

Kerngrössenuntersuchungen am Uebergangsepithel : ein Beitrag zum Studium der Amitose

Autor(en): **Gauer, Jean-Pierre**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **6 (1949)**

PDF erstellt am: **13.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-319444>

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.

Jean-Pierre Gauer

Kerngrößenuntersuchungen am Uebergangsepithel Ein Beitrag zum Studium der Amitose

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. E. Hintzsche

Inhaltsübersicht

Einleitung	85
Vorbemerkungen zur karyometrischen Methodik	88
Befunde am normalen Uebergangsepithel	93
Auswertung der Befunde am normalen Uebergangsepithel	104
Beobachtungen über die Kerngrösse in epithelialen Blasengeschwülsten	108
Zusammenfassung	111
Schrifttum	114

Einleitung

Es ist eine schon alte Erkenntnis der mikroskopischen Forschung, dass jeder Gewebsart eine innerhalb bestimmter Grenzen konstante Zellkerngrösse zukommt. In früheren Untersuchungen wurde diese zumeist durch die Angabe von Durchmesserwerten festgelegt; moderner ist es, das Kernvolumen der Regelklasse bzw. der Regelklassen anzuführen. Seitdem W. Jacoby in 1923 begonnenen Untersuchungen das Gesetz vom rhythmischen Verdopplungswachstum der Zellkerne herausgearbeitet hat und dieses in seiner grundsätzlichen Richtigkeit an normalem und pathologischem Material vielfach bestätigt worden ist, hat das Problem der Kerngrösse in Forschung und Unterricht an Bedeutung gewonnen, aber auch leichter fassbare Form angenommen.

Da die Grösse der Zellkerne von Faktoren mannigfacher Art beeinflusst wird, muss es eigentlich als überraschend bezeichnet

werden, dass trotz der vielfältigen Einwirkungen des geweblichen Aufbaues, des Zellalters, der funktionellen Beanspruchung, der verschiedenartigen Umwelteinflüsse und der Wachstums- und Vermehrungsvorgänge doch immer wieder eine bemerkenswerte Konstanz der Kerngrösse festzustellen ist. Es wird noch mancher Kleinarbeit bedürfen, um diese so verschiedenartigen Faktoren in ihrer Bedeutung für das lebendige Geschehen am Kern zu analysieren.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, an einem besonders geeigneten Material die verschiedenen Arten der Teilungsvorgänge am Kern in ihrem Zusammenhang mit dessen Volumen zu überprüfen. Nötig ist dazu eine funktionell möglichst gleichartig beanspruchte Gewebsart, in der mitotische und amitotische Teilungen — auf örtlich gut begrenzte Gebiete beschränkt — vorkommen. Ein derartiges Material liegt in dem Uebergangsepithel der harnleitenden Wege vor. Die stete Benetzung mit Harn führt zu einer recht gleichartigen Beanspruchung der Deckzellen, deren Schutzfunktion sich in einer an ihrer freien Oberfläche ausgebildeten verdichteten Cytoplasmaschicht ausprägt, die wie die bekannten Cuticularsäume oft feine Streifung erkennen lässt. Die Zellen dieser Lage weisen sehr häufig zwei Kerne auf. In sehr vielen Lehr- und Handbüchern findet man sie deshalb besonders erwähnt, sie gelten als das typische Beispiel amitotischer Kernteilung (Schaffer 1927, S. 23 und 207, v. Möllendorff 1943, S. 40—41, Patzelt 1946, S. 11). Das Vorkommen solcher direkter Kernteilungen ist bei einem funktionell so gleichmässig belasteten Gewebe leicht zu verstehen, gilt doch jetzt wohl als allgemein anerkannt der Satz, dass der Ablauf der Mitose eine vorübergehende Einstellung der spezifischen Zell-tätigkeit nötig macht, Amitosen dagegen ohne Behinderung der Funktion möglich sind.

Den Deckzellen des Uebergangsepithels lassen sich dessen basale Zellen gegenüberstellen. Auf die oft behandelte Frage, aus wie vielen Schichten das Uebergangsepithel besteht, braucht dabei hier nicht erneut eingegangen zu werden. Es genügt die Feststellung, dass mindestens mit zwei Zellagen zu rechnen ist. Dabei gilt die basale Schicht als Ort der Regeneration. Auch Schaffer (1927, S. 208) betont ja, „dass die Neubildung von Zellen in geschichteten und mehrstufigen Epithelien stets entfernt von der Stelle der Zellabnutzung und Abstossung stattfindet.“ Die Zellvermehrung erfolgt in der Regel durch mitotische Kernteilung mit

nachfolgender Zelldurchschnürung. Das Vorkommen von Mitosen ist zwar gelegentlich auch für diese basalen Zellen bezweifelt worden, doch dürften positive Befunde hier bedeutungsvoller sein als negative Angaben. Die alten Beobachtungen von Mitosen, von denen Dogiel (1890) berichtete, sind neuerlich z. B. durch Schaffer (1927, S. 23) bestätigt worden, der in den tieferen Schichten des Blasenepithels einer 30jährigen Frau „reichliche Mitosen“ sah, auch Patzelt (1946, S. 12) hat eine mitotische Kernteilungsspindel aus dem Epithel der menschlichen Harnblase abgebildet. Dem gegenüber mag ergänzend hier hervorgehoben sein, was v. Möllendorff bei der Bearbeitung des Exkretionsapparates in seinem Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (1930) anführt. Er beruft sich bezüglich des Uebergangsepithels auf die oben schon zitierten Angaben von Schaffer, schreibt aber auf S. 269 vom Epithel auf den Nierenpapillen: Die Zellkerne der ein bis zwei basalen Schichten gehören zu Zellen, die wohl sämtlich der Basis aufsitzen, sich wahrscheinlich amitotisch teilen und dadurch neues Zellmaterial liefern; Mitosen hat v. Möllendorff in Basalzellen nicht gefunden, dagegen zitiert er am angeführten Ort Danini (1924) als Vertreter der Meinung, dass die Basalzellen sich mitotisch vermehren. Ebenso vage drückt v. Möllendorff seine Meinung noch einmal auf S. 270 seines Handbuchbeitrages aus, wo es heisst: „Die Mehrzahl der Kerne in den Basalzellen besitzt nur einen Nucleolus; sobald zwei Nucleolen im Kern liegen, handelt es sich um mehr oder weniger eingeschnürte Kernformen, die in allen Uebergängen bis zu zwei kleinen, in der gleichen Zelle liegenden Kernen vorkommen. Ich vermute, dass die Amitose in den Basalzellen grösstenteils einer wirklichen Zellenvermehrung zu gute kommt.“ Derartigen Vermutungen und Annahmen gegenüber kann jedenfalls nur noch einmal hervorgehoben werden, dass positiven Befunden von Mitosen zweifellos grössere Bedeutung zukommt.

Im Uebergangsepithel unterscheiden sich also die basalen und die oberflächlichen Zellen durch ihre ganz verschiedenartige Vermehrungsweise und Bedeutung: Regeneration im basalen Gebiet einerseits, Deckfunktion mit amitotischer Kernteilung andererseits. Zu ermitteln, wie weit sich diese Differenzen als bedeutsam für die Kerngrösse erweisen, ist Aufgabe des 1. Teiles der nachfolgenden Untersuchungen.

Vorbemerkungen zur karyometrischen Methodik

Eine zuverlässige Grössenbestimmung hat zur Voraussetzung, dass nur Kerne gemessen werden, die wirklich in ihrer ganzen Ausdehnung in der Ebene des mikroskopischen Präparates liegen. Gerade für die basalen Zellen des Uebergangsepithels ist dieser Hinweis besonders zu beachten, da ihre Längsachse meist senkrecht zur Unterlage steht, diese aber keineswegs immer eben ist. Bei aufmerksamer Durchsicht der Präparate ist es jedoch leicht möglich, Messungen von Schräg- und Anschnitten der Kerne zu vermeiden. Für Untersuchungen an den Deckzellen des Uebergangsepithels kommen als weitere Fehlerquellen hinzu: 1. die Möglichkeit, dass von mehrkernigen Zellen nur ein Kern im Schnitt getroffen ist, also der wahre Gehalt der Zelle an Kernmaterial gar nicht erfasst werden kann; 2. ist bekannt, dass die Deckzellen in ihrer Form je nach dem Füllungszustand der betreffenden Hohlgänge (Nierenbecken, Ureter, Harnblase) weitgehenden Schwankungen unterliegen. Dieser Variabilität der Zellform ist bei der Untersuchung der Kernvolumina Rechnung zu tragen. Da sich die Kerne in ihrer Gestalt im allgemeinen der der Zellen anpassen, so ist mit der Möglichkeit zu rechnen, dass gelegentlich Kernformen auftreten, die eine genügend genaue Berechnung nicht mehr zulassen, denn eine weitgehende Abplattung der Deckzellen könnte in diesem Fall Kernformen bedingen, die nicht mehr Rotationskörper sind. Solche Kerne würden bei der üblichen Bestimmung von zwei Kerndurchmessern und der nachfolgenden Volumberechnung teils zu hohe, teils zu niedrige Inhaltswerte ergeben. Untersucht man nämlich solche Präparate im Schnitt, so wird die Dicke der Kerne zu niedrig bestimmt werden, misst man sie dagegen an Abklatschpräparaten, so würde sich bei der Abflachung der Zellen eher ein zu grosser Querdurchmesser der Kerne ergeben. Auch Irrtümer solcher Art werden indessen bei genauer Prüfung der Präparate zu vermeiden sein.

Alle nachstehend verarbeiteten Zahlenreihen sind gewonnen an Zeichnungen der Kerne bei 2000facher Vergrösserung. Aus zwei senkrecht aufeinanderstehenden Kerndurchmessern, die auf $0,2\mu$ genau bestimmt wurden, ist die Inhaltsgrösse der Kerne als Rotationsellipsoid berechnet. Die so gewonnenen primären Zahlenreihen wurden zunächst auf den Ort der grössten Häufung geprüft, dann wurde mit dieser grössten Häufung als Mittelwert nach dem

Vorgehen von E. Hintzsche (1945, 1946) das Material in Klassen geteilt, deren Grenzen logarithmisch bestimmt sind. Diese Gliederung entspricht der geometrischen Reihe, die die Orte der grössten Häufung der Kernvolumina bilden, sie allein wird dem rhythmischen Verdoppelungswachstum der Kerne gerechnet.

W. Jacobj nannte diese neue Methode der variationsstatistischen Klassengliederung in logarithmischer statt arithmetischer Klasseneinteilung wirklich vortrefflich und ihre Vorteile einleuchtend, es sei die Kerngrößenforschung damit um eine sehr schöne, wertvolle Methode bereichert worden. P. Wilflingseder (1946) bediente sich ihrer mit gutem Nutzen in einer ausgedehnten Untersuchungsserie über die Kerngrösse in gesunden und kropfkranken Schilddrüsen. Auch er begrüßte die in der logarithmischen Gliederung gegebenen methodischen Verbesserungen, weil durch sie „manche Unstimmigkeiten beseitigt wurden und die Probleme schärfer umrissen erscheinen, nicht so sehr in Richtung der allgemein anerkannten Rhythmik im Wachstum der Zellkerne, als vielmehr in Richtung funktionell bedingter Abwandlungen der normalen Wachstumskurven“.

Der Idealfall einer variationsstatistischen Reihe von Kerngrößenbestimmungen, die Verteilung in Form einer Normalkurve, ist bei den hier vorgelegten Untersuchungen nicht aufgetreten. Sein Vorkommen, auf das zuerst E. Hintzsche (1946 a, 1946 b) hinwies, wäre eine wesentliche Erleichterung für die Bestimmung der Mitte der Regelklasse gewesen, da sich der Ort der grössten Häufung als geometrisches Mittel hätte errechnen lassen. Mit dieser Feststellung wird eine bisher nicht überwundene Schwierigkeit hervorgehoben, die bei den meisten karyometrischen Untersuchungen auftritt, die Bestimmung der Kerngrösse der Regelklassen, das heisst die möglichst genaue Festlegung des Ortes der grössten Häufung. Wenn Jacobj (1935, S. 223) für die beim Menschen meist gefundene Regelklasse K_1 den Wert $144 \text{ cb}\mu$ einsetzte, so deshalb, weil diesem Volumen bei kugeligen Kernen ein Durchmesser von $6,5 \mu$ entspricht und Jacobj bei den meisten seiner Untersuchungen nur auf $0,5 \mu$ genau gemessen hat. Er selbst rechnete damals noch alle Kerne zwischen 102 und $180 \text{ cb}\mu$ zur Regelklasse K_1 , eine Variationsbreite, die für funktionelle Untersuchungen zweifellos zu hoch angesetzt ist. Schon Jacobjs Schüler, Otto Birkenmaier, hatte (1934, S. 816) bei vergleichenden Kernmessungen an Leberzellen

verschiedener Tierarten den Wert $113 \text{ cb}\mu$ als in der Mitte zwischen $K_{1/2}$ und K_1 liegend bezeichnet, ihn also nicht mehr einer bestimmten Klasse zuzuordnen gewusst.

Zu dieser Frage mögen hier ein paar Ueberlegungen Platz finden, die sich bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit als bedeutsam erwiesen haben. Selbst, wenn man völlig gleichartig angefertigte Präparate von verschiedenen Gewebstypen desselben Organismus untersucht, weichen die Regelklassen der einzelnen Kernarten weitgehend voneinander ab, die gefundenen häufigsten Werte stehen auch durchaus nicht alle in der Proportion einer geometrischen Reihe. Ein für den ganzen Organismus bezeichnendes, einheitliches Grundquantum der Kerngrösse besteht also nicht: die Unterschiede müssen zum Teil durch besondere Wachstumsvorgänge, funktionelle Beanspruchung, Zellalter und ähnliche Faktoren bedingt sein, zum Teil sind sie aber wohl auch für die betreffende Zellart spezifisch. Es müssen also bei jeder neuen karyometrischen Untersuchung zuerst die Charaktere ermittelt werden, die für die Kerne der studierten Zellart bezeichnend sind und die allein einen sicheren Vergleich verschiedener Variationsreihen gleichartigen Materials ermöglichen. Wesentlich ist in erster Linie die möglichst genaue Bestimmung des Ortes der grössten Häufigkeit, weil sich daraus zwangsläufig die Klassengrenzen der ganzen Reihe ergeben.

Jacobj hat als typische Regelklassen der Kerngrössen menschlicher Gewebe die Werte 18, 36, 72, 144, 288 $\text{cb}\mu$ usw. genannt. Diese Zahlenreihe wurde gewählt, weil Kerne von $6,5 \mu$ Durchmesser besonders häufig in verschiedenartigsten Geweben gefunden wurden und diesem Wert ein Volumen von $144 \text{ cb}\mu$ entspricht; die niedrigeren Zahlen ergaben sich durch fortgesetzte Halbierung, die höheren durch Verdoppelung dieser häufigsten Inhaltsgrösse der Kerne. Der Wert $144 \text{ cb}\mu$ als Typus der Regelklasse K_1 darf aber nicht als absolut gültig angesehen werden, er bedeutet nur, dass Kerne in der Nähe dieser Grössenordnung dem Typus K_1 entsprechen. Ein objektives Mass zur Abgrenzung der Regelklasse K_1 ist bisher noch nicht gefunden. Variationsreihen mit einer grössten Häufung zwischen 130 und $160 \text{ cb}\mu$ wird man zweifellos noch der Klasse K_1 zurechnen dürfen. Trotz der oben erwähnten Bedenken von Birkenmaier hat aber Jacobi (1935, S. 223), sogar noch Kerngrössenreihen mit der grössten Häufung bei $102 \text{ cb}\mu$ dem

Typus K_1 zugerechnet. Diese Zahl liegt jedoch schon näher an $K_{1/2} = 72 \text{ cb}\mu$ als an $K_1 = 144 \text{ cb}\mu$. Da sich in den nachstehend beschriebenen Untersuchungen gerade Werte um $100 \text{ cb}\mu$ gehäuft fanden, wurde die Beurteilung der mitten zwischen zwei Regelklassen gelegenen Werte zu einem besonderen Problem der Untersuchung.

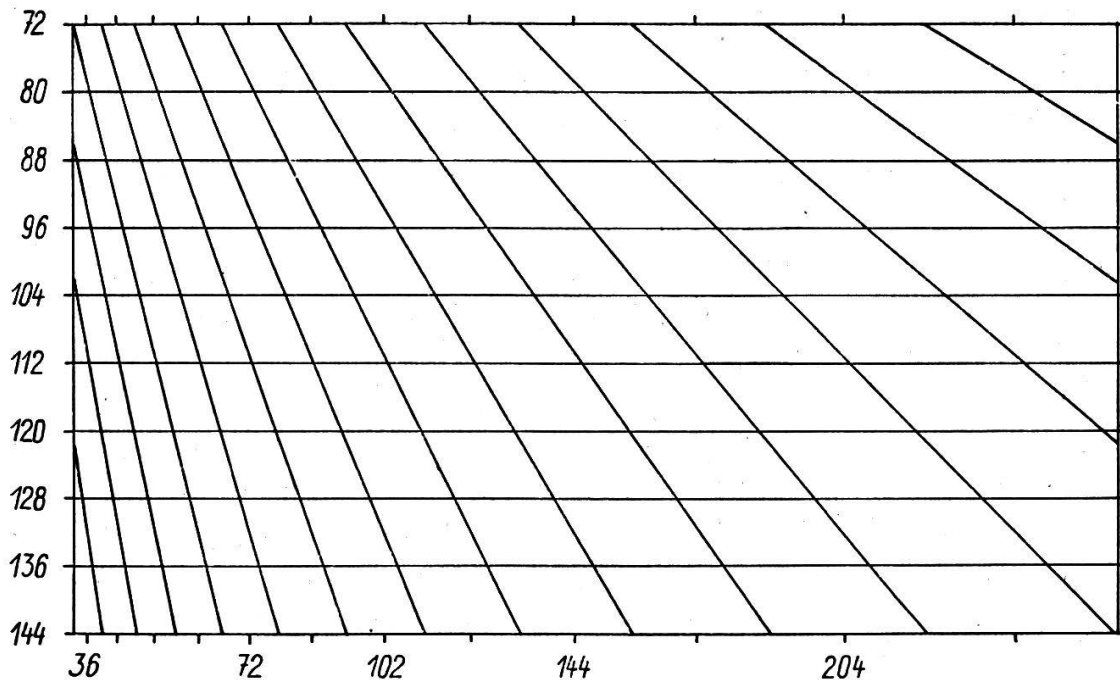


Abb. 1. Graphische Darstellung der Lage der Klassengrenzen bei logarithmischer Einteilung um Regelwerte verschiedener Grösse. Die Schnittpunkte der schräg aufsteigenden Linien mit den Horizontalen geben die Klasseneinteilung für den in der betreffenden Höhe am linken Rand bezeichneten Regelwert an. Die Abbildung lässt erkennen, welchen grossen Einfluss die richtige Wahl des Regelwertes für die Aufteilung der Variationsreihen von Kernvolumina hat.

Endlich seien hier noch über die logarithmische Abgrenzung der Klassen einige Bemerkungen an Hand einer graphischen Darstellung beigefügt. Die Einteilung der Klassen für den Typus K_1 mit $144 \text{ cb}\mu$ als Mittelwert ist auf der unteren Linie der Abb. 1 abgetragen, die völlig damit übereinstimmende Gliederung für den Typus $K_{1/2} = 72 \text{ cb}\mu$ ist auf der obersten Linie abzulesen. Verbindet man die Grenzpunkte der einander entsprechenden Klassen, z. B. die untere Abgrenzung der Regelklasse $72 \text{ cb}\mu$ mit der unteren Abgrenzung der Regelklasse $144 \text{ cb}\mu$ usw., so ergibt sich ein

Schema, aus dem ersichtlich ist, wie sich theoretisch die Klasse $K_{1/2}$ bis in die Werte der Regelklasse K_1 verschieben kann, wenn als Ort grösster Häufung eine zwischen 72 und 144 gelegene Zahl vorliegt. Diese möglichen Werte grösster Häufung sind am linken Rand der graphischen Darstellung eingetragen. Die Abb. 1 lässt aber auch erkennen, wie sich die absolut ganz gleichen Klasseneinteilungen mehrfach wiederholen. Auf ganze Zahlen abgerundet entspricht nämlich die Einteilung

um 144 $cb\mu$ annähernd der um 121, 102, 86 und 72 $cb\mu$

um 140 $cb\mu$ annähernd der um 118, 99, 83 und 70 $cb\mu$

um 136 $cb\mu$ annähernd der um 114, 96, 81 und 68 $cb\mu$ usw.,

nur ist für die Bewertung jedesmal eine Verschiebung um eine Klasse eingetreten. Verfolgt man z. B. den Wert 72 $cb\mu$ von unten nach oben, so liegt er auf der untersten Zeile, der Einteilung um 144 $cb\mu$ entsprechend, in der Mitte der Klasse $K_{1/2}$; auf Höhe der Zeile 121 liegt er in der Mitte der nächst höheren Klasse, bei 102 liegt er in der Mittelklasse zwischen zwei Regelklassen, auf Höhe der Klasse 86 ist er abermals eine Klasse weiter verschoben und erst bei einer Gliederung um 72 liegt er wieder in der Mitte der Regelklasse selbst. Der gleiche Zahlenwert kann also je nach der Wahl der Einteilung in ganz verschiedene Klassen fallen. Liegt er in einer Regelklasse, so ist seine Zuordnung klar. Bei weiter Fassung der von Jacobj aufgestellten Regel vom rhythmischen Verdoppelungswachstum der Kerne könnten selbst die Volumina in Klassen, die die Regelklasse beiderseits begrenzen, noch dem Typuswert zugerechnet werden. Zahlenwerte aber, die in der Mittelklasse liegen, d. h. mitten zwischen zwei Regelklassen, kann man nicht einer dieser beiden zuordnen. Für die von Jacobj angegebene Normalreihe der Regelklassen würde das heissen, dass Kerngrössen von 46,7—55,5 bzw. 93,4—111 und 187—222 $cb\mu$ nicht den Regelklassen zugeordnet werden können. Interessanterweise hat Jacobj (1935, S. 223) schon hervorgehoben, dass die bei apokrinen Drüsen gefundenen Kerngrössen 195 und 221 $cb\mu$ nicht in die übliche geometrische Reihe passen. Selbstverständlich verschieben sich bei anderer Lage des Kerntypus die Mittelklassen, z. B.

bei 140 $cb\mu$ auf die Klasse 45,4—54,0 90,8—108 182—215 $cb\mu$

bei 136 $cb\mu$ auf die Klasse 44,1—52,4 88,2—105 176—210 $cb\mu$ usw.

Befunde am normalen Uebergangsepithel*

Zur Abklärung der gegenseitigen Grössenverhältnisse der Kerne von basalen und Deckzellen im Uebergangsepithel wurden Kerne aus 10μ dicken Schnitten eines lebensfrisch in Formol-Sublimat-Eisessig fixierten Ureters von einem 22jährigen Manne (Präp. I) gemessen. Der Kontraktionszustand hat die Deckzellen besonders nahe den Kanten der Schleimhautfalten zusammengeschoben, so dass kubische Zellformen dort die Regel sind. Viele der Deckzellen sind zweikernig, einzelne enthalten drei oder vier Kerne, ganz vereinzelt sind Zellen mit fünf oder sechs Kernen feststellbar. Da unter den zweikernigen Deckzellen manche den einen Kern nur angeschnitten zeigen und bei den im Schnitt einkernig erscheinenden Zellen nicht entschieden werden kann, ob nicht doch ein zweiter Kern zu der betreffenden Zelle gehört, wurde eine Sondermessung an 100 klar in der Schnittebene liegenden Kernpaaren durchgeführt. Für jede Zelle wurde die Summe des Kernvolumens bestimmt und diese Zahlenreihe zunächst variationsstatistisch geprüft. Die absoluten Werte des Kernvolumens pro Zelle, also die Summe beider Kernvolumina, schwankten zwischen 205 und $905\text{ cb}\mu$; nachträglich wurde noch ein kleineres Kernpaar von total $106\text{ cb}\mu$ Volumen gefunden, das in die Berechnung aber nicht einbezogen ist. Besondere Häufungen der absoluten Werte lagen nach Gliederung in Klassen von $25\text{ cb}\mu$ Umfang bei 400 und $550\text{ cb}\mu$. Diese Werte sind, wie man zunächst glauben möchte, nicht Teile einer geometrischen Reihe, sie stehen aber zueinander recht gut in dem Verhältnis von Mittel- zu Regelklasse, entsprechen sie doch fast genau der Proportion $100 : 141$, die im methodologischen Teil abgeleitet wurde. Ordnet man die Summe der Volumina der Kernpaare in logarithmischer Gliederung um 200, 400 und $800\text{ cb}\mu$, so hat man damit gleichzeitig auch die absolute Einteilung der um zwei Klasseneinheiten verschobenen Werte der Hauptklassen 141, 283 und $566\text{ cb}\mu$. Es ergibt sich die in Abb. 2 als punktierte Linie wiedergegebene Verteilung mit je einem Gipfel bei 400 und $566\text{ cb}\mu$. Untersucht man das Volumen der 200 Einzelkerne, indem man sie in gleicher Weise ordnet (ausgezogene Kurve der Abb. 2), so liegt eine klare Häufung von 25 % bei $200\text{ cb}\mu$, ein weiterer Gipfel von

* Eine Uebersicht des untersuchten menschlichen Materials findet sich in Tabelle 2 auf S. 113.

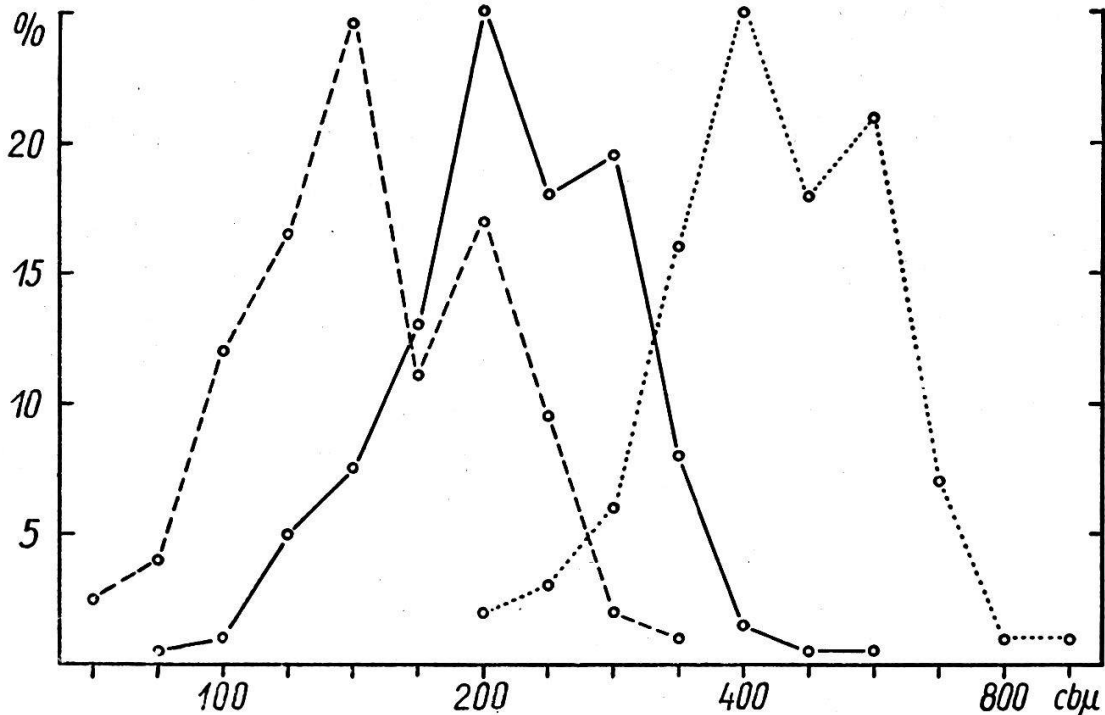


Abb. 2. Uebergangsepithel, Ureter, Mensch, Formol - Sublimat - Eisessig (Präparat I).

Punktiert: Verteilung der Volumina von 100 Kernpaaren aus der Deckschicht.

Ausgezogen: Verteilung der Einzelvolumina derselben Kerne. Die grössten Häufungen der Volumina der Einzelkerne liegen in Klassen, die gerade halb so gross sind wie die Gipfelklassen der pro Zelle summierten Kernvolumina.

Gestrichelt: Verteilung der Volumina von 200 Kernen der basalen Schicht. Der Hauptgipfel bei 141 $cb\mu$ ist um den Faktor $\sqrt{2}$ gegenüber der bei 200 $cb\mu$ liegenden grössten Häufung der Zellkerne im Deckepithel verschoben.

19,5 % findet sich bei 283 $cb\mu$. Die grössten Häufungen der Verteilung aller Einzelkerne liegen in Klassen, die gerade halb so gross sind wie die Gipfelklassen der pro Zelle summierten Kernvolumina. Man könnte daraus den Schluss ziehen, dass offenbar bei der Teilung der Kerne in den Deckzellen eine annähernd genaue Halbierung des Volumens eingetreten ist. Für Amitosen, denn nur solche kommen hier in Betracht, wäre das doch eine recht auffallende Erscheinung, da im Gegensatz zur Mitose ja bei der direkten Teilung kein Mechanismus bekannt ist, der eine so genaue Materialhalbierung verständlich machen würde. Es lässt sich jedoch leicht erweisen, dass in Wirklichkeit nur ein kleiner Teil der Kern-

paare aus tatsächlich volumgleichen Partnern besteht. Ordnet man nämlich die Kernpaare in ein Koordinatensystem (s. untenstehende Tabelle) nach ihrer Zusammengehörigkeit, so zeigt sich, dass nur bei 33 Paaren beide Einzelkerne der gleichen Grössenklasse angehören; in benachbarten Klassen liegen die Einzelkerne von 47 Paaren, die Partner differieren hier durchschnittlich im Verhältnis 5 : 6; bei 17 Kernpaaren steht die Differenz des Volumens der Einzelkerne im Verhältnis 5 : 7, in einigen Einzelfällen verhält sich das Volumen der Kerne in derselben Zelle sogar wie 1 : 2, d. h. der eine Kern ist doppelt so gross wie der andere.

Tabelle 1

Klasse	84	100	119	141	168	200	238	283	336	400	Summe
119	1	1	1								3
141		1	4	2							7
168			1	3	4						8
200				2	11	13					26
238			1		3	8	6				18
283				1		3	8	7			19
336							4	11			15
400								1	1		2
476								1			1
566										1	1
Summe	1	2	7	8	18	24	18	20	1	1	100

d. h. bei 33 Kernpaaren liegen die Kerne in der gleichen Klasse, bei 47 Kernpaaren liegen die Kerne in benachbarten Klassen, beim Rest (20 Paare) differieren die Einzelkerne stark an Grösse.

Die Teilungsvorgänge in den Deckzellen des Uebergangsepithels führen also in $\frac{1}{3}$ der Fälle zu gleich grossen Kernen, in $\frac{2}{3}$ aller Fälle aber sind die Volumina der neugebildeten Kerne deutlich ungleich.

Eine notwendige Voraussetzung für die Bildung von Kernpaaren in den Deckzellen ist das Vorkommen besonders grosser Einzelkerne. Ihr Nachweis gelang durch eine Sonderzählung. 100 durch ihre Grösse auffallende Kerne in Deckzellen des Präparates I haben ihre grösste Häufung mit 24 % in der Klasse 400 $cb\mu$, auch in der Klasse 566 $cb\mu$ ist mit 17 % noch ein erheblicher Anteil vorhanden; ein zweiter Gipfel ist zwar dort nicht ausgeprägt, aber jenseits dieser Klasse folgt eine schnelle prozentuale Abnahme bis

zum grössten mit 1097 $\text{cb}\mu$ Volumen gemessenen Einzelkern. Durch den Nachweis der in der Klasse 400 $\text{cb}\mu$ gehäuften grossen Kerne ist also auch die Möglichkeit der oben erwähnten amitotischen Teilung der Kerne in den Deckzellen gegeben.

Von den übrigen mehrkernigen Zellen der Deckschicht seien nur noch ein paar Typen kurz beschrieben. Unter den mit drei Kernen versehenen Zellen wurde zweimal der Befund erhoben, dass pro Zelle ein grosser und zwei kleinere, aber annähernd gleiche Kerne vorhanden waren. Offenbar war der eine durch Teilung eines grossen Kernes entstandene Paarling schon weiter geteilt, der andere aber noch nicht. Eine genügend sichere Volumenbestimmung aller drei Kerne war leider nicht durchführbar. Möglicherweise gehören hierher die oben erwähnten seltenen Kernpaare der Gröszenrelation 1 : 2; wenn nämlich etwa nur einer der kleineren Kerne in der Schnittebene liegt, der andere aber nicht, können solche „falschen“ Paare resultieren. Auch unter den vierkernigen Zellen war keine Kerngruppe so gut im Schnitt gelagert, dass alle Kerne mit genügender Sicherheit hätten gemessen werden können. In den selteneren Fällen mit 5, 6 oder vielleicht gar noch mehr Kernen sind diese zumeist zu einem ziemlich dichten Haufen zusammengeballt, dabei gegenseitig abgeplattet und schon deshalb nicht im einzelnen messbar.

Im Gegensatz zu den Kernen der Deckschicht sind die der basalen Zellige deutlich kleiner; die Messungen bestätigen diesen beim Mikroskopieren gewonnenen Eindruck. Wie die gestrichelte Kurve in Abb. 2 erweist, liegen von 200 Kernen fast $\frac{1}{4}$ in der Klasse 141 $\text{cb}\mu$, ein weiterer deutlicher Gipfel von 17 % findet sich in der Klasse 200 $\text{cb}\mu$ auch die Klasse 100 $\text{cb}\mu$ bedingt mit 12 % Anteil noch eine kleine Vorwölbung im aufsteigenden Schenkel der Kurve. Die bei den basalen Kernen hervortretenden Klassen gehören also wieder der gleichen geometrischen Reihe an wie die häufigsten Klassen der Kerne in den Deckzellen, nur liegt das Maximum bei 141 und der Nebengipfel bei 200 $\text{cb}\mu$, während dort der Hauptgipfel bei 200 bzw. 400 $\text{cb}\mu$ und der Nebengipfel bei 283 bzw. 566 $\text{cb}\mu$ zu finden war. Es darf daraus wohl geschlossen werden, dass ein innerer Zusammenhang zwischen all diesen Zahlenwerten vorhanden ist, dessen Bedeutung im Kapitel über die Auswertung der Befunde erörtert werden soll, nachdem zunächst noch geprüft worden ist, ob sich die Kerngrössenbefunde am

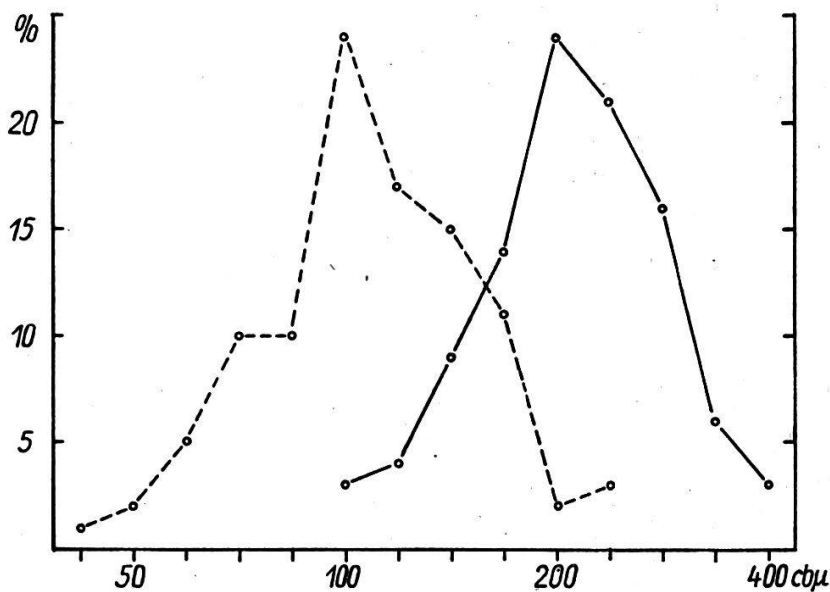


Abb. 3. Uebergangsepithel, Ureter, Mensch. Formol-Alkohol (Präparat II).
Gestrichelt: Verteilung der Volumina von 100 Kernen der basalen Schicht.

Ausgezogen: Verteilung der Volumina von 100 Kernen der Deckschicht. Die Klassen der grössten Häufung der Kernvolumina verhalten sich bei Basalzellen: Deckzellen wie 1 : 2.

Uebergangsepithel auch anderer Herkunft den oben beschriebenen Befunden anreihen.

Im Institutsmaterial vorhandene Präparate vom Ureter eines 1910 im Alter von 36 Jahren hingerichteten Mannes sind teils in Formol-Alkohol (Präparat II), teils in Zenkerscher Flüssigkeit (Präparat III) fixiert. Sie ermöglichen einerseits einen Vergleich mit den Kerngrößen im Uebergangsepithel des als Präparat I beschriebenen Ureters, andererseits erlauben sie ein Urteil über die Einwirkung verschiedener Fixationsmittel auf das gleiche Ausgangsmaterial.

Bei Präparat II schwankt die Kerngrösse der basalen Zellen des Uebergangsepithels zwischen 42,8 und 257 cbμ. Die grösste absolute Häufung liegt bei 100 cbμ, so dass für die variationsstatistische Bearbeitung die gleiche Einteilung vorgenommen werden konnte wie bei Präparat I. 24 %, also ein Viertel aller Kerne der basalen Lage, fallen in die Grössenklasse 100 cbμ und bedingen an dieser Stelle einen klaren Gipfel (Abb. 3, gestrichelte Linie), der abfallende Schenkel zeigt etwas höhere Frequenzen als die entsprechenden Klassen des aufsteigenden Kurvenschenkels, doch

kommt es nirgends zu einer sekundären Gipfelbildung. Im Unterschied gegenüber Präparat I ist also nicht die Klasse 141 $cb\mu$, sondern die von 100 $cb\mu$ der Ort der grössten Häufung. Mit diesem Befund stimmt auch die Kurve überein, die von 100 Kernen der Deckschicht des Präparates II ermittelt wurde (ausgezogene Linie der Abb. 3). Die Variationsreihe ist gegenüber der vorher beschriebenen im Ganzen etwa um eine Regelklasse verschoben, sie reicht von 95,3 bis 402 $cb\mu$. Ein Gipfel ist mit 24 % in der Klasse 200 festzustellen, die meisten Kerne der Deckschicht sind also doppelt so gross wie die der Basalzellen. Wie bei diesen die Klasse 141 $cb\mu$ mit einem Anteil von 15 % noch etwas markiert war, ist hier die Klasse 283 $cb\mu$ mit 16 % Anteil beachtenswert.

Etwas abweichend, aber nicht der Verdoppelungsregel widersprechend, verhält sich die Kerngrösse im Uebergangsepithel des mit Zenkerscher Flüssigkeit fixierten Ureters (Präparat III). Die absoluten Zahlen der Kernvolumina von 100 basalen Zellen zeigten eine Verteilung, deren grösste Häufung deutlich etwas höher als 50 $cb\mu$ lag. Tatsächlich ergab eine logarithmische Gliederung um 50 $cb\mu$ als Regelklasse, die mit der in den vorangehenden Beschreibungen gewählten Gliederung um 100 $cb\mu$ natürlich völlig identisch ist, keine klare Gipfelbildung, sondern ein sogenanntes Plateau, indem zwei benachbarte Klassen gleich hohe Frequenzen aufweisen. Eine aus der Verteilung der primären Zahlenreihe abzuleitende Verschiebung des Wertes der Regelklasse auf 52 bzw. 104 $cb\mu$ brachte sowohl für die Kerne der basalen wie der Deckzellen vollkommen übersichtliche und in ihrer Regelmässigkeit geradezu überraschende Kurven. Ein derartig geringer Unterschied der Regelklassen bedeutet für die Beurteilung der Zahlenreihen kein Hindernis, er ist im speziellen Fall bedingt durch die angewandten Fixationsmittel; Formol-Alkohol wirkt offenbar etwas stärker schrumpfend als die Zenkersche Lösung.

Der auffälligste Befund an den basalen Zellen des Uebergangsepithels vom Zenker-fixierten Ureter ist die im ganzen geringe Kerngrösse, sie zeigt eine Variationsbreite von 19,3 bis 206 $cb\mu$. Bei Ordnung in die logarithmisch berechnete Klasseneinteilung um 52 $cb\mu$ als Regelklasse (Abb. 4, gestrichelte Linie) entsteht eine dreigipflige Kurve mit Maxima bei 26, 52 und 104 $cb\mu$ es ist also die Verdoppelungsreihe optimal erkennbar. Der Hauptgipfel bei 52 $cb\mu$ hat mit 24 % wieder die schon früher gefundene Höhe, die

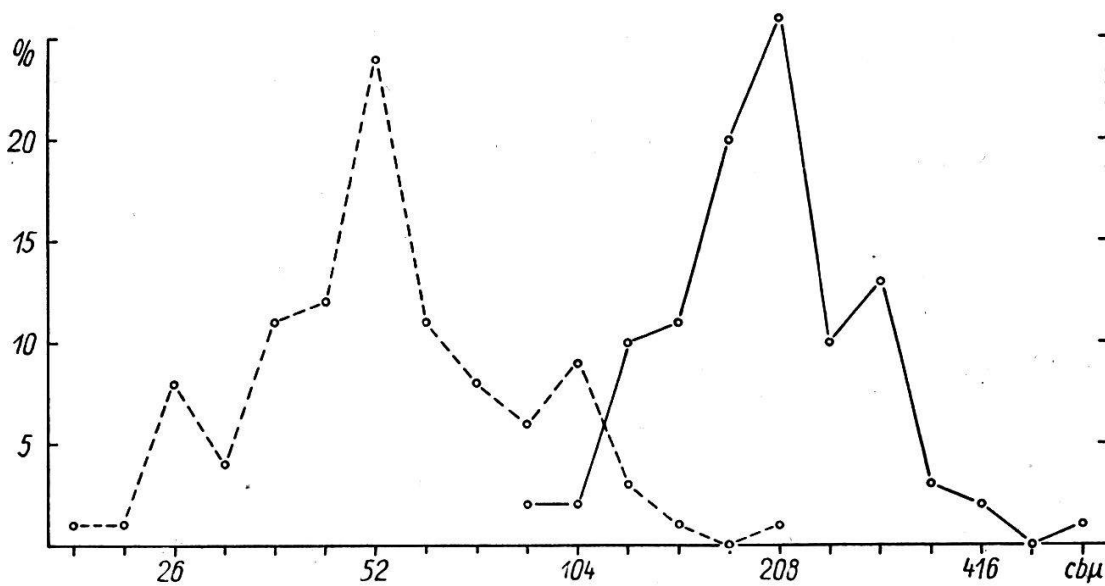


Abb. 4. Uebergangsepithel, Ureter, Mensch, Zenker (Präparat III).

Gestrichelt: Verteilung der Volumina von 100 Kernen der basalen Schicht.

Ausgezogen: Verteilung der Volumina von 100 Kernen der Deckschicht. Die Klassen der grössten Häufungen der Kernvolumina verhalten sich bei Basalzellen: Deckzellen wie 1:4.

sekundären Gipfel sind mit 8 und 9 % beteiligt. Von anderen Klassen tritt die bei 36,8 $cb\mu$ mit 11 % deutlich hervor, sie würde in der normalen Kerngrößenreihe von Jacobj zur Klasse $K_{1/4}$ gehören.

Das Kernvolumen in der Deckschicht des Zenker-fixierten Ureters (Abb. 4, ausgezogene Linie) ist nicht so auffällig klein wie das der basalen Zellen. Es variiert zwischen 83,1 und 579 $cb\mu$ und hat einen Gipfel mit 26 % in der Klasse 208 $cb\mu$. Eine kleine sekundäre Erhebung bildet mit 13 % Anteil die in der normalen Kerngrößenreihe von Jacobj zum Typus K_2 zu rechnende Klasse 294 $cb\mu$.

Als Präparat IV wurde das Uebergangsepithel einer Harnblase untersucht (Sektionsmaterial, 39jähriger Mann, Zenkerfixation). 100 Kerne der basalen Lage hatten besondere Häufungen um 100 und 200 $cb\mu$. Tatsächlich ergaben Gliederungen um 96, 100 und um 104 $cb\mu$ Gipfel in diesen Klassen bzw. bei ihrem Verdopplungswert 192, 200 und 208 $cb\mu$. Da die Maxima am höchsten bei der Gliederung um 100 $cb\mu$ sind, sei diese Reihe für die Darlegung der Befunde gewählt. Die gesamte Variationsbreite liegt für die Volumina der basalen Zellen zwischen 59 und 422 $cb\mu$. Der Hauptgipfel in der Verteilung der basalen Zellkerne (Abb. 5, gestrichelte Linie) wird mit 20 % bei 200 $cb\mu$ gefunden, je ein sekundärer Gip-

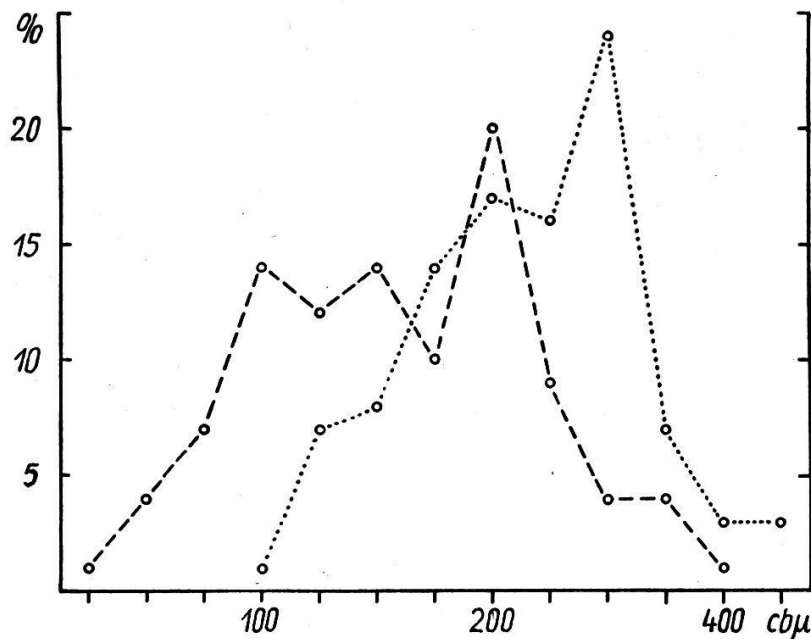


Abb. 5. Uebergangsepithel, Harnblase, Mensch, Zenker (Präparat IV).
Gestrichelt: Verteilung der Volumina von 100 Kernen der basalen Schicht.

Punktiert: Verteilung der Volumina von 100 Kernen der Zellage dicht unter der Deckschicht. Die Klassen der grössten Häufung der Kernvolumina beider Zellarten (200 : 283 $cb\mu$) unterscheiden sich um den Faktor $\sqrt{2}$.

fel von 14 % liegt bei 100 und bei 141 $cb\mu$. Wenn auch bei Präparat IV gegenüber den Präparaten II und III eine Grössenzunahme der basalen Kerne zu bemerken ist, so fügt sich deren Wert doch wieder genau der geometrischen Reihe ein.

Die Deckschicht des Epithels der Zenker-fixierten Harnblase war stark abgeplattet, so dass die Kerne dort nicht sicher als Rotationsellipsoide angesprochen werden durften, auf ihre Messung ist deshalb verzichtet worden; dagegen wurden 100 Kerne aus dicht unter der Oberfläche gelegenen Zellen gemessen, deren Volumenverteilung durch die punktierte Linie in Abb. 5 dargestellt ist. Aus der Variationsbreite von 98 bis 481 $cb\mu$ ist wenigstens die Tendenz zur Grössenzunahme gegenüber den basalen Kernen erkennbar. Die Klasse 200 $cb\mu$ ist mit 17 %, die Klasse 283 mit 24 % vertreten.

Rückblickend ist über die Kerngrösse im normalen Uebergangsepithel sowohl des Ureters wie der Harnblase festzustellen, dass die Messungsergebnisse bei den verschiedenen Fällen unter Berücksichtigung der bei karyometrischen Untersuchungen möglichen Fehler recht gut übereinstimmen. Als Klassen grösster Häufung heben

sich zwei geometrische Reihen heraus; die eine, etwas seltener beobachtete, entspricht der von Jacobj für menschliche Gewebe beschriebenen Reihe normaler Kerntypen, ihr gehören die Hauptklassen 141, 283 und 566 $cb\mu$ an. Die andere am Uebergangsepithel öfter festgestellte Reihe der Orte grösster Häufung ist durch die Werte 25, 50, 100, 200 und 400 $cb\mu$ oder ihnen ganz dicht benachbarte Zahlen charakterisiert, sie entsprechen den Mittelklassen der zuerst genannten geometrischen Reihen.

Obwohl einleitend aus dem Schrifttum schon belegt werden konnte, dass die Doppelkerne in den Deckzellen als Folge amitotischer Teilung entstehen, wurde doch bei der Durchsicht der Präparate noch besonders auf das Vorkommen von Befunden geachtet, die für diese Auffassung sprechen. Man ist dabei auf wenige Zufallsbefunde angewiesen, denn die Ausdehnung der Zellen und damit auch die Lage der Kerne folgt keiner Gesetzmässigkeit.

Dieser Umstand wird hier besonders hervorgehoben um zu erklären, warum in Schnitten vom Uebergangsepithel Amitosen in den oberflächlichen Zellen so selten zu finden sind. Unter den vielen Hunderten Kernen des Deckepithels, die für die vorliegende Untersuchung gezeichnet wurden, kann mit genügender Sicherheit eigentlich nur eine Amitose angeführt werden. Es handelt sich bei dieser um ein Stadium fast völliger Durchschnürung des Kernes. In der Meinung, dass in Wirklichkeit die Amitosen doch häufiger sein müssten, wurden auch noch die dicht unter den oberflächlichsten Zellen gelegenen Kerne besonders beachtet. Diese sind meist oval und durch ihre Grösse auffällig; sie stehen im kontrahierten Ureter mit ihrer Längsachse senkrecht zum Lumen. In dieser Lage sind tatsächlich paarige Kerne, sowie solche mit mehr oder weniger tiefen Einkerbungen häufig. Auffälligerweise fanden sich die paarweise zu einander gehörenden Kerne in der Regel so gestellt, dass ihre Längsachsen parallel verlaufen, dementsprechend sind auch die Einkerbungen fast immer so gerichtet, dass sie zu einer Längshalbierung der Kerne führen, wobei sehr oft zwei Nucleoli, je einer in jeder Kernhälfte, vorhanden sind. Die häufigsten Bilder amitotischer Teilung liegen also gar nicht in der oberflächlichsten Schicht, sondern in den dicht darunter befindlichen Zellen, die bei Bedarf in die Deckschicht einrücken. Solchen Zellwechsel, Abstossung aus der oberflächlichsten Schicht und Ergänzung aus der nächstfolgenden Lage, kann man ziemlich häufig beobachten.

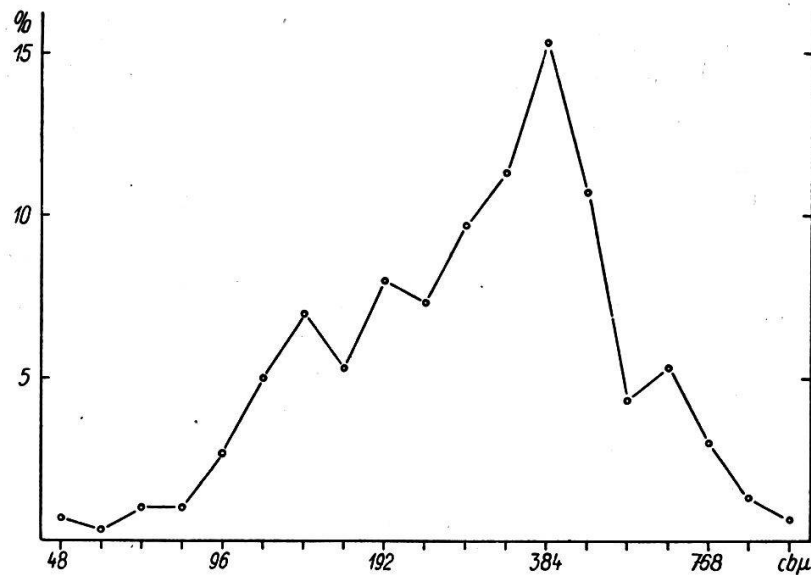


Abb. 6. Verteilung der Kernvolumina von 300 Kernen der Deckschicht nach Abklatschpräparaten von der Froschblase. Erläuterung im Text S. 102.

Dieser Befund erklärt auch, warum in Abklatschpräparaten vom Blasenepithel Amitosen relativ zur gesamten Zellzahl ein seltener Befund sind. Immerhin lassen sich auch im Deckepithel der Froschblase, obwohl davon nur einige Abklatschpräparate hergestellt wurden, gleichfalls Kerne finden, deren Form eine Deutung als amitotische Einkerbung zulässt. Da derartige Bilder ja bekannt sind, wird hier auf eine nochmalige Wiedergabe verzichtet.

Ausmessungen an 300 Kernen aus solchen Abklatschpräparaten vom Blasenepithel des Frosches (Zenker-Fixation) zeigen, dass auch bei diesem Material das Gesetz des Verdoppelungswachstums eingehalten ist. Auffällig ist die im ganzen grosse Streubreite, die Grenzwerte der Reihe sind 51,7 und 1115 $\text{cb}\mu$. Die graphische Wiedergabe der Verteilung (Abb. 6) zeigt einen ziemlich symmetrisch gestalteten Gipfel um 384 $\text{cb}\mu$, sekundäre Häufung liegen ferner bei 192 und 136 $\text{cb}\mu$. Die Grösse 136 $\text{cb}\mu$ gehört zweifellos dem Kerntypus K_1 an, 192 $\text{cb}\mu$ entspricht dann dem Mittelwert zwischen K_1 und K_2 . Auch bei diesem Material liegen also wieder klar Verhältnisse vor, wie sie sich aus geometrischen Reihen ergeben. Uebereinstimmend mit den Kerngrössenbefunden, die Birkenmaier (1934) an der Leber des Frosches erhoben hat, liegt auch die grösste Häufung der Kernvolumina von Deckzellen der Froschblase in einer Mittelklasse.

Einige Abklatschpräparate vom Blasenepithel der Ratte enthielten keine Kerne, die mit Sicherheit als im Stadium der Amitose be-

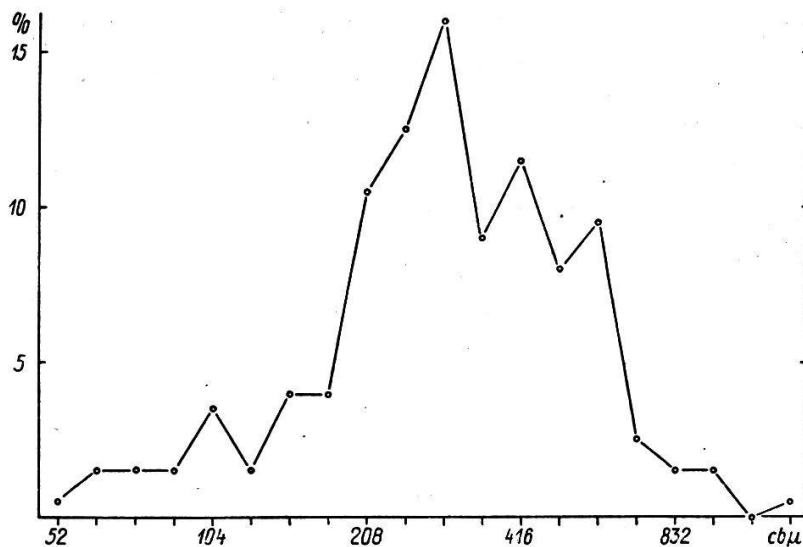


Abb. 7. Verteilung der Kernvolumina von 200 Zellen der Deckschicht nach Abklatschpräparaten von der Blase der Ratte. Erläuterung im Text S. 103.

findlich bezeichnet werden könnten. Trotzdem soll auch für dieses Material die Kerngrößenverteilung noch beschrieben werden, da es wieder Häufungen in Klassen zeigt, deren Grösse den Gliedern einer geometrischen Reihe entspricht. Die Volumina variieren zwischen $50,9$ und 1396 $cb\mu$; sie liegen am dichtesten um den Wert 294 $cb\mu$, der in Jacobys Reihe dem Typus K_2 zuzuordnen ist. Die Regelklassen $K_1 = 147$ $cb\mu$ und besonders $K_4 = 588$ $cb\mu$ sind gleichfalls zum Teil als sekundäre Gipfel markiert (vergl. die graphische Darstellung in Abb. 7). Durch höhere Anzahl von Kernen sind aber auch einige Mittelklassen herausgehoben, so vor allem die zwischen K_2 und K_4 bei 416 $cb\mu$, ferner darf auf den plötzlichen Anstieg von 4 auf $10,5$ % in der Klasse 208 $cb\mu$ als Markierung der Mittelklasse zwischen K_1 und K_2 und auf den bei 104 $cb\mu$, also mitten zwischen $K_{1/2}$ und K_1 gelegenen Gipfel hingewiesen werden.

Wenn auch die Gliederung der Zahlenreihe bei Frosch und Ratte nicht völlig übereinstimmt, was ja bei der Verschiedenartigkeit der Tierklassen leicht verständlich ist, so kann doch auf Grund der eben beschriebenen Befunde noch hervorgehoben werden, dass wieder die beiden Möglichkeiten der Gipfelbildung vorliegen, die schon am Uebergangsepithel des Menschen festgestellt wurden: Klassen besonderer Häufung der Kernvolumina des Uebergangsepithels kommen in zwei geometrischen Reihen vor, deren Glieder um den Faktor $\sqrt{2}$ gegeneinander verschoben sind.

Auswertung der Befunde am normalen Uebergangsepithel

Für die Beurteilung der unterschiedlichen Befunde über die Kerngrösse am Uebergangsepithel muss man sich zunächst darüber klar sein, wie eigentlich das gehäufte Vorkommen bestimmter Grössenklassen möglich ist. Offenbar spielt bei den Wachstumsvorgängen am Kern der Zeitfaktor eine entscheidende Rolle; wenn man sich vorstellt, dass das Kernwachstum, das heisst also im Besonderen die Vermehrung des Chromatins, ganz gleichmässig abläuft, und sofort nach Erreichung des teilungsfähigen Stadiums auch die Halbierung des Kernmaterials eintreten würde, so müssten alle Kerngrössenstufen innerhalb einer gewissen Variationsbreite stets mengenmässig gleich vertreten sein; höchstens die der Regelklasse dürften etwas hervortreten, da ihr ja als Folge der Teilung grösserer Zellen jeweils Nachschub in Form von Kernpaaren zukommt. Dass mit einem solchen einigermaßen gleichen Wachstum der Kerne besonders bei starker funktioneller Inanspruchnahme der Zellen gerechnet werden darf, beweisen die Ergebnisse der Untersuchungen von E. Hintzsche und E. Tanner (1937). Sie konnten zeigen, dass die bei Hungerwirkungen klein gewordenen Kerne der Kryptenepithelien des Duodenums von Ratten nach Wiederaufnahme von Futter allmählich bis auf das Doppelte des Ausgangsvolumens heranwachsen. Die Grössenzunahme der Kerne erfolgte dabei proportional der seit der Futteraufnahme verflossenen Zeit.

Dagegen kann das Auftreten sekundärer Gipfel der Variationsreihen bei gleichmässiger Grössenzunahme der Kerne nicht erklärt werden. Man wird also annehmen müssen, dass das Wachstum der Kerne in gewissen Phasen entweder stark verzögert ist oder gar völlig sistiert. Diese Verzögerung führt dann dazu, dass Kerne länger in der betr. Grössenklasse verharren, also häufiger gefunden werden als solche anderer Grössenklassen. Dass gerade in den Regelklassen die Häufung immer so deutlich beobachtet wird, beruht offenbar darauf, dass die Kerne in diesen Grössenphasen jeweils ihr Chromatin verdoppelt haben, deshalb teilungsbereit sind und auf einen die Teilung auslösenden Reiz (z. B. verminderte funktionelle Inanspruchnahme) gleichsam warten. Erst wenn ein solcher Reiz nicht eintritt oder äussere Umstände sein Wirksamwerden verhindern, wachsen die betreffenden Kerne dann weiter bis zur Grösse der nächsten Regelklasse heran, das heisst sie ver-

doppeln ihren Chromatingehalt abermals. So ist es möglich, dass in manchen Fällen die Regelklasse einer Gewebsart bei verschiedenen Gliedern derselben geometrischen Reihe gefunden wird oder dass eventuell sogar mehrere Regelklassen beobachtet werden. Das Auftreten von sekundären oder gar von Hauptgipfeln in den Mittelklassen kann aber selbst ein derartiges, mit Verdoppelung des Kernvolumens einhergehendes Chromatinwachstum nicht erklären. Beobachtungen dieser Art sind ja schon bei manchen karyometrischen Untersuchungsreihen gemacht worden, wenn auch nur selten in so ausgeprägter Form, wie vorstehend für das Uebergangsepithel beschrieben ist. Einen beachtenswerten Versuch zur Deutung des Befundes, dass neben den Gliedern der geometrischen Reihe auch die Mittelklassen Orte der grössten Häufung der Kernvolumina sind, hat G. Hertwig (1939) gemacht. Als Grundlage dienten ihm teils eigene Beobachtungen, teils Angaben aus dem Schrifttum. Wegleitend war ihm dabei eine schon aus dem Jahre 1905 stammende Angabe von Boveri, dass sich beim Seeigel nicht das Volumen, sondern die Kernoberfläche proportional der Chromosomenzahl verändert, dass sich also das Volumen haploider zu dem diploider Kerne nicht wie 1 : 2, sondern wie $1 : 2\sqrt{2}$ also 1 : 2,83 verhält. Interessanterweise ist diese gleiche Proportion auch in der vorliegenden Untersuchung wieder mehrfach festzustellen gewesen, am klarsten bei dem in Formol-Sublimat-Eisessig fixierten Ureter (Präparat I), wo die grösste Häufung der Kernvolumina in den basalen Zellen und in denen der Deckschicht in den Klassen 141 und 400 $\text{cb}\mu$ gefunden wurden, beide Klassen verhalten sich zueinander wie 1 : 2,83.

Auch die von G. Hertwig auf Grund älterer Befunde von Herbst (1914) hervorgehobene Tatsache, dass in manchen Untersuchungsreihen die Werte der Inhaltsgrösse, in anderen aber die der Kernoberfläche verdoppelt gefunden werden, ist aus den oben mitgeteilten Beobachtungen wieder zu bestätigen. Damit ist ein neuer Beleg für die Richtigkeit der von G. Hertwig (1939, S. 70) vertretenen Auffassung erbracht, dass die zunächst nur zur Deutung eines Spezialfalles von Herbst aufgestellte Hypothese allgemeine Gültigkeit hat; sie besagt, dass „jeder Kern einer beliebigen Grösßenklasse wahrscheinlich unter dem Einfluss gesteigerter funktioneller Beanspruchung die Fähigkeit hat, sich so weit zu vergrössern, dass nicht mehr sein Volumen, sondern seine Oberfläche ge-

genüber dem Kern der nächstniederen Klasse verdoppelt ist“. W. Jacoby (1942, S. 682) hat diese Auffassung in Zusammenhang mit Fragen des Kernsaftgehaltes gebracht und in der gleichen Mitteilung (S. 668 ff.) in einem Abschnitt über die Beziehungen zwischen Kernoberfläche und Zelleistung die damit verknüpften Probleme erörtert. Nach seiner Auffassung beruht das Auftreten mehrerer Kerne in einer Zelle in der überwiegenden Zahl der Fälle auf amitotischer Kerndurchschnürung, die ohne Behinderung der Zellfunktion abläuft. Die Bedeutung solcher Kerndurchschnürungen sieht er mit Benninghoff (1922, S. 45, 68) in der dadurch bedingten Oberflächenvergrößerung des Kernes, die als Zeichen einer besonderen Beschleunigung der Zelltätigkeit und ihres Stoffwechsels gewertet wird.

Ueberträgt man diese Betrachtungen auf die Deckzellen des Uebergangsepithels, so gewinnen gewisse Beobachtungen an Bedeutung, die bei genauer Durchsicht der Präparate gelegentlich der Kernmessungen gemacht wurden. Die Deckschicht erfüllt offenbar nicht nur eine mechanische Aufgabe, indem sie die unterliegenden Zellen durch ihre verdichtete Cytoplasmaschicht gegen die Einwirkung des hypertonen Harnes schützt, sie hat vielmehr auch sekretorische Funktion. Im Cytoplasma der Deckzellen Azan gefärbter Präparate konnten meist nahe der Oberfläche tropfenartige Einschlüsse blauer Färbung festgestellt werden, die als Hinweise auf eine mögliche Schleimproduktion dieser Zellen dienen. Merkwürdigerweise vernachlässigt die neuere Lehrbuchliteratur die Frage der sekretorischen Tätigkeit des Uebergangsepithels vollkommen. Victor v. Ebner hat aber im 3. Band von Köllikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen (1902, S. 382) gelegentlich der Erörterung, ob Drüsen in den harnleitenden Wegen vorkommen, geschrieben, „doch scheinen auch die oberflächlichen Epithelzellen im Ureter und in der Blase der Säugetiere Schleim zu bilden“.

Als weiterer Beleg für eine beachtliche Stoffwechselleistung des Uebergangsepithels sei ferner erwähnt, dass in allen seinen Zellen Glykogen vorkommt, wenigstens hat Benninghoff (1942, S. 226) diese in der älteren Literatur umstrittene Angabe neuerdings in positivem Sinn angeführt. Auch die Ausbildung eines engmaschigen Kapillarnetzes an der Grenze zwischen der basalen Zelllage des Uebergangsepithels und der unterliegenden Bindegewebsschicht

muss hier hervorgehoben werden, zumal ja bekanntlich eine Membrana propria dort nicht ausgebildet ist. v. Möllendorff (1930, S. 292) schreibt darüber: „Diese auffällig engen Beziehungen der Capillarschicht zu dem Epithel, die wir in den ganzen Harnwegen einschliesslich Blase finden, weisen darauf hin, dass die Harnwege nicht bloss als Leitungssystem für den fertigen Harn in Betracht kommen.“ Ob sie, wie v. Möllendorff am angeführten Ort meint, vor allem resorptiv tätig sind, oder ob ihre sekretorische Leistung bedeutender ist, mag hier unerörtert bleiben. Wichtig ist jedenfalls, dass das Uebergangsepithel nicht nur rein mechanische Deckfunktion hat; dass im Epithel der harnleitenden Wege tatsächlich Besonderheiten chemischer Art vorliegen, lassen ja auch die Experimente erschliessen, die eine Anregung der Knochenbildung durch Uebergangsepithel erweisen (Welcker, 1938, Rein, 1941). Der oben erwähnte Glykogengehalt der Zellen und ihr gleichfalls erwiesener Bestand an Phosphatase (Gomori, 1941) dürften dabei wohl eine wesentliche Rolle spielen. Welche Aufgabe diesen Zellbestandteilen normalerweise zukommt, und ob über die bisher nachgewiesenen chemischen Besonderheiten hinaus noch andere Stoffe für die Tätigkeit des Uebergangsepithels bedeutsam sind, wird Gegenstand weiterer Forschungsarbeit sein müssen.

Es lassen sich also eine ganze Reihe von Befunden anführen, die im Sinne von Jacobs oben zitierten Darlegungen dafür sprechen, dass das Uebergangsepithel — und im besondern seine Deckschicht — als Orte starker Stoffwechselftigkeit angesprochen werden dürfen, Befunde, die jedenfalls in Analogie zu Beobachtungen an anderen Zellarten die Vergrösserung der Kernoberfläche verständlich machen könnten. Diese wird teils durch die amitotische Kernteilung verwirklicht, denn zwei kleine Kerne haben relativ zu ihrer Gesamtmasse eine grössere Oberfläche als ein einzelner Kern gleichen Volumens, teils zeigt sie sich in dem vermehrten Auftreten von Kernen in den Mittelklassen, bei denen im Sinne von G. Hertwig ein Oberflächenverdoppelungsfaktor wirksam war.

Wenn damit auch eine befriedigende Deutung der Befunde am normalen Uebergangsepithel gewonnen wäre, so ist doch wegen des gehäuften Auftretens von Kernen der Mittelklassen noch zu einer neuen Hypothese Stellung zu nehmen, der von P. Wilflingseder (1946). Seine Ansicht vom Werte der Kernmessung als Kriterium für echtes blastomatöses Wachstum und einige zu dieser

Frage an pathologischem Blasenepithel erhobene Befunde sollen im folgenden Abschnitt dargelegt werden.

Beobachtungen über die Kerngrösse in epithelialen Blasengeschwülsten

Nachdem die Regel vom rhythmischen Verdoppelungswachstum der Kerne am normalen Material wenigstens prinzipiell wieder und wieder Bestätigung gefunden hat, ist verständlich, dass auch die Wirkung pathologischen Geschehens am Kern mittels variationsstatistischer Methoden zu prüfen unternommen wurde. Wegen der besonderen Beurteilung des Problems der Häufung in Mittelklassen sei aus dieser Reihe hier nur noch zur Untersuchung von P. Wilflingseder (1946) Stellung genommen. Er prüfte an menschlichen Schilddrüsen die Frage, ob durch quantitative Kernmessungen ein Einblick in den physiologischen Zustand der Zellen und des gesamten Organs zu gewinnen sei, ob und welchen Veränderungen die Kerngrösse erkrankter Zellen unterliege und im besondern, ob sich Hinweise auf die hyperplastische oder blastomatische Natur von Schilddrüsenadenom-Zellen und Unterschiede bezüglich der Malignität finden liessen. Von seinen Ergebnissen interessiert hier vor allem der Befund, dass sich die Kerngrössen normaler Schilddrüsen, gutartiger Schilddrüsenadenome und diffuser Strumen parenchymatöser und kolloidaler Form in den Regelklassen $K_{1/2}$, K_1 und K_2 häufen, dass dagegen die Struma Langhans und das metastasierende Adenom die meisten Kerne in den Klassen $1/2 \sqrt{2}$ bzw. $\sqrt{2}$ aufweisen. Die Kerngrössen der bösartigen Formen gehören also zwar prinzipiell in die gleiche geometrische Reihe, liegen aber in den Mittelklassen gehäuft, so dass die Kerngrössen-Koeffizienten 0,7 und 1,41 geradezu als „malignitätsverdächtig“ bezeichnet werden. Diese, an Bedeutung für die ärztliche Praxis kaum zu überschätzende Feststellung erfordert hinsichtlich ihrer Allgemeingültigkeit dringend eine Nachprüfung an anderem Geschwulstmaterial. Einige vom Pathologischen Institut Bern freundlicherweise überlassene Präparate von Blasengeschwülsten ermöglichten eine derartige Untersuchung.

Ein erster Vergleich betrifft die Kerngrössen in einem Karzinom (Präparat V) und einem Papillom (Präparat VI) der Harnblase, von

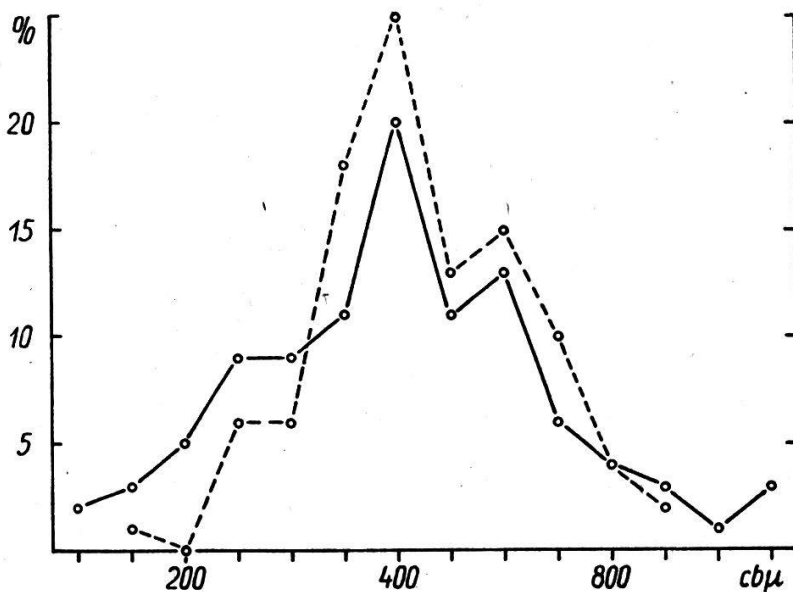


Abb. 8. Verteilung der Kernvolumina in epithelialen Blasengeschwülsten. Ausgezogen: Karzinom der Blase, Mensch (Präparat V). Gestrichelt: Papillom der Blase, Mensch (Präparat VI).

Die Variationsreihen zeigen, dass besonders hohe Kernvolumina vorkommen können. Ihr grösster Anteil liegt in der Klasse 400 $cb\mu$, entspricht also den ausgewählt grossen Kernen in der Deckschicht des normalen Ureters (Präparat I).

denen fertige mikroskopische Präparate zur Verfügung standen. Im Karzinom variiert die Kerngrösse zwischen 144 und 1373 $cb\mu$. Die Verteilung dieser Messungsreihe ist in Abb. 8 durch eine ausgezogene Linie dargestellt. Mit 20 % der Kerne durfte die grösste Häufung in der Klasse 400 $cb\mu$ angesetzt werden. Sie liegt also in derselben Klasse, in der bei Präparat I (Ureter, Formol-Sublimat-Eisessig fixiert) die ausgewählt grossen Kerne der Deckschicht ihr Maximum aufweisen; wie in jener Reihe tritt auch die Klasse 566 $cb\mu = K_4$ mit einem sekundären Gipfel hervor, der hier 13 % der Kerne ausmacht.

Abgesehen von einer im ganzen etwas geringeren Variationsbreite zeigt die Kerngrößenverteilung im Blasenpapillom (Präparat VI) eine mit dem Blasenkarzinom (Präparat V) übereinstimmende Gliederung. Die geringste Kerngrösse wurde mit 183 $cb\mu$, die grösste mit 963 $cb\mu$ gemessen. Graphisch sind die Kerngrößen vom Präparat VI in Abb. 8 durch eine gestrichelte Linie dargestellt. Mit 25 % aller Kerne hat die Reihe ein klares Maximum in der Klasse 400 $cb\mu$, der sekundäre Gipfel in der Klasse 566 $cb\mu$ umfasst 15 % aller Kerne.

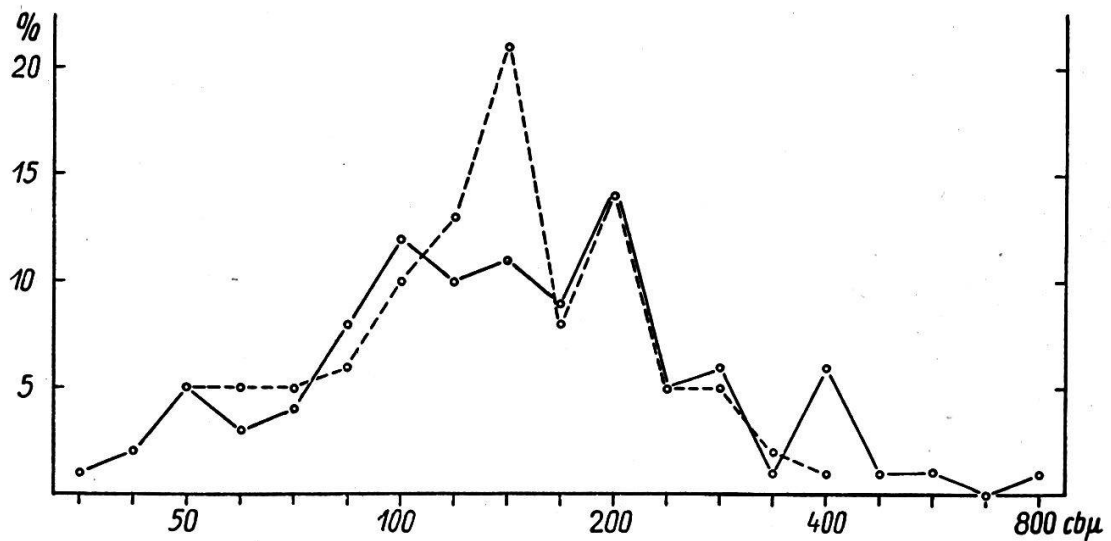


Abb. 9. Verteilung der Kernvolumina in epithelialen Blasengeschwülsten. Gestrichelt: Papillom der Blase, Mensch (Präparat VII).

Ausgezogen: Kankroid der Blase, Mensch (Präparat VIII).

Die beiden Gipfelklassen liegen bei 141 bzw. 200 $cb\mu$, unterscheiden sich also wieder durch den Faktor $\sqrt{2}$.

Von zwei weiteren Blasengeschwülsten sind mikroskopische Präparate neu angefertigt, 15 μ dick geschnitten und mit Eisenhämatoxylin Heidenhain gefärbt worden. Es handelt sich dabei um ein weiteres Blasenpapillom (Präparat VII) und um ein Kankroid der Blase (Präparat VIII). Bei beiden sind die Kerngrößen im ganzen deutlich kleiner. Im Präparat VII (Papillom) variiert die Reihe zwischen 42,4 und 402 $cb\mu$, die Verteilung ist in Abb. 9 durch eine gestrichelte Linie dargestellt. Das Maximum liegt mit 21 % in der Klasse 141 $cb\mu$ ein sekundärer Gipfel von 14 % findet sich bei 200 $cb\mu$. Bei diesem Präparat ist also die der normalen Reihe von Jacobj entsprechende Regelklasse K_1 am häufigsten vertreten.

Die Kerngrößen im Kankroid (Präparat VIII) liegen zwischen 32,9 und 774 $cb\mu$, doch sind die grossen Formen an Zahl gering. Wie die ausgezogene Kurve in Abb. 9 erweist, bildet die Regelklasse $K_1 = 141$ $cb\mu$ mit 11 % nicht den Ort der grössten Häufung; dieser liegt mit 14 % in der Klasse 200 $cb\mu$. Weitere Zeichen für die besondere Häufung gerade in den Mittelklassen sind der Anteil von 5 % bei 50 $cb\mu$, 12 % bei 100 und 6 % bei 400 $cb\mu$; sie alle heben sich als deutliche sekundäre Gipfel aus der übrigen Reihe heraus.

Von vier untersuchten Blasengeschwülsten besitzen also drei die grösste Häufung der Kernvolumina in den Mittelklassen, nämlich ein Karzinom, ein Kankroid und ein Papillom; bei einem anderen Papillom liegt dagegen die grösste Häufung in der Regelklasse K_1 . Ohne Vergleich mit den im normalen Uebergangsepithel gefundenen Werten könnte man geneigt sein, aus diesen Befunden eine Bestätigung der Ansichten von Wilflingseder abzuleiten, denn gerade bei dem Papillom der Blase ist ja die Gut- und Bösartigkeit noch weniger scharf geschieden als an anderen Körperstellen (de Quervain 1919, S. 526), so dass die grösste Häufung der Kernvolumina sowohl in Regel- wie in Mittelklassen möglich wäre. Das Bild ändert sich jedoch, wenn auch die Befunde am normalen Uebergangsepithel berücksichtigt werden, da schon bei diesem in der Mehrzahl der Fälle die jeweils grösste Häufung in Mittelklassen gefunden wurde und auch nur bei einer Untersuchungsreihe (den basalen Zellen von Präparat I) das Maximum der Kernvolumina in der Regelklasse K_1 liegt. Eine Verallgemeinerung der Deutung von P. Wilflingseder erscheint damit ausgeschlossen.

Zusammenfassung

Im Epithel der harnleitenden Wege vermehren sich die Zellen der basalen Lage durch mitotische Teilungen, die nahe der Oberfläche gelegenen Schichten weisen dagegen häufig durch Amitose entstandene zwei-, vier- und seltener sogar achtkernige Zellen auf. Dieses örtlich gut begrenzte Vorkommen der beiden Arten der Kernvermehrung macht das Uebergangsepithel zu einem besonders gut geeigneten Material für die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Kerngrösse und Teilungsart. Der nach den Regeln der Variationsstatistik durchgeführte Vergleich der Volumina von Kernen der basalen und der oberflächlichen Schicht wurde auf der Basis logarithmischer Masstäbe durchgeführt, die wegen des Verdopplungswachstumes allein eine materialgerechte Klasseneinteilung ermöglichen.

Als Klassen grösster Häufung der Kernvolumina heben sich zwei geometrische Reihen heraus. Die eine, etwas seltener beobachtete, entspricht der von Jacobi für menschliche Gewebe beschriebenen Reihe normaler Kerntypen, ihr gehören die Regelklassen

K_1 — K_4 mit den Volumina 141, 283, und 566 $cb\mu$ an. Die andere, am Uebergangsepithel häufiger festgestellte Reihe der Orte grösster Häufung ist durch die Werte 25, 50, 100, 200 und 400 $cb\mu$ oder ihnen ganz dicht benachbarte Zahlen charakterisiert. Sie entsprechen Mittelklassen der zuerst genannten geometrischen Reihe und unterscheiden sich von ihr durch den Faktor $\sqrt{2}$.

Dieselbe Feststellung war auch an Abklatschpräparaten vom Oberflächenepithel der Blase von Frosch und Ratte zu machen.

Die Deutung dieser Beobachtungen ergibt sich aus der Tatsache, dass neben Wachstumsvorgängen, die zu einer Verdoppelung der Kernvolumina führen, auch solche einhergehen, die eine Verdoppelung der Kernoberfläche bewirken. Diese kommen anscheinend in funktionell gleichmässig beanspruchten Zellen vor und bewirken das Auftreten grösserer Kernhäufungen in den Mittelklassen.

Mit derselben Methodik durchgeführte Untersuchungen an einigen epithelialen Blasengeschwülsten ergeben gleiche Befunde wie am normalen Uebergangsepithel. Das gehäufte Vorkommen von Kernen, deren Volumina den Mittelklassen angehören, kann also nicht als ein auf Malignität hinweisendes Zeichen gewertet werden.

Tabelle 2
Uebersicht des menschlichen Materiales

Präp. III						Präp. I				Präp. II		Präp. IV					
Basalzellen	Deckzellen	Klassen	Typus	Klassen	Basalzellen	Deckzellen einzeln	Deckzellen Summe	ausgewählt grosse Kerne	Basalzellen	Deckzellen	Basalzellen	Lage unter den Deckzellen	Karzinom	Papillom	Papillom	Kankroid	
1		18,4	K _{1/8}														
1		21,8															
8		26,0															
4		30,9															
11		36,8	K _{1/4}	35,4												1	
12		43,7		42,0					1							2	
24		52,0		50,0					2						5	5	
11		61,8		59,5					5		1				5	3	
8		73,5	K _{1/2}	70,7	5				10		4				5	4	
6	2	87,5		84,1	8	1			10		7				6	8	
9	2	104,0		100,0	24	2			24	3	14	1			10	12	
3	10	124,0		119,0	33	10			17	4	12	7			13	10	
1	11	147,0	K ₁	141,0	49	15			15	9	14	8	2		21	11	
—	20	175,0		168,0	22	26			11	14	10	14	3	1	8	9	
1	26	208,0		200,0	34	50	2		2	24	20	17	5	—	14	14	
	10	247,0		238,0	19	36	3	2	3	21	9	16	9	6	5	5	
	13	294,0	K ₂	283,0	4	39	6	6		16	4	24	9	6	5	6	
	3	350,0		336,0	2	16	16	11		6	4	7	11	18	2	1	
	2	416,0		400,0		3	25	24		3	1	3	20	25	1	6	
	—	495,0		476,0		1	18	22				3	11	13		1	
	1	588,0	K ₄	566,0		1	21	17					13	15		1	
		700,0		673,0			7	11					6	10		—	
		832,0		800,0			1	4					4	4		1	
		989,0		951,0			1	2					3	2			
		1177,0	K ₈	1131,0				1					1				
				1345,0									3				

Schrifttum

- Benninghoff A., Zur Kenntnis und Bedeutung der Amitose und amitosen-ähnlicher Vorgänge. Sitz. Ber. Ges. Förd. ges. Naturw. Marburg 1922, 45.
- Lehrbuch der Anatomie des Menschen II/1. München-Berlin 1942.
- Birkenmaier O., Vergleichend-anatomische Untersuchungen über die Zellkerngrösse im Wirbeltierstamm. Zschr. Anat. 102, 794 (1934).
- Danini E. S., Zur Frage über den Bau des Uebergangsepithels. Zschr. Anat. 77, 297 (1924).
- Dogiel A. S., Zur Frage über das Epithel der Harnblase. Arch. mikr. Anat. 35, 389 (1890).
- v. Ebner V., Von den Harnorganen in: A. Koelliker, Hdbch. d. Gewebelehre d. Menschen. III. Leipzig. 1902.
- Gomori G., The distribution of phosphatase in normal organs and tissues. Journ. cell. and comp. physiol. 17, 71 (1941).
- Hertwig G., Abweichungen von dem Verdoppelungswachstum der Zellkerne und ihre Deutung. Anat. Anz. 87, Erg. Heft 65, (1939).
- Hintzsche E. und E. Tanner, Ueber Beziehungen zwischen Nahrungsaufnahme und Kerngrösse des Darmepithels. Zschr. mikr.-anat. Forsch. 42, 165 (1937).
- Statistische Probleme aus der Kerngrössenforschung. Exper. 1, 103 (1945).
- Ueber Normalkurven der Kerngrössenverteilung. Mitt. Naturf. Ges. Bern. N. F. 4, 19 (1946).
- Biologische Statistik durch materialgerechte Klasseneinteilung. Schweiz. Zschr. Volkswirtsch. und Statistik 82, 29 (1946).
- Jacobj W., Die Zellkerngrösse beim Menschen. Zschr. mikr.-anat. Forsch. 38, 161 (1935).
- Die verschiedenen Arten des gesetzmässigen Zellwachstumes und ihre Beziehungen zu Zellfunktion, Umwelt, Krankheit, maligner Geschwulstbildung und innerem Bauplan. Arch. Entw. mech. 141, 584 (1942).
- v. Möllendorff W., Der Exkretionsapparat in: Hdbch. mikr. Anat. d. Menschen VII/1. Berlin 1930.
- Lehrbuch der Histologie. Jena 1943.
- Patzelt V., Histologie. Wien 1946.
- Rein G. K., Heterotope Knochenbildung bei der weissen Ratte durch Transplantation von Blasenschleimhaut. Diss. med. Heidelberg 1941.
- Schaffer J., Das Epithelgewebe in: v. Möllendorff. Hdbch. mikr. Anat. d. Menschen II/1. Berlin 1927.
- Welcker E. R. Experimentelle Erzeugung heterotoper Knochenbildung. Arch. klin. Chir. 191. 372 (1938).
- Wilflingseder P., Ueber Zellkerngrössen der gesunden und kropfkranken Schilddrüse. Bull. d'hist. appl. 23, 194 (1946) und Schweiz med. Wschr. 77, 907 (1947).