

XXV.

Ueber celluläre Vorgänge in Geschwülsten.

(Aus der Pathologischen Anstalt in Heidelberg.)

Von Dr. Vitalis Müller (St. Petersburg).

(Hierzu Taf. XIV—XV.)

Das Vorkommen der typischen Mitose, der bipolaren, wie multipolaren, sowohl bei entzündlichen Vorgängen, wie in Neubildungen, ist heutzutage eine allgemein anerkannte Thatsache, welche keiner weiteren Bestätigungen bedarf. Es ist sogar ein Versuch gemacht worden, den Reichthum einer Geschwulst an typischen Mitosen, ihre verschiedene Grösse und Anordnung für die Diagnose zu verwenden [Schütz¹⁾].

Dagegen sind die Abweichungen von der normalen Beschaffenheit der mitotischen Figuren, bezw. die Pathologie der Mitose, verhältnissmässig wenig studirt.

Der pathologische Zustand der Mitose kann sich, wie bekannt, in zweifacher Richtung manifestiren. Erstens sind es die Abweichungen vom normalen Chromatingehalt des Zellkerns und von der normalen Grösse der Chromosomen. Ich erlaube mir in dieser Beziehung an die Untersuchungen Pfitzner's²⁾, Klebs'³⁾ und Hansemann's⁴⁾ zu erinnern. Wir unterscheiden demnach hypo- und hyperchromatische Mitosen, sowie Mitosen mit kleinen und grossen Chromosomen. Zweitens kann der krankhafte Zustand indirect sich theilender Zellen an einem fehlerhaften Verlauf einzelner Phasen der Mitose sich äussern. Hierher gehören Klebs' Karyoschisis, Hansemann's⁵⁾ asymmetrische Kerntheilung. Alle diese anormalen Zustände der Mitose haben in den

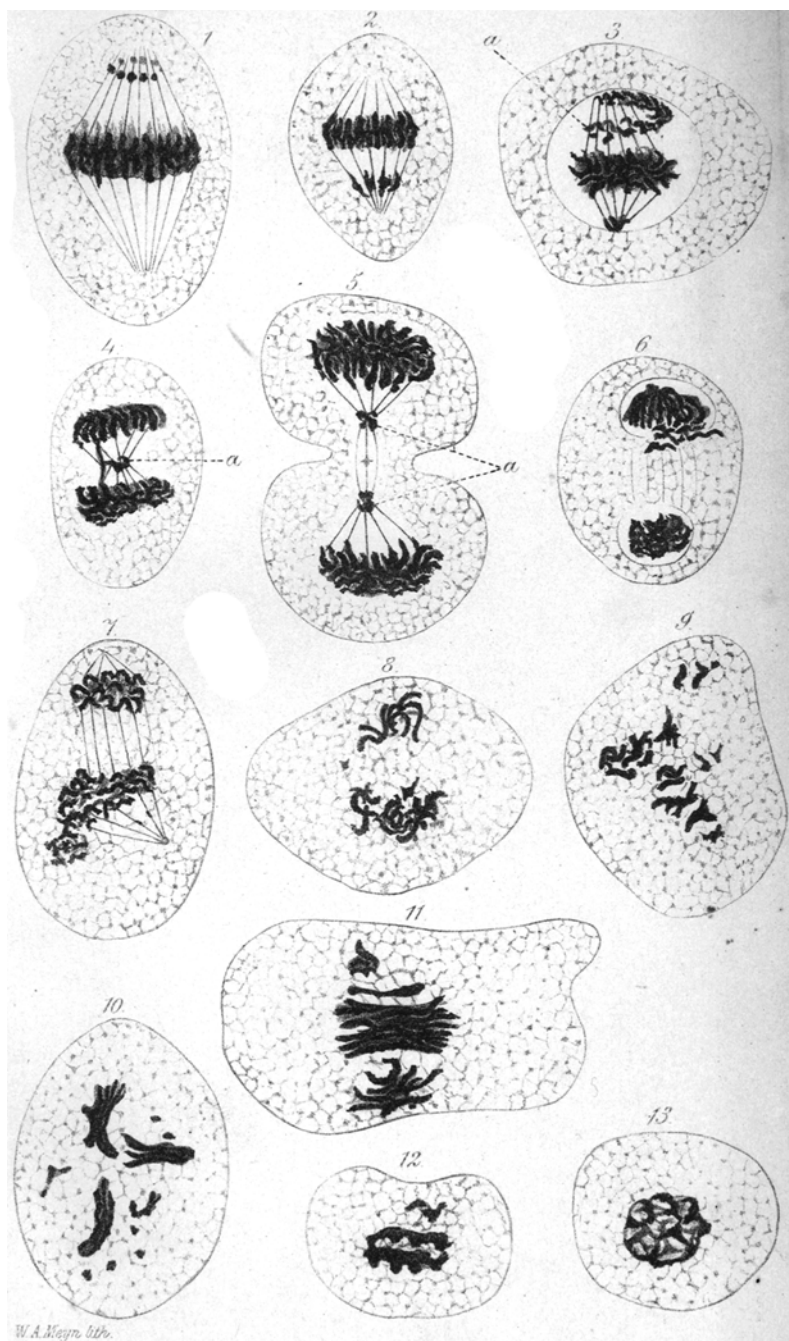
¹⁾ Schütz, Mikroskopische Carcinombefunde. Frankfurt a. M. 1890.

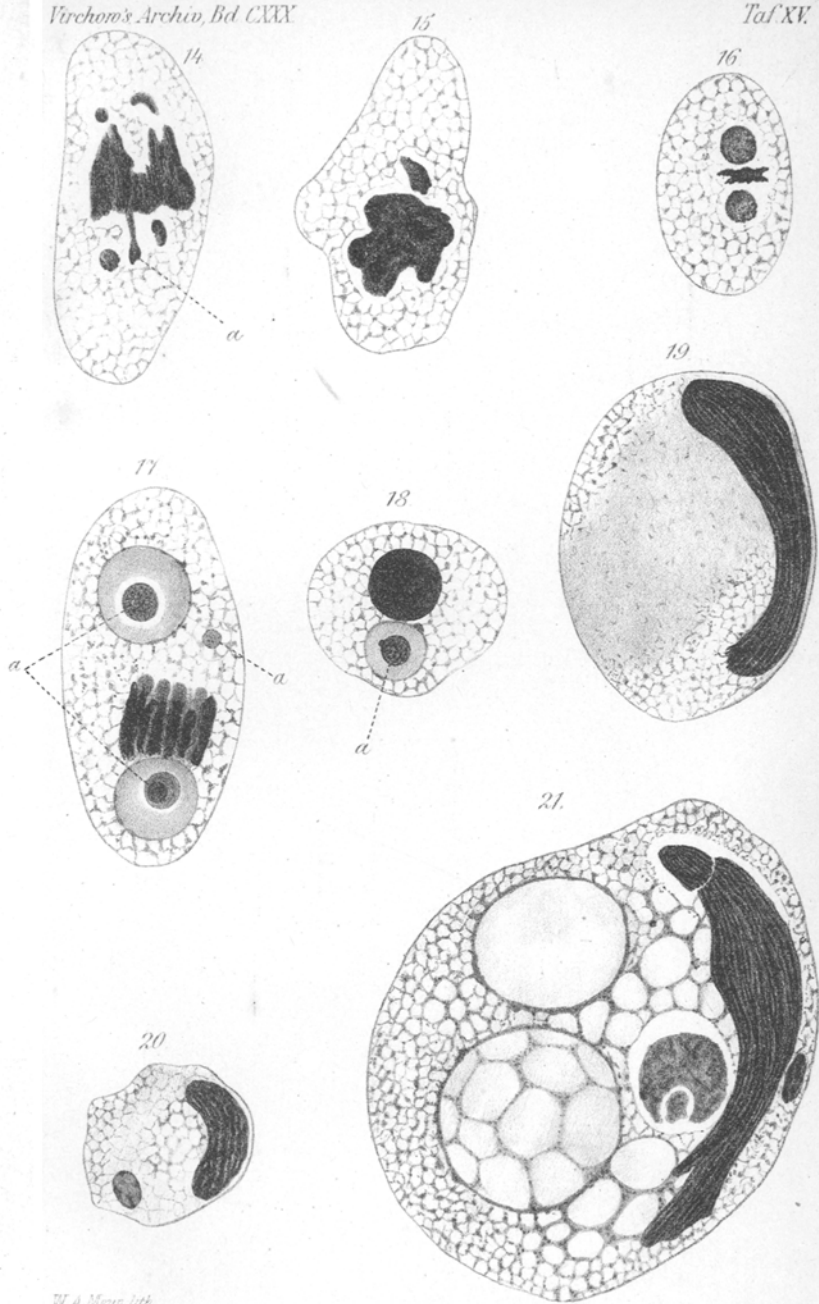
²⁾ Pfitzner, dieses Archiv Bd. 103.

³⁾ Klebs, Die allgemeine Pathologie. II. Theil. Jena 1889.

⁴⁾ Hansemann, dieses Archiv Bd. 123.

⁵⁾ Hansemann, dieses Archiv Bd. 119.





Augen gewisser Pathologen eine grosse Wichtigkeit für die mikroskopische Diagnose maligner Neubildungen erlangt. So sagt Klebs: „es dürften solche abnormen Mitosen jedenfalls als ein Kennzeichen einer bösartigen Geschwulstentwicklung betrachtet werden und sollte in Zukunft niemals versäumt werden in schweren und zweifelhaften Fällen, wenn namentlich nur sehr geringe Partikeln zur Untersuchung gewonnen werden können, diese so zu behandeln, dass die Kerntheilungsbilder fixirt werden“.

Hansemann sagt: „kein Krebs kommt ohne asymmetrische Mitose vor“.

Die diagnostische Bedeutung der pathologischen, speciell der asymmetrischen Kerntheilung, schien mir demnach nicht von der Hand zu weisen, obwohl bereits eine Arbeit vorliegt, welche in dieser Hinsicht zu grosser Skepsis auffordert. Ströbe¹⁾ ist es nelmlich gelungen sowohl in Sarcomen, als auch in gutartigen Neubildungen und in normalem Gewebe asymmetrische Mitosen nachzuweisen.

Ungeachtet dieser wenig aufmunternden Befunde Ströbe's fühlte ich mich dennoch bewogen, noch einmal zu untersuchen, inwiefern die asymmetrische Kerntheilung für die mikroskopische Diagnose zu verwerthen sei. Herr Professor Arnold stellte mir mit grosser Freundlichkeit eine Reihe maligner und gutartiger Tumoren des Eierstocks, des Uterus und der Brustdrüse zur Verfügung. Darunter waren fünf Krebse des Eierstocks, fünf des Uterus, zwei der Brustdrüse, ein Sarcoma tubulare des Eierstocks, ein Riesenzellensarcom des Uterus, ein Angiosarcom der Brustdrüse, drei Cystadenomata ovarii, zwei Fälle von Endometritis corporis diffusa, zwei von Erosio portionis vaginalis, ein Fibroma intracanaliculare mammae.

Der grössere Theil der Tumoren war in Spiritus, ein kleinerer in Sublimatlösung, Platinchlorid und Flemming'scher Flüssigkeit gehärtet. Am besten bewährte sich die Fixirung in Sublimat und Spiritus absolutus. Die gehärteten Gewebstückchen wurden in Xylol oder Chloroformparaffin eingebettet, in Serienschnitte zerlegt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

¹⁾ Ströbe, Zur Kenntniss verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. Ziegler's Beiträge. 1891.

Während ich nach Asymmetrien suchte, machte ich zufällig einige andere Befunde, welche mir der Mittheilung werth scheinen.

Bei der Durchsicht meiner Präparate fielen mir nelmlich verschiedene atypische Figuren auf, welche ich mich gezwungen sehe, als eine ganz bestimmte Störung des Verlaufs der Mitose, und zwar der Metaphase, aufzufassen. Der Uebergang vom Monaster zum Diaster vollzieht sich hier vollkommen fehlerhaft. Dig Figuren 1—6 sollen diesen Prozess veranschaulichen.

Bekanntlich vollzieht sich die Metakinese normal auf folgende Weise. Nachdem die äquatoriale Umordnung der Schleifen vollendet ist, werden letztere durch eine fortgesetzte Contraction der Spindelmantelfasern nach den Polen zu aus einander gezogen. Die Contraction der Spindelfasern scheint vollkommen synchronisch und gleichmässig sich zu vollziehen und gehen in Folge davon die nach den Polen wandernden Chromosomenmassen in zwei symmetrischen Gruppen ab. Ganz anders dagegen gestaltet sich der Verlauf der Metaphase auf unseren Figuren. Auf Fig. 1 und 2 sehen wir kleinere Chromosomengruppen nach einem der Pole hineilen. Auf Fig. 3 sieht man am oberen Pole bereits eine grössere Masse Chromatin angesammelt und biegt sich dahin noch ein weiterer schmaler Ring, aus Chromosomen bestehend. Am unteren Pole sieht man auch schon etwas Chromatin. Auf Fig. 4 ist die grössere Masse der Chromosomen des Monasters bereits nach den Polen zu als Diaster vertheilt; im Aequator sind aber noch einige Segmente zurückgeblieben. Jedoch auch solche kleine im Aequator zurückgebliebene Chromatinreste können sich noch weiter theilen und nach den Polen ihren Verlauf nehmen, wie solches aus Fig. 5 ersichtlich ist.

Alle diese Figuren zeigen meiner Meinung nach zur Genüge, dass hier der Uebergang vom Monaster zum Diaster nicht nach dem üblichen Schema erfolgt, indem die Chromosomen in mehreren Schüben nach einander zu den Polen gezogen werden.

Es scheint, als könnte der eben geschilderte Vorgang zuweilen auch zur Asymmetrie führen. Auf Fig. 6 wenigstens, wo eine solche abgebildet ist, sieht man am oberen Aster sehr deutlich, dass er aus zwei Portionen entstanden ist. Damit will ich aber durchaus nicht gesagt haben, dass alle asymmetrische Kerntheilungsfiguren auf diese Ursache zurückzuführen sind.

In den besprochenen Abbildungen 1—5 ist die achromatische Figur gut erhalten; darum war auch die angegebene Deutung nicht schwer zu machen. Letztere kann aber sehr gut auf manche karyokinetische Figuren mit schlecht oder gar nicht erhaltener Spindel angewandt werden. Anderenfalls würden solche schwer verständlich sein. Ich meine Fig. 11 und 12. Construiert man sich die Spindel hinein, so ist die Deutung im oben entwickelten Sinne einer fehlerhaften Metaphase nicht schwer. Auf Fig. 11 hätten sich dann bereits grössere Massen von Chromosomen vom Monaster nach beiden Polen hin abgetheilt. Man könnte annehmen, dass in der oberen Hälfte die Loslösung der Segmente aus dem Monaster vorläufig in zwei Schüben erfolgt ist. Einen ähnlichen Vorgang hätten wir auch auf Fig. 12, wo die obere Chromosomenmasse aus zwei Theilen besteht. Da aber, wie gesagt, die achromatische Spindel in diesen zwei Figuren nicht zu sehen ist, so möchte ich die angegebene Erklärung bloß als eine Vermuthung hingestellt haben.

Es fragt sich nun, ob man alle oben besprochenen Figuren noch auf eine andere Weise deuten könnte, als ich es gethan. Ich denke, für Fig. 4 und 5 ist jede andere Deutung ausgeschlossen. Solche Bildungen, wie die *plaques fusoriales Carnoy's*¹⁾ oder Zwischenkörper *Flemming's*²⁾, können von Hause aus ausgeschlossen werden. Letztere sind bekanntlich kleine walzenförmige oder runde Körper, welche gerade an der Abschnürungsstelle zweier Zellen gelegen sind. Nach Flemming sind diese Gebilde ächten Kernfärbemitteln nicht zugänglich. Es gelang ihm dieselben nur mit seinem Orangeverfahren zu tingiren. Solger³⁾ dagegen sah die Zwischenkörper sich mit Safranin färben, obwohl weniger intensiv, als das Chromatin. Offenbar haben wir auf Fig. 4 und 5 nichts mit diesen Zwischenkörpern zu thun, da die uns interessirenden Gebilde *a a* erstens deutlich aus Fäden bestehen, zweitens betreffs ihrer Lage durchaus nicht genau an die Abschnürungsstelle der beiden Zellen

¹⁾ Carnoy, *La cytodièrese chez les arthropodes. La cellule. T. I.*

²⁾ Flemming, *Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle. Archiv für mikrosk. Anat. Bd. 37.*

³⁾ Solger, *Zur Kenntniss der Zwischenkörper sich theilender Zellen. Anatomischer Anzeiger. 1891. No. 17.*

gebunden sind (Fig. 5), drittens sich mit Hämatoxylin ebenso intensiv färben, wie das übrige Chromatin.

Ebenfalls ausgeschlossen ist eine Unregelmässigkeit der Metakinese, welche zuerst von Rabl¹⁾ angedeutet und dann genauer von Schottländer²⁾ beschrieben worden ist. Zwischen zwei schon getrennten Tochtersternen sieht man nemlich nicht selten einen chromatischen Faden, welcher bald continuirlich von einem Aster zum anderen reicht, bald im Aequator eine Lücke zeigt, bald blos ein Mittelstück darstellt, welches mit den Tochtersternen nicht zusammenhängt. Nach Rabl und Schottländer sind es Fadenstücke, bei deren Schwesterhälften während der Metakinese die normale Wanderung und Einreihung unter die anderen verspätet. Das ist aber immer nur ein einzelner Faden; in unseren Fällen dagegen handelt es sich stets, wie Fig. 4 und 5 zeigen, um Fadenconglomerate, welche man im Aequator liegen sieht. Auf Fig. 4 kann man unter Anderem auch die eben besprochene Anomalie der Metakinese wahrnehmen. Von einem Aster zum anderen verläuft neben dem Fadenconglomerat im Aequator noch ein einzelner chromatischer Faden.

Bei der Deutung der Fig. 4 und 5 muss ich demnach bei der von mir angegebenen Meinung unbedingt verbleiben.

Wie steht es aber mit der Deutung der Fig. 1 und 2? Auf keinen Fall kann man sie als bereits vollzogene asymmetrische Theilung ansehen, da die Hauptmasse des Chromatins sich noch im Aequator befindet. Könnten aber die kleineren Chromatinmassen in diesen Figuren nicht als versprengte Schleifen gedeutet und die ganze Figur als noch in der Prophase sich befindend gedreht werden? Gegen eine derartige Auslegung spricht, meiner Meinung nach, der Umstand, dass in beiden Fällen die fraglichen chromatischen Schleifen ganz regelmässige Ringe bilden, welche den Spindeln aufsitzen. Ich kann sie mir nur auf die Weise entstanden denken, dass einige Spindelfasern gleichzeitig in stärkere Contraction gerathen sind und somit die Chromosomen nach den Polen zu gebracht haben. In Folge desselben Umstandes deute ich auch die Fig. 3 als eine in der Metaphase sich befindende Theilung. Der oberen Spindel sieht man eben

¹⁾ Rabl, Ueber Zelltheilung. Morphologische Jahrbücher. Bd. 10.

²⁾ Schottländer, Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 31.

bei a solch einen Ring aus Chromosomen aufsitzen. Sollten es nur versprengte oder noch nicht zum Monaster in den Aequator angeordnete Schleifen sein, so würden sie auf keinen Fall regelmässige Ringe bilden. Solche, im Uebergangsstadium vom Knäuel zum Stern sich befindende Figuren sind übrigens hinreichend bekannt und unter anderen von Retzius¹⁾ und Flemming²⁾ beschrieben. Flemming hat diesen Figuren eine besondere Aufmerksamkeit zugewandt. Nie aber kann man in seinen bezüglichen Abbildungen irgend eine Regelmässigkeit in der Anordnung der versprengten Schleifen constatiren. Auf Fig. 9 und 10 gebe ich solche, den Flemming'schen entsprechende, anscheinend unregelmässige Mitosen, welche ich mir im Uebergangsstadium vom Spirem zum Aster denke. Aehnliche Figuren findet man gar nicht so selten, sowohl in bösartigen, als gutartigen Neubildungen und braucht man ihnen keine pathologische Bedeutung zuzuschreiben. Ebenfalls hierher gehören meiner Meinung die von Klebs³⁾ beschriebenen Mitosen mit unregelmässig angeordneten chromatinen Fäden, sowie diejenigen Formen, welche er als Karyoschisis bezeichnet. Es steht nichts im Wege, auch diese Formen als Uebergangsstadium vom Spirem zum Aster zu deuten. Aus diesem Grunde ist es aber unmöglich, diesen Figuren irgend einen diagnostischen Werth beizumessen, wie Klebs es wollte.

Um nun zu unseren Figuren 1—3 zurückzukehren, so könnten selbige noch als abortive Formen, bezw. als Degenerationserscheinungen des Kerns aufgefasst werden, da man zuweilen ähnliche Bilder bei degenerativen Zuständen des Zellleibes zu sehen bekommt. An den abgebildeten Zellen konnte man aber erstens nichts nachweisen, was als Entartungserscheinung des Zellleibes aufgefasst werden könnte; zweitens sind auch ganz regelmässige Mitosen nichts besonders Seltenes in degenerirenden Zellen.

¹⁾ Retzius, Studien über die Zellentheilung. Biologische Untersuchungen. Jahrgang 1881. Stockholm.

²⁾ Flemming, Zellensubstanz, Kern- und Zelltheilung. Leipzig 1882. — Beiträge zur Kenntniss der Zelle. 1880. Th. II. — Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 37.

³⁾ a. a. O.

Dieser Auseinandersetzung zu Folge glaube ich auch für die Fig. 1—3 meine Deutung aufrecht erhalten zu können.

Bis jetzt habe ich die hier beschriebenen Kerntheilungsfiguren, welche auf eine abnorm verlaufende Metaphase hinweisen, nur in Carcinomen gefunden. In den von mir untersuchten Fällen von Sarcom, Cystadenom und Endometritis fand sich nichts vor, was man in diesem Sinne deuten könnte. Doch will ich damit durchaus nicht behaupten, dass diese Anomalie, etwas nur für Carcinome Specificisches darstellt. Das von mir untersuchte nicht carcinomatöse (s. V. V.) Material ist eben nicht gross genug, um solch einen Schluss wagen zu können.

Im Allgemeinen scheinen die Figuren, welche auf eine unregelmässige Metaphase schliessen lassen, häufiger vorzukommen, als die Hansemann'schen Asymmetrien. Immerhin kostet es aber Zeit und Mühe, eine solche aufzufinden.

Ich erlaube mir an dieser Stelle noch meine Befunde betreffs der asymmetrischen Kerntheilungsfiguren mitzuthemen. Ich habe erstens unzweifelhafte Asymmetrien mit gut ausgesprochener achromatischer Figur (Fig. 6 u. 7) gefunden und zweitens zweifelhafte Asymmetrien, weil die achromatische Figur undeutlich, oder gar nicht zu sehen war (Fig. 8). Nehme ich diese beiden Arten zusammen, so muss ich sagen, dass es mir gelungen ist in jedem Falle von Carcinom mit zahlreichen Mitosen Asymmetrien aufzufinden. In zwei Fällen von Brustdrüsenkrebs, in welchen nur spärliche Mitosen vorhanden waren, habe ich die Asymmetrien nicht gefunden. Ich bin mir aber vollkommen bewusst, dass die zweite Art von Asymmetrie, auch sehr gut auf eine andere Art gedeutet werden kann, nemlich als Uebergangsstadium vom Spirem zum Aster — im Flemming'schen Sinne. Die erste Art aber, mit deutlicher achromatischer Figur, war ich, wie gesagt, nicht so glücklich in allen Fällen von Carcinom mit zahlreichen Mitosen aufzufinden. Ja in den Fällen, wo man solche tadellose Figuren erwischt, ist es immer ein Befund, der recht mühsam und mit vielem Zeitaufwand zu machen war.

In Sarcomen habe ich zweimal Mitosen aufgefunden, welche mir als Asymmetrien imponirten. Da aber beide Male die

achromatische Figur nicht zu sehen war, so habe ich kein Recht denselben nur eine ganz bestimmte Deutung zu geben.

In den gutartigen Geschwülsten habe ich keine Mitosen gesehen, die ich als asymmetrische Kerntheilungsfiguren deuten könnte. Doch muss ich sagen, dass sowohl in diesen letzteren von mir untersuchten Neubildungen, als auch in den Sarcomen, Mitosen überhaupt sehr spärlich vorhanden waren. Darum kann ich auch die Resultate meiner Untersuchungen nicht als eine Widerlegung der Befunde Ströbe's ansehen. Er hatte das Glück, gutartige Geschwülste und normales Gewebe mit zahlreichen Mitosen zu untersuchen.

So lange die Ströbe'schen Ausführungen aber zu Recht bestehen, kann den asymmetrischen Kerntheilungsfiguren durchaus keine diagnostische Bedeutung zugemessen werden.

Ausser der asymmetrischen Kerntheilung sind von Hanse-
mann auch die hypochromatischen, bezw. chromosomenarmen Formen als für Carcinom eigenthümlich hingestellt, indem er sagt: „die hypochromatischen Formen finden sich wahrscheinlich nur in Carcinomen“.

Diesem Ausspruche Hanse-
mann's kann ich nicht be-
pflichten, da es mir wiederholt gelungen ist, in Angiosarcomen solche Figuren aufzufinden.

Es sei mir erlaubt, hier noch einen Befund zu verzeichnen, den ich mehrere Male bei Carcinom machte. Es betrifft das Knäuelstadium. Normal sind während des letzteren keine secundären Kerngerüstfäden, keine Nucleolen, noch Netzknoten mehr vorhanden: der chromatische Antheil des Kerns besteht lediglich aus primären Fäden von gleicher Dicke. In Carcinomen trifft man nun dann und wann ein Spirem, welches diesem Schema nicht entspricht, indem hier die chromatische Substanz nicht aus solchen vollkommen gleichmässigen Segmenten besteht, sondern vielfältig an den Fäden Verdickungen vorkommen. Solch ein Spirem ist auf Fig. 13 abgebildet. Wir hätten es somit mit einer abnormen Beschaffenheit der Chromosomen zu thun. Allerdings wäre die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass es sich um Phasen der indirecten Fragmentirung handelt. Als Artefacta sind solche Figuren kaum anzusprechen.

Bei meinen Untersuchungen verschiedener Tumoren habe ich selbstverständlich die amitotische Kerntheilung, bezw. die directe Segmentirung und Fragmentirung, sowie auch die indirecte Fragmentirung nicht aus dem Auge gelassen. Die Controverse über die Bedeutung dieser Gebilde kann noch immer nicht als erledigt angesehen werden. Darum ist ein jedes Factum, welches irgend etwas in dieser Frage zur Klärung beitragen kann, von Interesse.

In allen von mir untersuchten Krebsen und Sarcomen habe ich, bald in grösserer, bald in kleinerer Zahl, Figuren, welche in diese Kategorie gehören, aufgefunden. In einem Tumor aber, einem metastatischen Ovarialcarcinom, waren indirecte Fragmentirungsfiguren in ganz ungewöhnlicher Menge vorhanden — ich konnte bis zu 13 im Sehfelde (Zeiss DD, Ocul. 4) zählen —, während von typischen Mitosen sich nur sehr wenige vorfanden. Diese Fragmentirungen waren durchaus nicht in allen Abschnitten des Tumors zu sehen. Im Gegentheil war es ein sehr kleiner Bezirk, in dem sie zu finden waren. Was man aber überall im Tumor sehen konnte, war eine hydropische Degeneration, von welcher hier mehr, dort weniger Epithelzellen befallen wurden. In dem Abschnitte des Tumors, wo die Fragmentirungen waren, konnte man die hydropischen Zellen ebenfalls sehr gut von den anderen, an welchen keine Entartungserscheinungen zu sehen waren, unterscheiden. Das Merkwürdige aber war, dass in vielen von diesen hydropischen Zellen der Kern, welcher sich stets an der Peripherie befand, ebenfalls an Grösse bedeutend zunahm und sein Chromatingehalt sich vermehrte. Solche Zellen sind in Fig. 19—21 abgebildet.

Es sah so aus, als wenn die Kerne der degenerirten Zellen ebenso in den Zustand der indirecten Fragmentirung übergingen, wie die Kerne der Zellen, deren Leib normal aussah. Ist es nun erlaubt, den umgekehrten Schluss zu machen und jedes Mal dort eine regressiv Metamorphose der Zelle anzunehmen, wo der Kern die erwähnten Veränderungen zeigt, obwohl am Zellleibe keine degenerativen Erscheinungen zu sehen wären? Ich denke, wir haben dazu kein Recht, oder wir lassen uns eine *Petitio principii* zu Schulden kommen. Dass in unserem Falle indirecte Fragmentirungsfiguren sowohl in degenerirten, wie in

normalen Zellen zu sehen waren, erkläre ich mir vielmehr auf folgende Weise. Sind in irgend einem Tumor zu einer gewissen Zeit die Ernährungsbedingungen der Art, dass die Zellen in den Zustand der Fragmentirung überzugehen gezwungen sind, so werden es nicht nur die normalen Zellen thun, sondern auch die mehr oder weniger degenerirten; sofern ihre Lebensfunctionen durch die Entartung nicht zu sehr beeinträchtigt worden sind, wird dieser Prozess, wenigstens in seinen Anfängen, zum Ausdrucke kommen. Jedenfalls ist die hydropische Degeneration an sich nicht im Stande den Kern in die indirecte Fragmentirung zu versetzen. Denn hydropische Zellen waren durch den ganzen Tumor zerstreut: eine Grössenzunahme des Kerns mit Vermehrung des Chromatins fand sich in solchen Zellen, wie gesagt, nur in demjenigen Abschnitte des Tumors, wo auch die Kerne der nichtdegenerirten Zellen sich in Fragmentirung befanden.

Durch die Untersuchungen Arnold's¹⁾, Tschetweruchin's²⁾, Heidenhain's³⁾ wissen wir zudem, dass auch ganz normal aussehende Mitosen in Zellen vorkommen, deren Leib bereits degenerative Erscheinungen zeigt. Es wird uns aber nie einfallen aus einer normalen Mitose auf eine Degeneration der Zelle zu schliessen.

Der Streit über die Bedeutung der amitotischen Kerntheilung ist, wie schon oben bemerkt, noch immer nicht zu Ende geführt. Es genügt in dieser Hinsicht an die Arbeiten aus ganz jüngster Zeit von Flemming⁴⁾, Löwitt⁵⁾, Ziegler⁶⁾, Ver-

¹⁾ Arnold, Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen u. s. w. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 30.

²⁾ Tschetweruchin, Zur Frage über die Veränderungen des Zellkerns bei trüber Schwellung und fettiger Degeneration der Leber während des Abdominaltyphus. Dissertation. St. Petersburg 1889. (Russisch.)

³⁾ M. Heidenhain, Ueber Kern und Protoplasma. Festschrift für Kölliker. Leipzig 1892.

⁴⁾ Flemming, Ueber Theilung und Kernformen bei Leukocyten u. s. w. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 37. — Ueber Zelltheilung. Verhandlungen der Anat. Gesellsch. auf der 5. Versamml. in München 1891.

⁵⁾ Löwitt, Ueber Neubildung u. Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen. Ziegler's Beiträge. Bd. 10. 1891. — Ueber amitotische Kerntheilung. Biolog. Centralbl. 1891.

⁶⁾ Ziegler, Ueber die Bedeutung der amitotischen Kerntheilung. Daselbst.

son¹⁾, Frenzel²⁾, Barfurth³⁾, vom Rath⁴⁾, Ziegler und vom Rath⁵⁾, Eberth⁶⁾, zu erinnern. Während die einen die amitotische Kerntheilung fast gleichbedeutend mit der typischen Mitose halten (Löwitt, Verson, Frenzel), schreiben die anderen ersterer einen degenerativen Charakter zu. Seine diesbezüglichen Ausführungen gründet Flemming theilweise auf die Resultate früherer Arbeiten⁷⁾. Er sah, dass in gewöhnlichen Fettzellen, unter krankhaften und atrophischen Bedingungen, vielkernige Zellen, also durch Fragmentirung, entstehen können. Daraus schliesst er, dass die Fragmentirung immer ein Resultat der Zellendegeneration ist. Meiner Meinung ist das, wie ich oben ausführlich am ähnlichen Verhalten der hydropischen Zellen aus einander gesetzt habe, ein unrichtiger Schluss.

Die zweite Voraussetzung, aus welcher man den degenerativen Charakter der amitotischen Kerntheilung erschliesst, ist folgende. Den betreffenden Autoren ist es nemlich gelungen, neben der Amitose, auch wenn sie sehr stark vertreten war, stets mitotische Kerntheilung aufzufinden und glauben sie, dass nur durch letztere lebensfähige Zellen entstehen können.

Ich muss gestehen, dass in den von mir untersuchten Tumoren, neben den Fragmentirungs- und directen Segmentirungsfiguren, auch wenn sie, wie in dem oben erwähnten metastatischen Ovarialcarcinom und einem Uterussarcom, ganz ungewöhnlich häufig zu finden waren, sich stets typische Mitosen vorfanden. In diesen zwei Fällen waren letztere freilich sehr selten. Wagt man aus derartigen

¹⁾ Verson, Zur Beurtheilung der amit. Kerntheilung. Biolog. Centralbl. 1891.

²⁾ Frenzel, Zur Bedeutung der amit. Kerntheilung. Dasselbst. — Die nucleäre Kernhalbirung. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 39.

³⁾ Barfurth, Zur Regeneration der Gewebe. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 37.

⁴⁾ vom Rath, Ueber die Bedeutung der amit. Kerntheilung im Hoden. Zoologischer Anzeiger. 1891.

⁵⁾ Ziegler und vom Rath, Ueber amitot. Kerntheilung bei den Arthropoden. Biolog. Centralbl. 1891.

⁶⁾ Eberth, Kern- und Zelltheilung während der Entzündung u. Regeneration. Festschrift für Rudolf Virchow. Bd. II. 1891.

⁷⁾ Flemming, Ueber das subcutane Bindegewebe u. s. w. Dieses Archiv Bd. 56. — Weitere Mittheilungen zur Physiologie der Fettzelle. Arch. f. mikr. Anat. Bd. VII.

Befunden die Behauptung, dass die Amitose nicht zur Production lebenskräftiger Zellen bestimmt sein kann, so ist das immer nur eine Hypothese.

Ausser durch solche etwas willkürliche Schlussfolgerungen hat man die Hypothese über den degenerativen Charakter der Amitose noch durch reale Befunde an den bezüglichen Zellen zu stützen gesucht. Man hat gefunden, dass bei der Amitose die Zelltheilung sehr häufig unterbleibt; wenn sie aber vor sich geht, so ist die Zahl solcher Theilungen eine beschränkte. Weiter hat Flemming nachgewiesen, dass bei der Amitose eine Theilung der Attractionssphäre nicht erfolgt. Dieser Befund wäre wohl, sollte er sich bei weiteren Untersuchungen bestätigen, der weittragendste.

Durch die Untersuchungen von Meves¹⁾ und Heidenhain²⁾ scheint sich aber neues Licht in die feineren Vorgänge bei der amitotischen Kerntheilung verbreiten zu wollen. Letzterem ist es sogar gelungen in mehrkernigen Zellen doppelte Sphären nachzuweisen und ausserdem hat er Befunde verzeichnet, welche darauf schliessen lassen, dass während der directen Theilung der Zelle eine Art von Spindelfigur zur Ausbildung kommt. Es ist zu erwarten, dass weitere Untersuchungen in dieser Richtung bei Vervollkommnung der Technik die Bedeutung der directen Kerntheilung sowie auch der indirecten Fragmentirung einstmals aufklären werden.

Die Frage über die Fragmentirung der Zellkerne steht in gewissen Beziehungen zu einer anderen — zu den parasitären Einschlüssen in Carcinomzellen —, insofern nemlich letztere mit gewissen Phasen der ersteren verwechselt werden können.

Mit grosser Wahrscheinlichkeit kann man annehmen, dass eine derartige Verwechslung in einer Arbeit aus jüngster Zeit von Ruffer und Walker³⁾ vorgekommen ist.

In Folge der Wichtigkeit dieser Frage sei es mir erlaubt

¹⁾ Mewes, Ueber amitot. Kerntheilung in den Spermatogonien des Salamanders. *Anatom. Anzeiger*. 1891. No. 22.

²⁾ a. a. O.

³⁾ O. Ruffer und H. Walker, Preliminary note on some parasitic protozoa found in cancerous tumours. *British Medical Journal*. July 1892.

hier allgemein bekannte Thatsachen die Kernfragmentirung betreffend noch einmal vorzubringen. Wie seiner Zeit von Arnold¹⁾ nachgewiesen und später vielfältig andererseits bestätigt worden ist, trifft man in Riesenzellen mit indirecten Kernfragmentirungsfiguren im Protoplasma sehr häufig Kerne, von denen die meisten mit der Kernfigur in gar keinem Zusammenhange stehen, manche aber durch einen feineren oder dickeren Faden mit derselben verbunden sind. Oefters sind sie von einem lichten Hof umgeben. Zuweilen werden sie aber von einem Protoplasmasaum umgeben und sieht man in solchen Fällen vollständig ausgebildete Zellen im Leib der Riesenzelle liegen. Die Fig. 14—18 sollen zur Erläuterung des eben Gesagten dienen. Auf Fig. 14 sieht man mehrere kleine Kerne neben der grossen Kernfigur. Offenbar haben sie sich auf dieselbe Weise abgespalten, wie es der Kern a im Begriffe ist zu thun. Dasselbe gilt für die Fig. 15—16. Auf Fig. 17—18 sieht man neben der Fragmentirungsfigur mit einem Protoplasmasaum umgebene Kerne, also bereits vollkommen ausgebildete Zellen. Es steht nichts im Wege sich die Kerne dieser letzteren Gebilde, als durch Abspaltung von der grossen Kernfragmentirungsfigur entstanden zu denken. Arnold ist es zuweilen gelungen verbindende chromatische Fäden zwischen solchen kleinen secundären Zellen und der Kernfigur nachzuweisen.

Wie ich oben gezeigt habe, kommen indirecte Kernfragmentirungsfiguren nicht nur in normalen Zellen, sondern auch in degenerirten, speciell hydropischen vor. Die Abbildungen 19—21 sollen dieses veranschaulichen. Auf Fig. 20—21 sieht man im degenerirten Zellprotoplasma kleinere und grössere Kerne, von einem lichten Hofe umgeben, welche sich von der grossen Kernfigur abgespalten haben. Ich gestehe, dass es mir nicht gelungen ist in den hydropischen Zellen secundäre Kerne mit gut ausgebildetem Protoplasmasaum aufzufinden. Wir haben aber kein Recht anzunehmen, dass die hydropische Entartung des Zellleibes es ist, welche die weitere Entwicklung der abgespaltenen Kerne zu ausgebildeten Zellen verhindert. Denn im Pro-

¹⁾ Arnold, Beobachtungen über Kerne und Kernteilungen in den Zellen des Knochenmarkes. Dieses Archiv Bd. 93. — Ueber Kernteilung und vielkernige Zellen. Ebenda Bd. 98.

toplasma der anderen normalen Zellen unseres metastatischen Ovarialcarcinoms (von welchem auch die abgebildeten hydropischen stammen), waren ebenfalls keine solche endogen entstandene Zellen zu sehen (Fig. 17—18 entstammen einem Uteruscarcinom). Es wäre somit von Interesse zu erfahren, ob in hydropischen Zellen der Prozess der indirecten Fragmentirung sich so weit entwickeln kann, dass im Protoplasma secundäre vollkommen ausgebildete Zellen entstehen. Ich glaube die Abbildungen Ruffer und Walker's beweisen solches zur Genüge, — aber auch nichts Anderes.

Was sehen wir nun auf diesen Abbildungen? Es sind Zellen von verschiedener, zuweilen, wie auf Fig. 5, recht beträchtlicher Grösse. Die Zellkerne, welche sich stets an der Peripherie befinden, sind ebenfalls gross. Auf Fig. 5 ist der sichelförmige Kern sogar von ganz ungewöhnlich grossem Umfange. Nach den Zeichnungen zu urtheilen ist der Chromatingehalt der Kerne ebenfalls vermehrt. Fig. 3 und 5 lassen überhaupt keinen Zweifel darüber aufkommen, dass die Kerne sich in indirecter Fragmentirung befinden. Auf Fig. 3 ist der Kern bereits in vier Theile gespalten. Im Protoplasma sehen wir nun noch andere Gebilde, welche sich durch nichts von eben solchen auf unseren Fig. 17 und 18 an unterscheiden. Es sind kleine Kerne, von einem Protoplasmasaum umgeben. Eben diese Gebilde werden von Ruffer und Walker für Parasiten erklärt. Indem nun letztere in die Epithelzelle eindringen, sollen sie den Kern nach der Peripherie verdrängen, weiterhin eine Volumzunahme der Zelle, deren Degeneration und schliesslichen Zerfall bedingen. Auch wollen die Autoren gesehen haben, wie in solche Parasiten beherbergende Epithelzellen Leukocyten eindringen und über die Schmarotzer herfallen. Ruffer und Walker hatten ihre Präparate Metschnikoff gezeigt.

Zu diesen Ausführungen Ruffer und Walker's hätte ich nun Folgendes zu bemerken. Die vermeintlichen Parasiten sind, wie oben bemerkt, vollkommen identisch mit den auf Fig. 17 und 18 dargestellten Gebilden aa. Aus dieser Zeichnung ist es aber weiter ersichtlich, dass die fraglichen Gebilde durchaus kein Verrücken des Kerns an die Peripherie zu bedingen brauchen. Dieses Phänomen in den Präparaten Ruffer und Wal-

ker's muss also von einer anderen Ursache abhängen. Sieht man sich die eventuellen Zellen genauer an, so ist eine grosse Aehnlichkeit mit denjenigen unserer Fig. 19—21 unverkennbar. Meiner Ansicht nach ist es sehr wahrscheinlich, dass Ruffer und Walker hydropische Zellen, deren Kerne in indirecter Fragmentirung sich befinden, abgebildet haben. Folglich sind es nicht die vermeintlichen Parasiten, welche die Volumzunahme und schliesslichen Untergang der Zelle bedingen, sondern die hydropische Degeneration. Zeichnen wir uns in die Zellen Fig. 19—21 die Gebilde aa aus Fig. 17—18, so haben wir ganz getreue Copien der Abbildungen Ruffer und Walker's. Die Gebilde aa können aber unzweifelhaft Produkte der indirecten Fragmentirung sein. Darum sehe ich in den Abbildungen Ruffer und Walker's nichts Anderes, als den Beweis¹⁾ dafür, dass in hydropischen Zellen durch die indirecte Fragmentirung vollkommen ausgebildete secundäre Zellen endogen entstehen können, genau so wie dasselbe seiner Zeit von Flemming¹⁾ für die Fettzellen bewiesen worden ist.

Indem ich mich gegen die Auffassung Ruffer und Walker's auszusprechen genöthigt sehe, möchte ich auf keinen Fall so missverstanden werden, als wollte ich Alles, was in letzter Zeit als Krebsparasiten beschrieben worden ist, für Produkte der indirecten Fragmentirung erklären. Ich möchte nur darauf hinweisen, dass jedes Mal, bevor irgend ein Gebilde für einen parasitären Einschluss erklärt werden soll, man nicht unterlassen möchte, auch die indirecte Fragmentirung in Erwägung zu ziehen.

Auf die Möglichkeit einer derartigen Verwechslung hat schon Cornil²⁾ hingewiesen. Seine Division indirecte irrégulière scheint vollkommen identisch mit Arnold's indirecter Fragmentirung zu sein.

Ganz in demselben Sinne hat sich auch Borrel³⁾ ausgesprochen.

¹⁾ a. a. O.

²⁾ Cornil, Mode de multiplication des noyaux et des cellules dans l'épithélium. Journal de l'anatomie et de la physiologie. 1891.

³⁾ Borrel, Sur la signification des figures décrites comme coccidies dans les épithéliomes. Arch. de médecine exp. II. 1890. — De la division

Aus den Ausführungen Ficket's¹⁾, Ströbe's²⁾, Steinhaus'³⁾, Fabre-Domergue's⁴⁾ und Noeggerath's⁵⁾ ist es uns übrigens hinreichend bekannt, wie verschiedenen Ursprungs die vermeintlichen Krebszellenparasiten sein können, wie die verschiedenartigsten Degenerationsformen des Zellleibes und Zellkerns in dieser Hinsicht zur Verwechselung Anlass bieten können.

Zum Schluss möchte ich noch die angenehme Pflicht erfüllen, Herrn Geheimrath Prof. Arnold für das mir gütigst überlassene Material, sowie für manche durch Rath und That mir erwiesene Unterstützung zu danken.

Sämmtliche Figuren sind mit dem Abbé'schen Zeichenapparat bei Zeiss Oc. 12 Obj. 2 mm homog. Immersion gezeichnet worden.

Erklärung siehe im Text.

Nachtrag. Diese Arbeit war bereits niedergeschrieben, als ein neuer Aufsatz von Hansemann „Ueber die Anaplasie der Geschwulstzellen und die asymmetrische Mitose“ in diesem Archiv Bd. 129 Heft 3 erschien. In dieser Schrift sucht Hansemann unter anderem Ströbe's Befunde zu widerlegen und beharrt auf seinem früheren Standpunkte, sowohl was die asymmetrische Kerntheilung, als auch die hypochromatischen Figuren anbelangt. Ströbe's Antwort dürfte jedenfalls von grossem Interesse sein.

Um etwaigen Missverständnissen betreffs meiner Befunde vorzubeugen, erlaube ich mir zu erklären, dass ich bei der Beurtheilung asymmetrischer Figuren allen Anforderungen Hanse-

du noyau et de la division cellulaire etc. Journal de l'anat. et de la physiol. 1892. No. 2.

1) Ficket, Ueber eigenthümliche Veränder. der Epidermis u. s. w. Centralblatt f. allg. Pathol. u. path. Anat. 1890.

2) a. a. O.

3) Steinhaus, Dieses Archiv Bd. 126 u. 127 und Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1891.

4) Fabre-Domergue, Extrait des Comptes rendus des séances de la Société de Biologie. Séance du 23 avril 1891.

5) Noeggerath, Beiträge zur Struktur und Entwicklung des Carcinoms. Wiesbaden 1892.

mann's gerecht zu werden suchte, ja noch mehr: mir scheint, dass in solchen Zellen, wo eine Theilung des Zellleibes noch nicht vor sich geht, die Deutung auf asymmetrische Kerntheilung nur dann vollkommen einwandsfrei dasteht, wenn die achromatische Figur gut erhalten ist. Die Gründe dafür habe ich bei der Erklärung der Figuren 1, 2 und 8 ausführlich besprochen.

XXVI.

Kleinere Mittheilungen.

I. Ein neuer Fall von isolirter Lähmung des dritten Trigeminasastes mit Geschmacksstörungen.

Von Dr. Franz Ziehl in Lübeck.

In Bd. 117 S. 52 dieses Archivs beschrieb ich 1889 einen Fall von isolirter Lähmung des ganzen dritten Trigeminasastes, der abgesehen davon, dass derartige Fälle überhaupt nur sparsam in der Literatur verzeichnet sind, besonders deshalb einiges Interesse erregen musste, weil bei dem Kranken die Geschmacksempfindung am vorderen Abschnitt der einen Zungenhälfte erloschen war. Nicht lange darauf, im Mai 1891, hatte ich Gelegenheit einen ganz gleichen Fall zu beobachten, dessen Krankengeschichte hier jetzt in Kürze mitgetheilt sein mag, da meine Hoffnung, der Zufall könne mir noch weitere derartige Fälle in die Hände spielen, bisher wenigstens nicht in Erfüllung gegangen ist.

W. St., ein 50jähriger Bauunternehmer, nahm Ende April 1891 wegen rheumatischer Schmerzen im Rücken ein Dampfbad. Unmittelbar hinterher erlitt er eine Durchnässung und war in einem Bau heftigem Zug ausgesetzt. Noch am Abend des gleichen Tages spürt er ein eigenthümliches Ziehen in der rechten Schläfe, welches am folgenden Tag in Schmerzen übergeht, die bald unerträglich werden. Beim Rasiren bemerkt er eine Taubheit am Kinn und beim Essen Taubheitsgefühl an der rechten Zungenhälfte, die Speisen schmecken dort alle wie Stroh. Auch kann er mit der rechten Mundseite nicht gut kauen.

Status praesens am 10. Mai 1891: Stark herabgesetzte Sensibilität für alle Gefühlsqualitäten im Bereich des 3. Astes des Trigeminus der rechten Seite (Kinn, Zähne, Schläfe, Zunge), völlige Lähmung der rechtsseitigen Kaumuskeln (Temporalis, Masseter, Pterygoidei) mit Verlust der elektrischen Erregbarkeit, erhebliche Atrophie des Temporalis. Am vorderen Theil (etwa