

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. ALTMANN)

Ein Beitrag zur Pathologie des cellulären Zentralapparates

Nach Beobachtungen an einem Hirntumor*

Von

H.-W. ALTMANN

Mit 12 Textabbildungen in 48 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 27. Dezember 1960)

So eindrucksvoll und reichhaltig die Ergebnisse der modernen Zellmorphologie auch sein mögen, es gibt doch einige Strukturen und Vorgänge, die in den letzten Jahren nur wenig beachtet worden sind. Dazu gehört beispielsweise der Zentralapparat der Zelle, also das sog. Cytozentrum, und ganz besonders seine physiologische und pathologische Ausgestaltung. Was die vielzelligen Organismen angeht, so sind eigentlich nur zwei neue Befunde gewonnen worden: Erstens die elektronenmikroskopische Feststellung, daß die lichtmikroskopisch kleinsten Einheiten des Cytozentrum, die Centriolen, aus mehreren Tubuli aufgebaut sind, die einen 300—500 $m\mu$ langen und etwa 150 $m\mu$ breiten Hohlzylinder bilden**, und ferner die histochemische Beobachtung, daß der stark vergrößerte Zentralapparat der tuberkulösen Epitheloid- und Riesenzellen durch einen besonderen Gehalt an neutralen Glykoproteiden ausgezeichnet ist^{32,36,122}. Im übrigen ist man aber auf diesem Gebiet nicht über die Erkenntnisse hinausgekommen, die von den Klassikern der Zellforschung und unter ihnen besonders von BOWERI und HEIDENHAIN um die Jahrhundertwende geschaffen worden sind. Ja, es hat mitunter den Anschein, als wäre ein gut Teil ihrer Entdeckungen in der Zwischenzeit wieder in Vergessenheit geraten. Wenigstens ließe sich so erklären, daß sehr eindrucksvolle Modifikationen der Cytozentren, die bisweilen das Zellbild geradezu beherrschen, in letzter Zeit kaum noch als solche gewertet werden. Das gilt in beschränktem Maße schon für die Ausgestaltungen der Cytozentren in den Epitheloid- und Riesenzellen mesenchymaler Granulome (Lit. bei^{2,51}), insbesondere aber für ähnliche Vorgänge an den Riesenzellen maligner Tumoren. Nicht als wären sie nicht auch hier immer wieder und schon früh gesehen worden, man hat sie nur in der Regel nicht richtig eingeordnet, vielleicht deshalb, weil die Art und das Ausmaß der dabei sichtbar werdenden cytoplasmatischen Veränderungen den Gedanken an einen Zusammenhang mit dem normalerweise doch fast unsichtbaren Cytozentrum nicht aufkommen oder sogleich wieder verwerfen ließen. Dabei sind die entsprechenden Bilder bereits 1901 von BORELL (vgl. ^{55,62}) in ihrer Bedeutung klar erkannt worden, zu einem Zeitpunkt also, als die großen Erfolge der Bakteriologie dazu verführt hatten, in diesen augenfälligen „Zelleinschlüssen“ den mutmaßlichen Krebserreger zu erblicken (Lit. bei^{14,62}).

* Über die Ergebnisse dieser Untersuchung wurde bereits am 27. 1. 59 vor der Berliner Pathologen-Vereinigung¹ kurz berichtet.

** s. Lit. 11, 31, vgl. 3, 4, 12, 13, 23, 29, 33, 38, 90, 93, 97, 103, 104, 109, 112, 127

Die Bilder, die BORELL vorgelegt hat, zeigen zweierlei: 1. Eine beträchtliche Vergrößerung desjenigen Teiles des Cytocentrum, den man als Sphäre zu bezeichnen pflegt und der in ruhenden Soma-Zellen höchstens als kleiner heller Hof um die beiden Centriolen in Erscheinung tritt, und 2. eine Vermehrung der Centriolen, die dabei in Form und Anordnung genau dem gleichen, was HEIDENHAIN^{41,42} in seinen wegweisenden Untersuchungen an Riesenzellen eines Kaninchenlymphknotens beschrieben und gedeutet hat.

Das Wenige, was in dieser Hinsicht über Tumorzellen sonst noch veröffentlicht worden ist, ordnet sich diesen Beobachtungen gut ein. Eine *Sphärenvergrößerung* ist beispielsweise an menschlichem wie tierischem Untersuchungsgut^{37,38,70,94} gelegentlich, am eindrucksvollsten wohl von ORSÓS⁸³, nachgewiesen und an Gewebekulturen von Tumorzellen als regelmäßiges Phänomen hervorgehoben worden^{60-64,69,137}. Eine *Centriolenvermehrung* ist an Gliomen⁶⁵, an Schilddrüsenkarzinomen⁷¹ und an Sarkomen¹¹⁷ festgestellt worden, wobei WAKABAYASHI¹¹⁷ ausdrücklich auf die Ähnlichkeit der dabei vorkommenden Bilder mit denen bei tuberkuliden und syphilitischen Riesenzellen aufmerksam macht. Größere Untersuchungsreihen liegen aber nur aus der um die Zentrenforschung besonders verdienten Helsingforscher Schule vor, und zwar wurde hier eine Zunahme der Centriolenzahl sowohl an Bindegewebsgewächsen²⁵, wie in Uterus-⁵⁶ und Mamma-Carcinomen⁵³, ja, auch in Epulis-Riesenzellen¹¹⁸ angegeben.

Ist also die Zahl der einschlägigen Beobachtungen auch nicht groß, so sind die in ihnen dargestellten Tatsachen in deskriptivem Sinne doch so klar und eindeutig, daß sich eine neue Behandlung dieses Themas nur lohnt, wenn bisher unbekannte Befunde mitzuteilen sind, die ein besseres Verständnis dieser Veränderungen ermöglichen. Wir bekamen nun zufällig einen gigantocellulären Hirntumor* in die Hand, der, weil er große Sphären und vermehrte Centriolen aufwies, für die morphologische Analyse besonders ertragreich war und überdies, weil er reichlich Mitosen enthielt, Aussagen über Bedeutung, Folgen und Ursachen dieser Phänomene gestattete. Schon aus diesem Grunde scheint uns die ausführliche Behandlung dieses seltenen Einzelfalles gerechtfertigt zu sein, vor allem aber deshalb, weil er sich als paradigmatisch erwiesen hat. Denn ein gut Teil der an ihm gewonnenen Befunde konnte inzwischen an den verschiedensten Riesenzellen von Granulationsgeweben (vgl.²) und Tumoren, darunter auch von Gliomen (vgl.⁸⁴) bestätigt werden. Schließlich darf zur Erklärung unseres Vorhabens auch noch darauf hingewiesen werden, daß die bisher vorliegenden Beobachtungen seit mehr als 50 Jahren, seit dem ersten Bande von HEIDENHAIN „Plasma und Zelle“⁴² nicht mehr zusammenfassend behandelt und nach den allgemeinen Gesetzmäßigkeiten befragt worden sind.

Material, Methodik und Nomenklatur

Bei dem hier beispielhaft behandelten Tumor, der apfelgroß im Marklager des rechten Schläfenlappens eines 67jährigen Mannes gefunden wurde, handelt es sich um einen jener ungewöhnlich großzelligen Hirngeschwülste, die, durch SCHMINCKES Arbeiten^{99,100} als Ganglioglioneurom bekannt geworden, neuerdings von ZÜLCH¹³³⁻¹³⁶ aus der Reihe der Gliome ausgeschaltet worden sind (vgl. dazu^{31,98}). Denn er leitet sie von den adventitiellen Zellen der Gefäße ab und bezeichnet sie daher, zugleich die ganz abnorme 340 μ ⁹⁹, ja 400 μ ¹²¹ erreichende Größe ihrer Zellen hervorhebend, als monstrecelluläre Sarkome. Ob diese These richtig ist, soll hier weiter nicht erörtert werden. Für uns ist nur die Tatsache wesentlich, daß sich diese Riesenzellen auch durch eine entsprechende Größe ihrer Kerne, ihrer Chromosomen und ihres Zentralapparates auszeichnen und häufig Kernteilungsfiguren enthalten, von denen viele pathologisch sind (z. B.^{99,100,136}). Selbst bei den bisher nicht beachteten auffallenden Ausgestaltungen des Zentralapparates scheint es sich um ein gesetzmäßiges Vorkommnis zu

* Wir danken Herrn Prof. Dr. H. NOETZEL, Leiter der Neuropathologischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Freiburg (Direktor Prof. Dr. F. BÜCHNER) für die Überlassung des Materiales.

handeln. Dafür spricht, daß wir in einem zweiten Falle ganz den gleichen Bildern begegnet sind und daß sich eine abnorm vergrößerte Sphäre auch auf vielen der den früheren Arbeiten beigegebenen Abbildungen ohne weiteres erkennen läßt (z. B.^{85, 121, 136}).

Von dem Tumorgewebe wurden kleine Stückchen in 10%igem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Verwandt wurden die üblichen Färbungen, ferner die Methoden von GOLDNER, HOTCHKISS, FEULGEN und verwandte Verfahren und zur besonderen Erfassung der Centriolen, Eisenhämatoxylin-Bordeaux-Rot nach HEIDENHAIN. Doch gelang deren Darstellung in unseren Präparaten in der Regel bereits mit dem Säurefuchsin der Goldnerschen Methode; wurde zusätzlich das Phasenkontrastmikroskop benutzt, so war die Klarheit des Bildes kaum geringer als in einem gelungenen Heidenhain-Präparat. Bei anderen Plasmafärbungen ist das Phasenbild weniger befriedigend, ein Zeichen dafür, daß die dichten Centriolen das Säurefuchsin besonders festhalten und dadurch dem restlichen Plasma gegenüber an Kontrast gewinnen. Auch an ungefärbten Schnitten lassen sich die im Hellfeld stark lichtbrechenden Centriolen mit Hilfe des Phasenmikroskopes als dunkle Gebilde klar hervorheben, ebenso an reinen oder mit Lichtgrün gegengefärbten Feulgen-Präparaten.

Um die so gewonnenen Befunde unmißverständlich beschreiben zu können, bedarf es einer kurzen Festlegung der von uns verwandten Begriffe, da sie im Schrifttum in sehr verschiedener und von der ursprünglichen Definition vielfältig abweichenden Weise benutzt werden. Wir halten uns dabei im wesentlichen an die von BOWER¹⁶⁻¹⁸ geschaffenen Namen und an die ihnen von HEIDENHAIN⁴² gegebene Definition (vgl.^{9, 44, 120, 129}), ohne daß wir auf die Gründe unserer Auswahl und Begriffsbestimmung hier näher eingehen könnten.

Unter Centriolen, Zentralkörperchen oder Zentralkörnern^{17, 18} verstehen wir, wie üblich, die kleinsten, lichtmikroskopisch als einheitliche Gebilde imponierenden Strukturen des Cytocentrum, die ihrer Dichte wegen eine besondere Affinität zum Eisenhämatoxylin haben^{41, 42} und deshalb auch phasenmikroskopisch gut zu erfassen sind. Sie liegen mitunter in einer dunkleren, oft unscharf begrenzten, meist rundlichen oder ovalen Substanzmenge, dem sog. Centroplasma^{17, 18, 27}. Centriolen und Centroplasma zusammen bilden das als solches nicht immer vorhandene Centrosom^{16, 18}. Oft ist darum noch ein gut abgesetztes, meist heller getöntes kugeliges Areal entwickelt; wir bezeichnen es als Cyto- bzw. Centrosphäre¹¹⁰ oder, sofern sie deutlich radiär gestreift ist, auch als Astrosphäre. Ihre Substanz wird sinngemäß Sphäroplasma^{16, 18} genannt. Da Sphäre und Centrosom nicht immer ausgebildet sind, umfaßt der Oberbegriff Zentralapparat oder Cytocentrum bisweilen praktisch nur die Centriolen, bisweilen aber ebenso die zugehörigen Centrosomen und Centrosphären. Im letzten Fall, der für den mitotischen Zustand charakteristisch ist, sprechen wir von einem entfalteten, im anderen von einem reduzierten Zentralapparat bzw. Cytocentrum (vgl.^{1, 2}). Treten, wie es für somatische Zellen die Regel ist, die Centriolen in der Zweizahl auf, so haben wir es mit einem bicentriolären bzw. bicorpusculären Cytocentrum zu tun, liegen mehrere nebeneinander, so ist das Cyto- oder Microcentrum pluricorpusculär^{41, 42}.

Beobachtungen

Die voluminösen, meist polygonalen, gelegentlich aber auch langgestreckten Tumorzellen enthalten entweder einen einzigen und dann sehr großen hochpolyploiden, oft vielgestaltigen Kern, der in der Regel exzentrisch liegt, oder mehrere bis viele entsprechend kleinere Kerne. Diese sind fast immer randständig; gelegentlich nehmen sie zwei einander gegenüberliegende Pole der Zellen ein, bisweilen sind sie aber auch kranzförmig an der Peripherie der Zelle angeordnet. Dann handelt es sich meist um zahlreiche Kleinkerne, an denen eine Tendenz zur Verschmelzung deutlich wird, die zu ganz bizarren Kernformen führen kann. Solche Kleinkerne entstehen im Anschluß an intracelluläre Mitosen, wenn, der hohen Zahl der Chromosomen entsprechend, einzelne Chromosomengruppen Karyomeren bilden. Kernteilungsfiguren sind häufig, pathologische Formen mit vielen Polen und Chromosomenversprengungen geradezu kennzeichnend (vgl.^{99-101, 133-136}).

Das Cytocentrum ist oft leicht auszumachen. Es liegt manchmal in der Mitte des Plasmaleibes — so vor allem bei mehrkernigen Exemplaren —, häufig aber auch in Kernnähe oder am entgegengesetzten Pol der Zelle. Sein Aussehen ist

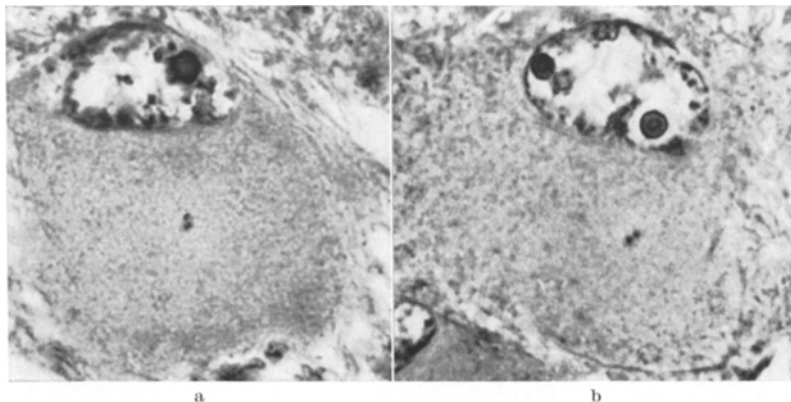


Abb. 1a u. b. Zwei sehr große, dicht nebeneinander liegende Centriolen ohne pericentrioläre Differenzierungen. Teilungsruhe. Eisenhämatoxylin. 1200 \times

im einzelnen sehr verschieden: Manchmal ist es bicorpusculär (Abb. 1), häufiger aber pluricorpusculär (z. B. Abb. 2). Dabei besteht der Zentralapparat gelegent-

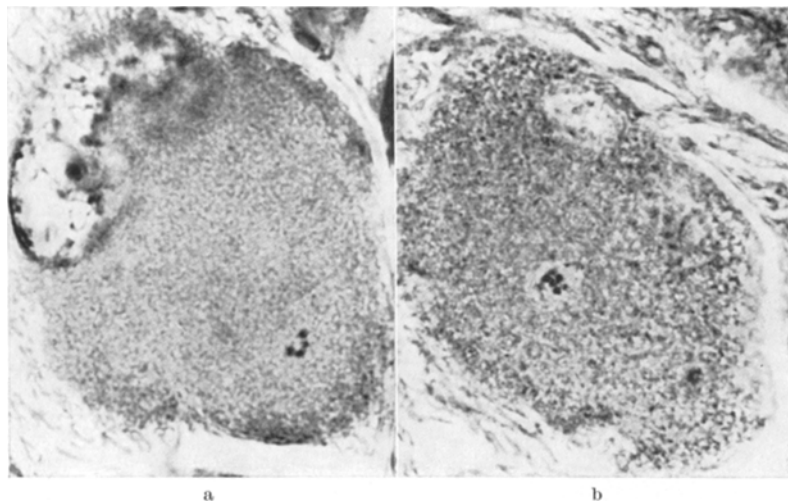


Abb. 2a u. b. Pluricorpusculäre Cytozentren mit wenigen, der Zellgröße entsprechend voluminösen, eng nebeneinander liegenden Centriolen. Kein Centrioplasma. In b phasenoptisch ein pericentriolärer heller Hof erkennbar. a Eisenhämatoxylin. b Goldner und Phasenkontrast. 1200 \times

lich nur aus den allenfalls von einem hellen Hof umgebenen Centriolen — dann liegt er in der für gewöhnliche Somazellen charakteristischen reduzierten Form vor, die nur bei eigens darauf gerichteten Untersuchungen erkennbar ist (Abb. 1, 2). Öfter aber ist er ausgestaltet und entfaltet — dann ist er sehr auffällig, weil eine große mehr oder weniger scharf begrenzte helle Sphäre entwickelt ist, in deren Innern die in einem Centrioplasma eingebetteten Zentralkörner zu finden sind

(Abb. 3). In solchen Fällen werden die Kerne an den Rand gedrängt und bisweilen sphärenseitig eingebuchtet; an langgestreckten Zellen wird der Plasmaleib umschrieben aufgetrieben.

Um die verwirrende Vielfalt der Einzelbefunde besser übersehen zu können, empfiehlt es sich, das wechselvolle Verhalten der Sphären und Centriolen gesondert zu besprechen.

Die vergrößerten *Sphären* zeichnen sich schon im gewöhnlichen Präparat durch ihre schwächere Färbbarkeit aus (Abb. 3, 6d, 7a—d). Bei der Goldnerschen Methode sind sie dementsprechend mehr grünlich, bei dem Azanverfahren mehr blau getönt. Diese Differenz dem restlichen Plasma gegenüber bleibt auch bei der

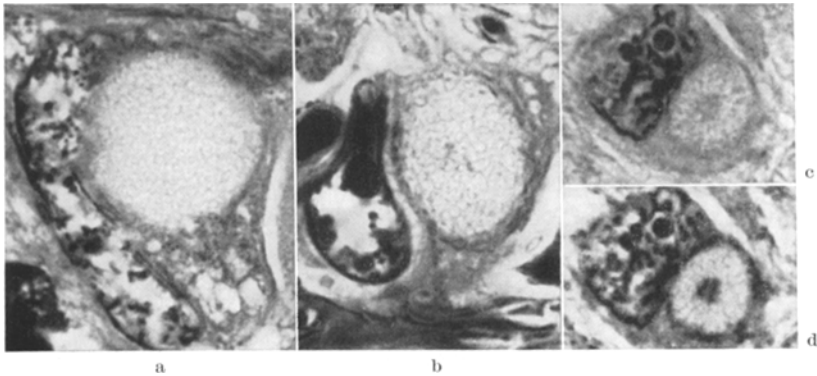


Abb. 3 a—d. Große, stark aufgehellte und scharf begrenzte Sphären, in c u. d angedeutet strahlig gebaut. b Auseinandergewichene Centriolen angedeutet erkennbar. c u. d Mit Centrosom und (nur phasenoptisch erkennbaren) mehreren Centriolen. Eisenhämatoxylin (d=c, aber mit Phasenkontrast). 1200 ×

Koagulationsnekrose erhalten; ja, sie kann dabei sogar noch deutlicher werden, besonders, wenn es zu einer echten Trennung beider Zonen kommt und das Sphäroplasma einen scharf abgesetzten grün- bzw. blaufärbten „Einschluß“ bildet. Demgegenüber verliert sich die Sphäre in gut erhaltenen Zellen meist allmählich im umgebenden Cytoplasma; mitunter wird die Grenze durch einen Saum kleiner Vacuolen (Golgi-Körper? Fetttropfen?) genauer bezeichnet. Ihr Inneres ist frei von Zelleinschlüssen jeglicher Art, also auch von Mitochondrien. Daher hat es ein feines granuliertes, gelegentlich sogar fast homogenes Aussehen. Daneben kommen aber auch, wenngleich viel seltener, scharf abgesetzte Sphären vor, die bei ihrer besonderen Helligkeit fast wie ausgestanzt aussehen und unmittelbar an die Sphären epitheloidzelliger Granulome erinnern (Abb. 3 c, d). Eine radiäre Streifung (Astrosphäre) ist allerdings nur ganz vereinzelt wahrzunehmen (Abb. 3 c, d). Häufiger ist schon eine wabig-vacuoläre Umgestaltung, die auf einen besonderen Flüssigkeitsgehalt hinweist und mitunter an eine zunehmende Verflüssigung des derart abgesetzten Sphäroplasmas denken läßt.

Die nach dem Vorbild von HAMPERL³⁵ und GEDICK³² angewandte Hotchkiss-Reaktion ergibt an allen diesen Sphären positive Resultate, wenn auch die Färbungsintensität erheblich schwanken kann (Abb. 4, 5). Das stimmt gleichfalls mit dem Verhalten der Epitheloidzellen mesenchymaler Granulome überein^{32, 35, 122}. Entsprechend dem Sphärenbild gewöhnlicher Präparate kann die PAS-Methode einen scharf abgesetzten Bezirk gut hervorheben oder weniger

auffällig sein und dann mit einem zentrifugalen Gradienten peripherwärts langsam abnehmen. Auch das Centroplasma ist PAS-positiv, daher läßt es sich in einem reinen Hotchkiss-Präparat von der Sphäre meist nicht mehr abgrenzen. Bei der Modifikation von PEARSE tritt es dagegen wieder deutlich als solches hervor, weil es, offensichtlich wegen seines höheren Proteingehaltes, so reichlich Orange G aufnimmt, daß die an sich vorhandene Glykoproteid-Komponente dadurch für den optischen Eindruck in den Hintergrund gedrängt wird. Demgegenüber sind die *Centriolen* von vornherein Hotchkiss-negativ: Da sie bisweilen ein ungewöhnliches Volumen haben, sind sie in einem PAS-Präparat als helle ungefärbte Scheibchen zu erkennen, deren wahre Natur durch Einschaltung der Phasenplättchen deutlich wird. Denn dann erscheinen an entsprechender Stelle und in entsprechender Gestalt die typischen dichten dunklen Kügelchen (Abb. 5).

Die für solche Beobachtungen erforderliche Größe haben die Centriolen freilich nur dann, wenn wenige davon vorhanden sind und wenn

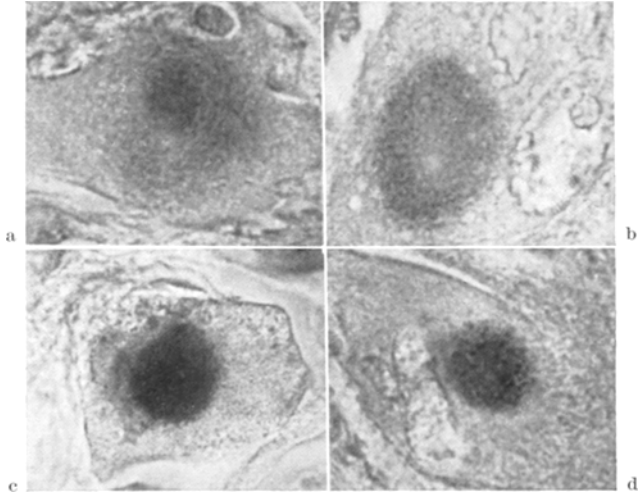


Abb. 4a—d. PAS-positive mehr oder weniger scharf begrenzte Sphärenbezirke. Hotchkiss. 1200 ×

es sich um voluminöse Zellen handelt. Durchmesser von $0,6\text{--}0,8\mu$ sind dann keine Seltenheit. Derartige Riesenformen, manchmal nur zwei oder drei, gelegentlich auch etwas mehr, also vier bis sechs, kommen aber auch ohne jede auffallende pericentrioläre Differenzierung vor (Abb. 1, 2). Meist sind sie rundlich oder länglich, seltener stäbchenförmig. Hier und da sehen sie wie eingekerbt aus, mitunter ist ihre Begrenzung unscharf und verwaschen. Bisweilen liegen sie dicht nebeneinander; dann entspricht das Bild, von der Größe der Centriolen abgesehen, dem Regelfall normaler Somazellen (Abb. 1). Daneben kommen auch Triangelformen vor, deren Zentralkörner eventuell durch kleine weniger distinkte Verbindungszüge, den Centrodemosomen HEIDENHAINs, miteinander in Dreiecksform zusammenhängen^{41,42}, ferner auch maulbeerartige Haufen oder halbkreisförmige Anordnungen (Abb. 2a). Bei derart dichter Lagerung ist ein Centrosom gar nicht oder nur andeutungsweise zu erkennen. Manchmal ist das Gefüge der Centriolen aber auch viel lockerer und die Entfernung zwischen den einzelnen Körperchen größer, das Centroplasma kann fehlen oder vorhanden sein (vgl. Abb. 6). Schließlich findet man sie auch noch über ein weiteres Areal verstreut, in der Regel sind sie dann kleiner als bei kompakter Lagerung und meist, aber keinesfalls immer, frei von einer centroplastischen Hülle.

Außerdem aber gibt es Zellen, in denen die Zahl der Centriolen weit höher liegt. Sie pflegt dann das Maß des Auszählbaren zu übersteigen. Denn die Körner sind

so fein, daß die einzelnen Individuen, zumal sie meist in einem Centroplasma liegen, nur noch schwer als solche auszumachen und noch schwerer von den benachbarten abzugrenzen sind (Abb. 7). Solche Körnchen bilden ab und zu kleine rundliche Haufen, häufiger aber lange gestreckte oder leicht gekrümmte, vereinzelt auch geknickte dreidimensionale schmalere oder breitere Bänder und zwar sowohl in polygonalen wie in langgestreckten Zellen (Abb. 7). Derartige

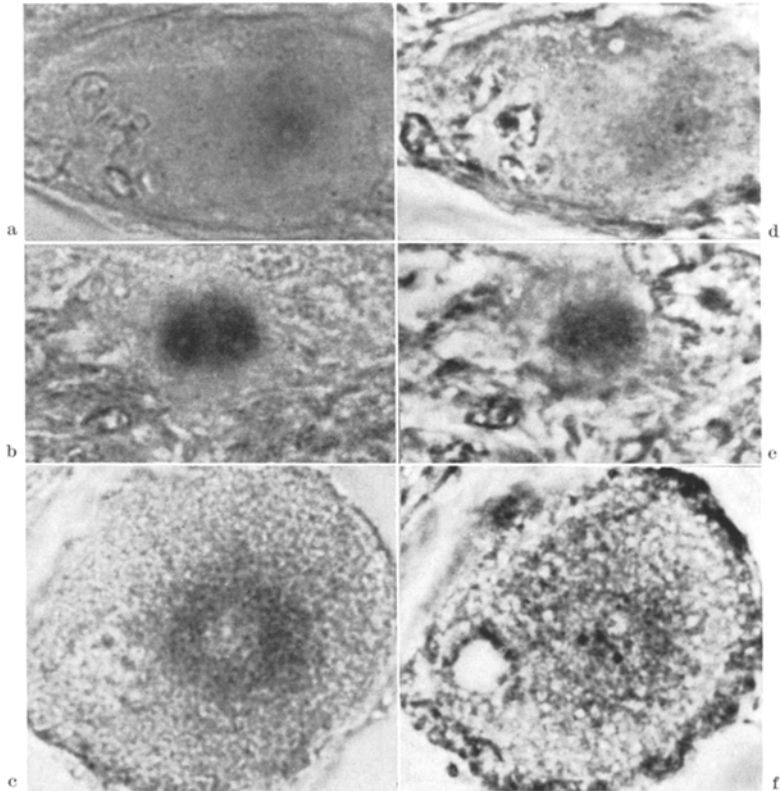


Abb. 5 a—f. PAS-positive unterschiedlich getönte Sphärenbezirke. a—c Centriolen, im Hellfeld, als helle Flecke ausgespart, d—f im Phasenkontrast, als dunkle Scheibchen erkennbar. Hotchkiss. d—f jeweils mit Phasenkontrast. 1500 \times

Formen sind von HEIDENHAIN^{41,42} in Riesenzellen eines Kaninchenlymphknotens zuerst beschrieben, später aber auch in Tumoren¹⁴ und in mesenchymalen Granulomen (vgl.^{2,116,117}) gesehen worden. Sie erinnern überdies an die vielkörnigen „Zentralstäbe“, die ZIMMERMANN¹³² in Chromatophoren von Fischen aufgefunden hat. Einzelne größere Centriolenformen sind gelegentlich eingestreut und zwar besonders an den Enden der Bänder, wo sie eine Art Eckpfeiler bilden.

Alles zusammengenommen, variieren die Zentralkörner also in Zahl, Größe und Lagerung.

Die besprochenen Unterschiede im Verhalten der Centriolen und im Entfaltungsgrad des Zentralapparates lassen sich im vorliegenden Falle dadurch *interpretieren*, daß der Tumor reichlich Teilungsfiguren enthält. So ist an großen Zellen ohne weiteres festzustellen, daß das Centroplasma und zumindest ein Teil des

Sphäroplasmas zum Aufbau der Spindel verwandt wird oder, genauer, verwandt werden kann (Abb. 8, 9). Man beobachtet nämlich nicht selten, daß sich ein bicorpusculäres Zentrum, während der randständige Kern zu Chromosomen umgestaltet wird, in zwei Tochterzentren teilt, die entlang der Längsachse des Kernes, bisweilen mit einem kometenartigen Schweif versehen, auseinanderweichen und dabei eine reine Zentrenspindel aufbauen, mit der die Chromosomen erst sekundär in Verbindung treten (Abb. 8). Dementsprechend liegt in der Metaphase derjenige Spindelteil, der unmittelbar den Zentren seine Entstehung verdankt, auch

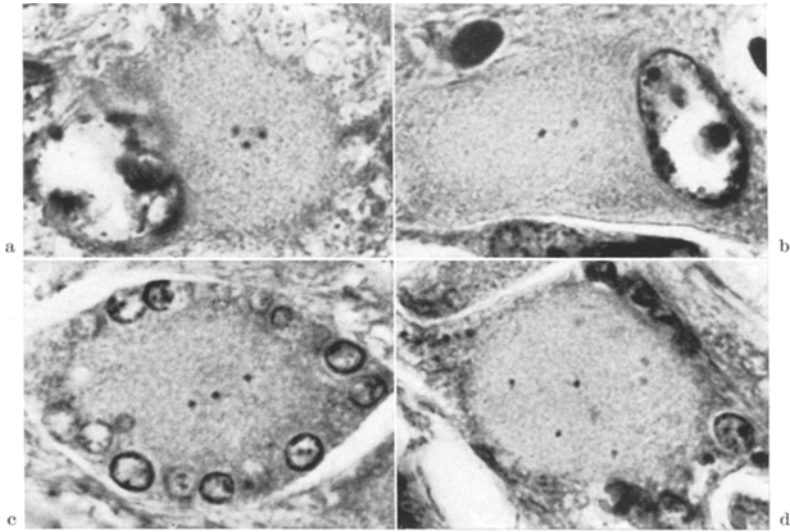


Abb. 6 a—d. Auseinandergewichene, in d sogar weit verstreute Centriolen von unterschiedlicher Größe. Die zahlreichen Kleinkerne (unten) weisen auf eine eben abgelaufene intracelluläre Karyokinese hin. c van Gieson und Phasenkontrast. a, b u. d. Eisenhämatoxylin. 1200 ×

im Zentrum der Teilungsfigur — Zentralspindel im doppelten Sinne des Wortes^{119,120} —, während die mit eigenen gröberen Fasern (Mantelfasern, Chromosomenfasern)^{101,102} versehenen Kernschleifen — nach Überwindung gewisser Einordnungsschwierigkeiten — in der typischen Form eines Schaufelrades an der Peripherie der Teilungsfigur Platz finden (Abb. 9). Die geschilderten Verhältnisse lassen sich in einem Heidenhain-Präparat oder auch in einem Goldner-Schnitt, besonders wenn man das Phasenmikroskop benutzt, am klarsten erkennen. Hotchkiss-Präparate sind dazu kaum geeignet, weil die Farbreaktion mit der Umbildung des Centroplasmas zu Spindelfasern an Intensität abzunehmen pflegt und an der fertigen Zentralspindel nur noch selten und meist kaum noch wahrnehmbar positiv ausfällt. Trotzdem ist aus dem Gesagten zu folgern: Das Material der Centrosomen und der oft so augenfälligen Sphären ist potentielle Spindelsubstanz, genauer der Rohstoff für eine Zentralspindel. Damit steht gut in Einklang, daß man deutliche Centrosomen und Sphären in völlig ruhenden Zellen nicht zu sehen bekommt und daß man ihnen besonders dann begegnet, wenn der Kern Zeichen einer beginnenden oder gerade abgelaufenen Teilung erkennen läßt. Dergleichen bezeichnet also, sofern die Zelle zu einer Teilung noch imstande ist, den zeitlichen Umkreis einer Karyokinese.

Eine Ausnahme von dieser Regel scheinen nur die scharf begrenzten wie ausgestanzt aussehenden und daher in besonderem Maße an die Verhältnisse bei den Epitheloiden erinnernden Sphären zu bilden (Abb. 3 c, d). Weder treten solche Formen jemals im Verlaufe einer Kernteilung auf, noch lassen sich an entsprechend veränderten Zellen Anhaltspunkte für eine bevorstehende oder eben überstandene Karyokinese gewinnen. Hier liegt also ein ohne weiteres nicht

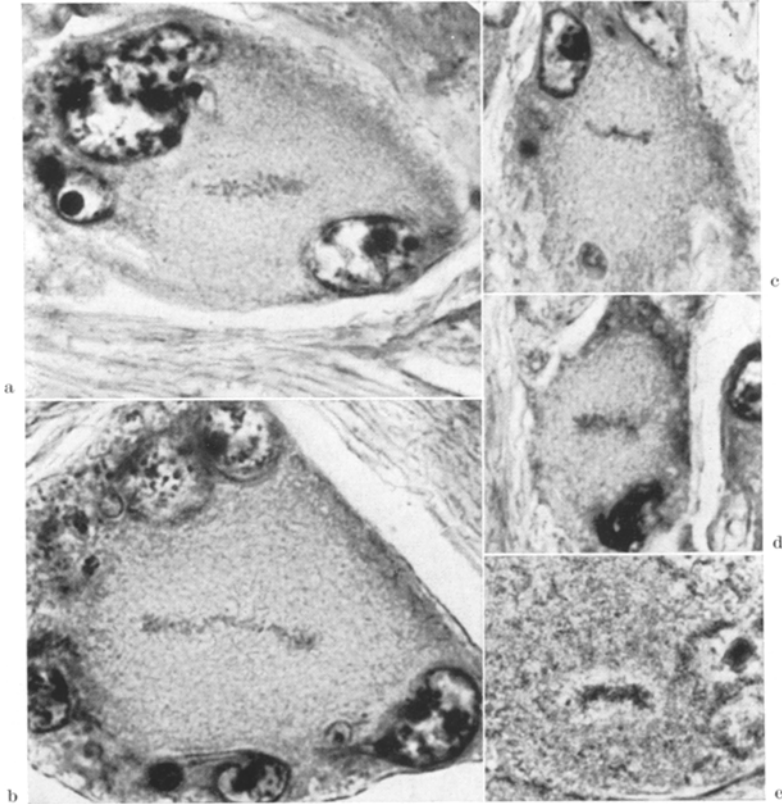


Abb. 7 a—e. Pluricorpusculäre Cytozentren; zahlreiche sehr feine Centriolen zu einem langgestreckten Bande angeordnet, noch mehr oder weniger in Centroplasma eingebettet und zum Teil von einem aufgehellten Sphärenbezirk umgeben. Kurz nach Abschluß einer intracellulären Karyokinese (Kernformen!). Eisenhämatoxylin, e mit Phasenkontrast. 1200 \times

erklärbarer Sonderfall vor, der aber schon seiner Seltenheit halber zunächst unberücksichtigt bleiben kann und gewiß nicht dazu angetan ist, grundsätzliche Zweifel an der Richtigkeit der eben getroffenen Feststellungen aufkommen zu lassen.

In ähnlicher Weise sind auch die verschiedenen Erscheinungsformen der Centriolen bestimmten Phasen des Mitosecyclus zuzuordnen: Eine dichte Gruppierung (Abb. 1, 2) ist für Zeiten der Teilungsruhe charakteristisch, eine lockere oder verstreute Lagerung spricht für eine bald einsetzende oder eben abgelaufene intracelluläre Mitose (Abb. 6). Denn an ihrem Beginn rücken die Centriolen auseinander, während sie sich danach wieder zu einem kompakten Cytocentrum vereinigen. Auf dem Hinweg sind sie dabei von einem deutlichen Centroplasma

umgeben, von dem auf dem Rückweg, da es abgebaut wird, höchstens noch Reste vorhanden sind (Abb. 6). All dies gilt sowohl für bicorpusculäre wie für pluricorpusculäre Cytozentren. Weiter läßt sich sagen, daß auch die aus zahlreichen staubfeinen Körnchen aufgebauten Centriolenbänder nur in Teilungsnähe auftreten (Abb. 7) und daß die Riesencentriolen vornehmlich in ruhenden Tumorzellen zu finden sind.

Aus alledem ergibt sich, daß die Unterschiede im morphologischen Aspekt des Zentralapparates als ganzem mit *verschiedenen Funktionszuständen* erklärt werden

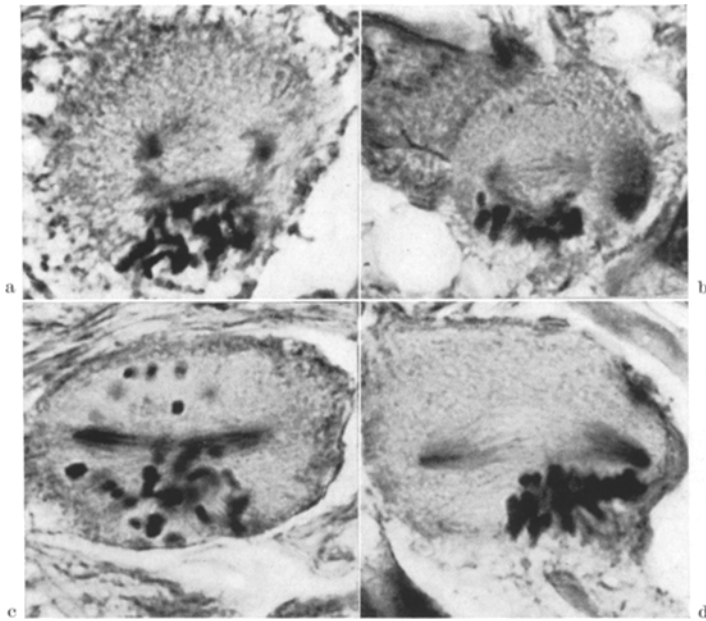


Abb. 8 a—d. Frühstadien der Karyokinese. Ausbildung einer „Zentralspindel“, Chromosomen noch in seitlicher Lagerung oder (c) im Begriff, einen Metaphasering zu bilden. a u. b van Gieson (b mit Phasenkontrast). c u. d. Eisenhämatoxylin. 1200 ×

können. Das eine Extrem der kontinuierlichen Reihe wird durch jene Formen dargestellt, in denen der Zentralapparat morphologisch reduziert und funktionell inaktiv ist. Die Centriolen liegen dann dicht nebeneinander, sind meist von besonderer Größe und werden nicht von auffälligen pericentriolären Differenzierungen umgeben (Abb. 1, 2). Demgegenüber sind die morphologisch entfalten und funktionell angefachten Stadien dadurch charakterisiert, daß die Centriolen lockerer angeordnet sind und daß ein Centrosom und eine Sphäre entwickelt sind (Abb. 3 c, 7 d).

Sieht man sich die *Teilungsfiguren*, die bisher nur zur Deutung der jeweiligen Zentrengestalt herangezogen wurden, näher an, so stößt man auf eine Fülle abartiger Formen, die ihr Auftreten der Existenz eines pluricorpusculären Cytozentrum verdanken. Auch sie sind, aller Vielfalt zum Trotz, einer gewissen Ordnung zugänglich. Denn was man im Einzelfall zu sehen bekommt, ist im wesentlichen von drei eng miteinander zusammenhängenden Faktoren abhängig:

1. Von dem Grade, in welchem das Zentrum aufgegliedert wird,

2. von Art und Ausmaß der Zentrenwanderung und damit von der jeweiligen Lage der Spindelpole in der Zelle und

3. von dem Verhältnis der Tochterzentren zu den Chromosomen.

Die *Aufgliederung eines pluricorpusculären Cytozentrum* ist nicht immer gleich. Zwar kann das an sich Erwartete eintreten, daß sich alle Centriolen voneinander trennen und jedes von ihnen zu einem eigenen Spindelpol wird. Dann entstehen typische multipolare Mitosen. Es können aber auch mehrere von ihnen zusammen-

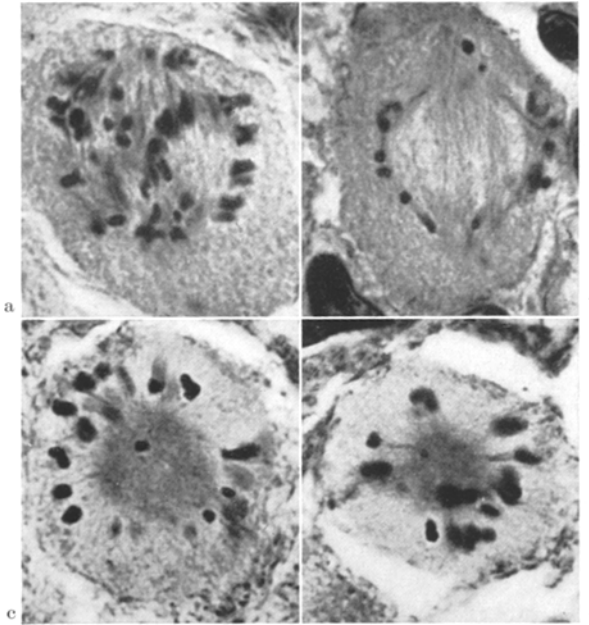


Abb. 9a—d. Zentralspindeln (mit stark kontrahierten Chromosomen) im Längs- und Querschnitt, randständige „schaufelradartige“ (a) Anordnung der mit kräftigen „Chromosomenfasern“ (c u. d.) versehenen Kernschleifen. a u. b van Gieson. c Goldner. d Eisenhämatoxylin. 1200 ×

bleiben, gemeinsam wandern und jeweils einen einzigen Pol bilden. Auch dann können multipolare Teilungsfiguren zustande kommen (Abb. 10), ebenso aber auch bizentrische Formen, nur mit der Besonderheit, daß alle oder einige Pole mehrere Centriolen aufweisen (vgl. Abb. 12a). Betrifft dies nur den einen von zwei einander gegenüberliegenden Polen, so wird bisweilen eine asymmetrische Spindel formiert, deren Fasern an der einen Seite punktförmig zusammenlaufen, gegenüber aber in breiter Front in einem langgestreckten multicentriolären Centrosome enden (Abb. 12a). Im äußersten Falle bleiben sogar alle Centriolen, etwas auseinandergewichen, in einem Centrosom vereint, so daß, falls

nur ein Kern vorhanden ist oder mehrere Kerne an einer Seite der Zelle liegen, eine monopolare Spindel resultiert, die sich von den meisten bekannten Formen* dadurch abhebt, daß der auffallend große, mitunter wie ein gekrümmter Stab aussehende Pol mehrere Zentralkörper enthält (vgl. ⁵⁷) (Abb. 12b, c). Die Chromosomen können dabei natürlich nur über einen etwas größeren Bereich der Zelle verteilt werden, wobei die Chromosomenspaltung als autonomer Vorgang durch das Fehlen einer Gegenspindel nicht beeinflußt zu werden braucht (vgl. ¹⁰).

Die *Lage der Spindelpole* ist für die spezielle Form der multipolaren Teilungsfiguren verantwortlich. Sind die Zentren der einzelnen Spindeln z. B. an zwei einander gegenüberliegenden Zellseiten konzentriert, dann resultieren gleichlaufende Spindeln oder, wenn die Fasersysteme zum Teil miteinander verschmelzen, sog. Spaltspindeln (Abb. 11a, b). Verbleibt das Zentrum im Mittelpunkt der

* z. B. 10, 15, 20, 54, 76, 125.

Zelle, was besonders häufig ist, wenn das Kernmaterial an entgegengesetzten Zellseiten liegt, dann entstehen die vorbeschriebenen feinstkörnigen Centriolenbänder, von denen nach jeder Seite zahlreiche schmale, mitunter deutlich voneinander abgesetzte Halbspindeln ausgehen (Abb. 11 c, d). Bei seitlicher Kernlage enden manche von ihnen blind oder nur an einzelnen Chromosomen des Konvolutes. Ob auf gleicher Höhe liegende Gegenspindeln immer benachbarten

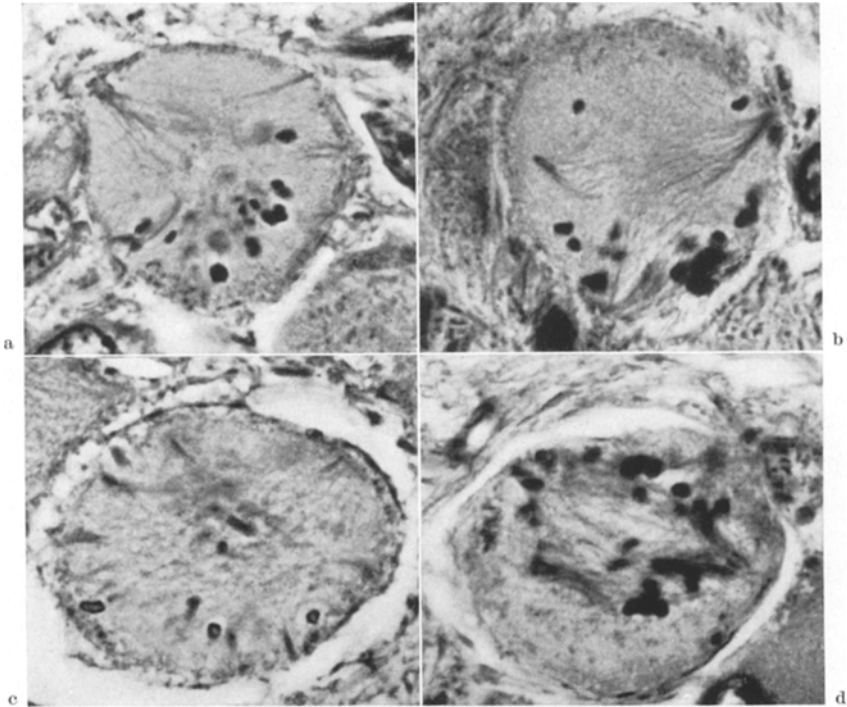


Abb. 10 a—d. Multipolare Spindelfiguren, einige der Pole (z. B. d) pluricorpusculär.
b Goldner. a, c u. d Eisenhämatoxylin (c mit Phasenkontrast). 1200 ×

oder auch einmal dem gleichen Centriol entstammen, ist nicht sicher zu entscheiden. Derartige Beobachtungen lehren zugleich, daß die entsprechende spindellose Zentrengestalt (Abb. 7), wenn sie mit zahlreichen peripher gelegenen, oft in Verschmelzung begriffenen Kleinkernen verbunden ist, ein Residuum solcher Teilung mit multiplen Gegenspindeln darstellt.

All dies wird, wenn mehrere Zentren vorhanden sind, noch dadurch kompliziert, daß das *Verhältnis zu den Chromosomen* unterschiedlich ist. Treten beispielsweise nur noch die beiden nächstgelegenen Tochterzentren mit den Chromosomen in Verbindung, so entstehen zwischen den übrigen, einander benachbarten Zentren reine chromosomenlose Zentralspindeln (sog. achrome Spindeln)^{130,131} (Abb. 12 d, e), die denen gleichen, die zuerst in Seeigeleiern nach Polyspermie oder nach experimenteller Unterdrückung der Furchungsteilungen* gefunden worden sind.

* z. B. 6, 7, 10, 15, 45, 130, 131.

Was aus all diesen von der Existenz eines pluricorpusculären Cytozentrum abhängigen Teilungsfiguren wird, ist in wenige Sätze zusammenzufassen: Da eine Plasmadurchschnürung niemals stattfindet, werden die Chromosomen entweder an zwei einander gegenüberliegenden Polen gesammelt oder nur über

einen größeren Raum verteilt. Sie verschmelzen danach in unterschiedlicher Weise miteinander (Abb. 6a, b). Die Entfaltung des Zentralapparates wird rückgängig gemacht und die mehr oder weniger auseinandergewichenen Zentren und Centriolen sammeln sich wieder zu einem einheitlichen Cytozentrum. Da aber im Zustande der Teilungsruhe die Zahl der Centriolen kleiner und ihr Volumen größer als während und im Umkreis der Karyokinesen zu sein pflegt, ist anzunehmen, daß auch vorübergehend voneinander getrennte Körnchen sekundär wieder zu größeren Einheiten vereinigt werden können.

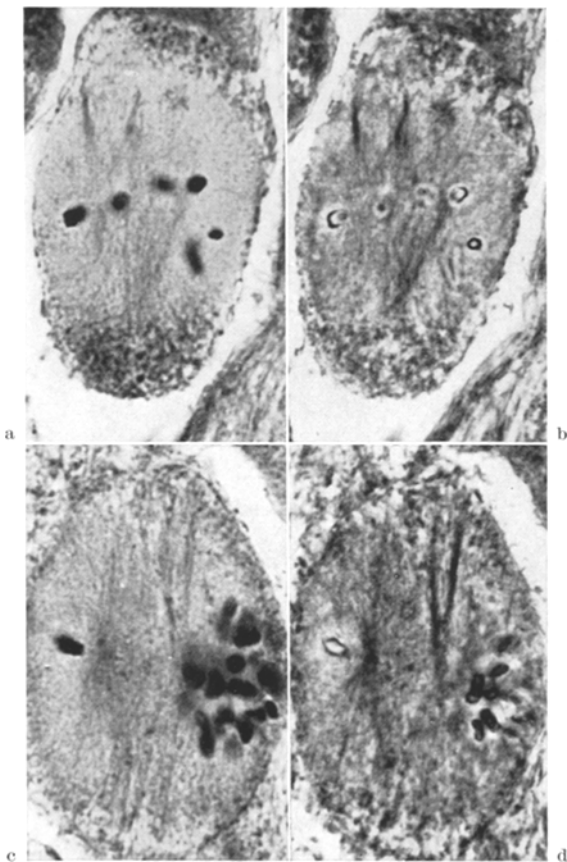


Abb. 11 a—d. Abnorme Mitoseformen im Hellfeld (a u. c) und im Phasenkontrast (b u. d). Oben einige von mehreren nebeneinanderliegenden Spindeln (einer der Pole deutlich pluricorpusculär). Chromosomen mehr oder weniger mittelliegend. Unten zentral gelegene Centriolen mit einigen (von mehreren) gegenläufigen Halbspindeln, Chromosomen noch in seitlicher Lagerung. Goldner. 1200 \times

Erörterungen

Die mitgeteilten Beobachtungen bestätigen zunächst, daß in Tumorzellen sowohl pluricorpusculäre Cytozentren wie Sphärenvergrößerungen vorkommen und daß beide Phänomene nicht streng miteinander gekoppelt sind. Keines von ihnen stellt dabei etwas Tumorspezifisches dar, da sie, einzeln oder zusammen,

auch sonst beobachtet worden sind. Pluricorpusculäre Zentren beispielsweise sind seit den ersten entsprechenden Befunden, die MEWES⁷⁸ in abnorm großen Knorpelzellen im Sesambein der Achillessehne des Frosches erhoben hat, an den verschiedensten der Norm gegenüber vergrößerten Zellformen beschrieben worden, in der Spermiogenese (z. B. ^{21, 22, 59, 108}) sowohl wie in Soma ^{26, 41, 42, 126 u. a.} und hier besonders bei den Megakaryocyten* und den Zellen mesenchymaler Granulome**. Die Beobachtungen allerdings, die LIPSCHÜTZ⁶⁶⁻⁶⁸ bei gewissen

* 13, 40, 42, 60, 127.

** Vgl. 2, 24, 46, 47, 122, 123.

Hauterkrankungen gemacht und in diesem Sinne gedeutet hat, gehören nicht hierher, da es sich bei den von ihm gesehenen granulären Zelleinschlüssen schon aus färberischen Gründen nicht um Centriolen gehandelt haben kann. Große Sphären sind in geschädigten Bindegewebskulturen von LEWIS aufgefunden und eingehend analysiert worden^{61-63, vgl. 68}), von STEINBISS¹⁰⁶ in Riesenzellen der

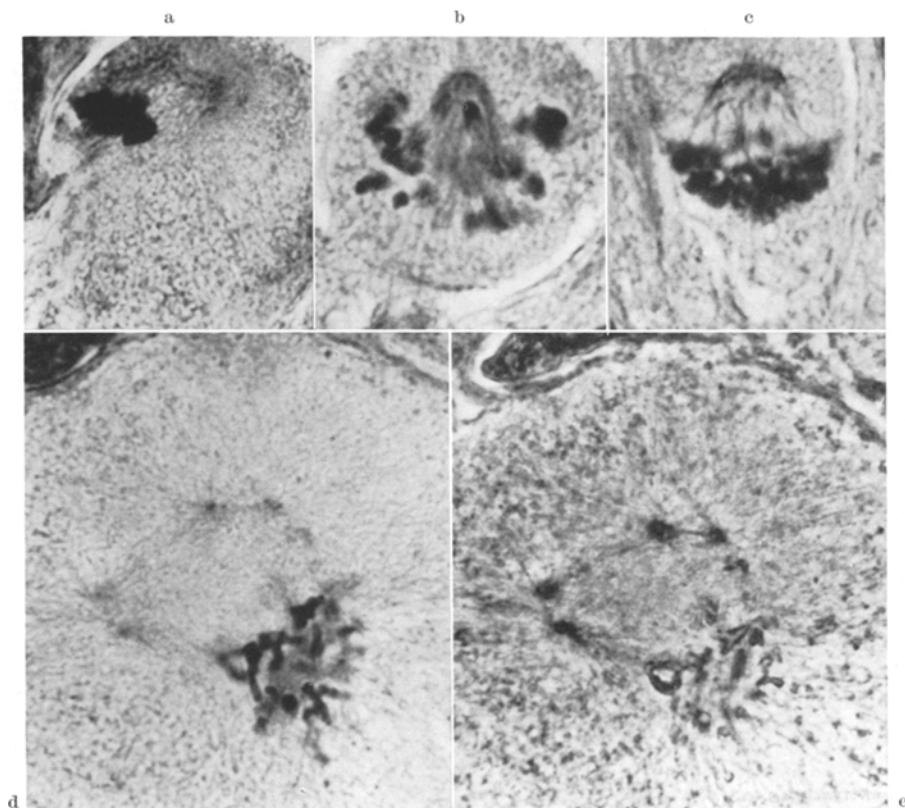


Abb. 12a—e. Pathologische Mitosen mit pluricorpusculären Spindelpolen. a Ein langgestreckter aus zahlreichen Centriolen bestehender Spindelpol. Eisenhämatoxylin. 1500 \times . b u. c Monopolare Mitosen. Goldner bzw. Eisenhämatoxylin. 1500 \times . d u. e Mehrere pluricorpusculäre Spindelpole, zum Teil nur durch „achrome Zentralspindel“ miteinander verbunden. Eisenhämatoxylin, Hellfeld und Phasenkontrast. 1200 \times

menschlichen Nebenniere, wenn auch als solche nicht erkannt, so doch eindeutig geschildert (vgl.⁹⁴), und von HERXHEIMER und ROTH^{46,47}, von CASTRÉN²⁴, HAMPERL³⁵ und GEDIGK³² in Epitheloid- und Langhansschen Riesenzellen näher untersucht worden*. Gerade diese Fälle sind für uns von besonderer Wichtigkeit, weil dabei ebenso wie in dem von HEIDENHAIN^{41,42} vorgelegten Musterbeispiel mehrkerniger, aus einem Kaninchenlymphknoten stammender Riesenzellen die Gigantosphäre ein pluricorpusculäres Cytocentrum umgibt. Wegen dieser weiten Verbreitung dürfen die von uns gesehenen Veränderungen des Zentralapparates ein den Einzelfall und die spezielle Tumorphathologie überschreitendes Interesse beanspruchen. Es fragt sich nicht nur, wie unsere Befunde zu deuten sind, sondern

* Vgl. dazu^{2, 51, 96, 116, 122}.

auch wieweit die dabei getroffenen Feststellungen verallgemeinert und zur Erklärung der übrigen, bislang nicht einheitlich interpretierten Beobachtungen herangezogen werden können.

In unserem Falle ist die *Entwicklung einer großen Sphäre* und die Ausbildung *eines deutlich erkennbaren Centrosomes* als Ausdruck einer Ausgestaltung und Entfaltung des Zentralapparates anzusehen, der zur Mitose gehört. Hat sich doch nachweisen lassen, daß diese Besonderheiten nur im zeitlichen Umkreis der Karyokinese vorhanden sind, daß die Centrosomen zu Spindelpolen werden und daß aus Centro- und Sphäroplasma eine sog. Zentralspindel entstehen kann (Abb. 8, 9). Pluricorpusculäre Cytozentren als solche stellen also nur dann ohne weiteres auffällige Bildungen dar, wenn zugleich eine Sphäre vorhanden ist. Ist das nicht der Fall und liegen die Centriolen dicht nebeneinander, müssen wir folgern, daß an den betreffenden Zellen keinerlei Teilungsvorgänge ablaufen und kein Teilungsbestreben vorhanden ist. Diese letztgenannte Feststellung ist übertragbar. Sie gilt für alle einschlägigen Beobachtungen, auch für die Riesenzellen mesenchymaler Granulome (vgl.²), ist doch schon HERXHEIMER und ROTH⁴⁷ in ihrer klassischen Untersuchung über die Struktur der tuberkuliden Riesenzellen aufgefallen, daß in „alten“, nicht mehr wachsenden Exemplaren nur noch eine Vermehrung der Centriolen, aber keine pericentrioläre Ausgestaltung des Zelleibes nachweisbar ist (vgl.^{49,96}).

Demgegenüber bedarf die These, daß eine Entfaltung des Zentralapparates grundsätzlich zu den Teilungsveränderungen der Zelle gehört, ehe sie generalisierend verwandt werden kann, gewisser Einschränkungen und Erweiterungen. In unserem speziellen Falle freilich ist der Zusammenhang offenkundig. Die Beobachtungen an den Zentren fügen sich in diesem Punkte ohne weiteres den Gesetzmäßigkeiten, die bei jeder mitotischen Zellteilung zu erkennen sind. Daß in dem Tumor, ebenso wie bei vielen anderen von uns kontrollierten großzelligen Gewächsen, entfaltete Cytozentren so reichlich vertreten sind, erklärt sich mit der raschen Aufeinanderfolge der Zellteilung¹³⁷. Der Zentralapparat kommt gewissermaßen nicht zur Ruhe und wird nur kurzfristig oder gar nur unvollständig reduziert und abgebaut. Daß dies auch für die anderen Beobachtungen an mitosereichen Geweben oder Tumoren, die im Schrifttum niedergelegt worden sind, gelten dürfte, ist ohne weiteres einleuchtend. Wie verhält es sich aber bei den gestaltlich doch so überaus ähnlichen Sphärenvergrößerungen in epithelzelligen Granulomen, für die das Fehlen von Mitosen doch geradezu charakteristisch ist? Stimmt man der Vorstellung zu, daß die sphärenhaltigen mehrkernigen Epitheloid- und Riesenzellen, wenn nicht ausschließlich (vgl.^{30,72,73}), so doch vornehmlich aus herangewachsenen Einzelzellen und nicht durch Konfluenz entstanden sind (vgl.^{2,24,46,47}) — und unsere Befunde sind geeignet, diese These zu stützen —, so liegt die Erklärung auf der Hand. Wenn es in diesen Zellen auch keine Karyokinesen gibt, so kommt es doch zu einer Kernvergrößerung, zu Vorgängen also, die in den großen Kreis der Teilungsprozesse gehören und aus der gewöhnlichen indirekten Kernteilung abgeleitet werden können. Daß gewisse, zu einer normalen Karyokinese gehörenden Teilfaktoren des Mitosecyclus, Entbindung der Chromosomen beispielsweise und Membranauflösungen, nicht mehr realisiert werden können, bedeutet nicht, daß alle sonst damit gekoppelten Teilungsvorgänge, beispielsweise die Vermehrung der DNS-haltigen Chromosomen-

substanz oder die Chromosomenspaltung, ebenfalls unterbunden werden. Die Teilungsspannung einer Zelle bleibt auch dann nicht ohne Erfolg — sie wird nur in andere Bahnen gelenkt. An den Kernen äußert sich das in echtem nuclearen Wachstum und eventuell in einer sekundären „amitotischen“ Teilung. Was sich an dem Cytocentrum abspielt, ist das Analogon zu dieser Reduktion des nuclearen Mitoseablaufes. Es kann zwar keine Spindel mehr entwickeln, aber es wird noch entfaltet und bildet dementsprechend eine Sphäre aus, die mitunter sogar eine dem mitotischen Aster ähnelnde strahlige Ordnung (Astrosphäre!) erkennen läßt. Ja, es kommt oft sogar, ebenso wie bei einer echten Mitose, zu Centriolenvermehrungen und selbst zu einem vorübergehenden Auseinanderweichen der Zentralkörner²⁴, was, wie HEIDENHAIN⁴² bereits erkannt hat, als Äquivalent der mitotischen Centriolenwanderung gewertet werden muß. Nach alledem kann man also zwar nicht sagen, daß eine Sphärenvergrößerung in jedem Falle, wie bei den meisten unserer Tumorzellen, für eine bevorstehende oder gerade ablaufende Mitose beweisend ist. Aber man kann doch behaupten, daß eine solche Ausgestaltung, wo immer sie auftritt, derjenigen der Mitose an die Seite zu stellen ist und ein im Augenblick vorhandenes ansteigendes oder abklingendes Teilungsbestreben anzeigt, mag das nun in der gewohnten karyokinetischen Weise verwirklicht werden oder nicht.

Ja, es hat sogar den Anschein, als ob der Entfaltungsgrad des Cytocentrum immer dann einen besonderen Grad erreicht, wenn eine ausgeprägte Teilungsspannung durch äußere Einflüsse an der intendierten mitotischen Realisation gehindert wird. Dafür spricht die besondere Größe, die scharfe Abgrenzung und die strahlige Ausgestaltung der Sphäre in den Epitheloiden. Wir sind daher auch der Meinung, daß die nicht eben zahlreichen ganz gleichartigen Bilder unseres Tumors (Abb. 3 c, d) (vgl. S. 140) als Ausdruck einer entsprechenden frustanen und daher besonders eindrucksvollen Aktivierung des Zentralapparates anzusprechen sind, auf die auch hier keine karyokinetischen Vorgänge folgen. Als Ursache dafür ist in jedem Falle eine weitere fortgeschrittene Hemmung des Teilungsprozesses anzusehen, der auf einer stärkeren Störung des Zellstoffwechsels beruhen muß. Dafür spricht, daß LEWIS⁶¹⁻⁶³ seine vergrößerten, übrigens ebenfalls mit einem hier als „Markzone“ bezeichneten Centrosom versehenen Sphären gerade in geschädigten mesenchymalen Kulturen gefunden hat; die von uns geforderte Beeinträchtigung der Teilungsabläufe ist an dem Auftreten zweikerniger Zellformen abzulesen. Die alte Streitfrage, ob die Sphärenvergrößerungen in all solchen Fällen als Ausdruck einer Degeneration (z. B.^{32, 35, 36}) oder als Analogon der mitotischen Aktivierung (z. B.^{30, 61-63, 69}) aufzufassen seien, löst sich, so betrachtet, von selber auf: Das eine schließt das andere nicht aus. Nur der Gedanke, daß die Sphäre bei den mesenchymalen Granulomen die Ursache für das Ausbleiben der Kernteilung darstelle, muß wohl aufgegeben werden: Es sind parallele, aber nicht voneinander abhängige Reaktionen.

Die hier vorgenommene Gleichsetzung der Sphärenvergrößerung von Epitheloid- und Tumorzellen findet darin eine wesentliche Stütze, daß der entfaltete Sphärenbereich unserer Tumorzellen die gleiche positive Hotchkiss-Reaktion gibt, die an Epitheloiden gefunden worden ist^{32, 36, 122} (Abb. 4, 5). Und die von uns vorgeschlagene Deutung wird dadurch untermauert, daß dieses PAS-positive Material bei unseren Geschwulstzellen zur Ausbildung der Spindelpole und zur

Entwicklung derjenigen Spindelteile Verwendung findet, die von den Zentren ihren Ausgang nehmen. Freilich gelingt dieser Nachweis nur, wenn die Spindelpole von besonderer Größe sind und wenn es sich um die ersten Stadien der zentrogenen Spindelbildung handelt. Die vollausgebildete Zentralspindel ist mit dieser Methode im Gegensatz zu anderen Verfahren höchstens noch schwach, meist gar nicht mehr zu tingieren. Daraus sind einige Folgerungen abzuleiten. Die erste ist, daß das Hotchkiss-positive Material des Zentralapparates präsumptive Pol- und Spindelsubstanz darstellt. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, daß McMANUS⁷⁸ am mitotischen Apparat menschlicher Tumorzellen ebenfalls eine positive Reaktion erzielt hat und daß auch die Spindelpole der Furchungsteilungen mancher niederer Tiere — Würmer, Seeigel und Krebse — auf gleiche Weise dargestellt worden sind^{28, 50, 82, 107}. Des weiteren ist ersichtlich, daß bei einem späteren Aufbau der Spindel Veränderungen eintreten, die wenigstens für den optischen Eindruck mit einer Verminderung oder mit einem Schwund der neutralen Mucopolysaccharide verbunden sind. Schließlich ist noch zu erkennen, daß dieses besondere Material, das sich beim Zelltod vom restlichen Plasma oft scharf absetzt, vor dem Beginn der Karyokinese bereitgestellt wird, auch dies eine Beobachtung, die mit den von MAZIA und seinen Mitarbeitern am Seeigeli gewonnenen Erfahrungen gut übereinstimmt*. Es handelt sich hierbei also genauso wie bei der Verdoppelung der Chromosomensubstanz um einen zwar zur Mitose gehörenden, der eigentlichen Karyokinese aber voraufgehenden Vorgang.

Das kann aber nicht bedeuten, daß wir es dabei mit einer in der Zelle stets vorhandenen spezifischen Spindelsubstanz, etwa im Sinne eines besonderen Archiplasmas^{16, 18} oder Kinoplasmas¹⁰⁷ zu tun hätten, die für gewöhnlich nur fein verteilt und daher als solche nicht nachweisbar ist und sich erst kurz vor dem Beginn der Karyokinese an den Zentren sammelt. Dagegen spricht, daß die Sphäre mitunter eine solche Größe erreicht, daß das übrige Plasma nur noch einen schmalen Randsaum darstellt (vgl. Abb. 3, 7 c—d). Dies macht aber gleichermaßen unmöglich, die gesamte Sphäre als unmittelbare Folge einer synthetischen Aktivität der Centriolen aufzufassen, etwa in dem Sinne, daß ihre Substanz von den mitotisch angeregten Zentralkörpern selbst gebildet worden wäre. Damit wäre auch kaum vereinbar, daß die Centriolen selbst niemals eine positive PAS-Reaktion geben. So bleibt also nur folgende Vorstellung übrig: Die glykoproteidhaltige Sphäre und damit ihr Anteil an einer späteren Zentralspindel kommt durch eine Umbildung vorher bereits vorhandener Plasmasubstanzen zustande**, und dieser Umbildungsprozeß geht, da die Farbintensität peripherwärts häufig abnimmt, vom Zentrum des ganzen Bezirkes, also von den Centriolen, aus. Es gibt keine Befunde, die dazu im Widerspruch stehen. Wir erklären die hier besprochenen Bilder also damit, daß die Centriolen aktiviert worden sind und das umgebende Plasma beeinflußt haben. Mit anderen Worten, die Sphäre ist derjenige Plasmabereich, der unter dem Einfluß der angefachten Centriolen steht, ja, ihre Größe kann geradezu, wie WASSERMANN das für die Verhältnisse der gewöhnlichen Mitose hervorgehoben hat, als Maß für die centrioläre Aktivität genommen werden, mag darauf nun eine Karyokinese folgen oder nicht. Es liegt

* 45-48, 123, 124, vgl. 52.

** Vgl. 8, 9, 115, 119, 120.

nahe, besonders wenn man an die von MAZIA vorgeschlagene Deutung der pericentriolären Asterbildungen im Seeigelei denkt, diese Wirkungsweise der Centriolen chemisch zu interpretieren, auf die Synthese (vgl.^{3,39}) eines fermentativ wirkenden Agens zu beziehen, das während seiner allseitigen Diffusion nach Maßgabe seiner jeweiligen Konzentration eine Umbildung der cytoplasmatischen Proteine ins Werk setzt. Dieses Agens dürfte, da die Zentralkörner Hotchkiss-negativ sind, selber frei von solchen Glykoproteiden sein. Es wäre aber denkbar, daß das auffallend dichte, zwar PAS-positive, aber sehr proteinreiche Zentroplasma diese primären Centriolenprodukte in besonderem Maße enthält und daß die Existenz eines Centrosomes in jedem Falle die Anwesenheit „sezernierender“ Centriolen beweist.

Mag sich dieser letzte Gedanke nun als richtig erweisen oder nicht — die besondere Größe der Sphäre, die unsere Tumorzellen auszeichnet, erklärt sich jedenfalls damit, daß sowohl die Quantität des Aktionssystems, d. h. also Zahl und Größe der Centriolen, wie die des Reaktionssystems, also das Volumen des beeinflussten Plasmas (vgl.²⁰), von ungewöhnlicher Größenordnung sind.

Mit diesen quantitativen Eigenheiten mag es auch zusammenhängen, daß in unserem Falle, ob es sich um reguläre oder um pathologische Mitosen handelt, so deutliche *Zentralspindeln*⁴³ entstehen, die im vollen Doppelsinn des Wortes^{119,120} von den Zentren herrühren (vgl.^{18,41,42}) und im Zentrum der vollendeten Teilungsfigur liegen (Abb. 8, 9). Denn für gewöhnlich ist ein solcher Spindelanteil in den Mitosen menschlicher Gewebe nicht nachzuweisen. Vielleicht ist er aber wenigstens an teilungsreichen und besonders großzelligen Tumoren doch häufiger als bisher angenommen. Hier hat sie beispielsweise PIANESE⁸⁸ abgebildet. Außerdem ließe sich ins Feld führen, daß in Geschwülsten Hohlspindeln (Hollow-Spindeln) oft gefunden werden (vgl.^{113,114}), Spindelformen also, bei denen die Chromosomen in der Metaphase nicht zu einer Platte, sondern zu einem Ringe angeordnet sind. Denn dieses Bild ist für eine Teilung mit Zentralspindel geradezu charakteristisch (vgl. Abb. 11 c, d), kann aber als solches natürlich nicht erkannt werden, wenn die Untersuchungstechnik ausschließlich auf das Verhalten der Chromosomen abgestimmt ist. Es entspricht dem bisher Bekannten*, daß die centrogenen Spindelanteile, die sog. Polfasern¹⁰³ auch in unserem Falle recht häufig sind. Gelegentlich haben wir nämlich nur im zentralen Spindelbereich eine Desorganisation der Fibrillensysteme wahrgenommen. Nimmt dieser Vorgang stärkere Ausmaße an, kommt es zu einer weitgehenden Verflüssigung und damit zu einer Abrundung des ganzen Spindelraumes, ähnlich wie das ORSÓS⁸³ am Beispiel von Melanoblastomen geschildert und MAZIA^{76,78} am sich furchenden Seeigelei unter der Wirkung von Mercaptoäthanol gesehen haben. Mitunter sehen diese zusammengebrochenen Spindeln ganz ähnlich aus wie manche vacuolisierten oder wabigen Sphären, bei unserem Tumor sowohl wie bei Epitheloiden (vgl. ^{46,47,49,96}). Wir nehmen dies als Hinweis darauf, daß es sich bei ihnen, anders als bei den mehr homogenen oder gar strahlig gebauten Formen, um geschädigte und desorganisierte Gebilde handelt, zumal sowohl an schwer beeinträchtigten Bindegewebskulturen⁶¹⁻⁶³ wie an absterbenden Leukocyten⁹² eine Verflüssigung der vergrößerten oder von vornherein gut erkennbaren Sphären beobachtet worden ist.

* Z. B. ^{9,88,119,120}, vgl. auch ^{34,48,95}.

Im großen und ganzen ist freilich das Bild einer gewöhnlichen bipolaren Zentralspindel in unserem Tumor nur vergleichsweise selten zu finden. Meist sind die *Teilungsfiguren atypisch*. Das liegt daran, daß die Cytozentren in der Regel pluricorpusculär sind, sei es, daß dies schon während der Teilungsruhe der Fall war, sei es, daß erst am Beginn des Teilungsvorganges aus wenigen Riesencentriolen mehrere kleinere werden (s. unten). Die Vielfalt der Formen haben wir bereits im descriptiven Teil zusammenfassend geschildert. Was man im einzelnen zu sehen bekommt, richtet sich danach, wieviele selbständige Spindelpole entstehen und wie sie in der Zelle angeordnet sind. Bei Zellen mit einem pluricorpusculären Zentrum ist also die Menge der Spindelpole nicht von der Summe der vorhandenen Zentralkörperchen abhängig, sondern ausschließlich von der Zahl der verselbständigten Tochterzentren bzw. Tochtercentrosomen, da diese mehrkörnig sein können (vgl. ^{57, 72}) und doch als Einheit fungieren (Abb. 10, 11 a, b, 12). Das ist ein schöner Beweis dafür, daß HEIDENHAIN im Rechte war, als er das Cytocentrum als eine den Centriolen übergeordnete Einheit angesehen hat. Es ist HEIDENHAIN auch darin zuzustimmen, daß sich die während der Teilung auseinanderweichenden Zentren nachträglich, sofern die Plasmateilung ausbleibt, wieder zu einem einheitlichen Cytocentrum zusammenfinden, wobei das auf dem Hinwege deutliche Centroplasma mehr oder weniger zu schwinden pflegt.

Richtet man bei all diesen Teilungsvorgängen sein Augenmerk auf die *Centriolen*, so überraschen die erheblichen Unterschiede in Zahl und Größe der Zentralkörperchen, gleichgültig ob man Zellen ungleichen oder ähnlichen Volumens in den Blick nimmt. In abgeschwächter Form sind diese Differenzen auch in ruhenden Zellen vorhanden. Zwar ist die Gesamtmenge der Centriolensubstanz, den allgemeinen Zellmaßen entsprechend, in jedem Falle von ungewöhnlicher Größe, aber ihre Erscheinungsform wechselt in weiten Grenzen. Besonders auffallend sind die beiden durch eine Reihe von Zwischenformen miteinander verbundenen Extreme, wenige Riesencentriolen einerseits (Abb. 1, 2), zahlreiche staubfeine Körnchen andererseits (Abb. 7). Die einen finden sich vornehmlich, aber nicht ausschließlich während der Teilungsruhe, die anderen sind auf die Teilungsnähe beschränkt. Diese Beobachtungen legen den Gedanken nahe, daß die großen Centriolen erheblich über das normale Maß herangewachsen sind und daß die kleinsten Körnchen, zumal sich manche Riesenformen bei näherer Betrachtung als gekerbt oder eingeschnürt erweisen, durch einen Zerfall der großen Exemplare zustandekommen (vgl. ²⁶). Ein solcher Vorgang ist nicht ohne Beispiel. Hat doch MEWES* bei der Entwicklung der atypischen Spermien gewisser Schneckenarten, der Prosobranchier, zu denen auch die Sumpfschnecke *Paludina vivipara* gehört, während der Wachstumsphase der Spermatocyten eine gewaltige Größenzunahme der Centriolen beobachtet — sie können im Durchmesser dabei mehr als 1μ erreichen⁸⁹ — und anschließend über maulbeerförmige Zwischenstufen eine Aufteilung in zahlreiche (bis über 2000⁵) kleinere Formen, weshalb die nächsten Teilungen multipolar verlaufen. Darüber hinaus ist in unserem Falle noch damit zu rechnen, daß sich die kleinsten Formen, da sie nur während der Teilung als solche sichtbar sind, danach wieder zu wenigen größeren, wenigstens lichtmikroskopisch einheitlich erscheinenden Formen zusammenschließen, ähnlich

* 80, 81, vgl. 5, 42, 91, 92, 128.

wie die voneinander getrennten Tochterzentren nach dem Ablauf der intracellulären Mitose wieder zu einem einzigen Cytocentrum vereinigt werden.

Derartige Vorgänge, bei denen sich die Frage aufdrängt, ob man die verschiedenen Körnerformen überhaupt noch einheitlich als Centriol bezeichnen darf, lassen sich damit erklären, daß die lichtmikroskopisch nicht weiter auflösbaren Centriolen nach den inzwischen vielfach bestätigten* elektronenoptischen Befunden von DE HARVEN und BERNHARD³⁹ in Wirklichkeit zusammengesetzte Gebilde darstellen und aus mehreren, etwa 9, nicht selten doppelten Tubuli von etwa 20 m μ Durchmesser bestehen, die ringförmig um einen zentralen Hohlraum angeordnet sind. Kleinere Größenschwankungen, wie sie beispielsweise im Mitoseablauf vorkommen, gehen vielleicht allein darauf zurück, daß dieser Ring im Rahmen des Funktionscyclus enger oder weiter gestellt werden kann. Zur Deutung unserer Bilder reicht dies aber ebensowenig aus wie die Tatsache, daß BESSIS, BRETON-GORIUS und THIÉRY¹³ an Tumorzellen abnorm lange Tubuli gesehen haben. Denn damit ließe sich höchstens eine auch von uns gelegentlich gefundene besonders auffällige Stabform der Centriolen erklären, nicht aber das Vorkommen so großer mehr oder weniger kugeliger Gebilde, wie sie unsere Präparate kennzeichnen. Wir stellen uns daher vor, daß unsere Riesencentriolen, mag es sich dabei nun um primäre, allein auf einem Wachstumsvorgang beruhende oder um sekundäre, nach einem vorausgegangenen Zerfall erst wieder vereinheitlichte Formen handeln, ebenso wie die Riesencentriolen der vorerwähnten Spermatozyten, eine Vielzahl solcher Tubuli, in welcher Anordnung auch immer, besitzen und daß die kleinen und kleinsten Körnchen durch eine wechselnd weit vorangetriebene Aufgliederung solcher vielwertiger Formen entstehen, wobei mutmaßlich auch unterwertige Individuen gebildet werden. Es scheint uns überhaupt der Überlegung wert, ob nicht eine entsprechende Aufteilung des centriolären Stäbchenbündels im Tierreich hier und da schon unter ganz normalen Verhältnissen verwirklicht wird. Jedenfalls würden manche „Sonderfälle“ der Ei- und Furchungsteilungen, in denen Centriolen in der bekannten Form nicht aufzufinden sind ebenso wie die früher schon erwähnten „Zentralstäbe“ in Melanophoren von Fischen¹³² bei dieser Annahme eher verständlich werden.

Wie dem aber auch sein mag, bei unserem Fall wird man wohl nicht daran zweifeln können, daß die hypertrophierten Centriolen im Vergleich zu den gewöhnlichen Formen vielwertig und die kleinsten wahrscheinlich unterwertig sind. Damit werden Analogien zum Verhalten der Zellkerne offenkundig. Sie sind so zahlreich, daß sie womöglich mehr als zufällig sind. Zumindest aber können die beim Zellkern sicher gegebenen Verhältnisse ein gutes Modell für die beim Centriol vielleicht verwirklichten Möglichkeiten abgeben: Beide Gebilde sind gleichermaßen „Sammelindividuen“ und als solche aus Untereinheiten, den Tubuli hier, den Chromosomen dort, aufgebaut. Beide können durch „innere Teilung“ heranwachsen, die Zahl ihrer Untereinheiten vermehren und daher vielwertig oder, um eine in der Karyologie gebräuchliche Bezeichnung zu verwenden, polyploid werden. In beiden Fällen ist eine sekundäre Aufgliederung, die man beim Kern als „Amitose“ oder „Fragmentation“ zu bezeichnen pflegt, möglich und ebenso eine sekundäre Vereinigung vorher selbständiger Formen, wie es in unseren

* 3, 4, 12, 13, 23, 29, 33, 88, 89, 93, 97, 103, 104, 109, 112, 127.

Präparaten, was das Kernmaterial angeht, am Schicksal postmitotisch zunächst vorhandener Karyomeren deutlich wird. Da man nun aber bei all diesen nuclearen Vorgängen und Erscheinungsformen, der Differenzen ungeachtet, gleichermaßen von einem Zellkern zu sprechen pflegt, ist man wohl auch berechtigt, all die lichtmikroskopisch einheitlich erscheinenden Zentralkörner, so verschieden auch ihre Wertigkeit sein mag, mit ein und derselben Bezeichnung „Centriol“ zu belegen.

Die *Entstehung der pluricorpusculären Cytozentren* und die Vermehrung der Centriolenssubstanz ist in unserem Falle sicher, wie in der Mehrzahl der einschlägigen Beobachtungen und so auch bei den bereits von HEIDENHAIN^{40, 41} darauf geprüften Megakaryocyten (vgl.^{59, 124}), in erster Linie dadurch bedingt, daß die Zellteilung ausgeblieben ist, weshalb sich die auseinandergewichenen und vermehrten Centriolen sekundär wieder zu einem Sammelzentrum vereinigt haben. Wie sich auf diese Weise die Zahl der in der Zelle vorhandenen Chromosomen erhöht hat, so ist nach unserer Annahme auch die Zahl der centriolären Tubuli dabei vergrößert worden. Ob beide Vermehrungsvorgänge jedes Mal und vor allem auch bei wiederholten Teilungen streng kongruent verlaufen, vermögen wir freilich nicht zu sagen. Auch bei den epitheloiden Riesenzellen ist die Frage nicht geklärt, wenn hier auch zumindest anfangs eine gleichsinnige Vermehrung von Kernen und Centriolen anzunehmen ist^{24, 46, 47}.

Gerade die Verhältnisse bei den Epitheloiden machen aber klar, daß der eben für unseren Tumor als vorherrschend angegebene Mechanismus nicht der einzige sein kann, der zu einer Centriolenvermehrung und damit zu einem pluricorpusculären Cytocentrum führt. Denn in den epitheloidzelligen Granulomen kommen ja keine Mitosen vor. Es muß also noch eine Vermehrung der Centriolen geben, die nicht an eine Karyokinese gebunden ist, bei der die Entwicklung des achromatischen Teilungsapparates vielmehr auf der Stufe der im einzelnen früher erörterten „Entfaltung“ der Zentren steckenbleibt. Solche Zustände sind also nicht nur durch eine Ausgestaltung des Zentralapparates und nicht nur durch ein Auseinanderweichen der Centriolen, sondern zugleich durch eine Vermehrung der Zentralkörner — durch Teilung oder Sprossung — charakterisiert. Bei den Epitheloiden spricht vieles dafür, daß damit das Kernwachstum und die Aufteilung der Kerne gekoppelt ist²⁴. Ob diese Form der Centriolenvermehrung, an die für Tumoren CASTRÉN²⁵ bereits gedacht hat, auch in unserem Falle vorkommt, läßt sich mit Sicherheit nicht angeben. Die Gleichheit mancher Abbildungen (Abb. 3 rechts) macht es aber immerhin wahrscheinlich. Auf jeden Fall gehört aber auch diese Entstehungsweise pluricorpusculärer Zentren in den großen Kreis der mitotischen Veränderungen und ist damit gleichermaßen ein Zeichen für vorausgegangene Phasen einer, wenn auch abgewandelten mitotischen Aktivität, einer allerdings nicht in der gewöhnlichen Weise realisierten Teilungsspannung. Der Unterschied gegenüber der erstbesprochenen Form ist rein quantitativer Natur und liegt darin, daß hier nicht nur, wie bei der intracellulären Mitose die leicht störbare Plasmadurchschnürung ausgeblieben ist, sondern vom Zentralapparat die Spindelbildung und vom Kern die Chromosomenentbindung nicht durchgeführt worden ist und nicht durchgeführt werden konnte. Man darf vermuten, daß darin eine stärkere Störung des cellulären Teilungsbestrebens ihren morphologischen Ausdruck findet.

Mit alledem ist nicht gesagt, daß pluricorpusculäre Cytozentren nicht auch noch auf einem ganz anderen, im vorliegenden Falle allerdings nicht beschrittenen und auch sonst wohl nur selten eingeschlagenen Wege zustandekommen können, nämlich durch Zellverschmelzung und eine sekundäre Vereinigung der zunächst getrennten Zentren, wie das für mesenchymale Elemente nachgewiesen ist (vgl.^{30, 72, 73, 122}). Doch scheint es auch dann so zu sein, daß eine vergleichbare Entfaltung dieses sekundär vereinheitlichten Zentralapparates nur dann verwirklicht wird, wenn diese durch Konfluenz entstandene Riesenzelle als Einheit reagiert und als solche in eine Phase der Teilungsspannung eintritt. Dies wirklich zu beweisen, muß freilich eigens darauf gerichteten Untersuchungen überlassen bleiben.

Überhaupt ist nicht zu leugnen, daß unsere Überlegungen nur wenige der durch die Befunde aufgeworfenen Fragen bündig beantworten konnten und vielfach zu Hypothesen ihre Zuflucht nehmen mußten. Allein diese Hypothesen sind mit den modernen Methoden nachprüfbar. Sie hätten ihren Sinn auch schon erfüllt, wenn sie das Interesse an den hier erörterten, lange stiefmütterlich behandelten Problemen neu beleben und zu der Überzeugung führen würden: „Nach diesen Erfahrungen wäre es angezeigt, andere plasmareiche pathologische Zellformen ... auf ihre feinere Struktur genauer zu untersuchen; dies wäre gewiß ein dankbares Gebiet für die cellular-histologische Forschung“ (HEIDENHAIN 1897).

Zusammenfassung

Aus einem größeren Untersuchungsgut wurde ein monstrecellulärer Tumor des Großhirnes ausgewählt, um die hier besonders deutlichen Veränderungen der Cytozentren von Riesenzellen paradigmatisch darzustellen. Die Zentren waren häufig pluricorpusculär, oft waren eine große Sphäre und ein deutliches Centrosom vorhanden. Die letztgenannten Bilder waren nur in teilungsnahen Zellen zu finden. Sie werden daher, hier wie an anderen Geweben, als Ausdruck einer morphologischen Entfaltung und einer funktionellen Aktivierung des Zentralapparates angesehen, die grundsätzlich in den Kreis der mitotischen Veränderungen gehören, auch dann, wenn sie nicht in einer Karyokinese münden.

Aus dem Material der Zentren entwickeln sich typische Zentralspindeln. Dabei kommen mannigfache pathologische, z. B. auch multipolare und monopolare Formen vor, je nachdem wie weit das pluricorpusculäre Cytocentrum in selbständige Tochterzentren aufgegliedert wird. Die Zahl der Spindelpole ist also nicht in jedem Falle gleich der Zahl der vorhandenen Centriolen.

Die starken Schwankungen in der Centriolen-Größe — Riesenformen und staubfeine Körnchen — werden darauf zurückgeführt, daß Centriolen wachsen — hypertrophieren —, zerfallen und sich wieder vereinigen können und zwar in Parallele zum Teilungsrhythmus der Kerne. Die Entstehung derartiger pluricorpusculärer Zentren beruht auf Modifikationen der regelhaften mitotischen Zellteilung.

Summary

A large-cell cerebral tumor was selected for study, in order to serve as a model to demonstrate the unusually clear changes occurring in the cytocentrum of the giant cells. The centrams were frequently pluricorpuscular and often a large

sphere and a clear centrosome were present. The last named structures were found only in cells in predivision. They were regarded here, as in other tissues, as an expression of morphologic maturation and functional activation of the central apparatus. Fundamentally, they belonged in the realm of mitotic changes, even then, when they did not progress to karyokinesis.

Typical central spindles were developed from the material of the centrum. Manifold pathologic forms appeared as well, for example, — multipolar and unipolar forms, depending upon how far the pluricorpuscular cytocentrum was divided into independent daughter centurms. The number of the spindle poles was, therefore, not the same as the number of centrioles present.

The great variation in the size of the centrioles, with giant forms and others of dust-like granules, was related to the fact, that centrioles grew, — hypertrophied, degenerated, and were able to reunite, in rhythm with the division of the nucleus. The formation of this sort of pluricorpuscular centrum depended upon the modification of the regular mitotic cell division.

Literatur

- ¹ ALTMANN, H.-W.: Zur Pathologie des zellulären Zentralapparates. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **99**, 415 (1959).
- ² ALTMANN, H.-W.: Über das Cytozentrum in Epitheloid- und Riesenzellen. Riesensphären und Asteroidkörperchen. *Berl. Med.* **11**, 27—32 (1960).
- ³ AMANO, S.: Structure and function of the central body and the nucleolus; extension fiber theory of the mitotic mechanism. *Acta Sch. med. Univ. Kioto* **32**, 5—27 (1954).
- ⁴ AMANO, S.: The structure of the centrioles and spindle body as observed under the electron and phase contrast microscope. A new extension-fiber theory concerning mitotic mechanism in animal cells. *Cytologia (Tokyo)* **22**, 193—212 (1957).
- ⁵ ANKEL, W. E.: Die atypische Spermatogenese von *Janthina* (Prosobranchia, Pentaglossa). *Z. Zellforsch.* **11**, 491—608 (1930).
- ⁶ BALTZER, F.: Über mehrpolige Mitosen bei Seeigeleiern. *Verh. phys.-med. Ges. Würzb., N.F.* **39**, 291—330 (1908).
- ⁷ BALTZER, F.: Zur Kenntnis der Mechanik der Kernteilungsfiguren. *Arch. Entwickl.-Mech. Org.* **32**, 500—523 (1911).
- ⁸ BAUER, H.: Mitose. In M. HARTMANN *Allgemeine Biologie*, 4. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer 1953.
- ⁹ BĚLAŘ, K.: Der Formwechsel der Protistenkerne. Eine vergleichend-morphologische Studie. Jena: Gustav Fischer 1926.
- ¹⁰ BĚLAŘ, K., u. W. HUTH: Zur Teilungsautonomie der Chromosomen. *Z. Zellforsch.* **17**, 51—66 (1933).
- ¹¹ BERNHARD, W., et E. DE HARVEN: Sur la présence dans certains cellules de Mammifères d'un organe de nature probablement centriolaire. Etude au microscope électronique. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **242**, 288—290 (1956).
- ¹² BESSIS, M., et J. BRETON-GORIUS: Sur une structure inframicroscopique péricentriolaire. Etude au microscope électronique sur des leucocytes de Mammifères. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **246**, 1289—1291 (1958).
- ¹³ BESSIS, M., J. BRETON-GORIUS et J.-P. THIÉRY: Centriole, corps de Golgi et aster des leucocytes. Etude au microscope électronique. *Rev. Hémat.* **13**, 363—386 (1958).
- ¹⁴ BORREL, A.: Les théories parasitaires du cancer. *Ann. Inst. Pasteur* **15**, 49—67 (1901).
- ¹⁵ BOVERI, M.: Über Mitosen bei einseitiger Chromosomenbindung. *Jena. Z. Naturwiss.* **37**, 401—446 (1903).
- ¹⁶ BOVERI, TH.: Zellenstudien. II. Die Befruchtung und Teilung des Eies von *Ascaris megalocephala*. *Jena. Z. Naturwiss.* **22**, 685—882 (1888).
- ¹⁷ BOVERI, TH.: Über das Verhalten der Centrosomen bei der Befruchtung des Seeigeleies nebst allgemeinen Bemerkungen über Centrosomen und Verwandten. *Verh. phys.-med. Ges. Würzb., N.F.* **29**, 1 (1895).

- ¹⁸ BOVERI, TH.: Zellenstudien. IV. Über die Natur der Zentrosomen. Jena. Z. Naturwiss. **35**, 1—220 (1901).
- ¹⁹ BOVERI, TH.: Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. Verh. phys.-med. Ges. Würzb., N.F. **35**, 67—90 (1902).
- ²⁰ BOVERI, TH.: Über das Verhalten des Protoplasmas bei monozentrischen Mitosen. S.-B. phys.-med. Ges. Würzb., N.F. **36**, 12—21 (1903).
- ²¹ BROMAN, I.: Über die Histogenese der Riesenspermien bei *Bombinator igneus*. Verh. anat. Ges. (Jena) **14**, 157—164 (1900). — Anat. Anz. **18**, Erg.-H., 157—164 (1900).
- ²² BROMAN, I.: Über Bau und Entwicklung von physiologisch vorkommenden atypischen Spermien. Anat. Hefte **18**, 507—547 (1902).
- ²³ BURGOS, M. H., and D. W. FAWCETT: An electron microscope study of spermatid differentiation in the toad, *Bufo arenarum* Hensel. J. biophys. biochem. Cytol. **2**, 223—240 (1956).
- ²⁴ CASTRÉN, H.: Studien über die Struktur der Fibroblasten, Epitheloidzellen und Riesenzellen des tuberkulösen Gewebes beim Menschen. Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena), N.F. **3**, 191—274 (1925).
- ²⁵ CASTRÉN, H.: Über die Struktur der Zellen der Bindegewebsgeschwülste beim Menschen. Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena), N.F. **4**, 240—318 (1926).
- ²⁶ CLARA, M.: Über die physiologische Regeneration der Nebennierenmarkzellen beim Menschen. Z. Zellforsch. **25**, 221—235 (1937).
- ²⁷ ERLANGEN, R. v.: Zur Kenntnis der Zell- und Kernteilung. I. Über die Spindelbildung in den Zellen der Cephalopodenkeimscheibe. Biol. Zbl. **17**, 745 (1897).
- ²⁸ FAUTREZ, J., et N. FAUTREZ-FIRLEFIJN: Les polysaccharides au cours des mitoses pendant la maturation et la segmentation de l'oeuf d'*Artemia salina*. Arch. Biol. (Liège) **70**, 133—152 (1959).
- ²⁹ FAWCETT, D. W.: The structure of the mammalian spermatozoon. Int. Rev. Cytol. **7**, 195—234 (1958).
- ³⁰ FIEANDT, H. v.: Beiträge zur Kenntnis der Pathogenese und Histologie der experimentellen Meningeal- und Gehirntuberkulose. I. Die Meningeal- und Gehirntuberkulose beim Hunde. Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **3**, 235—607 (1911).
- ³¹ FOOT, N. CH., and I. COHEN: Report of a case of retothelial sarcoma (reticulosarcoma) of the cerebral hemispheres. Amer. J. Path. **9**, 123—132 (1933).
- ³² GEDIGK, P.: Zur Histochemie des Zentralapparates der Zelle. Virchows Arch. path. Anat. **325**, 366—378 (1954).
- ³³ GUSEK, W.: Topographie und Ultrastruktur von Zentral-Apparat und Golgi-Komplex in einem Inseladenom. Arch. ital. pat. clin. **3**, 1—11 (1959).
- ³⁴ HALLKA, O.: Studies on mitotic and meiotic cell division in certain Hemiptera under normal and experimental conditions. Ann. Acad. Sci. fenn. A **32**, 1—80 (1956).
- ³⁵ HAMPERL, H.: Zur Histologie der Boeckschen Krankheit. Med. Welt **1940**, 702.
- ³⁶ HAMPERL, H.: Diskussionsbemerkung. Verh. dtsh. path. Ges. **36**, 427—428 (1953).
- ³⁷ HANSEMAN, D. v.: Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen mit besonderer Berücksichtigung der Geschwülste. Berlin: August Hirschwald 1893.
- ³⁸ HANSEMAN, D. v.: Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin: August Hirschwald 1897.
- ³⁹ HARVEN, E. DE, et W. BERNHARD: Etude au microscope électronique de l'ultrastructure du centriole chez les vertébrés. Z. Zellforsch. **45**, 378—398 (1956).
- ⁴⁰ HEIDENHAIN, M.: Über Bau und Funktion der Riesenzellen im Knochenmark. S.-B. phys.-med. Ges. Würzb. **1894**, 18—32.
- ⁴¹ HEIDENHAIN, M.: Über die Mikrocentren mehrkerniger Riesenzellen sowie über die Centralkörperfrage im allgemeinen. Morph. Arb. **7**, 226—277 (1897).
- ⁴² HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle. I. Abt. Jena: Gustav Fischer 1907.
- ⁴³ HERRMANN, F.: Beitrag zur Lehre von der Entstehung der karyokinetischen Spindel. Arch. mikr. Anat. **37**, 569—588 (1891).
- ⁴⁴ HERTWIG, G.: Allgemeine mikroskopische Anatomie der lebenden Masse. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 1/I, S. 1—420. Berlin: Springer 1929.

- ⁴⁵ HERTWIG, O., u. R. HERTWIG: Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluß äußerer Agentien. Jena: Gustav Fischer 1887.
- ⁴⁶ HERXHEIMER, G.: Zur feineren Struktur der tuberkulösen Riesenzellen. Verh. dtsch. path. Ges. **17**, 128—135 (1914).
- ⁴⁷ HERXHEIMER, G., u. W. ROTH: Zur feineren Struktur und Genese der Epitheloidzellen und Riesenzellen des Tuberkel. Zugleich ein Beitrag zur Frage der strahligen Einschlüsse in Riesenzellen. Beitr. path. Anat. **61**, 1—41 (1916).
- ⁴⁸ HUBER, W.: Über die antimitotische Wirkung von Naphthochinon und Phenanthrenchinon auf die Furchung von Tubifex. Rev. suisse Zool. **54**, 61—154 (1947).
- ⁴⁹ HUG, H.: Über die Einschlüsse in den Langhansschen Riesenzellen, ihre Beziehungen zur produktiven Tuberkulose und ihre genetischen Zusammenhänge. Schweiz. Z. Path. **18**, 223—240 (1955).
- ⁵⁰ IMMERS, J.: Cytochemical studies of fertilization and first mitosis of the sea urchin egg. Exp. Cell Res. **12**, 145—153 (1957).
- ⁵¹ KALKHOFF, K. W., u. E. MACHER: Über Riesenzentrosphären und intra- sowie extracelluläre Einschlüsse in ihrer Bedeutung für den Morbus Boeck. Hautarzt **5**, 481—491 (1954).
- ⁵² KAWAMURA, N., and K. DAN: A cytochemical study of the sulphydryl groups of sea urchin eggs during the first cleavage. J. biophys. biochem. Cytol. **4**, 615—619 (1958).
- ⁵³ KLOSSNER, A. R.: Studien über Zellstrukturen in den epithelialen Mammatumoren und in den Epithelien der Fibromatosis diffusa mammae (Dietrich). Arb. Path. Inst. Helsingfors (Jena), N.F. **6**, 81—231 (1930).
- ⁵⁴ KOLLER, P. C.: Abnormal mitosis in tumours. Brit. J. Cancer **1**, 38—46 (1947).
- ⁵⁵ LECOUNT, E. R.: The analogies between Plimmer's bodies and certain structures found normally in the cytoplasm. J. med. Res. **7**, 383—393 (1902).
- ⁵⁶ LEIDENIUS, L.: Über die Struktur der Zellen der Uteruskarzinome. Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena), N.F. **5**, H. 3/4 (1928).
- ⁵⁷ LEVINE, M.: Studies in the cytology of cancer. Amer. J. Cancer **15**, 144—211, 788—834, 1411—1494 (1931).
- ⁵⁸ LEVY, F.: Untersuchungen über die abweichenden Kern- und Zellteilungsvorgänge. II. Über die Entstehung der Riesenzellen im Knochenmark und der fetalen Leber bei Säugetieren. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **61**, 32—40 (1921).
- ⁵⁹ LEVY, F.: Untersuchungen über abweichende Kern- und Zellteilungsvorgänge. I. Über heteromorphe Zellen im Hoden von Amphibien. Ein Beitrag zur Analyse der Zellteilung. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **68**, 110—176 (1923).
- ⁶⁰ LEWIS, M. R., and W. H. LEWIS: The malignant cells of Walker rat sarcoma. Amer. J. Cancer **16**, 1153—1183 (1932).
- ⁶¹ LEWIS, W. H.: The centriol and centrosphere in degenerating fibroblasts of tissue cultures. Anat. Rec. **16**, 155 (1919).
- ⁶² LEWIS, W. H.: Giant centrospheres in degenerating mesenchyme cells of tissue cultures. J. exp. Med. **31**, 275—292 (1920).
- ⁶³ LEWIS, W. H.: Endothelium in tissue cultures. Amer. J. Anat. **30**, 39—49 (1922).
- ⁶⁴ LEWIS, W. H.: Some cultural and cytological characteristics of normal and malignant cells in vitro. Arch. exp. Zellforsch. **23**, 8—26 (1939).
- ⁶⁵ LEWY, H.: Über Centrialkörperchen in Gliomen. Virchows Arch. path. Anat. **171**, 226—243 (1903).
- ⁶⁶ LIPSCHÜTZ, B.: Über die Begriffsbestimmung und Rolle der „Zentrozyten“ bei einer Gruppe entzündlicher Hautkrankheiten. Beitrag zur Kenntnis der Pathologie des Mikrozentriums. Vorläufige Mitteilung. Derm. Wschr. **83**, 1503—1507 (1926).
- ⁶⁷ LIPSCHÜTZ, B.: Über „Centrodermosen“ mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Masern. Virchows Arch. path. Anat. **267**, 233—242 (1928).
- ⁶⁸ LIPSCHÜTZ, B.: Untersuchungen über „Centrodermosen“ (Entzündliche Dermatosen mit Erkrankung des Mikrozentriums. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **156**, 202—225 (1928).
- ⁶⁹ LUDFORD, R. J.: Pathological aspects of cytology. In: Cytology and Cell physiology, edit. by G. BOURNE, 2nd edit. Oxford: Clarendon Press 1951.
- ⁷⁰ LUSTIG, A., u. G. GALBOTTI: Cytologische Studien über pathologische menschliche Gewebe. Beitr. path. Anat. **14**, 225—248 (1893).

- ⁷¹ MASSON, P.: Polarité fonctionelle des cellules et structure des tumeurs paradoxales. Bull. Ass. franç. Cancer **11** (1922).
- ⁷² MAXIMOW, A.: Experimentelle Untersuchungen über entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Beitr. path. Anat. Suppl. **5** (1902).
- ⁷³ MAXIMOW, A.: Tuberculosis of mammalian tissue in vitro. J. infect. Dis. **34**, 549—584 (1924).
- ⁷⁴ MAZIA, D.: The organization of the mitotic apparatus. Symp. Soc. exp. Biol. **9**, 335—357 (1955).
- ⁷⁵ MAZIA, D.: Cell division. Harvey Lect. **53**, 130—170 (1957/58).
- ⁷⁶ MAZIA, D., P. J. HARRIS and T. BIBRING: The multiplicity of the mitotic centers and the time course of their duplication and reparation. J. biophys. biochem. Cytol. **7**, 1—20 (1960).
- ⁷⁷ MAZIA, D., and A. M. ZIMMERMAN: SH compounds in mitosis. II. The effect of mercaptoethanol on the structure of the mitotic apparatus in sea urchin eggs. Exp. Cell Res. **15**, 138—153 (1958).
- ⁷⁸ McMANUS, J. F. A.: Histological and histochemical uses of periodic acid. Stain Technol. **23**, 99—108 (1948).
- ⁷⁹ MEVES, F.: Über die Zellen des Sesambeines in der Achillessehne des Frosches (*Rana temporaria*) und über ihre Centrankörper. Arch. mikr. Anat. **45**, 133—144 (1895).
- ⁸⁰ MEVES, F.: Über die sog. wurmförmigen Samenfäden von *Paludina* und über ihre Entwicklung. Verh. anat. Ges. **15**, 23—36 (1901). — Anat. Anz. **19**, Erg.-H., 23—36 (1901).
- ⁸¹ MEVES, F.: Über oligopyrene und apyrene Spermien und über ihre Entstehung, nach Beobachtungen an *Paludina* und *Pygaera*. Arch. mikr. Anat. **61**, 1—84 (1902).
- ⁸² MONNÉ, L., and D. SLAUGHTERBACK: Differential staining of various polysaccharides in sea urchin eggs. Exp. Cell Res. **1**, 477—491 (1950).
- ⁸³ ORSÓS, F.: Zur Struktur und Pathologie des Zentroplasmas. Verh. dtsch. path. Ges. **28**, 95—109 (1935).
- ⁸⁴ PALME G.: Über das Cytocentrum in Gliomen und gemästeten Gliazellen. Virchows Arch. path. Anat. **334**, 160—172 (1961).
- ⁸⁵ PAUL, F.: Beitrag zur Histopathologie der Gangliogliome neurome des Zentralnervensystems. Beitr. path. Anat. **75**, 221—228 (1926).
- ⁸⁶ PETERS, J. J. A.: A cytological study of mitosis in the cornea of *Triturus viridescens* during recovery after colchicine treatment. J. exp. Zool. **103**, 33—60 (1946).
- ⁸⁷ PIANESE, G.: Beitrag zur Histologie und Ätiologie des Carcinoms. Histologische und experimentelle Untersuchungen. I.—II. Histologische Untersuchungen. Beitr. path. Anat. Suppl. **1** (1896).
- ⁸⁸ POLICARD, A.: Propos sur la mitose et la figure achromatique. Rev. Hémat. **13**, 277—281 (1958).
- ⁸⁹ POLICARD, A., et C. BAUD: Les structures inframicroscopiques normales et pathologiques des cellules et des tissus. Signification physiologique et pathogénique. Paris: Masson et Cie. 1958.
- ⁹⁰ POLICARD, A., et M. BESSIS: Etude microcinématographique et microélectronique du centre cellulaire des leucocytes des vertébrés. Exp. Cell Res. **4**, 202—207 (1953).
- ⁹¹ POLLISTER, A. W.: Centrioles and chromosomes in the atypical spermatogenesis of vivipara. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **25**, 189—195 (1939).
- ⁹² POLLISTER, A. W., and P. F. POLLISTER: The relation between centriole and centromere in atypical spermatogenesis of viviparid snails. Ann. N.Y. Acad. Sci. **45**, 1—48 (1943).
- ⁹³ PORTER, K. R.: The submicroscopic morphology of protoplasm. Harvey Lect. **51**, 175—228 (1956).
- ⁹⁴ ROSKIN, G.: Eine bösartige Geschwulst beim Meerschweinchen. Zur vergleichenden Histologie und Cytologie der normalen und pathologischen Nebenniere. Virchows Arch. path. Anat. **277**, 466—488 (1930).
- ⁹⁵ RÖTHELI, A.: Chemische Beeinflussung plasmatischer Vorgänge bei der Meiose des *Tubifex*-Eies. Z. Zellforsch. **85**, 62—109 (1951).
- ⁹⁶ ROULET, F. C.: Die infektiösen „spezifischen“ Granulome. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 7/I, S. 325—496. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

- ⁹⁷ RUTHMANN, A.: The fine structure of the meiotic spindle of the crayfish. *J. biophys. biochem. Cytol.* **5**, 177—180 (1959).
- ⁹⁸ SCHERER, H.-J.: Gliomstudien. II. Über die Grenzen der Zelldiagnostik in Gehirngeschwülsten, dargestellt am Beispiel des „Glioblastoma multiforme ganglioides“. *Virchows Arch. path. Anat.* **294**, 795—822 (1935).
- ⁹⁹ SCHMINCKE, A.: Ein Gangliogliom des Großhirns. *Verh. dtsch. path. Ges.* **17**, 537—543 (1914).
- ¹⁰⁰ SCHMINCKE, A.: Zur Kenntnis der Zirbelgeschwülste. Ein Gangliogliom der Zirbel. *Beitr. path. Anat.* **83**, 279—288 (1930).
- ¹⁰¹ SCHRADER, F.: Mitosis. The movements of chromosomes in cell division. New York: Columbia University Press 1944.
- ¹⁰² SCHRADER, F.: Mitose. Die Bewegungen der Chromosomen bei der Zellteilung. Wien: Franz Deuticke 1954.
- ¹⁰³ SOTELO, J. R.: An electron microscope study on the cytoplasmic and nuclear components of rat primary oocytes. *Z. Zellforsch.* **50**, 749—765 (1959).
- ¹⁰⁴ SOTELO, J. R., and O. TRUJILLO-CENÓZ: Electron microscope study of the kinetic apparatus in animal sperm cells. *Z. Zellforsch.* **48**, 565—601 (1958).
- ¹⁰⁵ SPECHT, W.: Über die Bildung des sog. achromatischen Teilungsapparates der Zelle. Untersuchungen an der ersten Reifungsspindel im Ei von Tubifex. Inaug.-Diss. med. Würzburg 1959.
- ¹⁰⁶ STEINBISS, W.: Über eine eigenartige Degeneration der Nebennieren bei Addison'scher Krankheit. *Virchows Arch. path. Anat.* **262**, 286—297 (1926).
- ¹⁰⁷ STICH, H.: Das Vorkommen von Kohlenhydraten im Ruhekern und während der Mitose. *Chromosoma (Berl.)* **4**, 429—438 (1951).
- ¹⁰⁸ STIEVE, H.: Die Spermatogenese des Grottenolms. *Anat. Anz.* **51**, 321—349 (1918/19).
- ¹⁰⁹ STOECKENIUS, W.: Golgi-Apparat und Centriol menschlicher Plasmazellen. Frankfurt. *Z. Path.* **68**, 404—409 (1957).
- ¹¹⁰ STRASBURGER, E.: Schwärmsporen, Gameten, pflanzliche Spermatozoiden und das Wesen der Befruchtung. *Histologische Beiträge*, Bd. 4, S. 47—158. Jena: Gustav Fischer 1892.
- ¹¹¹ STRASBURGER, E.: Zu dem jetzigen Stande der Kern- und Zellteilungsfragen. *Anat. Anz.* **8**, 177—191 (1893).
- ¹¹² TANAKA, H., M. HANAOKA and S. AMANO: Observations on the centriole of interkinetic blood cells under the electron microscope by ultrathin sections. Relationships between the centrioles and golgi canaliculi. *Acta haemat. jap.* **20**, 85—98 (1957).
- ¹¹³ TIMONEN, S.: Mitosis in normal endometrium and genital cancer. *Acta obstet. gynec. scand. (Stockh.)* **31**, Suppl. 2 (1950).
- ¹¹⁴ TIMONEN, S., and E. THERMAN: The changes in the mitotic mechanism of human cancer cells. *Cancer Res.* **10**, 431—439 (1950).
- ¹¹⁵ VEJDOVSKY, F., u. A. MRÁZEK: Die Umbildung des Cytoplasmas während der Befruchtung und Zellteilung. *Arch. mikr. Anat.* **62**, 431—579 (1902).
- ¹¹⁶ WAKABAYASHI, T.: Über feinere Struktur der tuberkulösen Riesenzellen. *Virchows Arch. path. Anat.* **204**, 421—430 (1911).
- ¹¹⁷ WAKABAYASHI, T.: Einige Betrachtungen über die feinere Struktur der Riesenzellen in Gummi und Sarkom. *Virchows Arch. path. Anat.* **205**, 54—59 (1911).
- ¹¹⁸ WALLGREN, I.: Zur Kenntnis des mikroskopischen Baues und der Natur der Riesenzellen-epuliden. *Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena)*, N.F. **6**, 21—50 (1930).
- ¹¹⁹ WASSERMANN, F.: Zur Analyse der mitotischen Kern- und Zellteilung. *Z. Anat.* **80**, 344 bis 432 (1926).
- ¹²⁰ WASSERMANN, F.: Wachstum und Vermehrung der lebendigen Masse. In *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. 1/II. Berlin: Springer 1929.
- ¹²¹ WÄTJEN, J.: Ein Gangliogliom des Zentralnervensystems. *Virchows Arch. path. Anat.* **277**, 441—465 (1930).
- ¹²² WEISS, L. P., and D. W. FAWCETT: Cytochemical observations on chicken monocytes, macrophages and giant cells in tissue culture. *J. Histochem. Cytochem.* **1**, 47—65 (1953).
- ¹²³ WENT, H. A.: Some immunochemical studies on the mitotic apparatus of the sea urchin. *J. biophys. biochem. Cytol.* **5**, 353—356 (1959).

- ¹²⁴ WENT, H. A.: Studies on the mitotic apparatus of the sea urchin by means of antigen-antibody reactions in agar. *J. biophys. biochem. Cytol.* **6**, 447—456 (1959).
- ¹²⁵ WENT, H. A., and D. MAZIA: Immunochemical study of the origin of the mitotic apparatus. *Exp. Cell Res., Suppl.* **7**, 200—218 (1959).
- ¹²⁶ WINIWARTER, H. v.: Observations cytologiques sur les cellules interstitielles du testicule humain. *Anat. Anz.* **41**, 309—320 (1912).
- ¹²⁷ YAMADA, E.: The fine structure of the megakaryocyte in the mouse spleen. *Acta anat. (Basel)* **29**, 267—290 (1957).
- ¹²⁸ YASUZUMI, G., and H. TANAKA: Spermatogenesis in animals as revealed by electron microscopy. VI. Researches on the spermatozoon-dimorphism in a pond snail, *Cipangopaludina malleata*. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 621—632 (1958).
- ¹²⁹ ZEIGER, K.: Morphologie des Cytoplasmas. In *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 2/I, S. 17—68. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- ¹³⁰ ZIEGLER, H. G.: Untersuchungen über die Zellteilung. *Verh. dtsch. zool. Ges.* **5**, 62—83 (1895).
- ¹³¹ ZIEGLER, H. E.: Experimentelle Studien über die Zellteilung. Erste Mitteilung. I. Die Zerschnürung der Seeigeleier. II. Furchung ohne Chromosomen. *Arch. Entwickl.-Mech. Org.* **6**, 249—293 (1898).
- ¹³² ZIMMERMANN, K. W.: Studien über Pigmentzellen. I. Über die Anordnung des Archiplasmas in den Pigmentzellen der Knochenfische. *Arch. mikr. Anat.* **41**, 367—389 (1893).
- ¹³³ ZÜLCH, K. J.: Primäre Hirnkarzinome und Hirnsarkome. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **84**, 173—174 (1948).
- ¹³⁴ ZÜLCH, K. J.: Über die primären Hirnsarkome. (Mit besonderer Berücksichtigung der monstrecellulären Formen.) *Arch. int. Studi. neurol.* **2**, 1—35 (1953).
- ¹³⁵ ZÜLCH, K. J.: Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung, 2. Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1956.
- ¹³⁶ ZÜLCH, K. J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. In *Handbuch der Neurochirurgie*, Bd. 3, S. 1—702. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- ¹³⁷ ZWEIBAUM, J.: Recherches cytologiques sur les cellules du sarcome de Rous cultivées in vitro. *Arch. exp. Zellforsch.* **14**, 358—390 (1933).