

(Aus der Chirurgischen Klinik des Finsen-Instituts zu Kopenhagen
[Direktor: Dr. O. Chievitz].)

Variation von Geschwulstmitosen.

Von

K. A. Heiberg, Kopenhagen.

(Eingegangen am 31. Dezember 1930.)

In der Z. Krebsforschg 29 u. 30 und in „Nord. med. Tidsskr.“ 1/2, 1930 wurde bereits auf Eigentümlichkeiten der *Mitosemaße* im Geschwulstgewebe hingewiesen.

Verschiedene Umstände könnten Veranlassung geben, von Mitosemessungen im allgemeinen Abstand zu nehmen; wie ich an normalen Mitosen 1923 in den Acta oto-laryng. (Stockh.) 6, 85 zeigen konnte, lassen sich diese Messungen jedoch gut ausführen.

Neuerdings sind jedoch Untersuchungen veröffentlicht worden, die, meist von Betrachtung vielgestaltigzelliger Sarkome aus — zum Teil in Explantaten, und jedenfalls nicht von gewöhnlichen, typischen, stärker bösartigen Gewächsen aus — die Auffassung anscheinend wieder umstoßen möchten, daß die Größenveränderungen der Zellen — einmal aufgetreten — an Gewächsen im wesentlichen beständig sind und bei wirklich ausgesprochenen Blastomatosebildern dauernd bestehen bleiben. Dagegen wird mehr eine Art allgemeiner Unregelmäßigkeit angegeben (Goldschmidt und Fischer, Hirschfeld und Klee-Rawidowicz, Kemp). Lewis und Lockwood fanden jedoch auch Tetraploidie in Kulturen von Walkersarkom.

Man vergißt, daß bei den vielgestaltigzelligen Geschwülsten sehr wohl mehrere Anteile vorliegen können, deren Mitosen überdies in *verschiedenem* Grad vorhanden sein und sich der Untersuchung darbieten können und man bedenkt wohl auch bei den recht weitgehenden Schlußfolgerungen über die Unbeständigkeit nicht immer, wie wohlbegründet und erforscht das Verhältnis zwischen den verschiedenen Zellbestandteilen nun allmählich geworden ist, indem man die Kerngröße als Grundlage und Maßstab dafür, welche Mitosegrößen man meist zu erwarten hat, nicht vernachlässigen darf. Man wird dadurch auch eher in der Lage sein, ein eventuelles Mißverhältnis zwischen der häufigst anzutreffenden Kern- und Mitosegröße zu erkennen. (Die Chromosomzahlen und ausgesprochenen Veränderungen der Kern- und Mitosemasse haben sich gewöhnlich als proportional erwiesen.)

Nicht nur eine größere Mannigfaltigkeit, sondern eine vollständige Änderung ist durch das Auftreten eines Gewächses zustande gekommen, aber dieses muß natürlich aus einem einzelnen Teil bestehen, damit der Befund in dem hier in Rede stehenden Zusammenhang leicht *übersichtlich* ist.

Bei Explantaten ist ferner zu beachten, daß sich der eine Bestandteil — bei Gegenwart von zweien — stärker als das andere geltend machen kann.

Die *Variationen* in *Picons* übrigens ausgezeichneten Untersuchungen an menschlichen Gewächsen darf man unter anderem wegen des ungleichmäßigen Zeugnisses der Mitose- und Kerngröße — deren Bedeutung gerade hier erörtert wird — auch nicht verallgemeinern.

Epantschin hob die echte Vielgestaltigkeit der Kerne bei Mäuseteerkrebs hervor. *Winge* hat bei der gleichen Gewächsart dementprechend nicht nur Vermehrung der Chromosomzahlen, sondern auch Veränderungen bei ihnen nachgewiesen. Der ständig während langer Zeit immer von neuem zugeführte Teer setzt hier wohl besondere Bedingungen, die von dem unkomplizierteren, dem vielleicht einfacheren Reiz abweichen, dem die Spontangewächse ihre Entstehung verdanken können ¹.

„Spontangewächse“ zeigen in der Regel keine so sprunghaften Größenverhältnisse, wenn man die Mitosemessungen als Maßstab nimmt. Und mein Eindruck ist sogar, daß man um so weniger *Fälle mit deutlicher Neigung zu Abweichung* bekommen wird, je kritischer man sich den Fällen gegenüberstellt, wo verunstaltete Mitosen vorliegen.

Um genügend Mitosen zu finden, sucht man jedoch unwillkürlich die Fälle auf, die ein überreichliches Wachstum haben — und das muß man ja auch tun, um genügend Mitosen zu bekommen —, aber diese Fälle stehen sicher eo ipso an der Grenze der Mitosenverunstaltung bei den schlechteren Ernährungsbedingungen, denen die Zellen gerade hier ausgesetzt sind. Das ist eine Fehlerquelle, die nicht ganz zu vermeiden ist.

Der vorliegenden Mitteilung liegt eine neue Kasuistik von Messungen zu grunde, die weit umfassender als die beigelegte war. Aber die Tabelle beleuchtet recht gut verschiedene vorkommende Fälle.

¹ *Winge* äußert sich so, als ob ein Gegensatz zwischen meiner Auffassung in der Z. Krebsforschg 30 von der Geschwulstentwicklung und der allgemeinen Anschauung über Vorherrschen der Chromosomen in der Zelle bestände; dieser Einwand läßt die Tatsache ganz vermissen; wenn sich die Wirkung in den Chromosomen „niedergeschlagen“ hat, bleibt sie natürlich dort bestehen (vgl. Z. Krebsforschg 30, 61), im übrigen muß ich aber bezüglich meiner Gesamtanschauung über die verschiedenen geänderten Dimensionen auf die Abhandlung selbst verweisen, in der eine Brücke zwischen den mechanischen und chemischen Einflüssen geschlagen ist durch die Aufmerksamkeit auf rein mechanische Verhältnisse hinzulenken, die beiden eigen sind und gleichartige Ergebnisse so verschiedenartiger Agentien bewirken können.

Tabelle 1. Äquatorialplattendurchmesser bei den Mitosen.

Nr.		Meßstriche																	Im ganzen
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
		Mikromillimeter																	
		2 ¹ / ₄	3	3 ³ / ₄	4 ¹ / ₂	5 ¹ / ₄	6	6 ³ / ₄	7 ¹ / ₂	8 ¹ / ₄	9	9 ³ / ₄	10 ¹ / ₂	11 ¹ / ₄	12	12 ³ / ₄	13 ¹ / ₂		
1	Stachelzelliger Krebs d. Mundes	—	—	—	—	—	—	4	15	16	25	6	4	—	—	—	—	70	
2	Stachelzelliger Krebs d. Zunge	—	—	—	—	1	7	10	13	10	26	9	15	—	4	—	5	100	
3	Solider Kehlkopfkrebs. . .	—	—	—	—	—	6	15	15	7	5	—	—	2	—	—	—	50	
4	Stachelzellenkrebs d. Gebärmutterhalses .	—	—	—	—	2	10	12	19	6	1	—	—	—	—	—	—	50	
5	„Solider“ Gebärmutterkrebs . .	—	—	—	—	4	26	15	18	9	3	—	—	—	—	—	—	75	
6	„Solider“ Gebärmutterkrebs . .	—	—	—	—	3	19	20	7	1	—	—	—	—	—	—	—	50	
7	„Solider“ Gebärmutterkrebs . .	—	—	—	—	1	2	10	13	4	—	—	—	—	—	—	—	30	
8	„Solider“ Gebärmutterkrebs . .	—	3	15	37	11	9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	75	
9	Vielgestaltiger solider Gebärmutterkrebs .	—	—	—	—	1	2	4	4	6	2	6	—	—	—	—	—	25	
10	„Vielgestaltiger“ solider Gebärmutterkrebs .	—	—	—	—	1	3	7	8	6	5	—	—	—	—	—	—	30	
11	„Vielgestaltiger“ solider Gebärmutterkrebs .	—	—	—	—	4	5	14	8	13	4	1	1	—	—	—	—	50	
12	„Vielgestaltiger“ solider Gebärmutterkrebs .	—	1	2	6	6	5	5	2	2	1	—	—	—	—	—	—	30	
13	„Vielgestaltiger“ solider Gebärmutterkrebs .	—	1	1	2	7	7	8	5	4	—	—	—	—	—	—	—	35	
14	3 verschiedenartige adenomatöse Krebse der Gebärmutter . .	—	—	—	—	1	5	5	12	1	1	—	—	—	—	—	—	—	
15	„3 verschiedenartige“ adenomatöse Krebse der Gebärmutter . .	—	—	—	—	7	6	11	20	3	2	1	—	—	—	—	—	50	
16	„3 verschiedenartige“ adenomatöse Krebse der Gebärmutter . .	—	—	—	—	6	12	10	15	4	3	—	—	—	—	—	—	50	
17	„Carcinoma basocellulare“ der Haut.	4	4	17	14	8	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50	
18	„Carcinoma basocellulare“ der Haut.	—	4	12	18	11	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50	
19	„Carcinoma basocellulare“ der Haut.	—	3	12	10	1	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	30	
20	„Carcinoma basocellulare“ der Haut.	—	1	2	3	9	13	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	30	
21	„Carcinoma basocellulare“ der Haut.	—	—	—	1	3	—	20	13	6	2	—	—	—	—	—	—	45	
22	Kleinzelliges Lymphosarkom	—	3	20	16	9	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50	
23	„Kleinzelliges“ Lymphosarkom	2	6	21	14	1	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50	
24	Mitosen von Zentrumszellen im normalen lymphoiden Gewebe	—	—	—	1	29	56	10	4	—	—	—	—	—	—	—	—	100	

In Nr. 2, einem Carcinoma spinocellulare, lagen die Mitosemaße ziemlich auseinander. Außerdem waren einige Doppelsternbilder sowohl bei 8 als auch bei 10, sowie einzelne bei 11 und 12 Maßeinheiten (1 Einheit = $0,75 \mu$) vorhanden. Die Kerngröße schwankte zwischen 12 bis zu 28. Es sind sicher 2 Zelltypen.

Als ein zweites Beispiel von Vielgestaltigkeit kann dann Nr. 11 genommen werden. Die Mitosemaße liegen etwas auseinander und es sind außerdem nicht wenige Diasterbilder von etwa 7 Einheiten, sowie Telophasen

von gleicher Größe vorhanden, und die Kerngröße schwankt auch stark von 8—20, extrem von 6—25. Augenscheinlich sind an einigen Stellen schmale Gürtel mit kleineren Zellen und Kernen vorhanden, die die Grenze des Carcinomstrichs ausmachen; betrachtet man die *Kerngröße*, kommt man auch dabei zu dem Ergebnis, daß 2 Zelltypen von verschiedener Größe und verschiedener Wachstumsenergie vorliegen; die eine ist doch kaum wie eine Art Matrizie aufzufassen.

In der Hauptsache machen die Gewächse jedoch wohl den Eindruck, daß sie *ohne* Polymorphie sind, wie z. B. auch in Nr. 6—8 die Carcinoma solidum colli uteri (ohne Vielgestaltigkeit) wiedergeben. Es ist durchschnittlich ein anderes und fremdes Größenniveau, das von den mutmaßlichen Ausgangspunkten abweicht; es handelt sich nicht nur um eine allgemeine Unregelmäßigkeit.

Man muß also nur nicht glauben wollen, daß die Neigung zu größeren Schwankungen mit verhältnismäßig gleicher Häufigkeit wie hier vorkommt, wie die Beispiele Nr. 9—13 vermuten lassen könnten (diese habe ich also als vielgestaltige aufgefaßt [über Fehlerquellen bei der Beurteilung s. oben]).

Man wird an die Verhältnisse bei vielgestaltigzelligen Sarkomen erinnert, wo mehrere Zelltypen gleichzeitig vorhanden sind, und es ist nichts weiter Bemerkenswertes dabei, daß sich, den verschiedenen Zelltypen entsprechend, Mitosen verschiedener Größe finden.

Und gleichzeitig werden die verschiedenen sich vorfindenden Mitosetypen in der Häufigkeit ihres Vorkommens etwas wechseln können.

Als ausgesprochen polymorphes Sarkom, sei ein Spindelzellfibrosarkom angeführt, das bei den obigen Messungen nicht mitaufgeführt ist, aber, wo die Mitosemaße zwischen 6 und 12 Maßeinheiten schwankten (gleichzeitig waren die vorhandenen Doppelsternbilder klein (6 und 6). Die Kernmaße gingen bis zu 18×15 , ja, 22×12 , konnten aber auch tief unten bleiben (6; 8; 10).

Was die mutmaßlichen Ausgangspunkte betrifft, hat man bekanntlich bei den „basocellulären Carcinomen“ der Haut (Nr. 17—21) dieselben Schwierigkeiten wie bei einem Teil der soliden Uterusgeschwülste. Nr. 17—21 sind als Beispiele aus einer längeren Untersuchungsreihe ausgewählt, wo die Mitosen *gemessen* waren. Nr. 21 zeichnet sich durch seine Zugehörigkeit zu einem größeren Typ aus, obwohl im übrigen der Bau den anderen typischen Fällen entsprach.

Zur Beurteilung dieser und verwandter Gewächse muß man nicht nur die absoluten Größenverhältnisse, sondern auch die Verhältnisse zwischen den Bestandteilen der Zelle und ihren übrigen Eigenschaften (wie die Kernform) in Betracht ziehen, Fragen, die hier nicht behandelt werden können. Man erinnere sich der Ausdrücke: eine Mittelstufe, und: eine unentschiedene Differenzierung, aber besser noch der exakteren Besprechung in Verfassers eingangs angeführten zwei Abhandlungen.

Von Rundzellgeschwülsten (im *Ribbertschen* Sinne) werden unter Nr. 22 und 23 Mitosemessungen von 2 kleinzelligen Lymphosarkomen mitgeteilt; Mitosemaße von normalen Lymphknotenkeimzellen sind (unter Nr. 24) beigelegt, ohne daß hiermit im geringsten auf diese als

Ausgangspunkt hingewiesen sein soll¹; diese Maße sind nur zur Orientierung über die Größe angeführt.

Zur *Kerngröße* will ich, außer dem Hinweis auf das *Schrifttum* in meiner Abhandlung² bei dieser Gelegenheit noch anführen, daß ich, erst nachdem ich in *Nordisk Medicinsk Tidsskrift*, (1/2 1930) die Aufmerksamkeit auf das beachtenswerte besonders hohe Niveau beim Chorion-epitheliom hingelenkt hatte, auf *Iwanows* Zahlen in der *Z. Geburtsh.* 90, 631 aufmerksam wurde. Diese enthalten einen systematischen Fehler bei Umrechnung von der Maßeinheit auf Mikromillimeter, da sie allzu niedrig sind, aber sie können ja miteinander verglichen werden — Placenta, Blasenmole, Chorionepitheliom — und zeigen den Unterschied deutlich. *Iwanow* bewertet seine eigenen Ergebnisse jedoch zu gering und setzt sie nicht zu all den übrigen Feststellungen über die Kerngröße bei Krebs in Beziehung, wenn die Schlußfolgerung dahin lautet, daß die Größenunterschiede „auf den Einfluß der geänderten Umgebung, auf bessere Zellernährung und auf ähnliche Momente“ ungezwungen zu beziehen sind.

Zu *Stenius*, *Saxéns* und *Brofeldts* auch die Kerngröße umfassende Arbeiten aus dem pathologischen Institut der Universität Helsingfors ist neuerdings *Klossners* Arbeit in Bd. 6, S. 87 derselben Zeitschrift gekommen.

Zusammenfassung.

In der Regel wird das Größenniveau der *Mitosen* von gleichmäßigem Typ sein, wenn es sich nicht geradezu um eine Vielgestaltigkeit handelt; da diese sich aber auch im Größenverhältnis der *Kerne* zu erkennen gibt, hat man hieran ein Hilfsmittel für die Beurteilung.

Es ist mir eine besondere Freude, Herrn Dr. *Fridthjof Bang* für seine liebenswürdige Überlassung eines Teils des hier verwendeten Materials meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Schrifttum.

¹ *Epantschin*: *Z. Krebsforschg* 26 (1928). — *Faure*: *Cancer de l'uterus*. Paris 1925. — *Goldschmidt* u. *Fischer*: *Z. Krebsforschg* 30, 281 (1929). — *Heiberg*, K. A.: Vgl. oben im Text. — *Hirschfeld*, H. u. *Klee-Rawidowicz*: *Z. Krebsforschg* 30, 406 (1929). — *Iwanow*: Vgl. oben im Text. — *Jacoby*: *Arch. Entw.mechan.* 120, 56 (1929). — *Kemp*: *Z. Zellforschg* 429, 1930. — *Klossner*: Vgl. oben im Text. — *Krompecher*: *Beitr. path. Anat.* 65 (1919); 72, (1923). — *Z. Geburtsh.* 81 (1919). — *Z. Krebsforschg* 19 (1922). — *Lewis* u. *Lockwood*: *Bull. Hopkins Hosp.* 44 (zit. nach *Hirschfeld* 419). — *Meyer*, R.: In *Henke* u. *Lubarsch*, *Pathologische Anatomie*. Bd. 7, I. T. 1930. — *Picon*: *Arch. españ. de Oncologia.* 1, 277 (1930). — *Winge*: *Z. Zellforschg* 10, 683 (1930).

¹ Vgl. *Heiberg*: *Virchows Arch.* 279, 58.

² *Z. Krebsforschg* 29.