

## XXVII.

## Pathologische Mittheilungen.

(Aus dem pathologischen Institut zu Berlin.)

Von Dr. Aoyama aus Japan.

## I. Indirekte Kerntheilung in verschiedenen Neubildungen.

(Hierzu Taf. XII. Fig. 1—2.)

Virchow stellte zuerst den Satz: *omnis cellula e cellula* auf und verwarf damit die alte Lehre von der extracellulären Entwicklung der Zellen. Er lehrte, dass bei der Neubildung der Zellen erst der Kern sich abschnüre und dann der Zellleib sich theile. Den ersten Vorgang nannte er Nucleation, den zweiten Cellulation. Durch ihn gewann der Kern die grosse Bedeutung bei dem Theilungsacte der Zellen. Bedeutend später erst gelang es mehreren Forschern ausser der directen Abschnürung des Kerns eigenthümliche Kernfiguren in den Kernen der Amphibien- und Pflanzenzellen zu entdecken. Indess Virchow hat auch schon vor etwa 21 Jahren in der Carcinomzelle eine eigenthümliche, der jetzigen Sternform entsprechende Figur beschrieben, jedoch ohne sich dabei über ihre Bedeutung klar zu äussern (siehe dieses Archiv Bd. 11).

Der Zusammenhang der verschiedenen Kernfiguren wurde später von vielen Autoren: Schneider, Bütschli, Strassburger, van Beneden, Flemming und Anderen direct an lebenden Zellen verfolgt. Diese indirekten Kerntheilungsfiguren sind bei allen Zellen der niederen Vertebraten und den Pflanzenzellen im Grossen und Ganzen übereinstimmend.

Arnold war der erste, welcher versucht hat, die indirekten Kerntheilungen an den menschlichen Zellen zu studiren. So hat er die eigenthümlich abweichenden Kerntheilungsformen bei Sarcom- und Carcinomzellen (dieses Archiv Bd. 78), bei Knochenmarkzellen (dieses Archiv Bd. 93), bei hyperplastischen Lymphdrüsenzellen (dieses Archiv Bd. 96) beschrieben und unter seiner

Leitung hat Martin vieltheilige Kernfiguren an einem rasch wachsenden Mammacarcinom untersucht.

Flemming hat indess in der 1885 publicirten Abhandlung über Regeneration der Gewebe seine Zweifel über die Richtigkeit der von Arnold beschriebenen indirekten Fragmentirung hyperplastischer Lymphdrüsenzellen ausgesprochen. Soweit mir nun bekannt, sind Arnold's Untersuchungen über indirekte Kerntheilungen in pathologischen Geweben noch nicht wiederholt, und habe ich darum auf Anregung des Herrn Prof. Dr. R. Virchow dieselben einer erneuten Prüfung unterzogen. Von diesem Gesichtspunkt aus habe ich alle mir zugänglichen Geschwülste untersucht, allerdings besonders grosszellige Sarcome und Carcinome, weil bei diesen die Kernfiguren wegen der Grösse der Kerne geringere Schwierigkeiten für die Zeichnung bieten.

Alle Tumoren, welche ich zu dem Zwecke des Kerntheilungsstudiums verwendete, habe ich nach der Vorschrift von Flemming conservirt und als Färbemittel Safranin oder Hämatoxylin benutzt. Die von Arnold vorgeschlagene Härtungsmethode hat sich bei mir gar nicht bewährt. Die durch Chromsäure fixirten Präparate liefern nehmlich äusserst schwer zu färbende Schnitte und die in Alkohol conservirten sehr verzerrte Bilder.

Leider habe ich sehr wenig Gelegenheit gehabt, die Tumoren frisch zerzupft zu untersuchen, aber ich möchte dringend empfehlen, die weichen Stellen von Carcinom oder Sarcom frisch zerzupft anzusehen, denn besonders die achromatischen Fäden sind isolirt dann viel deutlicher.

Wenn ich schon hier das ganze Untersuchungsergebniss kurz zusammenfasse, so kann ich Arnold's Angabe nicht bestätigen, sondern ich habe bei allen von mir untersuchten Tumoren die indirekten Kerntheilungsfiguren gesehen, welche den bis jetzt an niederen Vertebraten beschriebenen vollkommen analog sind.

Zunächst werde ich die Kerntheilungsfiguren von Sarcom- und Carcinomzellen wegen ihrer vollkommenen Aehnlichkeit zusammen beschreiben.

Was Arnold ruhende Kernfiguren nannte, wie Fig. 1 bis 5, 16, 21, 22, das sieht man nicht nur in Carcinom- oder Sarcomzellen, sondern auch überall in normalen Drüsenzellen. Die

Chromatinsubstanz in dem ruhenden Kern bildet nehmlich stecknadelförmige Bilder, welche bald frei, bald zusammenhängend erscheinen. Ebenso liegen die Kernkörperchen zwischen diesen Gebilden bald frei, bald sind sie mit denselben verschmolzen. Die Anzahl der Kerngerüste ist sehr wechselnd, analog variiert die Menge der Nucleolen, deren ich bei einer Carcinomzelle bis 6 zählte. Das ruhende Kerngerüst der Granulationszellen ist charakterisiert durch stecknadelförmige Streifen und deren auffallende Dicke. Die stecknadelförmigen Gebilde setzen das Kerngerüst in der Art zusammen, dass ihre dickeren Enden in die Kernmembran übergehen, ihre dünneren nach der Mitte zu gerichtet sind.

Beim ersten Knäuelstadium stimme ich, im Gegensatz zu Flemming, der nur einen einzigen vielfach geschlängelten Fäden annimmt, mit Räbl überein, der zahlreiche getrennte Fadenschlingen beobachtete. Die Fäden sind geschlängelt und von verschiedener Länge. Dabei behält die gesammte Kernfigur immer noch die Totalform des ruhenden Kernes. Die Kernmembran jedoch ist schon viel dicker geworden, als bei dem ruhenden Zuge des Kerns; in einem etwas vorgeschrittenen Stadium sind die Fäden gleichmässig dick und lang und zeigen gleichmässige Krümmung. Die Nucleoli sind in dem Knäuelstadium sehr oft noch sichtbar. In einem noch späteren Stadium des Knäuels sieht man um die Kernfigur bald einen hellen Hof, bald eine gleichmässig dunkle, bald eine gleichmässig helle Färbung des Protoplasma, als ob der Zelleib eine mit einer stark lichtbrechenden Flüssigkeit gefüllte Blase wäre. An frisch zerzupften Objecten sieht man meist keinen hellen Hof um die Kernfiguren, in welcher Phase sich dieselben auch befinden mögen. Es scheint mir daher wahrscheinlich, dass, wie Peremeschko behauptet, der helle Hof Artefact der Reagentien ist.

Die Anzahl, Dicke und Länge der Knäufäden variiert oft sehr. Ebenso wechselt die Anzahl, Dicke und Länge der Schleifen bei der Sternform. Was die Länge dieser Schleifen innerhalb einer Theilungsfigur betrifft, so sind sie gewöhnlich fast gleich lang; in wenigen Fällen sieht man einige Schleifen, welche die übrigen an Länge bedeutend übertreffen.

Die achromatische Figur oder die Kernspindel wird zuerst in dem Aequatorialstadium bemerkbar. Sie ist bei allen Be-

handlungsmethoden, ob man das Präparat mit Alkohol, Pikrinsäure, Sublimat oder Chromsäure fixirt, sichtbar. Sie stellt in frischen Objecten ziemlich dicke, gerade laufende, durch Färbemittel sehr wenig oder gar nicht färbbare Fäden dar. Gerade diese achromatischen Fäden sind in frischen Objecten so deutlich, dass man manche ziemlich dicke zu zählen im Stande ist.

Die Kernspindel ist in fast allen Aequatorialplatten sichtbar, während ich sie in dem Stadium der Sternform niemals gesehen habe.

Es ist äusserst schwer, eine gut erhaltene Aequatorialplatte zu bekommen, weil man trotz guter vorschriftsmässiger Conserverung sehr oft verzerrte Bilder erhält. An gut erhaltenen Figuren sieht man die Schleifen von einander isolirt, und zwar ihre Schenkel nach den Polen, ihre Scheitelpunkte einander zugekehrt. Um die Kernspindel und zwar meist an den oberen Polarenden nimmt man manchmal chromatische Massen wahr, welche keine regelmässigen Figuren bilden. Ob diese chromatischen Substanzen mit den Polkörperchen van Beneden's identisch sind, kann ich nicht sagen.

Was die Länge der Schleifen in dem Tochterstadium betrifft, so bin ich nicht im Stande anzugeben, ob sie kürzer geworden sind, als die Schleifen des Muttersterns. In dem Tochtersternstadium habe ich trotz grosser Sorgfalt keine achromatische Figur gesehen, weil die beiden Tochtersterne anfangs einander zu nahe liegen; später dagegen, wo die chromatische Substanz einen höckerigen Klumpen darstellt, sieht man von einem Klumpen zum andern achromatische Fäden sich hinziehen. Diese achromatischen Fäden sind noch sichtbar, nachdem der Zellleib sich schon in zwei Theile abgeschnürt hat, siehe Fig. 1, g.

An einem Periostealsarcom des Oberschenkels habe ich sehr oft Zellen gesehen, welche 2—3 Kerne im Knäuelstadium oder mehrere Aequatorialplatten in sich beherbergten. Vielleicht entstehen die Riesenzellen auf diese Weise.

Ob die Abschnürung des Zellleibs einseitig oder von allen Seiten gleichmässig vor sich geht, kann ich nicht angeben. Auch habe ich die Zellplatte, welche bei Pflanzenzellen stets vorkommen soll, nicht beobachtet.

An Carcinom- und Sarcomzellen habe ich oft in den Nucleolis runde, durch Hämatoxylin nicht gefärbte, aber stark lichtbrechende Körperchen gesehen. Miescher hat bei mehreren Fischen eine helle, mit Chinolinblau nicht färbbare Innenpartie des Spermakopfes nachgewiesen; wahrscheinlich ist diese mit meinen Körperchen identisch.

Damit schliesse ich meine Bemerkungen über die Kerntheilung, wie sie an Carcinom- und Sarcomzellen vorkommt. Der Leser dieser kleinen Mittheilung wird wohl die Mangelhaftigkeit derselben entschuldigen, wenn er die Schwierigkeit berücksichtigt, welche die Kleinheit der betreffenden Zellen im Verhältniss zu denen der niederen Vertebraten bedingt.

Im Folgenden werde ich kurz über Kerntheilungen berichten, wie sie in hyperplastischen Lymphdrüsen vorkommen. Das Material, welches ich zu diesem Studium wählte, war eine pseudo-leukämische Halslymphdrüse, welche  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der Operation in Müller'sche Flüssigkeit gelegt und dann 2 Tage später in einem Osmium-Chrom-Essigsäure-Gemisch conservirt war.

Schon Arnold hat (dieses Archiv Bd. 96) die sonderbaren Kerntheilungsfiguren bei acut entstandener Lymphdrüsen- und Milzhyperplasie beschrieben. Die hier vorherrschende Kerntheilung soll nicht die gewöhnliche, allgemein verbreitete Karyomitose, sondern ein eigenthümlicher Vorgang sein, welchen er indirecte Fragmentirung nennt. Dabei unterschied er wieder 3 Varietäten: 1) grössere chromatinreiche, 2) kleinere chromatinreiche, 3) kleinere chromatinärmere Kernfiguren. Bei jedem, welcher sich mit dem Studium der Kerntheilung beschäftigt hat, wird sofort der Verdacht rege werden, ob die Figuren, welche Arnold als indirecte Fragmentirung beschrieben hat, nicht conglutinirte Kerntheilungsfiguren darstellen. Die höckerige Beschaffenheit der chromatischen Substanz, welche meist dicke, höckerige Ringe oder Bogenstücke darstellt, weckt in mir den Gedanken, ob letztere nicht von den conglutinirten Kernfäden herstammen, zumal da ich oft genug in schlecht fixirten Präparaten Bilder gesehen habe, welche Arnold'schen ähnlich sind. Ferner, wenn man in seiner Mittheilung liest, dass er das Material bei der Section entnommen hat, drängt sich der Zweifel auf, ob die zarten Kerntheilungsfiguren lange Zeit nach dem Tode noch gut erhalten bleiben.

Fig. 8 scheint mir zwei conglutinirte Tochtersterne darzustellen, Fig. 12 und 36 den Kernen der weissen Blutkörperchen zu entsprechen, denn es ist mir und noch einem andern Collegen gelungen, im Innern der Blutgefässe verschiedener Organe ähnliche Figuren nachzuweisen; Fig. 21, 22 und 25 stellen nichts weiter dar, als die stark conglutinirte Aequatorialplatte.

Das Resultat meiner Untersuchungen der indirecten Kerntheilung an der hyperplastischen Lymphdrüse stimmt mit der Flemming's, welcher die Lymphdrüse von höheren Säugethieren erforscht hat, gut überein. Ich sah Kernfiguren, wie ich sie schon oben bei Sarcom- und Carcinomzellen beschrieben habe, nur mit dem Unterschiede, dass sie viel kleiner und deshalb in ihren Details nicht so klar zu erkennen waren, wie grössere Kernfiguren.

Ich habe in der hyperplastischen Lymphdrüse kleinere Zellen gesehen, deren Kerne aus 2 Substanzen zu bestehen schienen: einer stark lichtbrechenden, durch Safranin intensiv färbaren und einer weniger lichtbrechenden und zugleich durch Safranin weniger färbbaren. Die stärker lichtbrechende Substanz lässt sich durch Hämatoxylin nicht färben und erscheint in Folge dessen als eine stark lichtbrechende Lücke in der Kernsubstanz. Charakteristisch ist hierbei, dass die Kernfigur in den mit Alkohol fixirten Präparaten sehr undeutlich ist. Fig. 3—4 von Arnold, welche er als ruhende Kernfiguren gezeichnet hat, haben die grösste Ähnlichkeit mit den eben beschriebenen Zellen, sobald sie mit Hämatoxylin gefärbt sind. Alle diese Zellen sind durchweg viel kleiner, als die gewöhnlichen Lymphdrüsenzellen. Ob die eben beschriebene Erscheinung an den Kernen künstlich durch das Osmiumgemisch hervorgerufen oder cadaveröser Natur ist, kann ich nicht entscheiden. Was Flemming als tingirbare Körner, welche kleine oder grosse, durch Safranin intensiv zu färbende runde Massen in der Zellsubstanz darstellen, in den Lymphdrüs- und Milzzellen beschrieben hat, habe ich nicht nur in hyperplastischen Lymphdrüsenzellen, sondern auch in verschiedenen Neubildungszellen beobachtet.

Wenn ich alle von einander abweichenden Kernfiguren, welche ich bis jetzt gesehen habe, aufzeichnen würde, wie es Arnold gethan hat, so würden sich Hunderte von verschiedenen,

höchst sonderbaren Figuren daraus ergeben. Vorläufig jedoch halte ich diese Figuren für Kunstproducte, weil ich in frisch conservirten Präparaten selten abweichende Figuren beobachtet habe.

Theilungen in mehr als zwei Kerne wurden von Strassburger und Martin zuerst beschrieben.

Wie Martin bemerkt hat, sieht man vieltheilige Kernfiguren meist in rasch wachsenden zellreichen Tumoren, sowohl Carcinomen als Sarcomen. Die Kernplatte, welche Martin in diesem Archiv Bd. 86 abgebildet hat, zeigt verschiedene Formen, am meisten prävalirt die T- und H-Form. Was die Structur der Kernplatte anbelangt, so besteht sie nicht aus einzelnen, runden, neben einander gestellten Körnern, wie Martin gezeichnet hat, sondern sie ist immer eine zusammenhängende höckerige Platte, welche die grösste Aehnlichkeit hat mit einer conglutinirten Aequatorialplatte; ich meine daher, dass sie nichts weiter ist als diese, indess will ich nicht behaupten, dass sie es ist, weil es mir nicht gelang, die einzelnen Schleifen zu sehen. Rings um diese Kernplatte bemerkt man bald achromatische Fäden, bald feinfädige Knäuel, welche sehr zart sind und geringere Färbefähigkeit besitzen, als die höckerige Platte, bald beides zugleich. Interessant ist es, dass ich in einem Ovarialcarcinom um die beiden Seiten der einfachen Kernplatte auch diese zarten gewundenen Fäden gesehen habe.

Bemerkenswerth ist ferner, dass die indirecten Kerntheilungsfiguren auch in pathologisch neugebildetem Knochengewebe vorkommen. Ich habe in den Knochenkörperchen eines Osteochondroma von einer Fingerphalanx mehrere indirecte Kerntheilungsfiguren gesehen, so stellt Fig. 2, b die Sternform und Fig. 2, a, c die Knäuelform dar.

Wenn man dieselben Figuren auch in normal wachsendem Knochengewebe nachweisen könnte, würden sie gewiss das Problem des interstitiellen Knochenwachstums lösen helfen. Dass indirecte Kerntheilung in Bindegewebszellen vorkommen kann, ist durch die Arbeiten vieler Autoren unzweifelhaft sichergestellt; auch ich habe in den Bindegewebszellen der entzündeten Cutis eines Kaninchens die indirecten Kerntheilungsfiguren gesehen. Indess die indirecte Kerntheilung in den menschlichen Bindegewebszellen ist von keiner Seite bis jetzt betont worden.

Bei meinem Studium der Carcinom-Entwickelung habe ich mich immer bemüht zu ergründen, ob die Granulations- oder die Spindelzellen durch indirecte Kerntheilung sich vermehren. Aber nur einmal habe ich indirecte Kerntheilung, welche dem Tochterstern entsprochen zu haben scheint, in der Granulationszelle bei einem Hautcarcinom beobachtet. Dass diese Granulationszelle nicht etwa eine in das umgebende Bindegewebe ausgewanderte Carcinomzelle sein könne, glaube ich wegen der bedeutenden Kleinheit derselben behaupten zu können. Es ist aber auch möglich, dass diese Granulationszelle im Sinne Virchow's schon carcinomatös inficiert war. Ausser dieser einen Zelle habe ich weder an Spindel- noch an Granulationszellen indirecte Kerntheilung gesehen.

Flemming hat (dieses Archiv Bd. 78) directe Theilungen der Leucocyten-Kerne von Triton gezeichnet; diesen Figuren ähnliche habe ich oft in Granulationszellen gesehen. Der Kern wird bei der Theilung länger, bisquitförmig, die Kerngerüste werden dicker und länger.

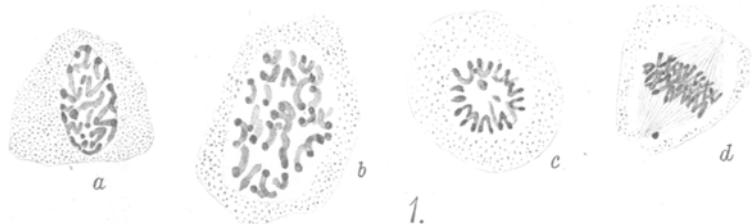
---

## II. Vorkommen von, den Corpora amylacea ähnlichen Substanzen in einem Brustkrebs.

(Hierzu Taf. XII. Fig. 3.)

Es ist das Verdienst von Virchow, die Corpora amylacea in dem Ependym der Hirnventrikel, sowie ihre Jodreaction gefunden zu haben.

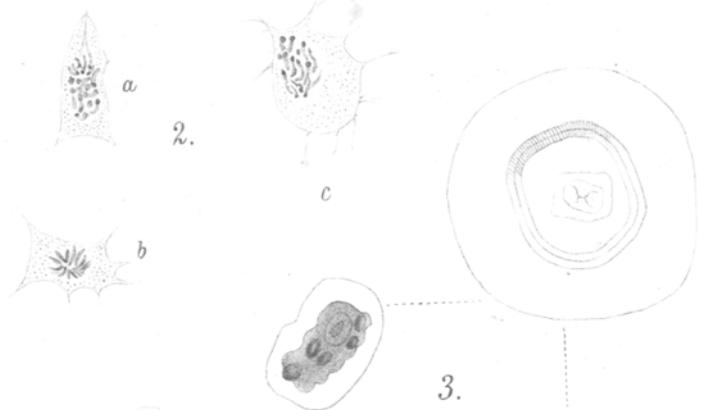
Nach ihm haben Friedreich und Zahn in verschiedenen pathologisch veränderten Lungen den Corpora amylacea ähnliche, geschichtete Substanzen beschrieben (dieses Archiv Bd. 9 bis 10); dann hat T. Langhan's eben solche geschichtete Körper in dem Lungenkrebs beobachtet. Alle diese geschichteten Körper zeigten keine Jodreaction; trotzdem rechneten die Autoren sie zu den Corpora amylacea. Virchow dagegen hat in der Cellularpathologie schon erwähnt, dass nicht immer alle geschichteten Körper in der Prostata Jodreaction zeigen, und er schlug vor, nur diejenigen Körper, welche charakteristische Jod-



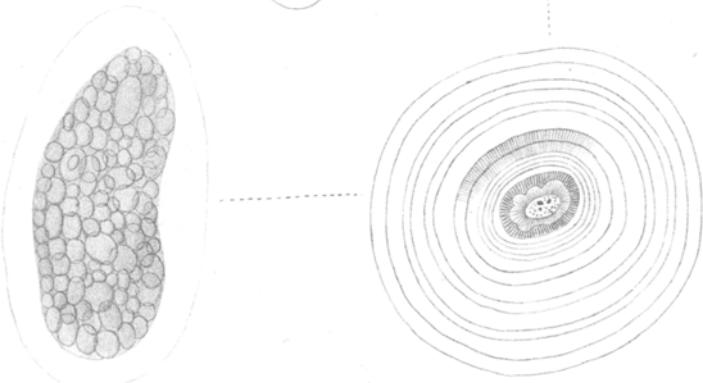
1.



2.



3.



W.A. Meyn lith.