

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn. — Stellvertr. Direktor:  
Prof. Dr. P. Prym.)

## Über rhythmische Strukturen in menschlichen Geweben.

Von

Privatdozent Dr. **Arnold Lauche**,

Assistent am Institut.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Mai 1925.)

Den Ausgangspunkt der nachstehenden Arbeit bilden die Untersuchungen, die *Krumbein*<sup>14)</sup> auf meine Veranlassung unternahm, um die Bedeutung der „Band- oder Palisadenstellung der Kerne“ in den sog. Neurinomen klarzustellen. Es ergab sich, daß, nach der Darstellung des körperlichen Baues dieser auffallenden Struktur, die bisher fast allgemein angenommene Erklärung ihres Zustandekommens [nach *Francini*<sup>4)</sup>] nicht mehr haltbar war. Bei den Versuchen, eine andere Erklärung zu finden, wurden weitere, ähnliche Strukturen einer genaueren Bearbeitung unterzogen. Das Ergebnis dieser Untersuchung habe ich auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Würzburg<sup>17)</sup> kurz mitgeteilt und eine eingehendere Darstellung angekündigt. In der vorliegenden Arbeit will ich nun die in Würzburg kurz mitgeteilten Ergebnisse im einzelnen näher begründen.

Die Arbeit *Krumbeins* sollte im wesentlichen zeigen, daß die „Bandstellung der Kerne“ nicht spezifisch für eine bestimmte Art von Geschwülsten — die „Neurinome“ — ist, sondern, daß sie auch in Myomen\*), Sarkomen, spindelzelligen Melanomen vorkommen kann und demnach wohl als eine besondere Wuchsform des mesenchymalen Gewebes anzusehen ist. Wir schlossen daraus weiter, daß die „Neurinome“ nicht als Abkömmlinge ektodermaler Schwannscher Scheidenzellen, sondern als bindegewebige, mesodermale Gewächse aufzufassen sind.

Auf eine Erklärung der so auffallenden Kernverteilung ist *Krumbein* noch nicht eingegangen. In der vorliegenden Arbeit möchte ich das Gewicht auf die allgemein biologischen Fragen legen, die sich beim Studium dieser merkwürdigen Wuchsform aufdrängen.

---

\*) Herr Prof. *F. Henschen* machte uns freundlicherweise auf die Abbildung eines Myoms mit „Bandstellung der Kerne“ in *Mallorys*, Principles of Pathology, aufmerksam. Es handelt sich hier anscheinend um denselben Fall, von welchem *Cushing*<sup>2)</sup> spricht, und den ich in Würzburg erwähnte<sup>17)</sup>.

Außer in den „Neurinomen“ und anderen Geschwülsten findet sich eine schichtweise Zusammendrängung der Kerne noch in manchen Gliomen und in der Muskulatur verödeter Wurmfortsätze [in Form der von *Oberndorfer*<sup>21)</sup> sog. „Ruhestellung der Kerne“]. Näheres Studium dieser Strukturen zeigte sofort, daß hier körperlich ganz andere Bildungen vorlagen. Trotzdem ist in dem gleichmäßigen Wechsel kernreicher und kernarmer Zonen etwas Gemeinsames gegeben, ein Bau, den ich als *rhythmisch* bezeichnet habe. Diese Bezeichnung ist in der Mineralogie [z. B. für die „Bänderung“ der Achate<sup>18)</sup>], in der Botanik [z. B. für die Jahresringe der Bäume<sup>19)</sup>] und auch in der Zoologie [z. B. für die Zuwachszonen mancher Fischschuppen u. a. m.<sup>12)</sup>] gebräuchlich für Strukturen, deren Eigenart darin besteht, daß zwei oder mehrere verschieden gebaute oder verschieden aussehende Bestandteile in regelmäßiger Folge miteinander abwechseln. Diese Bezeichnung „rhythmische Struktur“ ist also ganz indifferent und besagt gar nichts über den Bau der einzelnen rhythmisch abwechselnden Teile und besagt auch nichts über den körperlichen Bau, der einer solchen Struktur zugrunde liegt. Er ist also geeignet, körperlich und entstehungsgeschichtlich verschiedenartige Strukturen zusammenzufassen, lediglich von dem Gesichtspunkt aus, daß verschieden aussehende Bestandteile miteinander in regelmäßiger Folge abwechseln.

In Abb. 1 a—d sind 4 verschiedene rhythmische Strukturen übereinander abgebildet. Abb. 1a stellt einen Schnitt durch poliertes Kirschbaumholz dar, eine Maserung, wie sie allbekannt ist. Ich wählte gerade dieses Holz, weil hier durch die Form und Färbung der verschiedenen Bestandteile eine gewisse Ähnlichkeit mit einem kerngefärbten histologischen Präparat besteht und der Vergleich mit den anderen Bildern etwas überzeugender ist. Das Holz ist in  $\frac{3}{4}$  natürlicher Größe aufgenommen.

Abb. 1b zeigt die Ringmuskelschicht eines verödeten Wurmfortsatzes, dessen Kerne sehr deutlich in „Bandform“ zusammengedrängt sind. Oben ist das zentrale Narbengewebe, unten die quergetroffene Längsmuskulatur zu suchen. Es fällt die grundsätzliche Gleichartigkeit der Struktur mit Abb. 1a im *Schnitt* wohl genügend deutlich auf.

Abb. 1c stammt aus einem solitären Gewächs der Halsgegend, das wegen seiner bandförmig stehenden Kerne als „Neurinom“ diagnostiziert wurde, obgleich keinerlei Beziehungen zu einem Nerven nachweisbar waren. Auch hier im wesentlichen dasselbe Bild. Als Besonderheit findet sich ein zentrales Gefäß, auf welchem die Kernbänder senkrecht stehen.

Abb. 1d schließlich ist einem Gliom des Großhirns der Sammlung *Ribbert* entnommen, welches an anderen Stellen sehr deutliche Rosettenbildung zeigte, hier aber eine, wenn auch engere Parallelstreifung erkennen läßt.

So ähnlich sich nun die *Schnittbilder* sehen, so verschieden ist das *körperliche* Verhalten. In Abb. 2 a—d sind die Rekonstruktionen des körperlichen Aufbaues den Schnittbildern gegenüber gestellt. Wir sehen ineinander gestellte Zylinder, welche die Jahresringzeichnung des Holzes bedingen (2a). Wir sehen, daß die Kernreihen in der Wurm-

fortsatzmuskulatur wie Schaufeln eines Wasserrades um die verödete Achse des Wurmfortsatzes herumstehen (2b). Für die „Neurinome“, die Myome, Sarkome usw. ist bezeichnend der von *Krumbein* gefundene perivaskuläre Bau: ein zentrales Gefäß als Achse, auf dem abwechselnd kernreiche und kernärmere Schichten aufgereiht sind (2c). In den Gli-

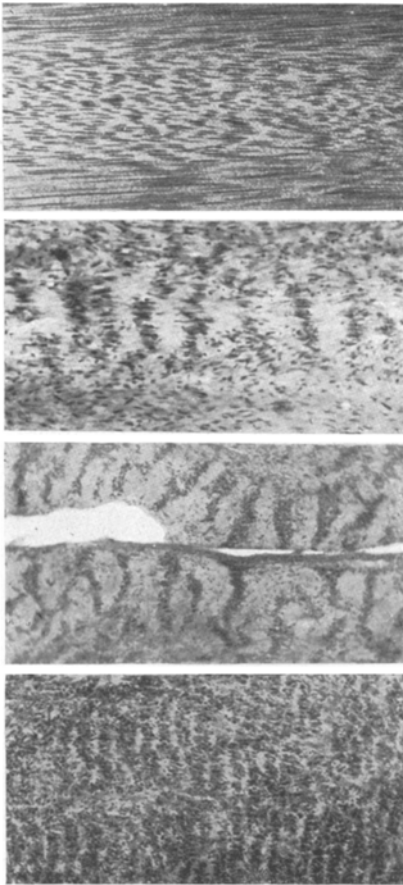


Abb. 1.

Erklärung im Text. Abb. 2 umgezeichnet aus *Lauche*, Verhandl. d. Path. Ges. 1925.

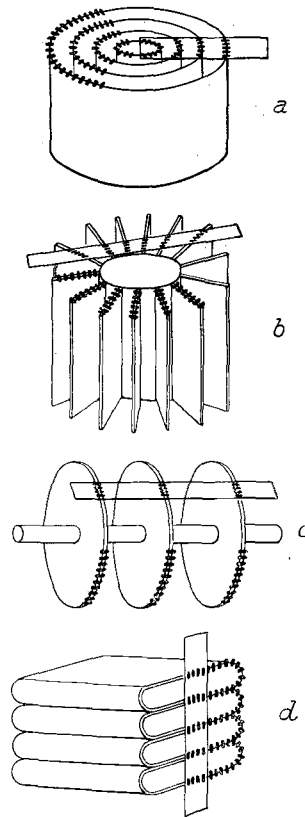


Abb. 2.

omen handelt es sich, wie schon *Pick*<sup>23)</sup> beschrieben hat, um aufeinanderliegende plattgedrückte Rosetten (2d). In jedem Schema zeigt der eingezeichnete „Schnitt“, wie bei geeigneter Schnittrichtung die rhythmische Struktur zum Ausdruck kommt.

Mit dieser Gegenüberstellung von Schnitt- und körperlichem Bild möchte ich nur zeigen, daß man bei der Deutung einer rhythmischen

Struktur unbedingt eine richtige Vorstellung von dem körperlichen Verhalten haben muß, da man sonst zu leicht Dinge zusammenbringt, die nur äußerliche Ähnlichkeiten aufweisen.

Nach Klarstellung des körperlichen Baues können wir nun eine Deutung der verschiedenen rhythmischen Strukturen versuchen. Die erste Form (1 und 2a) interessiert uns hier nur vergleichsweise. Sie ist in ihrer Entstehung im wesentlichen bekannt und vor allem bedingt durch die mit den Jahreszeiten rhythmisch wechselnden Lebensbedingungen [*Küster*<sup>15</sup>, *Fröhlich*<sup>7</sup>]. Auf die Unklarheiten, welche hier noch bestehen, die auf untergeordnete, vielleicht erblich bedingte Umstände zu beziehen sind, wollen wir hier nicht eingehen. In der Pathologie kommen grundsätzlich gleichartig gebaute Strukturen wahrscheinlich in manchen perivasculären Rundzellengeschwülsten vor, in denen die Hauptteilungsrichtung radiär vom zentralen Gefäß aus verläuft, so daß sich konzentrisch um das Gefäß angeordnete Zellmäntel bilden. Da Rundzellen aber sehr verschieblich sind und dicht zusammenliegen, kommt ein deutlicher Rhythmus im Bau nicht zustande. Andeutungen kann man jedoch oft erkennen. Ich gehe auf diese Form deshalb nicht näher ein.

Was nun die zweite Form, die „Mühlradstruktur“, anlangt (1 und 2b), so ist zunächst zu betonen, daß es sich hier um eine sekundäre Verschiebung der Kerne handelt. In der normalen glatten Muskulatur sind die Kerne gleichmäßig, abwechselnd verteilt. Es fragt sich, warum tritt beim Verschluß des Wurmfortsatzes fast stets [*Mac Carty*<sup>19</sup>] eine „Ruhestellung der Kerne“ auf? Wie schon die *Oberndorfersche* Bezeichnung „Ruhestellung“ besagt, hängt die Verschiebung der Kerne irgendwie mit der Aufhebung der Funktion der Muskulatur zusammen. Wie *Krumbein*<sup>14</sup>) (S. 322) ausgeführt hat, stellen wir uns vor, daß die Kerne mechanisch verschoben werden bei der Faltung der Muskulatur, die eintreten muß, wenn die schrumpfende Appendix so dünn geworden ist, daß die Ringmuskulatur dieser Verkleinerung des Radius nicht mehr folgen kann. Wir nahmen an, daß dann die Kerne von den Stellen der stärkeren Spannung — den Wellenbergen und Wellentälern — in die dazwischenliegenden weniger gebogenen Teile verschoben werden. Das ist nur möglich, wenn die Muskulatur völlig erschlafft und nicht mehr kontraktionsfähig ist. Möglicherweise mag auch noch ein weiterer Umstand mitspielen, nämlich die Tatsache, daß in Reihen nebeneinanderliegende Kerne mehr Raum einnehmen als abwechselnd stehende Kerne. Der schrumpfende zentrale Teil der Appendix übt einen Zug auf die nicht mehr contractile Ringmuskulatur aus, es entstehen Lücken zwischen den Fasern, was durch eine möglichst viel Raum einnehmende Verteilung der Gewebsbestandteile sich auszugleichen sucht.

Die „Ruhestellung der Kerne“ ist keineswegs auf die Wurmfortatzmuskulatur beschränkt. Man findet sie auch sonst in der glatten Mus-

kulatur, wenn diese durch irgendwelche Schrumpfungsvorgänge in der Umgebung entspannt wird. Ein sehr klares Beispiel habe ich in Abb. 3 schematisch dargestellt. Es handelte sich hier um einen Magen, dessen Wand teilweise von einem stark scirrhösen Krebs eingenommen war. Im Bereich der stärksten Schrumpfung des Carcinoms *und nur hier* fand sich in der darunterliegenden Muskulatur eine sehr ausgesprochene „Ruhestellung“ der Kerne. Aus diesem Präparat glaube ich wieder entnehmen zu können, daß die Faltung der Muskulatur und ihre völlige Entspannung Vorbedingung für das Auftreten der Kernverschiebung ist. *Oppenheim*<sup>22)</sup> hat die „Ruhestellung“ durch regelmäßig abwechselnde Zusammenziehung und Erschlaffung der Muskulatur zu erklären versucht. Ich glaube gefunden zu haben, daß eine Muskulatur, in der die Kerne rhythmisch angeordnet sind, nicht

mehr kontraktionsfähig ist. Es gibt zwar eine „rhythmische Kontraktion“ der Muskulatur. Sie ist lange Zeit Gegenstand von Meinungs-

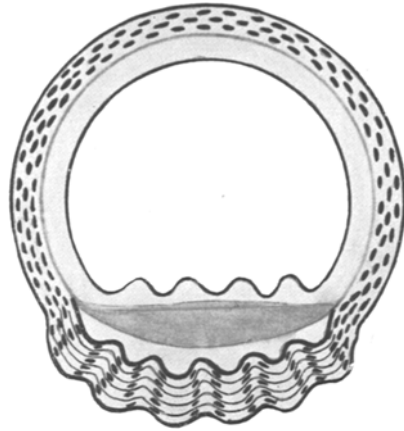


Abb. 3. Schematischer Schnitt durch einen Magen. Im unteren Viertel eine starke Schrumpfung der Submucosa infolge von Carcinom; in diesem Bereich starke Faltung der Schleimhaut und Muskulatur mit Bandstellung der Kerne in der Muskulatur.

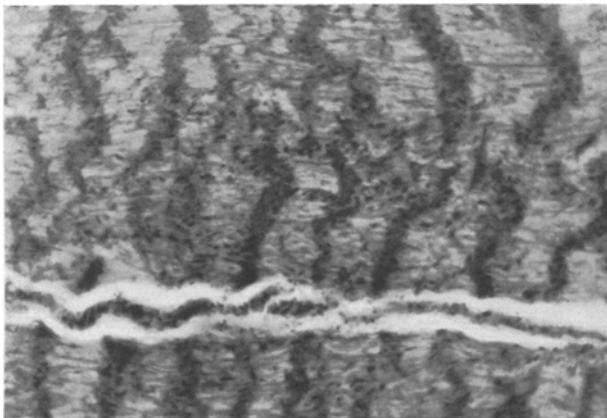


Abb. 4. Rhythmische Kontraktionswellen in der Magenmuskulatur. Mikro-Photogramm.

verschiedenheiten gewesen [s. z. B. *Heiderich*<sup>11)</sup>]. Ihr Vorkommen ist sicher nicht selten. Wir haben sie z. B. an der Magen- und Darmmuskulatur recht häufig gesehen, und zwar, so weit ich feststellen kann, nur

an frisch fixiertem Operationsmaterial. Abb. 4 stellt eine rhythmisch kontrahierte Magenmuskulatur dar. Die dunklen Querbänder sind die zusammengezogenen Teile, welche sich mit Eosin wesentlich stärker färben als die dazwischengelegenen Teile. Die Kerne sind auf der Abbildung kaum zu erkennen, sie sind sehr klein, bzw. etwas schräg getroffen, spielen aber keine Rolle beim Zustandekommen der Querstreifung, wenn sie auch in den zusammengezogenen Teilen natürlich etwas dichter liegen. Die rhythmische Zusammenziehung der glatten Muskulatur ist übrigens nicht auf den Verdauungsschlauch beschränkt, sie kommt auch in Gefäßwänden vor, wie aus einem Präparat hervorgeht, welches ich der Freundlichkeit von Herrn Prof. *Grünberg* verdanke. Es handelt sich um eine Carotis interna, bei der Herr Kollege *Krumbein* — jetzt an der Ohrenklinik — eine ganz regelmäßige rhythmische Zusammenziehung der Muskulatur fand.

Für die Erklärung der dritten Form rhythmischer Strukturen (Abb. 1 und 2c) ist von Bedeutung, daß wir sie bisher nur in Gewächsen fanden, die aus länglichen, etwa spindeligen Zellen bestanden, und daß, soweit die vorhandenen Präparate eine Entscheidung noch zuließen, stets ein perivascularer Bau vorhanden war, in dem Sinne, daß diese Spindelzellen um ein zentral gelegenes Gefäß als Achse herum angeordnet waren und einen mehr oder weniger dicken Mantel um das Gefäß herum bildeten. Die näheren Einzelheiten des Baues gehen aus der Arbeit *Krumbeins* hervor, in welcher auch angegeben ist, in welchen und wie vielen Gewächsen wir bisher diese Wuchsform beobachtet haben. Seit dem Abschluß von *Krumbeins* Arbeit fand ich den rhythmischen Bau in dieser Form noch in einem weiteren Myom des Uterus, in zwei spindelzelligen Melanomen des Auges und in einem Spindelzellensarkom des Unterschenkels. Außerdem stellte mir Herr Prof. *Robert Meyer* liebenswürdigerweise Bilder eines Sarkoms des Uterus zur Verfügung, in welchem gleichfalls sehr deutlich eine Bänderung und auch die Beziehung zu den Gefäßen ersichtlich ist.

Wenden wir uns nun zu der Frage, wie wir uns diese merkwürdige Struktur entstanden denken können. Bisher galt ziemlich allgemein die Auffassung von *Francini*<sup>4)</sup>, der die Kernbänder in der Weise entstehen ließ, daß sich die Gewächszellen in 2 verschiedenen, aufeinander senkrecht stehenden Ebenen abwechselnd teilen sollten. Eine solche Teilungsart ist nun aber noch niemals beobachtet worden und widerspricht auch allen Anschauungen über den Teilungsmechanismus. Ich habe aber, um mich zu vergewissern, in welcher Richtung sich die Zellen in spindelzelligen Geweben teilen, eine große Anzahl mitosenreicher Sarkome und Melanome auf die Lage der Teilungsebene untersucht und fand ganz durchgehend, daß die Teilungsebene stets senkrecht zur Längsachse der Zellen gelegen war, so daß die neugebildeten Tochter-

zellen *hintereinander* lagen, niemals aber nebeneinander. Auch in der Muskulatur des embryonalen Darmes habe ich auf diese Verhältnisse geachtet und fand hier ebenso einheitlich eine quer zur Längsachse der Zellen liegende Teilungsebene. In Fibromen und „Neurinomen“ fand ich leider niemals Mitosen, so daß ich für diese Geschwülste nur schließen kann, daß sie sich in bezug auf die Teilungsebene verhalten, wie die anderen darauf untersuchten Geschwülste und normalen Gewebe. *Für die Francinische Annahme einer Teilung in zwei aufeinander senkrecht stehenden Ebenen ließ sich also kein Anhalt finden.* Weiter berücksichtigt die Francinische Auffassung auch in keiner Weise den perivaskulären Bau.

Bei der *Darstellung unserer Auffassung von der Entstehung der rhythmischen Struktur* wollen wir so vorgehen, daß wir zunächst einmal eine perivaskulär angeordnete Zellschicht als gegeben annehmen und diese sich rhythmisch teilen lassen, in der Weise, daß alle Zellen dieser Schicht gleichzeitig in Teilung treten. Dann werden zwei übereinander gelegene perivaskuläre Zellschichten entstehen, die wir wieder in gleicher Weise sich teilen lassen usf. Auf diese Art müßte die Struktur zustande kommen, die wir in den Gewächsen tatsächlich gefunden haben. Es fragt sich nun: Haben wir genügende Anhaltspunkte, welche es gestatten, die oben gemachten Annahmen zu stützen? Es fragt sich einmal: *Wie kommt die als Ausgangsschicht angenommene perivaskuläre Zelllage zustande?* und andererseits: *Gibt es eine solche gleichzeitige rhythmische Teilung?*

Die *erste Frage* hängt eng zusammen mit der Frage nach der Herkunft der Gefäße in mesenchymalen Geschwülsten. Wir dürfen wohl annehmen, daß diese Geschwülste, aus einer oder wenigen Zellen hervorgegangen, zunächst gefäßlos sind und erst mit der Zeit aus der Umgebung Gefäße erhalten, sei es, daß diese Gefäße aktiv in das Gewächs eindringen, sei es, daß sie beim Wachstum der Geschwulst in den Tumor einbezogen werden. Einzelheiten über diese Vorgänge kennen wir leider nicht. Die Arbeiten *Goldmanns*<sup>8)</sup> lassen beide Arten möglich erscheinen. Wenn die Geschwulst zunächst gefäßlos ist, so muß eine perivaskuläre Anordnung der Geschwulstzellen natürlich sekundär sein, d. h. die Gefäße müssen unter Umständen, die wir nicht kennen, einen richtenden Einfluß auf die Tumorzellen ausüben können, demzufolge sich diese um die Gefäße legen und weiterhin auch mit ihnen zu einer gewissen „höheren Einheit“ verbunden bleiben. Etwas Ähnliches sehen wir ja auch bei der Entwicklung des Granulationsgewebes, indem auch hier die Fibroblasten sich um die Gefäße legen und mehr oder weniger deutliche Mäntel um sie bilden. Unsere geringeren Kenntnisse über die Vascularisation der mesenchymalen Gewächse ermöglichen noch nicht, näher auf diese Frage einzugehen, immerhin können wir wohl

sagen, daß unsere sonstigen Kenntnisse von den Beziehungen zwischen Gefäßen und wachsenden jungen Bindegewebszellen uns gestatten, in gewissen Neubildungen einen richtenden Einfluß der Gefäße auf die zunächst ungeordnet liegenden Zellen anzunehmen, die dadurch in eine perivaskuläre Anordnung gelangen und beim weiteren Wachstum diese Anordnung auch beibehalten.

Eine solche perivaskuläre Anordnung tritt nun vor vor allem in den *Spindelzellensarkomen* hervor. Sie macht sich nicht immer in der gleichen Weise geltend. „Die Zellen legen sich einmal parallel und ringsum in einem Mantel von wechselnder Dicke um die Gefäße und begleiten sie auf diese Weise in allen ihren Verzweigungen“ [*Ribbert*<sup>25</sup>], S. 259]. Auch in den *Myomen* ist oft zu beobachten, daß „die kleineren Gefäße parallel den Muskelbündeln verlaufen, so daß man bei längs getroffener Muskulatur auch ebenso durchschnittene Gefäße und, wenn erstere quer durchtrennt wurde, die runden Lumina der Blutkanäle sieht“ [*Ribbert*<sup>25</sup>], S. 405]. Perivaskuläre Zellmäntel mit *unregelmäßiger oder alternierender Verteilung der Kerne* sind also etwas durchaus Häufiges und unschwer zu verstehen, wenn man einen richtenden Einfluß der Gefäße auf die Zellen annimmt. Wie kommt es nun aber zur Ausbildung einer *Schichtung der Kerne*, derart, daß kernreiche Teile abwechseln mit kernarmen? Da kann man einmal daran denken, daß diese Sonderform des perivaskulären Baues nur gelegentlich, „zufällig“ einmal, hier oder dort zustande kommt, weswegen man auch einen rhythmischen Bau nur gelegentlich und nur an vereinzelten Stellen (besonders in den *Myomen*) findet. Man kann aber auch daran denken, daß sich diese Stellung der Kerne erst allmählich herausbildet, und zwar dadurch, daß in einem Zellmantel mit ursprünglich unregelmäßiger Verteilung der Kerne, durch rhythmische und gleichzeitige Teilung vieler Kerne, die *etwa* in gleicher Höhe liegen, im Laufe des weiteren Wachstums die zonenweise Verteilung der Kerne sich erst entwickelt. Ganz regelmäßig ist der rhythmische Bau ja nie, stets liegen einige Kerne auch zwischen den „Bändern“, und die Bänder stehen vielfach miteinander in Verbindung. Diese Unregelmäßigkeiten können sowohl von einem ursprünglich ungeordneten Ausgangsmaterial wie von sekundären Verschiebungen abgeleitet werden. Mehr läßt sich zur Zeit wohl nicht über diese Frage sagen.

Von entscheidender Wichtigkeit für das Verständnis und die Erklärungsversuche ist nach alledem die Frage: Gibt es überhaupt ein rhythmisches Wachstum in den Geschwülsten? und weiter: *Gibt es ein rhythmisches und für viele Zellen gleichzeitiges Wachstum?*

„Die letzten Jahre haben namentlich in der Zoologie und Embryologie den Begriff des rhythmischen und periodischen Wachstums geschaffen. Der Rhythmus im Wachstum ist auch in der Entwicklung



der Metazoen gefunden worden“ [Hedinger<sup>10</sup>], S. 7, s. auch Fröhlich<sup>6,7</sup>), Brugsch<sup>1</sup>), Kornfeld<sup>13</sup>), Pfuhl<sup>24</sup>)]. „Wachstum ist das Resultat eines angestammten Wachstumsimpulses — eines inneren Faktors — und geeigneter Umgebung, wobei letzterer die Nahrungsversorgung einschließt — eines äußeren Faktors“ [Mendel<sup>20</sup>], S. 149]. Der „Wachstumstrieb“ äußert sich als „artspezifischer Rhythmus“ der Zellteilung [Friedenthal<sup>5</sup>)].

In allerjüngster Zeit hat A. Fischer<sup>3</sup>) gezeigt, daß z. B. in Fibroblastenkulturen das Wachstum rhythmisch erfolgt. Seine Versuche haben einen Hauptfaktor aufgezeigt, nämlich den, daß Zellteilung in einem ausgepflanzten Gewebstück in vitro bei einem alten Stamm Fibroblasten periodisch vorzugehen scheint und synchron verläuft\*). Weiter wurde beobachtet, daß unter den experimentellen Bedingungen in einem wachsenden ausgepflanzten Gewebstück in vitro ein hoher Prozentsatz Zellen sich in verhältnismäßig kurzer Zeit teilt, wonach sowohl vorher wie nachher eine lange Ruhepause eintritt. [Fischer<sup>3</sup>], S. 227]. Damit hätten wir in einer Kultur mesenchymaler Zellen die Verhältnisse, wie ich sie für das Zustandekommen der rhythmischen Struktur oben gefordert habe: eine rhythmische und synchrone Teilung. Es fragt sich nun weiter: Dürfen wir die in einer Gewebskultur gefundenen Tatsachen auf die Gewächszellen im Körper übertragen? Ich glaube, daß wir dies dürfen. Es ist ja seit langem bekannt, daß man in klinisch schnell wachsenden Geschwülsten oft gar keine, ein andermal außerordentlich viele Mitosen findet, so daß man schon lange daran gedacht hat, daß die Mitosen „schubweise“ auftreten, und daß der Befund von wenig oder keinen Mitosen durchaus nicht gegen ein schnelles Wachstum spricht.

Mit dem rhythmischen Auftreten der Mitosen allein ist es nun aber nicht getan, es müssen vor allem alle oder wenigstens die meisten Zellen einer perivaskulären Zellschicht gleichzeitig in Teilung treten. Das ist das Besondere, wodurch sich allein die merkwürdige Verteilung der Kerne erklären würde. Untersucht man ein gewöhnliches mitosenreiches Spindelzellensarkom auf die Verteilung der Mitosen, so findet man diese ziemlich regellos im Gewebe zerstreut, manchmal fleckweise gehäuft, aber niemals in einer Anordnung, die alle Zellen eines Bezirkes betreffen würde. Hierzu muß noch etwas Besonderes gegeben sein. Fragen wir, wann sonst eine gleichzeitige Teilung vieler benachbarter Kerne beobachtet wird, so finden wir ganz übereinstimmend die Angabe, daß sich die Kerne in Syncytien genau gleichzeitig teilen [Kornfeld<sup>13</sup>), Gurwitsch<sup>9</sup>) u. a.]. In weiter ausgedehnten syncytiumartigen Gebilden findet man ein wellenförmiges Fortschreiten einer „Zellteilungsepidemie“ [Sabin<sup>27</sup>)]. Auch in völlig (?) getrennten Zellen findet man öfters ein gleichzeitiges Auftreten der Kernteilung in vielen Zellen, wenn diese Zellen Abkömmlinge derselben Mutterzelle sind und enger zusammen-

\*) Von mir hervorgehoben.

gefaßt beieinander liegen bleiben, wie dies z. B. in den Hoden mancher Tiere bei den sich entwickelnden Samenzellen der Fall ist. Hier teilen sich z. B. beim Frosch, wo ich es besonders schön bei Regenerationsversuchen beobachten konnte<sup>16</sup>), alle Zellen eines Spermatocytenhaufens *genau gleichzeitig*, so daß alle dasselbe Stadium der Teilung darbieten. [Weitere Beispiele s. Kornfeld<sup>13</sup>].

Wir haben aus den angeführten Beispielen schon zwei Faktoren kennen gelernt, die für das gleichzeitige Auftreten der Mitose in mehreren Zellen von Bedeutung sind: 1. *protoplasmatische Verbindung zwischen den Kernen* und 2. *nahe Verwandtschaft der Zellen*. Der Reiz zur Kernteilung entsteht anscheinend in erblich bedingtem Rhythmus periodisch in den Zellen und wird innerhalb des Protoplasmas (in Syncytien) oder durch Protoplasmabrücken von Zelle zu Zelle geleitet [A. Fischer<sup>3</sup>]. Ob es auch eine „*mitogenetische Strahlung*“ gibt, wie Gurwitsch meint, vermag ich noch nicht zu beurteilen, ist auch hier nicht von Belang. Bei solchen Zellen, bei denen man eine protoplasmatische Verbindung nicht annimmt (wie bei den Samenzellen), ist die nahe Verwandtschaft und der Aufenthalt unter ganz gleichen Bedingungen mit den Geschwisterzellen maßgebend für die Gleichzeitigkeit auch der späteren Teilungen. *Der Faktor der gleichmäßigen Ernährung* tritt hier besonders hervor, und seine Rolle ist auch leicht verständlich. Wie oben gesagt, sind zwei Faktoren (Gruppen von Faktoren) maßgebend für das Wachstum: vererbte innere und wechselnde äußere. Zu den inneren gehört z. B. das Erreichen einer gewissen Größe und Reife, die wechselt je nach Art der Spezies und des Gewebes. Zu den äußeren gehört vor allem die Ernährung. Es ist fast selbstverständlich, daß zwei Geschwisterzellen bei gleichen Ernährung *gleichzeitig* die zu einer neuen Teilung erforderliche Reife erlangen werden (falls nicht funktionelle Momente hindernd eingreifen, worüber noch zu sprechen sein wird). Die Ernährung ist weitgehend abhängig von der Gefäßversorgung. Daraus erhellt schon *die Bedeutung der Gefäßverteilung für das Auftreten gleichzeitiger Mitosen* in vielen benachbarten Zellen. Ich möchte deshalb der perivascularären Anordnung der Zellen eine gewisse Bedeutung für das Zustandekommen einer rhythmischen Struktur zusprechen. Durch die perivascularäre Anordnung werden eine gewisse Zahl von Zellen zu einer „Einheit höherer Ordnung“ zusammengefaßt, und es ist durchaus verständlich, daß in einer solchen „höheren Einheit“ sich auch die eine Zellteilung auslösenden Momente wellenförmig ausbreiten können, zumal man die Auffassung durchaus vertreten kann, daß zwischen diesen mesenchymalen Zellen protoplasmatische Verbindungen bestehen, wie sie z. B. von A. Fischer für die Kulturen mesenchymalen Gewebes nachgewiesen sind. Die langgestreckte, spindelige Form der Zellen ist deswegen von Bedeutung, weil sie eine wesentliche Verschiebung der Zellen gegeneinander verhindert

und in der durch sie gegebenen polaren Differenzierung *die Lage der Teilungsebenen parallel gehalten wird.*

Ich habe eine Reihe von Umständen aufgeführt, die mir für das Zustandekommen einer rhythmischen Struktur von Bedeutung zu sein scheinen, und mit deren Hilfe es möglich erscheint, zu einem gewissen Verständnis solcher Strukturen zu gelangen. Ich bin mir aber durchaus des Lückenhaften und Problematischen der Darstellung bewußt. Es lag mir aber daran, die Erfahrungen der experimentellen Biologie auch in bezug auf die Wachstumsvorgänge einmal zur Verständlichmachung von Tumorstrukturen heranzuziehen, weil unsere Kenntnisse hier noch außerordentlich gering sind.

Zur weiteren Stütze meiner vorgebrachten Auffassung möchte ich zum Schluß noch die Frage erörtern, *warum wir in normalen Geweben keine rhythmischen Strukturen finden*, obgleich doch anscheinend alles Wachstum des werdenden Organismus rhythmisch verläuft. Hier spielt m. E. die *Funktion der Gewebe* neben der Gefäßverteilung eine große Rolle. Man weiß, Funktion und Vermehrung stehen in einem gewissen Gegensatz: funktionierende Zellen teilen sich nicht, in Teilung begriffene Zellen üben während dieser Zeit ihre Funktion nicht aus. In wachsendem normalem Gewebe werden nun niemals viele benachbarte Zellen gleichzeitig in Teilung treten, wird stets eine gewisse Zahl von Zellen zur Ausübung der Funktion bereit gehalten. Auch gibt es, soweit mir bekannt, in den Geweben des Körpers keinen perivaskulären Bau. Insbesondere zeigen Injektionspräparate von glatter Muskulatur stets vielfach verzweigte, *schräg* zu den Muskelbündeln verlaufende Gefäße, so daß damit auch eine völlig gleichmäßige Ernährung einer „höheren Einheit“ — eines Muskelbündels — nicht in der Weise möglich ist, wie bei zentraler Durchströmung dieser Einheit durch das ernährende Gefäß. Daß die Funktion eine große Rolle für das Auftreten und auch für das Erhaltenbleiben einer *sekundär* entstandenen rhythmischen Kernverteilung spielen muß, geht auch aus der oben erwähnten Tatsache hervor, daß nur in völlig entspannter, nicht mehr funktionsfähiger Muskulatur eine solche Verteilung der Kerne beobachtet wird. Die schichtweise Verteilung erscheint funktionell ungünstiger als die viel gleichmäßigere alternierende Stellung der Kerne, die wir in jedem normalen faserigen Gewebe ausgebildet finden. Es scheint, daß auch in den Geschwülsten die schichtenförmige Anordnung der Kerne sehr leicht in die gleichmäßige Verteilung übergeführt wird. Wir sehen nämlich die rhythmische Struktur niemals überall, sondern vornehmlich in den wachsenden, peripheren Teilen, während im Mittelpunkt der Geschwulst die Kerne gleichmäßig verteilt sind. Unregelmäßig erfolgende spätere Teilungen mögen diese Verschiebungen zur Folge haben, vielleicht auch eine Wanderung der Kerne in die günstigere Lage.

Über die vierte Form rhythmischer Strukturen (Abb. 1 und 2d) ist nur zu sagen, daß sie eine besondere Form der Anordnung der Gewächszellen in Rosetten ist, die wir als typisch für manche Gliome kennen. Pick<sup>23)</sup> hat bereits das Wesentliche über diese Form gesagt, welche wir hier nur zum Vergleich herangezogen haben.

Mit den hier aufgestellten 4 Typen rhythmischer Strukturen sind keineswegs alle Möglichkeiten erschöpft. Ich habe aber bisher keine weiteren mit Sicherheit nachweisen können. Es scheint aber noch eine weitere sekundäre (?) Form zu geben. Ich habe nämlich bei einigen Myomen, von denen ich leider nicht mehr genügend Material besitze, um die Frage zu klären, den Eindruck, als ob in ihnen kein perivaskulärer Bau (Abb. 1 und 2c) vorhanden wäre, sondern als ob es sich hier um eine sekundäre Verschiebung der Kerne in eine rhythmische Anordnung handelte. Diese Frage muß an geeignetem Material noch weiter geprüft werden.

Die vorstehenden Ausführungen möchte ich als einen Beitrag zur Kenntnis der Wachstumsverhältnisse in den Gewächsen betrachten. Wir wissen noch außerordentlich wenig über den größeren Bau der Geschwülste, über das Gebiet, welches zwischen dem makroskopisch erkennbaren und dem histologischen Feinbau liegt. Wir wissen fast nichts darüber, wie die einzelnen Tumorzellen, zu „Einheiten höherer Ordnung“ zusammengefaßt, nun die Neubildung aufbauen, wie z. B. die perivaskulären Zellmäntel in ihrer Gesamtheit den Geschwulstknoten zusammensetzen, wo und wie sie wachsen. Und doch wären gerade Kenntnisse hierüber von großer Bedeutung für die Klärung der Wachstumsvorgänge in den Geschwülsten. Mit den neueren binokularen Mikroskopen und Lupen ist es m. A. aber möglich, hier weiter zu kommen, wenn man an dicken Schnitten arbeitet und die Färbemethoden etwas modifiziert. Solche Geschwülste, in denen die größeren Bausteine sich deutlich voneinander abheben, wie z. B. in den rhythmisch gebauten, eignen sich zunächst besonders für derartige Studien.

#### *Zusammenfassung.*

1. Als *rhythmische Struktur* wird ein Aufbau aus verschiedenen aussehenden oder verschieden gebauten Bestandteilen bezeichnet, die in gleichmäßiger Weise miteinander abwechseln. Die äußere Form dieser Gebilde und ihr feinerer Bau kann ganz verschieden sein.

2. Es werden 4 verschiedene Beispiele rhythmischer Strukturen an Hand von schematischen Rekonstruktionen ihres körperlichen Baues besprochen. Für 3 von ihnen wird das Vorkommen in menschlichen Geweben festgestellt.

3. Es wird versucht, die Entstehung dieser Strukturen zu erklären. Dabei ergibt sich, daß eine rhythmische Verteilung der Kerne den rhyth-

mischen Bau bedingt. Diese Verteilung der Kerne kann *primär* und *sekundär* sein.

4. Die *primäre rhythmische Kernverteilung wird als Folge eines rhythmischen Wachstums angesehen, die sekundäre rhythmische Kernverteilung wird in Abhängigkeit von mechanischen Einflüssen gebracht. Sie ist nur möglich nach Aufhebung der Funktion des betreffenden Gewebes* (der glatten Muskulatur).

5. Für das Auftreten rhythmischer und gleichzeitiger Kernteilungen wird eine perivasculäre Anordnung der Zellen als wesentlich angesprochen.

6. Ein Gefäß mit seinem perivasculären Zellmantel wird *als ein Baustein „höherer Ordnung“* in den Geschwülsten aufgefaßt und die Vermutung ausgesprochen, daß sich beim Studium derart gebauter Gewächse weitere Kenntnisse über den gröberen Bau und die Wachstumsverhältnisse der Geschwülste gewinnen lassen, über die noch recht wenig bekannt ist.

*Nachtrag bei der Korrektur:* Inzwischen hatte ich Gelegenheit, zwei weitere Geschwülste mit sehr ausgesprochener rhythmischer Kernverteilung näher zu untersuchen. Über das Ergebnis habe ich im Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **36**, berichtet. Hier sei nur hervorgehoben, daß in diesen Geschwülsten eine perivasculäre Anordnung der Tumorzellen durch parallelen Verlauf der Gefäße an der *Außenfläche* der Zellbündel nur vorgetäuscht war. Es ergibt sich aus diesem Befund, daß eine perivasculäre Anordnung zum Zustandekommen rhythmischer Strukturen nicht unbedingte Voraussetzung ist, sondern, daß auch schon der parallele Verlauf der Gefäße an der Außenseite der Zellbündel eine genügend gleichmäßige Ernährung gewährleistet. Die Beziehungen der Zellbündel zu den Gefäßen sind in solchen Fällen dem perivasculären Bau so ähnlich, daß nur in besonders günstig liegenden Fällen die körperliche Rekonstruktion den Unterschied aufdecken kann. An der grundsätzlichen Auffassung der hier behandelten Strukturen, als durch rhythmisches Wachstum zustande gekommen, ändert dieser Befund nichts. Er hebt nur die Bedeutung der Funktionslosigkeit des dauernd wachsenden Geschwulstgewebes mehr in den Vordergrund und läßt die trotzdem bestehende Bedeutung der gleichmäßigen Ernährung mehr zurücktreten.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> Brugsch, Th., Die Periodik der Lebenserscheinungen beim Menschen. Arch. f. mikr. Anat. **94**. 1920. — <sup>2)</sup> Cushing, Tumors of the Nervus Acusticus usw. Philadelphia u. London 1917. — <sup>3)</sup> Fischer, A., Beitrag zur Biologie der Gewebszellen, Arch. f. mikr. Anat. u. Entw.-Mechanik **104**, 210. 1925. — <sup>4)</sup> Francini, zit. nach Antoni, Über Rückenmarkstumoren und Neurofibrome, München u. Wiesbaden 1920. — <sup>5)</sup> Friedenthal, Experimentelle Prüfung der bisher aufgestellten Wachstumsgesetze. Verhandl. d. Physiol. Ges. Berlin 1909. — <sup>6)</sup> Fröhlich, F. W., Über die rhythmische Natur der Lebensvorgänge, Zeitschr. f. allg. Physiologie **13**. 1912. — <sup>7)</sup> Fröhlich, F. W., Verworns Allgemeine Physiologie, VII. Aufl. 1922, S. 459 ff. — <sup>8)</sup> Goldmann, Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **72**, 1. 1911. — <sup>9)</sup> Gurwitsch, Arch. f. Entwicklungsmech. **52**. 1922; Arch. f. mikr. Anat. u. Entwicklungsmech. **100**, **103**. 1924. — <sup>10)</sup> Hedinger, Über Multiplizität von Ge-

schwülsten, periodisches Wachstum und Geschwulstbildung. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 44. — <sup>11)</sup> *Heiderich*, Glatte Muskelfasern im ruhenden und tätigen Zustand. Anatom. Hefte 19. 1902. — <sup>12)</sup> *Hesse-Doflein*, Tierbau und Tierleben, II. Teubner 1914. — <sup>13)</sup> *Kornfeld*, Über den Zellteilungsrythmus und seine Regelung. Arch. f. Entwicklungsmech. 50, 526. 1922. — <sup>14)</sup> *Krumbein*, Über die Band- oder Palisadenstellung der Kerne usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 255, 1925. — <sup>15)</sup> *Küster*, Über den Rhythmus im Leben der Pflanze. Zeitschr. f. allg. Physiol. 17, 1918. — <sup>16)</sup> *Lauche*, Experimentelle Untersuchungen an den Hoden usw. Arch. f. mikr. Anat. 86, 51. 1915. — <sup>17)</sup> *Lauche*, Über rhythmische Strukturen in Geschwülsten und ihre Bedeutung. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 20. Tag. Würzburg 1925. — <sup>18)</sup> *Liesegang*, Chemische Reaktionen in Gallerten, II. Aufl. Dresden und Leipzig 1924. — <sup>19)</sup> *MacCarty*, Beitr. z. norm. u. pathol. Histologie des Wurmfortsatzes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 185, 483. 1906. — <sup>20)</sup> *Mendel*, Das Wachstum. Ergebn. d. Physiol. 15. 1916. — <sup>21)</sup> *Oberndorfer*, Habilitationsschrift, München 1906. — <sup>22)</sup> *Oppenheim*, Zur Frage der Obliteration des menschlichen Wurmfortsatzes. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 2. 1909. — <sup>23)</sup> *Pick, L.*, Das Ganglioma embryonale sympathicum usw. Berlin.-klin. Wochenschr. 1912, S. 12. — <sup>24)</sup> *Pfuhl*, Das menschliche Wachstum als energetisches Problem. Morpholog. Jahrb. 45, 238. 1925. — <sup>25)</sup> *Ribbert*, Geschwulstlehre, II. Aufl. Bonn 1914. — <sup>26)</sup> *Rössle*, Wachstum und Altern. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat., 15. Jahrg. 1916. — <sup>27)</sup> *Sabin, F. R.*, Studies on the origin of blood vessels and red blood corpuscles usw. Carnegie Inst. Washington Publ. 272, Contrb. to Embryology. Vol. 1920.

---