Durchmesser, ausgezogen = sprungreifer Follikel) ergeben in der gewählten Zusammenfassung von je 50 Einheiten Umfang klare Verteilungsreihen mit Gipfeln bei 150 und 300 $\text{cb}\mu$ und mit dem bei dieser Darstellungsart typischen, gegen die Seite der größeren Kerne etwas verlängerten absteigenden Kurvenschenkel. Beide Verteilungsreihen erscheinen dadurch weitgehend ähnlich und nur gegeneinander verschoben. Anders verhalten sich dagegen die punktiert und die gestrichelt wiedergegebenen Zahlenreihen. Mit gestrichelter Linie ist die Verteilung der Kerngrößen in einem Corpus luteum graviditatis dargestellt. Entsprechend der Zunahme der Zellgröße ist hier der Kerninhalt beträchtlich höher, es ist jedoch kein klarer Gipfel ausgeprägt, sondern nur ein Plateau im Bereiche der Klassen 550–650 $\text{cb}\mu$ festzustellen; als Regelklasse kann daraus der Wert 600 $\text{cb}\mu$ angenommen und damit auch hier das Gesetz vom Verdopplungswachstum bestätigt werden. Die Zahlenreihe läuft mit allerdings nur niedrigen Werten weit gegen

Worten: die Regelklassen mit niedrigen absoluten Werten müssen in kleinere, die mit höheren absoluten Werten in größere Klassen zusammengefaßt werden.

Es lassen sich nun Zahlenreihen denken, die so zusammengesetzt sind, daß sie dieser Forderung entsprechen und außerdem alle Einzelwerte in den Regelklassen vereinigt enthalten, z. B.:

Bezeichnung	Regelklasse	Klassenumfang	Klassengröße
K 1	150 cbμ	101— 200 cbμ	100 cbμ
K 2	300 »	201— 400 »	200 »
K 4	600 »	401— 800 »	400 »
K 8	1200 »	801—1600 »	800 »

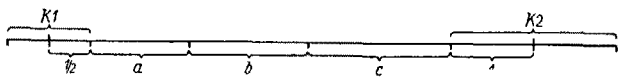
In dieser Reihe macht die Klassengröße je $\frac{2}{3}$ des Wertes der Regelklasse aus. Eine Zusammenfassung zu derartig großen Klassen ist natürlich nicht erwünscht, sie soll nur den Weg der Überlegung zeigen, der zu der unten beschriebenen Einteilung geführt hat. Eine Reduktion der Klassengröße würde eintreten, wenn man zwischen je zwei Regelklassen der eben genannten Reihe noch je eine Unterklasse einschiebt; es ergäbe sich dann für die eben genannte Reihe etwa folgende Gliederung:

Bezeichnung	Regelklasse	Klassenumfang	Klassengröße
K 1	150 cbμ	126— 175 cbμ	50 cbμ
.	.	176— 250 »	75 »
K 2	300 »	251— 350 »	100 »
.	.	351— 500 »	150 »
K 4	600 »	501— 700 »	200 »
.	.	701—1000 »	300 »
K 8	1200 »	1001—1400 »	400 »

In dieser Reihe macht die Klassengröße nur je $\frac{1}{3}$ des Wertes der Regelklasse aus, außerdem ist sie von einer Regelklasse zur nächsten jedesmal verdoppelt. Die einzelnen Klassengrößen steigen jedoch nicht mehr genau in einer konstanten Proportion an, denn es wechseln jeweils Abstände, die sich wie 2:3 verhalten, mit solchen der Relation 3:4.

Es wird sich außerdem auch empfehlen, aus dem zwischen 2 Regelklassen gelegenen Stück mehr als nur eine Unterklasse zu bilden. Am günstigsten erweist sich in der Praxis, drei Klassen zwischen zwei Regelklassen einzufügen. Man erreicht auf diese Weise, daß dann der Wert, der mitten zwischen zwei Regelklassen liegt, sich auch wieder genau inmitten einer Unterklasse findet, was vorteilhaft ist, da diesem Wert offenbar auch eine gewisse biologische Bedeutung zukommt, denn er ist nicht selten ein markanter Punkt in den Kurven. Es stellt sich also die Aufgabe, die Strecke zwischen zwei Regelklassen in Stücke zu teilen, die untereinander in konstanten Proportionen stehen und deren Größe in benachbarten Regelklassen

jeweils das Verhältnis 1:2 aufweist. Die Berechnung sei an Hand eines Linienschemas erläutert:



Da die Regelklassen 150 und 300 cbμ wegen der Zusammenfassung nur je mit der Hälfte ihres Klassenumfanges am Abstand K 1 bis K 2 beteiligt sind, würden — wie aus der Zeichnung ersichtlich ist — die zu berechnenden Proportionen für den Abstand K 1 bis K 2 lauten:

$\frac{1}{2} : a = a : b = b : c = c : 1$

Die Auflösung dieser Gleichungen ergibt:

$a = \sqrt[4]{2} \quad b = \sqrt{2} \quad c = \sqrt[4]{2^3}$

In Zahlen ausgedrückt lautet also das gesuchte Teilungsverhältnis der Strecke K 1 bis K 2:

$0,5 : 1,189 : 1,414 : 1,682 : 1$

Summiert ergibt das 5,785; dividiert man den absoluten Abstand von K 1 bis K 2, in unserem Beispiel 150 cbμ, durch diese Zahl, so ergibt sich für 1 der Wert 25,93 und daraus durch Multiplikation die übrigen Zahlen der Proportionsreihe. Die Werte der Klassengrößen von K 1 bis K 2 lauten — bei einem Abstand beider Regelklassen von 150 cbμ — demnach:

Bezeichnung	Regelklasse	Klassenumfang	Klassengröße
K 1	150 cbμ	137—162 cbμ	26 cbμ
.	.	163—193 »	31 »
.	.	194—230 »	37 »
.	.	231—274 »	44 »
K 2	300 cbμ	275— 326 »	52 »

(Die Klassengrößen sind auf ganze Zahlen abgerundet; bei den niedrigeren Klassen muß die erste Stelle nach dem Komma berücksichtigt werden.) Die so berechneten Klassengrößen steigen in konstanten Proportionen und sind jeweils von einer Regelklasse bis zur nächsten verdoppelt. Ihr Wert ist näherungsweise $\frac{1}{6}$ des Wertes der zugehörigen Klasse. Auch diese Reihe der Unterteilung folgt selbstverständlich dem Logarithmus des Klassenwertes, die Abstände von einer Unterklasse zur nächsten sind dementsprechend in den graphischen Darstellungen immer gleich zu wählen.

Rechnet man dieselben Zahlenreihen, deren graphische Darstellung in Abb. 1 nach der bisher gebräuchlichen Einteilung wiedergegeben wurde, nach der neuen, vorstehend beschriebenen Methode um, so ergeben sich die Kurven der Abb. 2. Als wesentliche Ergebnisse vermerke ich: Überhöhungen oder Überdehnungen der Kurven sowie Abplattungen der Gipfel kommen nicht mehr vor; der prozentuale Anteil der Kerne in den Regelklassen ist in den verschiedenen Untersuchungsreihen direkt vergleichbar; die Form des aufsteigenden und des absteigenden Schenkels der

einzelnen Kurven läßt statistisch einwandfrei ermittelte Schlüsse auf biologische Besonderheiten zu (man beachte in dieser Hinsicht z. B. den deutlichen Knick im abfallenden Schenkel der punktierten Reihe von 200 Kernen der Epithelien eines Follikels von 4,2 mm

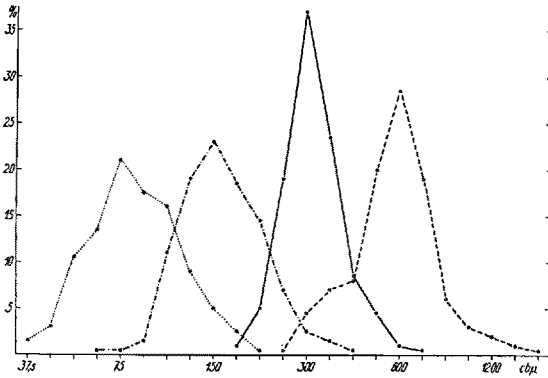


Abb. 2. Dieselben Zahlenreihen wie in Abb. 1 unter Berücksichtigung ihrer biologischen Grundlagen dargestellt. Die Abstände der Regelklassen sind mit ihrem logarithmischen Wert — der geometrischen Reihe entsprechend also alle gleich groß — eingesetzt; der Klassenumfang steigt von einer Regelklasse zur nächsten im Verhältnis 1:2. Der Abstand zwischen je zwei Regelklassen ist jeweils in dieselbe Zahl von Unterklassen geteilt, deren Umfang gleichfalls in konstanten Proportionen ansteigt. Berechnungsgrundlagen im Text S. 107. Alle Kurven werden damit auch in Einzelheiten untereinander vergleichbar.

Durchmesser, die Knickstelle liegt genau in der Mitte zwischen $K \frac{1}{2}$ (75 $cb\mu$) und $K 1$ (150 $cb\mu$); endlich ist erwähnenswert, daß auch die vereinzelt Streuwerte der höchsten Klassen ohne technische Schwierigkeit graphisch wiedergegeben werden können.

Daß das neue Einteilungsprinzip bessere Vergleichsmöglichkeiten schafft, mag — auch um die allgemeine Anwendbarkeit zu erweisen — noch durch ein paar Beispiele belegt sein. In einer 1937 gemeinsam mit E. TANNER veröffentlichten Studie berichtete ich über Versuche, die den Einfluß der Zellbeanspruchung auf die Kerngröße abklären sollten. Verglichen wurden dazu die Kerne des Duodenalepithels von Ratten, die 48 Stunden nur bei Wasser gehalten wurden, mit Kernen des gleichen Darmabschnittes ebensolcher Tiere verschiedene Zeit nach der Wiederaufnahme von festem Futter. Aus dieser früher publizierten Arbeit sind in der Abb. 3 nur die Kerngrößenbefunde von zwei Untersuchungsreihen herausgezeichnet. Die ausgezogene Linie zeigt die Kerngröße der Hungertiere, mit gestrichelter Linie ist der Befund 11 Stunden nach erneuter Nahrungszufuhr dargestellt. Als Klassengröße konnte wegen der geringen Streubreite ein Umfang von 20 $cb\mu$ gewählt werden, Regelklassen sind in diesem Material 80 und 160 $cb\mu$. Die Hungertiere besitzen kleine Kerne und haben — nach der alten Einteilungsart berechnet — einen Anteil von fast 30% aller Kerne in der Regelklasse. Die Wiederaufnahme von Futter bedingt, wie früher ausführlich dargetan werden konnte, innerhalb von 11 Stunden eine allmähliche Verschiebung der größten Kernhäu-

fung bis in die Klasse 160 $cb\mu$, also auf den doppelten Wert der früheren Regelklasse. Wieder hat aber die Art der statistischen Gliederung des Materials eine deutliche Plateaubildung in der Kurve am Orte der größten Häufung zur Folge; der Anteil der Kerne beträgt in den Klassen 140–180 $cb\mu$ je zirka 14 %, ein zahlenmäßiger Vergleich der größten Häufung in beiden Kurven ist dadurch nicht recht möglich. Es scheint ferner, als liefe der absteigende Schenkel der Kurve von den gefütterten Tieren relativ weiter gegen die Seite der großen Kerne hin als bei den Hungertieren.

Die gleichen Zahlenreihen, ebenfalls um die Regelklassen 80 und 160 $cb\mu$, jedoch nach der neuen Berechnungsart gegliedert und im logarithmischen Abstand dargestellt, zeigt die Abb. 4. Es wird nun deutlich, daß der relative Anteil der Gipfelklassen bei beiden Kurven übereinstimmend nahe bei 21 % aller Kerne liegt. Die Streubreite beider Zahlenreihen ist praktisch gleich groß, also nicht bei den gefütterten Tieren größer, wie aus der Abb. 3 abzuleiten gewesen wäre, endlich ist in der von den Kernen der Hungertiere gewon-

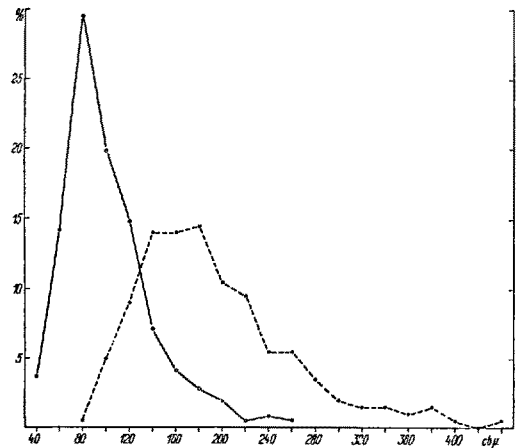


Abb. 3. Variationsreihen der Kerngröße aus dem Duodenalepithel der Ratte. Fixation nach ZENKER, Paraffineinbettung (nach HINTZSCHE und TANNER, 1937, Abb. 6). Ausgezogen: 600 Kerne von drei verschiedenen Hungertieren als Ausgangszustand bei Versuchsbeginn; gestrichelt: 200 Kerne 11 Stunden nach der Wiederaufnahme von Futter. Als Folge der funktionellen Inanspruchnahme der Zellen ist eine Verschiebung der häufigsten Kerngröße von 80 auf 160 $cb\mu$ eingetreten. Die nach der bisher üblichen Art vorgenommene Unterteilung in Klassen von je 20 $cb\mu$ Umfang führt zur Plateaubildung in der Kurve der Kernvolumina gefütterter Tiere, wodurch ein sicherer Vergleich des prozentualen Kernanteiles in den Klassen der größten Häufung unmöglich wird.

nenen Kurve wieder der Mittelwert zwischen den Klassen 80 und 160 $cb\mu$ als ein Knick im absteigenden Schenkel ausgeprägt, der bei der bisher üblichen Darstellung nur sehr schwach angedeutet war.

Es wurde schon erwähnt, daß sich neben der erleichterten direkten Vergleichsmöglichkeit ein Vorteil der neuen Berechnungsart für die Wiedergabe der Kurven besonders dann ergibt, wenn die Streubreite einer Reihe sehr groß ist. Das soll an Hand einiger hier erstmals veröffentlichter Zahlenreihen der Kerngröße von

Triebmuskulatur und Reizleitungssystem aus dem Herzen des Kalbes belegt werden. Die Regelklasse der Triebmuskulatur liegt bei $150 \text{ cb}\mu$, die des Reizleitungssystems bei $300 \text{ cb}\mu$. Der Anteil der Kerne in der Gipfelklasse erreicht — nach der alten Methode und bei Zusammenfassung zu 50er-Klassen berechnet —

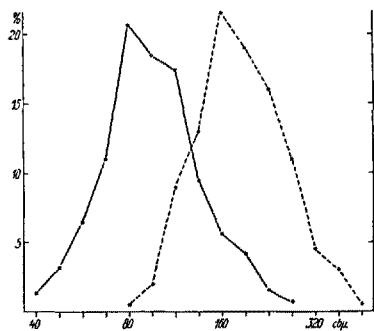


Abb. 4. Dieselben Zahlenreihen wie in Abb. 3 in der neuen Gliederung auf Grund logarithmischer Klasseneinteilung und bei regelmäßiger Zunahme des Klassenumfanges. Beide Untersuchungsreihen erweisen sich als außerordentlich ähnlich, sie sind nur um den Abstand einer Regelklasse gegeneinander verschoben. Der relative Anteil in den Klassen der größten Häufung ist praktisch gleich. Zu beachten ist auch, wie viel deutlicher als in Abb. 3 im absteigenden Schenkel der Kerngrößenkurve von Hungertieren die Mittelklasse zwischen 80 und $160 \text{ cb}\mu$ hervortritt.

bei der Triebmuskulatur fast 50 %, im Reizleitungssystem dagegen nur 26 % (Abb. 5). Im Reizleitungssystem kommen außerdem größere Kerne bis gegen $900 \text{ cb}\mu$ ziemlich häufig und darüber hinaus noch vereinzelte bis auf $1550 \text{ cb}\mu$ Volumen vor; sie konnten, da es sich um Streuwerte handelt, bei der bisherigen Einteilungsweise graphisch nicht gut verarbeitet werden, denn die Kurve hätte zwischen diesen Einzelzahlen jeweils auf lange Strecke hin auf der Nulllinie geführt werden müssen.

Nach der neuen Berechnungsart gegliedert, zeigen dieselben Zahlenreihen (Abb. 6), daß in Wirklichkeit

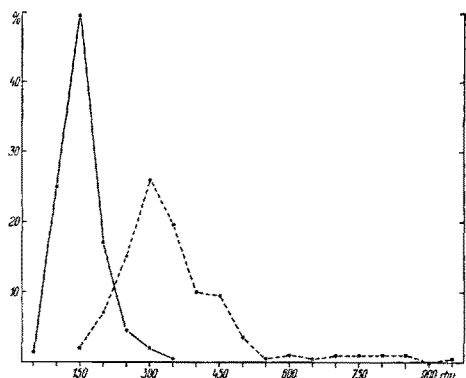


Abb. 5. Verteilung der Volumina von je 200 Kernen der Triebmuskulatur (ausgezogen) und des Reizleitungssystems (gestrichelt) aus dem Herzen eines Kalbes. Fixation: Formalin-Sublimat-Eisessig, Paraffineinbettung. Regelklassen sind 150 und $300 \text{ cb}\mu$. Bei der bisher üblichen Einteilung erscheint der relative Anteil der Kerne am Orte der größten Häufung beim Reizleitungssystem nur halb so groß wie in der Triebmuskulatur. Streuwerte bis $1550 \text{ cb}\mu$ können aus technischen Gründen in der graphischen Darstellung nicht berücksichtigt werden.

der relative Anteil der Kerne an den Gipfelklassen in beiden Untersuchungsreihen nur unbedeutend differiert, daß überhaupt eine sehr ähnliche Kerngrößenverteilung vorliegt. Außerdem ermöglicht die aus den logarithmischen Beziehungen abgeleitete Einteilung eine auch bei graphischer Wiedergabe genügend deutliche Berücksichtigung aller Kerne einschließlich der Streuwerte.

Endlich soll an einem letzten Beispiel noch dargetan werden, daß die hier neu entwickelte Art der Gliederung von Kerngrößenreihen auch der von JACOBJ gewählten Einteilung überlegen ist. JACOBJ berechnet, wie oben dargelegt wurde, die Kerngrößen als Kugeln und ordnet sein Material in Klassen, die sich um je $\frac{1}{2}\mu$ Durchmesser differenz voneinander unterscheiden. Ich benutzte diese Einteilung früher einmal, um Werte zu erhalten, die mit JACOBJs Ergebnissen vergleichbar sind. Dazu habe ich für die ovalen Kerne aus dem menschlichen Plazentarsynzytium zunächst

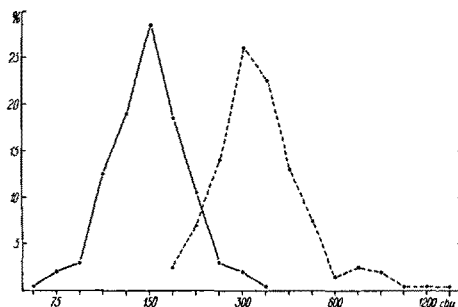


Abb. 6. Die in Abb. 5 wiedergegebenen Zahlenreihen bei Gliederung nach der neuen logarithmischen Einteilung und bei regelmäßig ansteigendem Klassenumfang. Der prozentuale Anteil der Kerne an den Klassen der größten Häufung erweist sich in beiden Untersuchungsreihen als fast gleich. Auch die Streuwerte können ohne Schwierigkeit graphisch dargestellt werden.

die Volumenwerte berechnet und diese dann in Klassen geordnet, die Kugeln von je $\frac{1}{2}\mu$ Durchmesser differenz entsprechen. Die 1936 publizierte graphische Darstellung dieser Untersuchungsreihen, in der es auf den Vergleich der Kerngrößen verschieden alter Plazentationsphasen ankam, ist in der Abb. 7 wiedergegeben. Wesentlich war, daß in dieser Studie eine Abnahme der Kerngröße mit zunehmendem Alter der Plazenta nachgewiesen werden konnte, die sich auf rhythmische Halbierungsteilungen zurückführen läßt.

Nach der neuen Berechnungsart gegliedert findet man dieselben Zahlenreihen in Abb. 8 graphisch dargestellt. Regelklassen sind $32\frac{1}{2}$, 65 und $130 \text{ cb}\mu$. Aus dem Vergleich der Abb. 7 und 8 ist leicht zu erkennen, daß Einzelheiten der Verteilung bei der neuen Berechnungsart viel deutlicher werden. Die Gipfelhöhen der einzelnen Kurven weichen nicht mehr so stark voneinander ab wie in der Abb. 7; in der Kurve der Kerngrößenverteilung des Synzytiums einer reifen Plazenta (ausgezogene Linie) ist der relative Anteil der verschiedenen Regelklassen bei $32\frac{1}{2}$ und $65 \text{ cb}\mu$ viel mehr differenziert, auch ein kleiner Gipfel bei

130 $\text{cb}\mu$ ist — ohne Sonderzählung großer Kerne — deutlich geworden. Endlich ist abweichend von der früheren Auswertung dieser Zahlenreihen hier noch hervorzuheben, daß die Kerne im Synzytium einer 6 Wochen alten Plazenta (punktierter Linie) mit ihren Gipfelwerten nicht in die Regelklassen, sondern ge-

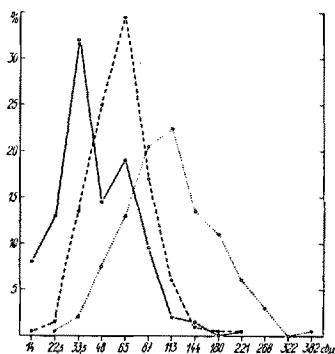


Abb. 7. Drei Variationsreihen der Volumina von je 200 Kernen des menschlichen Plazentarsynzytiums. Fixation nach ZENKER, Paraffineinbettung. Punktirt: Chorionzotten der 6. Woche; gestrichelt: Plazenta aus dem 6. Monat; ausgezogen: Plazenta vom normalen Geburtstermin (alte Darstellungsweise aus HINTZSCHE, 1936, Abb. 1). Umrechnung der Kernvolumina auf Kugeln von je $\frac{1}{2}\mu$ Durchmesser (14 $\text{cb}\mu$ Volumen = 3μ Durchmesser, 382 $\text{cb}\mu$ Volumen = 9μ Durchmesser). Der Klassenumfang ist bei dieser Einteilungsart am unteren Ende der Reihe relativ viel größer als am oberen, die Kurven werden dadurch verzerrt und sind wenig differenziert. Die Lage der Regelklassen ist nicht überall genau erkennbar.

rade mitten zwischen je zwei solche fallen: als erster Gipfel tritt die Mitte zwischen den Klassen $K \frac{1}{4}$ ($32\frac{1}{2} \text{cb}\mu$) und $K \frac{1}{2}$ ($65 \text{cb}\mu$) heraus, der Hauptgipfel der Reihe fällt mitten zwischen $K \frac{1}{2}$ ($65 \text{cb}\mu$) und $K 1$ ($130 \text{cb}\mu$), selbst die Mitte zwischen $K 1$ ($130 \text{cb}\mu$) und $K 2$ ($260 \text{cb}\mu$) tritt noch als ein deutlicher Knick im abfallenden Schenkel der punktierten Kurve hervor; alle diese Besonderheiten sind bei der Einteilung nach Kugelvolumina von je $\frac{1}{2}\mu$ Durchmesser differenz nicht oder nur angedeutet erkennbar gewesen.

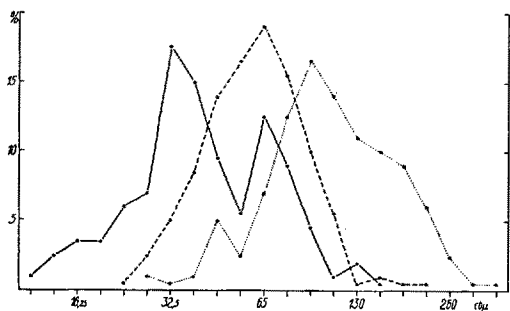


Abb. 8. Die in Abb. 7 wiedergegebenen Zahlenreihen bei Gliederung nach der neuen logarithmischen Einteilung und bei regelmäßiger Zunahme des Klassenumfanges. Die Regelklassen ($32\frac{1}{2}$, 65 und $130 \text{cb}\mu$) sind klar erkennbar, die einzelnen Kurven sind in ihren verschiedenen Abschnitten viel besser differenziert als in Abb. 7 (z. B. der Doppelgipfel in der Variationsreihe vom reifen Plazentarsynzytium). Die Mittelklassen (Mitte zwischen je zwei Regelklassen) sind in der Kurve der Kerngrößen vom 6 Wochen alten Chorion klar herausgehoben, was bei der alten Darstellungsweise (Abb. 7) teils gar nicht, teils nur schwach angedeutet erkennbar ist.

Auf die biologische Bedeutung des Mittelwertes zwischen je zwei Regelklassen soll in dieser Mitteilung nicht eingegangen werden, da deren Zweck mehr darauf gerichtet ist, eine Verbesserung der Auswertungs- und Darstellungsmethodik auf dem Gebiete der Kerngrößenforschung anzuregen. Hervorgehoben sei nur noch einmal, daß mehrfach auf diesen Mittelwert zwischen je zwei Regelklassen hingewiesen werden konnte; damit ist dargetan, daß die neue Einteilungsart der Kernvolumenwerte geeignet ist, auch Besonderheiten von deren Verteilung klar hervortreten zu lassen.

Im Vergleich zu dem Zeitaufwand, den Zeichnung, Ausmessung und Volumenbestimmung der Kerne erfordern, ist die zusätzliche Berechnung der in gleicher Proportion steigenden Klassengrößen eine ganz unbedeutende Mehrarbeit, zumal sie ja nur für den Abstand zwischen je zwei Regelklassen ausgeführt zu werden braucht; die niedrigeren Klassenwerte der ganzen Reihe können durch fortgesetzte Halbierung, die höheren durch Verdoppelung der einmal berechneten Zahlen leicht ermittelt werden.

Da das verschiedene Volumen der Kerne Ausdruck eines rhythmisch ablaufenden inneren Wachstumsvorganges ist, ist es überflüssig, die sonst zur Beurteilung von Variationsreihen notwendigen Berechnungen der Dispersion und der Fehlerkurve durchzuführen. Sie würden nur bestätigen, daß die Variabilität der Kerngröße nicht nach den Zufallsregeln streut, was schon aus der Betrachtung der Kurven selbst klar zu erkennen ist.

Zitierte Literatur

BALTZER, F., Verhdlg. Schweiz. Naturf. Ges. 103. Verslg. Bern, (1922). — HERTWIG, G., Arch. mikr. Anat. 81 (1913). — HERTWIG, O., Arch. mikr. Anat. 82, II. Abt. (1913). — HINTZSCHE, E., Zschr. mikr. anat. Forschg. 39 (1936). — HINTZSCHE, E., und E. TANNER, Zschr. mikr. anat. Forschg. 42 (1937). — JACOB, W., Arch. f. Entw.mech. 106 (1925); Zschr. mikr. anat. Forschg. 38 (1935); Arch. f. Entw.mech. 141 (1942).

Statistical problems in researches on the size of nuclei

Summary

The size of nuclei can only be investigated in considering the volume calculated from measured diameters. Two rules as first established by JACOB are peculiarly interesting:

1. In every kind of organ or tissue the volumes of nuclei are regularly distributed in such a manner, that a great part of them is accumulated in one class of size, specific for this organ or tissue. Sometimes accumulations in several classes of the proportion 1:2:4:8 are encountered.

2. The nuclei grow by doubling their volume.

The statistical methods used until now in researches on the size of nuclei are not satisfactory for comparison of results from different investigations. It is therefore proposed to employ a logarithmical classification in researches on the volumes of nuclei; the arguments for this method and its usefulness are demonstrated by diagrams of samples calculated in the old and new manner.