

# Ueber Normalkurven der Kerngrössenverteilung

Autor(en): **Hintzsche, E.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern**

Band (Jahr): **4 (1947)**

PDF erstellt am: **13.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-319434>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## E. Hintzsche

### Ueber Normalkurven der Kerngrössenverteilung

Bei Untersuchungen über die Aenderung der Kerngrösse durch Wachstumsvorgänge, funktionelle Beanspruchung und ähnliche Faktoren stellt sich stets die Frage nach einer geeigneten Vergleichsbasis. Dass die Angabe von Mittelwerten auf Grund weniger Kernmessungen für derartige Untersuchungen nicht ausreicht ist heute wohl allgemein anerkannt. Aber selbst wenn zur genauen Grössenbestimmung die Berechnung des Inhaltes einer genügend grossen Zahl regelmässig geformter Kerne vorgenommen wird, ergeben sich bei der Auswertung der Reihe noch mancherlei Schwierigkeiten. Das gilt insbesondere von der Bestimmung der „Regelklasse“, d. h. des für die betreffende Zellart charakteristischen Wertes der Kerngrösse. Die Bedeutung einer möglichst genauen Erfassung der Regelklasse liegt in ihrer Wichtigkeit für die Gliederung der primären Zahlenreihe, denn bei der erheblichen Variationsbreite der Kernvolumina wird man niemals in die Lage kommen, diese Reihe direkt statistisch auszuwerten; man wird vielmehr Zusammenfassungen zu Klassen bestimmter Grösse vornehmen müssen.

Wenn, wie es nicht selten der Fall ist, eine Variationsreihe der Kernvolumina mehrere Orte besonderer Häufung aufweist, so stehen diese nach Jacoby unter einander im Verhältnis einer geometrischen Reihe, d. h. die Orte der Maxima liegen in Klassen, deren Grösse sich wie  $1 : 2 : 4 : 8$  usw. verhält. Will man die primäre Zahlenreihe so gliedern, dass alle Orte grösserer Häufung möglichst genau in der Mitte von Klassen liegen, die unter einander im Verhältnis einer geometrischen Reihe stehen, so kann man durch die übliche empirische Methode bei einigem Geschick zwar meist eine leidlich befriedigende Klasseneinteilung finden,

doch liegt in dem Probieren stets ein Unsicherheitsfaktor. Um diesen auszuschalten bedient man sich mit Vorteil der logarithmischen Einteilung der Kerngrössenklassen, wie ich (*Experientia* Bd. 1 1945) nachgewiesen habe. Die Ueberlegungen, die mich zu diesem Vorschlag führten, waren ursprünglich nicht rechnerischer, sondern biologischer Art. Angenommen die Kerngrösse eines Gewebes schwanke etwa zwischen 65 und 310  $cb\mu$  und der Ort der grössten Häufung liege bei 150  $cb\mu$ , so würde sich bei der früher üblichen Einteilung ein Klassenumfang von 25 Einheiten empfehlen, um die Werte 75, 150 und 300  $cb\mu$  mitten in einer Klasse liegen zu haben. Dabei würden im ganzen 10 Klassen entstehen, von denen aber zwischen den Klassen mit der Mitte 75 und 150  $cb\mu$  nur zwei weitere Klassen (bei 100 und 125  $cb\mu$ ) liegen, während zwischen den Klassenmitten 150 und 300  $cb\mu$  fünf Klassen (bei den Werten 175, 200, 225, 250 und 275  $cb\mu$ ) gebildet werden. Die Wachstumschritte von 75 auf 150 und von 150 auf 300  $cb\mu$  sind aber biologisch als gleichwertig anzusehen, denn es erfolgt ja jedesmal eine Verdoppelung des Kernmaterials, insbesondere eine Verdoppelung der Masse des Chromatins. Biologisch gleichwertige Abstände wurden also bisher bei Gliederung in Klassen gleicher absoluter Grösse in durchaus willkürlicher Weise verschieden unterteilt. Wählt man dagegen den logarithmischen Masstab, so hat man von 75 bis 150  $cb\mu$  genau gleich viele Zwischenklassen wie von 150 bis 300  $cb\mu$  usw., weil dabei der absolute Umfang der einzelnen Klassen in ganz konstanten Proportionen allmählich grösser wird. Biologisch gleichwertige Abstände werden dadurch also in eine gleich grosse Zahl von Klassen aufgeteilt, ausserdem verhalten sich die Umfänge der Klassen, in deren Mitte die Werte 75, 150 und 300  $cb\mu$  liegen, wie 1 : 2 : 4, d. h. sie nehmen in gleichem Masse zu wie die Klassengrösse selbst.

Um zu zeigen, wie einfach die notwendigen Rechenmanipulationen sind, sei an dem genannten Beispiel die logarithmische Bestimmung der Klassengrenzen durchgeführt. Die Aufgabe lautet, den Abstand zwischen den Klassen 75 und 150  $cb\mu$  in eine bestimmte Zahl von Teilstücken zu zerlegen — ich empfehle vier, damit drei Zwischenklassen entstehen —, deren Grösse in konstanter Proportion derart steigt, dass der Umfang der Klasse um 150  $cb\mu$  herum doppelt so gross ist wie der der Klasse um 75  $cb\mu$ . Die Differenz der Logarithmen zweier Zahlen, die sich wie 2 : 1

verhalten, ist immer  $0,30103 = \log 2$ . Im hier gewählten Beispiel — wie übrigens auch in jedem anderen Fall mit drei Zwischenklassen — differieren also die logarithmischen Werte benachbarter Klassen um  $\frac{1}{4} \log 2$ . Zunächst werden die Klassenmitten berechnet, z. B.

$$\begin{array}{r} \log 75 = 1,87506 \qquad z = 75 \\ + \frac{1}{4} \log 2 = 0,0752575 \\ \hline \log z = 1,9503175 \qquad z = 89,19 \end{array}$$

Durch fortgesetzte Addition von  $\frac{1}{4} \log 2$  zum  $\log z$  ergeben sich ferner die Werte 106,06, 126,13 und 150,0. Mit dieser Berechnung sind die Klassenmitten bestimmt. Die noch fehlenden niedrigeren Werte der Reihe ergeben sich durch Halbierung, die höheren durch Verdoppelung dieser Zahlen.

Die Klassengrenzen werden berechnet aus dem arithmetischen Durchschnitt der Logarithmen benachbarter Klassenmitten, z. B.

$$\begin{array}{r} \log 75 = 1,87506 \\ + \log 89,19 = 1,9503175 \\ \hline \log s = 3,8253775 \\ \frac{1}{2} \log s = 1,9126887 \qquad s = 81,79 \end{array}$$

Auch hier ergeben sich durch weitere Addition von  $\frac{1}{4} \log 2$  zum Wert von  $\frac{1}{2} \log s$  die übrigen Klassengrenzen, man erhält die Zahlen 97,26, 115,66, 137,58, 163,58. Durch Halbierung findet man die Grenzen der niedrigeren, durch Verdoppelung die der höheren Klassen. (Die Stellen nach dem Komma sind nur beige-fügt für die genaue Berechnung der Halbierungs- und der Verdoppelungszahlen, im praktischen Gebrauch können sie zum mindesten bei den höheren Werten durch Abrundung eliminiert werden.)

Die hier gegebene logarithmische Berechnungsweise ist mit der von mir in der „Experientia“ (1945) beschriebenen Methode im Ergebnis identisch, sie ist ihr jedoch durch ihre Einfachheit überlegen, zumal sie auf jede beliebige geometrisch ansteigende Reihe direkt anwendbar ist.

Der Vorschlag, Variationsreihen biologischen Materiales logarithmisch zu gliedern ist nicht neu. Dem liebenswürdigen Interesse, das mein Freund Dr. A. Schwarz vom Eidgenössischen Statistischen Amt an den Ergebnissen meiner Untersuchungen genommen hat, verdanke ich den Hinweis auf das Werk „La statistique“, das als zusammenfassender Bericht über eine im Jahre 1935 abgehaltene

Studienwoche des Centre international de synthèse erst 1944 erschienen ist. In einem Referat des Subdirektors der Biologischen Station Roscoff G. Teissier über die Anwendung statistischer Methoden in der Biologie steht dort auf S. 199/200 geschrieben: „que dans beaucoup de circonstances la valeur de l'accroissement relatif est beaucoup plus importante du point de vue biologique que la valeur de l'accroissement absolu. Des accroissements relatifs égaux auraient alors la signification que nous avons donnée aux accroissements absolus égaux, et ce ne serait pas la grandeur que l'on mesure qui aurait une répartition gaussienne, mais le logarithme de cette grandeur.“ Als Beispiel für einen derartigen Typus wird die Verteilung der Facettenzahl in den Augen der als bar bezeichneten Mutante von *Drosophila* angeführt. Teissier fährt dann fort: „on ne doit pas s'étonner que certaines distributions, qui trahissent manifestement le mélange de deux catégories d'individus, ne soient pas susceptibles d'être analysées par les méthodes de dissection des courbes de fréquence.“ Aus genau der gleichen Ueberlegung habe ich am Schluss meiner schon zitierten Mitteilung in der „Experientia“ für überflüssig erklärt, die auf logarithmischer Basis gewonnenen Häufigkeitskurven der Kerngrösse weiter zu analysieren; das nicht seltene Vorkommen mehrerer Maxima im gleichen Untersuchungsmaterial führte mich zu der Annahme, dass es nicht leicht möglich sei, die Zahlenreihe nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung genauer zu studieren.

Wiederholte Hinweise von Dr. Schwarz, Bern und des in der statistischen Auswertung biologischen Materiales besonders erfahrenen Prof. A. Linder, Genf, veranlassten mich zu einer nochmaligen Ueberprüfung des Problems, wozu mir neue Befunde über die Kerngrösse der Osteoklasten (aus einer demnächst als Diss. med. Bern erscheinenden Untersuchung von Wolfgang Glättli) ein besonders geeignetes Material boten. Zur Anleitung sei die Bearbeitung dieser Reihe im einzelnen dargelegt. Die Inhaltswerte von 405 Kernen (berechnet als Rotationsellipsoide aus gemessener Länge und Breite) werden zunächst provisorisch in Gruppen von 20  $cb\mu$  zusammengefasst (z. B. 40—59, 60—79  $cb\mu$  usw.). Man gewinnt so eine Frequenzreihe, deren grösste Häufung bei 130  $cb\mu$  liegt, ein zweiter Ort besonderer Häufung kommt nicht vor. Die unsymmetrische Ausdehnung der Reihe ist hier ohne Belang, sie ist, wie oben dargelegt wurde, eine Folge der schemati-

schen Klassenaufteilung. Schätzungsweise wird der Wert 65 (als Hälfte der Regelklasse) nur um etwa gleichviel Messungen unterschritten wie 260 (als Verdoppelungswert der Regelklasse) überschritten wird.

Klassen- mitte	50	70	90	110	130	150	170	190	210	230	250	270	290	310	cb $\mu$
Frequenz	10	32	39	69	74	56	38	31	28	13	5	6	2	2	

Mit dieser ersten vorläufigen Ordnung schafft man sich bei einer in logarithmischer Gliederung einigermaßen symmetrischen Reihe eine wichtige Rechenerleichterung zur Bestimmung der wahren Regelklasse. Sie wird als geometrisches Mittel berechnet, weil ja die Kerngröße nach Art einer geometrischen Reihe variiert. Dazu muss der Logarithmus jeder Klassenmitte multipliziert werden mit der Frequenz der betreffenden Klasse; die gewonnenen 14 Zahlen werden addiert und durch die Gesamtfrequenz geteilt. Der Numerus dieser Zahl ergibt die Mitte der Regelklasse, sie beträgt im angeführten Beispiel 131,9 — praktisch also 132 cb $\mu$ . Nun erst wird nach der oben gegebenen Anleitung die logarithmische Gliederung der Reihe um 132 cb $\mu$  als Regelklasse berechnet und das primäre Zahlenmaterial in diese Klassen aufgeteilt. Man erhält:

Klassen- mitte	Klassen- grenzen	Frequenz f	Stufe x	x . f	x <sup>2</sup> . f	x <sup>3</sup> . f	x <sup>4</sup> . f
46,7	42,9—50,9	4	—6	—24	144	—864	5184
55,5	51,0—60,5	6	—5	—30	150	—750	3750
66,0	60,6—72,0	19	—4	—76	304	—1216	4864
78,5	72,1—85,6	19	—3	—57	171	—513	1539
93,3	85,7—102	41	—2	—82	164	—328	656
110	103—121	71	—1	—71	71	—71	71
132	122—144	80	0	0	0	0	0
157	145—171	64	1	64	64	64	64
187	172—204	52	2	104	208	416	832
222	205—242	35	3	105	315	945	2835
264	243—288	12	4	48	192	768	3072
314	289—342	2	5	10	50	250	1250
Summe:		405		—9	1833	—1299	24117

$$\mu_1 = \frac{-9}{405} = -0,022 \quad \mu_2 = \frac{1833}{405} = 4,52 \quad \mu_3 = \frac{-1299}{405} = -3,21$$

$$\mu_4 = \frac{24117}{405} = 59,5 \quad \beta_1 = \frac{\mu_3^2}{\mu_2^3} = 0,112 \quad \beta_2 = \frac{\mu_4}{\mu_2^2} = 2,91$$



Ob diese Frequenzreihe einer Normalverteilung entspricht oder wenigstens ihr sehr nahe kommt, lässt sich durch die Berechnung einiger Charaktere bestimmen; zur Vereinfachung kann man dabei an Stelle der absoluten Werte der Klassenmitten eine Stufeneinteilung (ausgehend von der Regelklasse) vornehmen.  $\beta_2$  ist der Wölbungskoeffizient; im idealen Fall völliger Uebereinstimmung der Zahlenreihe mit einer Normalverteilung beträgt sein Wert 3,0; Zahlen von 2,7 ab können als weitgehend der Norm genähert gelten, Zahlen über 3,0 erweisen eine grössere Häufung der Einzelfälle um den Mittelwert als bei einer Normalverteilung. Mit einem Wölbungskoeffizienten von 2,91 darf die Kerngrössenreihe der Osteoklasten als einer Normalverteilung entsprechend bezeichnet werden.  $\beta_1$  gilt als Mass der Asymmetrie. Dieser Wert ist notwendig zur Berechnung der Schiefe der Verteilung (a), die sich nach folgender Formel bestimmen lässt:

$$a = - \frac{\mu_3}{\mu_2} \cdot \frac{\beta_2 + 3}{10 \beta_2 - 12 \beta_1 - 18}$$

Im vorliegenden Fall erhält man als Wert der Schiefe der Verteilung 0,43; er wird am besten in Relation gesetzt zur mittleren quadratischen Abweichung. Diese ist ein wertvolles Mass für die Kennzeichnung der Streuung der Einzelwerte, sie lässt sich bestimmen als  $\sqrt{\mu_2}$ , im speziellen Fall ist ihr Wert 2,13.  $\frac{a}{\sqrt{\mu_2}}$  ergibt 0,202; dieser niedrige Wert erweist, dass die Verteilung der Volumina der Osteoklastenkerne der Symmetrie recht nahe kommt, denn vollständiger Symmetrie entspräche der Wert 0.

Die mittlere quadratische Abweichung ermöglicht ferner die Konstruktion der zugehörigen Normalkurve. Ihr Mass entspricht nämlich dem Abstand des Wendepunktes der Kurve von der mittleren Ordinate (Linie  $\sigma$  in der Abb. 1), d. h. sie kennzeichnet die Stelle, wo der konvexe Teil der Kurve in den konkaven übergeht. Die Lage der beobachteten Werte im Verhältnis zur Normalkurve gibt eine für biologisches Material recht gute Uebereinstimmung, die Kerngrösse der Osteoklasten folgt also im ganzen annähernd der Gauss'schen Verteilung.

Was ergibt sich aus dieser Feststellung? Zunächst die bisher unbekannte Tatsache, dass die Kerngrösse den Regeln des „Zufalles“ entsprechend variieren kann. Der „Zufall“ ist indessen hier

— wie auch sonst in der Statistik — bedingt durch das Zusammenreffen einer grossen Zahl kleiner, im einzelnen oft gar nicht genau bekannter Ursachen. Bei weitem nicht alle Frequenzreihen von Kernvolumina werden deshalb der Normalkurve soweit gleichen wie das oben angeführte Beispiel. Offenbar ergeben sich der Normalkurve entsprechende Verteilungen nur bei besonders ausgeglichenem Zustand der Gewebe, d. h. wenn Verbrauch und Nachschub der Zellen sich die Waage halten, ohne dass durch Wachstum, besondere funktionelle Inanspruchnahme und ähnliche Vorgänge Faktoren wirksam werden, die eine Aenderung der Kerngrösse nach sich ziehen.

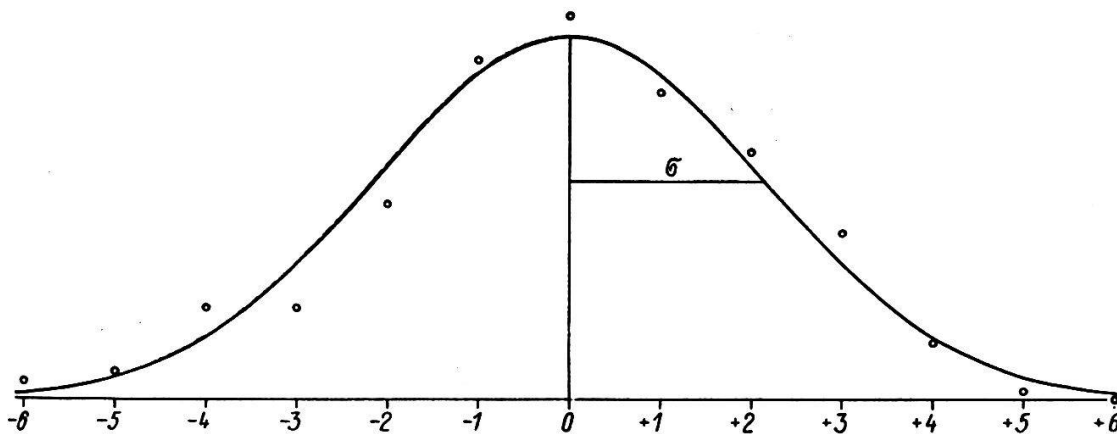


Abb. 1. Verteilung der Grösse von 405 Osteoklastenkernen, verglichen mit der Normalkurve gleicher Streuungsbreite.

Als zweites noch wichtigeres Ergebnis ist hervorzuheben, dass nun endlich eine objektive Vergleichsbasis für experimentelle Untersuchungen über die Kerngrösse und alle weiteren, damit zusammenhängenden Fragen z. B. der Teilungsbereitschaft, der Teilungshäufigkeit usw. gefunden ist. Um die Wirkung eines experimentellen Eingriffes auf die Zellteilung z. B. durch Bestrahlung oder Giftwirkung sicher ermitteln zu können, sollte jeweils zuvor der Ausgangszustand des Gewebes hinsichtlich der Kerngrössenverteilung bekannt sein. Einwandfreie experimentelle Ergebnisse werden sich nur gewinnen lassen, wenn die Versuche an Geweben von möglichst „ausgeglichenem“ Zustand ausgeführt werden, d. h. an Geweben, deren Kerngrössenverteilung möglichst einer Normalkurve entspricht. Nur so ist zu erreichen, dass bei Experimenten verschiedener Art mit einem stets gleichen Ausgangszu-



stand bezüglich der prozentualen Menge teilungsbereiter Zellen gerechnet werden kann.

Dass es sich bei der oben beschriebenen Reihe der Grössenverteilung von Osteoklastenkernen nicht etwa um einen Sonderfall normaler Verteilung handelt, sei durch die in gleicher Weise überprüften Volumina von 200 Kernen aus dem Epithel eines menschlichen Eierstockfollikels von 4,2 mm Durchmesser erwiesen. Nach Stieve sollen sich Follikel dieser Grösse in einer Ruhephase befinden; es wäre also anzunehmen, dass sich die Kerngrösse wie die in einem Gewebe weitgehend ausgeglichenen Zustandes ver-

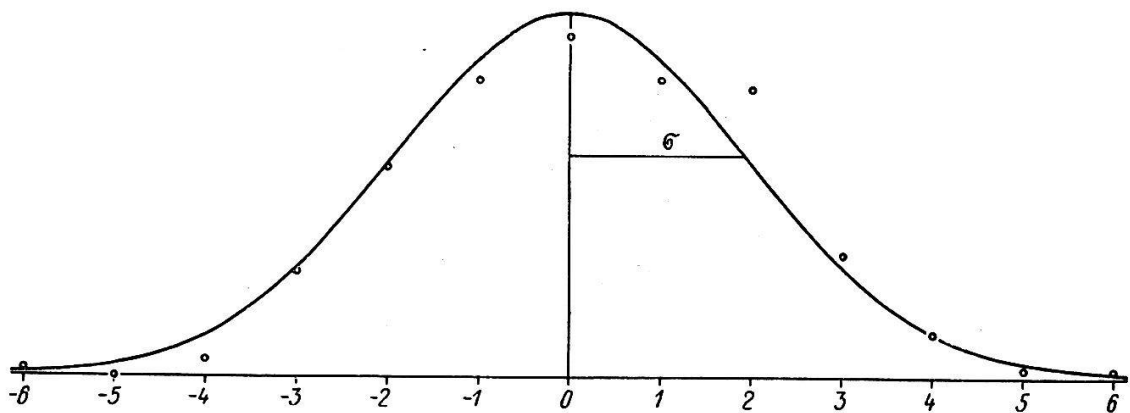


Abb. 2. Verteilung der Grösse von 200 Epithelkernen aus einem menschlichen Eierstockfollikel von 4,2 mm Durchmesser, verglichen mit der Normalkurve gleicher Streubreite.

hält. Gewisse Hinweise darauf gab die Gliederung dieser Reihe um  $75 \text{ cb}\mu$  als Regelklasse, die ich früher u. a. zur Propagierung der logarithmischen Berechnungsweise benutzte. Mit einem  $\beta_2$  von 2,582 erweist sich allerdings diese um die empirisch ermittelte Regelklasse  $75 \text{ cb}\mu$  geordnete Reihe als nicht einer Normalkurve entsprechend. Da aber dem geometrischen Mittel der Wert  $80 \text{ cb}\mu$  besser entspricht als der früher nur geschätzte Wert  $75 \text{ cb}\mu$ , sind die primären Zahlen noch einmal neu um die Regelklasse  $80 \text{ cb}\mu$  geordnet worden. Es ergibt sich die Reihe:

Klassen-													
mitte	28,3	33,6	40,0	47,6	56,6	67,3	80,0	95,1	113	134	160	190	226 $\text{cb}\mu$
Frequenz	1	0	2	12	24	34	39	34	33	14	5	1	1

Sie hat als Wölbungskoeffizienten  $\beta_2 = 2,835$  bei einer mittleren quadratischen Abweichung  $\sigma = 1,916$ . Das Mass der Asym-

metrie beträgt  $a = 0,364$ ; das Verhältnis  $a/\sigma$  ist mit  $0,189$  klein. Es handelt sich also wieder um eine der Normalkurve recht nahe kommende Verteilung, wie auch die Lage der beobachteten Werte zur Normalkurve in Abb. 2 erkennen lässt. Auffällig ist immerhin die deutlich übernormal grosse Frequenz in der Klasse  $113\text{cb}\mu$ . Die mitten zwischen zwei Regelklassen gelegene Kerngruppe verdankt ihre auch sonst nicht selten beobachtete Häufung anscheinend einem besonderen, in seiner biologischen Bedeutung noch nicht analysierten Zustand. Es muss sich um eine vorübergehende Sistierung oder wenigstens eine hochgradige Verlangsamung des Wachstums handeln; ungeklärt ist vorerst, ob dieser Phase ein charakteristisches Bild der Kernstruktur entspricht, worüber weitere Untersuchungen folgen sollen.

(Die Grundlagen der vorstehend angewandten statistischen Methodik sind von Pearson ausgearbeitet worden; in der hier benutzten Form, die ausser der Logarithmentafel keinerlei Hilfswerke benötigt, ist sie dargelegt von Charles Willigen in der Zschr. für schweizerische Statistik und Volkswirtschaft 68. Jg. 1932, S. 445 und 69. Jg. 1933, S. 125. In leicht fasslicher Form gab sie auch Arnold Schwarz, Ueber den Umgang mit Zahlen. R. Oldenbourg, München und Berlin, 1943.)

