

Das Bewegungsverhalten von Krebszellen

Autor(en): **Sträuli, Peter**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Jahrbuch der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft. Wissenschaftlicher und administrativer Teil = Annuaire de la Société Helvétique des Sciences Naturelles. Partie scientifique et administrative**

Band (Jahr): **160 (1980)**

PDF erstellt am: **16.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-90776>

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.

Das Bewegungsverhalten von Krebszellen

Peter Sträuli

Nachträgliche Fassung des an der Jahresversammlung gehaltenen Vortrags.

Das Grundproblem: Die Ausbreitung des Krebses im Organismus

Zum Wesen der Krebszellen gehört in erster Linie die hochgradig gesteigerte und vom Organismus kaum mehr kontrollierte Teilungsaktivität. Damit ist aber die Bösartigkeit des Krebses noch nicht genügend erklärt. Entscheidend für das Schicksal des krebsbefallenen Körpers ist die Fähigkeit des Tumors, von seinem Entstehungsort aus zunächst in die umgebenden normalen Gewebe einzudringen (Penetration) und später unter Benutzung der Lymph- und Blutbahnen entfernte Organe zu besiedeln (Metastasierung). Die Ausbreitung im Körper, die das eigentliche Merkmal der Bösartigkeit des Krebses darstellt, beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Eigenschaften der Krebszellen, zu denen auch ein besonderes Bewegungsverhalten gehören kann. Seit langem ist den Pathologen bei der mikroskopischen Beurteilung von Gewebeproben aus der Randzone bösartiger Tumoren aufgefallen, dass sich einzelne Krebszellen gelegentlich an Stellen befinden, an die sie nur durch aktive Fortbewegung gelangt sein können. Für diese Annahme liefern die statischen histologischen Präparate allerdings nur Indizien, und als Beweis kann einzig die direkte Registrierung der wandernden Krebszellen mittels Mikrokineematographie im Zeitrafferverfahren gelten.

Die Abteilung für Krebsforschung am Institut für Pathologie der Universität Zürich beschäftigt sich mit der Ausbreitung des Krebses im tierischen und menschlichen Körper. Im Rahmen dieses Forschungsprogramms nimmt das Bewegungsverhalten von Krebszellen einen wichtigen Platz ein. Es

gehörte deshalb zu unseren Aufgaben, den Beweis für das Wandern dieser Zellen im Innern eines lebenden Gewebes anzutreten. Für dieses Projekt waren zwei wichtige Voraussetzungen zu erfüllen:

1) Geeignete Krebszellen mussten ausgewählt werden. Da eine technisch aufwendige Serie von Experimenten bevorstand, mussten die Zellen die zu untersuchende Eigenschaft, nämlich die Wanderungsfähigkeit, in ausgesprochenem Masse besitzen.

2) Ein vom Einfachen zum Komplizierten fortschreitender Arbeitsgang war zu entwerfen. Wir mussten die Krebszellen zuerst unter technisch leicht erfüllbaren Bedingungen kennenlernen, um uns dann über zunehmend komplexere (und damit auch naturnähere) experimentelle Stufen dem schwierigsten Teil, dem Bewegungsverhalten im lebenden Gewebe, zuzuwenden.

Bei der Auswahl der Krebszellen stellten wir eine Überlegung an, die sich nur teilweise als richtig erwies. Da die einzigen normalen Zellen, die im erwachsenen Organismus eine eindeutige Wanderungsfähigkeit entfalten, die weissen Blutkörperchen (Leukozyten) sind, nahmen wir an, dass dies auch für entartete Leukozyten, d.h. Blutkrebs- oder Leukämiezellen, zutreffen würde. Unter dieser Voraussetzung prüften wir verschiedene Arten von transplantablen Leukämien der Ratte. Dabei stiessen wir tatsächlich auf einen Blutkrebs, dessen Zellen sich durch eine besonders intensive Bewegungsaktivität auszeichneten, und diese Leukämie wurde denn auch unserem Projekt zugrunde gelegt. Daneben fanden wir aber eine andere Leukämie, deren Zellen sich fast gar nicht fortbewegten. Wir wissen heute von diesem zweiten Blutkrebs der Ratte, dass seine (verhältnismässig langsame) Ausbreitung in den Geweben und Organen in erster Linie durch den Schub und Druck der unablässigen Zellteilungen zustandekommt. Nach dieser uner-

warteten Feststellung filmten wir die Zellen von über 20 Leukämiepatienten und erfuhren auf diese Weise, dass es auch beim Blutkrebs des Menschen Fälle mit fortbewegungsaktiven und -inaktiven Zellen gibt. Die Unterschiede in den Ausbreitungstaktiken der Leukämien stehen in diesem Aufsatz nicht zur Diskussion. Vielmehr soll am Beispiel der von uns ausgewählten Rattenleukämie als einem Modellfall gezeigt werden,

welche Rolle das Bewegungsverhalten von Krebszellen spielen kann. Der Arbeitsgang, der unserer Fragestellung zugrundelag, ist in Tabelle I zusammengefasst.

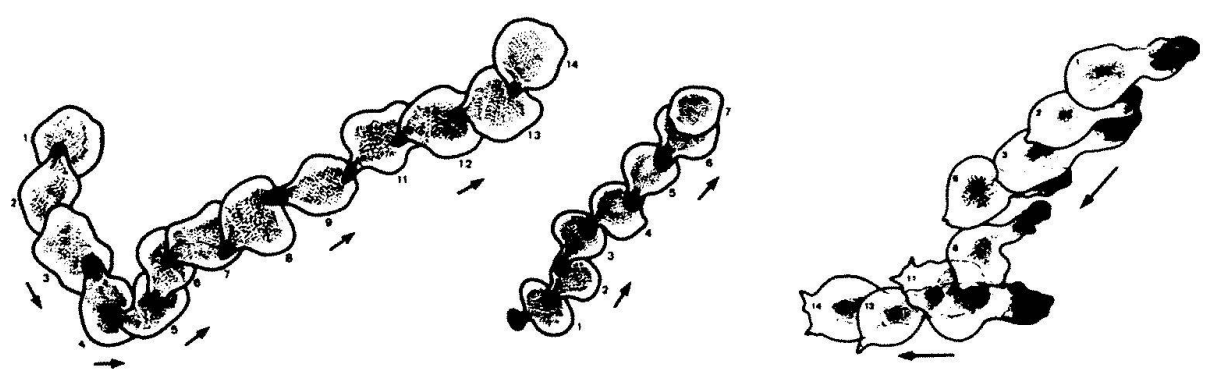
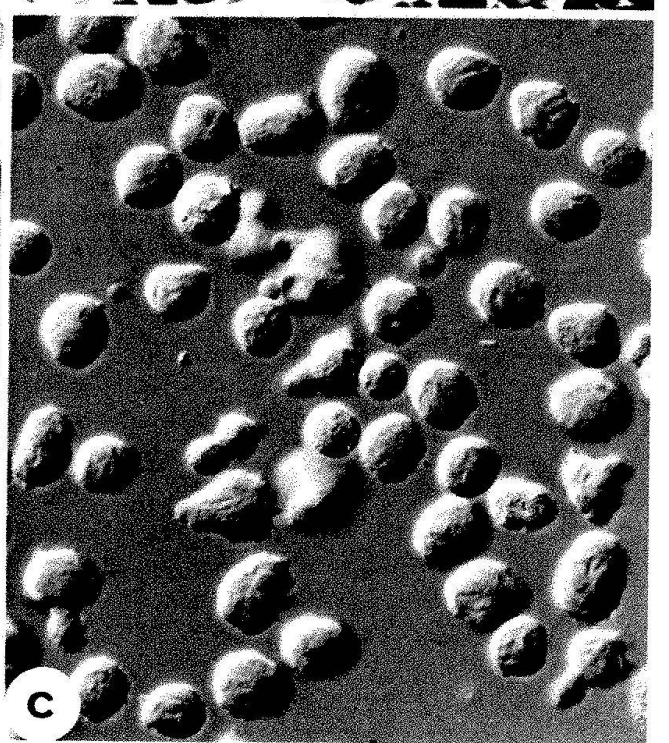
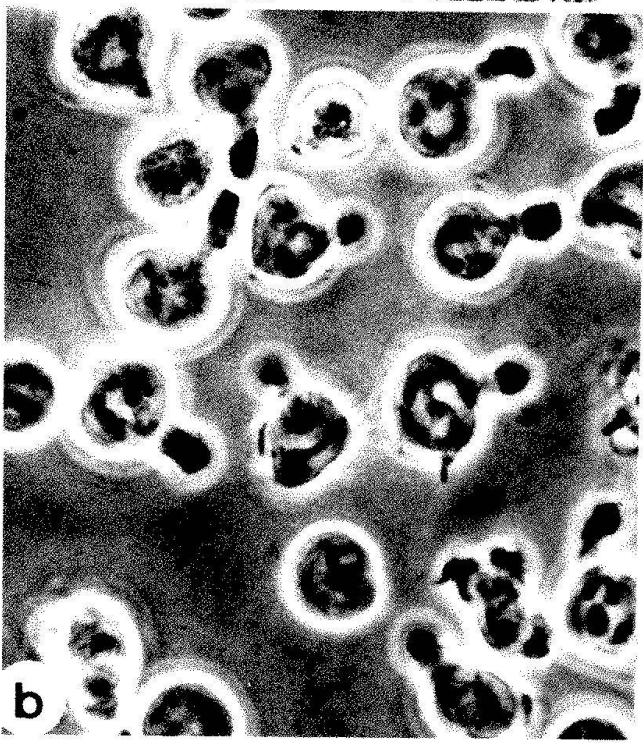
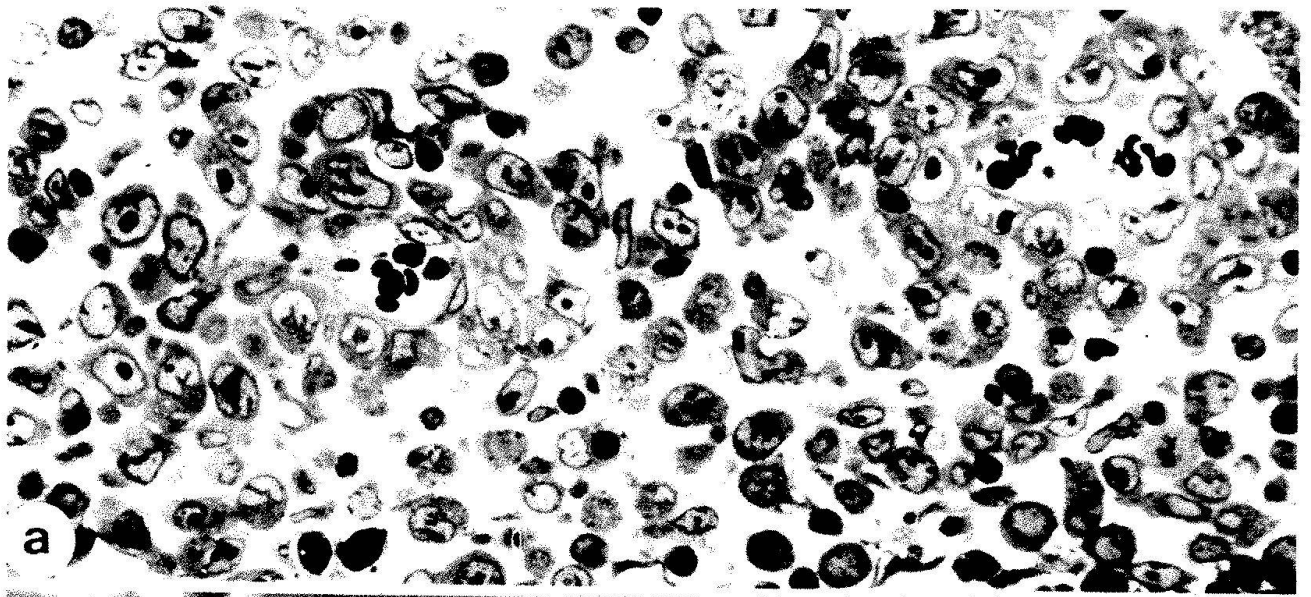
Die vier Phasen unserer Untersuchung sollen nun in Wort und Bild erläutert werden. Überall bestehen offene Fragen. Das unmittelbare Ziel, die Registrierung der Fortbewegung von Krebszellen in einem lebenden Gewebe, wurde jedoch erreicht.

Tab. I

Experimentelle Anordnung	Untersuchungsmethoden	Angestrebte Informationen über Leukämiezellen
Leukämiezellen allein in Kulturkammern	Mikrokinematographie (Phasen- und Interferenzkontrast)	Art des Bewegungsverhaltens
	Raster-Elektronenmikroskopie	Zusammenhang zwischen Bewegungsverhalten und Zellgestalt
	Transmissions-Elektronenmikroskopie	Zusammenhang zwischen Bewegungsverhalten und innerer Zellorganisation
Leukämiezellen und abgefachte Normalzellen in Kulturkammern	Mikrokinematographie (Phasen- und Interferenzkontrast)	Bewegungsverhalten und Zellgestalt bei Konfrontation mit normalen Zellen
	Raster-Elektronenmikroskopie	
	Reflexionskontrast-Mikroskopie und -Mikrokinematographie	Einfluss von Haftstrukturen (Adhäsionen) der normalen Zellen auf Bewegungsverhalten
Leukämiezellen und embryonale Organe in Kulturkammern	Raster-Elektronenmikroskopie (Vorgänge an der Oberfläche)	Verhalten an der Oberfläche und im Innern eines Organs aufgrund indirekter statisch-morphologischer Evidenz
	Schnitt-Histologie im licht- und elektronenmikroskopischen Bereich (Vorgänge in der Tiefe)	
Leukämiezellen und Mesenterium	Raster- und Transmissionselektronenmikroskopie	Verhalten an der Oberfläche und im Innern eines Organs aufgrund indirekter statisch-morphologischer Evidenz
	a) in der Bauchhöhle	
b) in Kulturkammern	Mikrokinematographie	Bewegungsverhalten im Innern eines lebenden Gewebes

Abb. 1. Die Leukämie L-5222 der Ratte und ihr Bewegungsverhalten. a) Halbdünnschnitt von Leukämiezellen im lockeren Bindegewebe der Ratte. Von den normalen Strukturen sind nur zwei kleine Blutgefäße erkennbar. Die Leukämiezellen haben sich diffus im Gewebe verteilt und erscheinen im Schnitt teils rund, teils polarisiert. b, c) Filmaufnahmen lebender Leukämiezellen, b im Phasenkontrast, c im Interferenzkontrast. Im Gegensatz zum Schnitt sind hier die ganzen Zellen

abgebildet, und die beiden Hauptformen treten deutlich in Erscheinung. Die polarisierten Zellen sind lokomotoriv; der Schwanz zeigt immer nach hinten. d) Zeichnungen von kurzen Bewegungsphasen aus Zeitrasterfilmen. Die drei Leukämiezellen wanderten in den angegebenen Richtungen während 20-30 Minuten mit Geschwindigkeiten von 5-6 $\mu\text{m}/\text{Minute}$. Die Beibehaltung der polarisierten Form während der Fortbewegung geht aus derartigen Zeichnungen eindeutig hervor.



d

Das Bewegungsverhalten von Leukämiezellen

Die von uns verwendete transplantable Leukämie trägt die wissenschaftliche Bezeichnung L-5222 und wurde in dem Inzucht-Rattenstamm BD IX durch Injektion von Äthylnitrosoharnstoff erzeugt. In Tieren dieses Stammes – aber nicht in anderen Ratten – breitet sich die Leukämie nach anfänglicher Kolonisation von Knochenmark und Milz auf die meisten übrigen Organe aus. An manchen Stellen, z.B. im lockeren Bindegewebe, kommt es dabei zu einer diffusen Durchsetzung mit einzelnen Leukämiezellen, und bei Betrachtung eines histologischen Präparates (Abb. 1a) drängt sich die Annahme auf, dass im Leben ein grosser Teil dieser Zellen in Bewegung begriffen war. Um diese Annahme zu beweisen, begannen wir mit Untersuchungen ausserhalb des Körpers, «im Glase» (in vitro). Als Ausgangsmaterial dienten uns dabei Leukämiezellen, die sich in der Bauchhöhle von Wirtstieren vermehrt hatten.

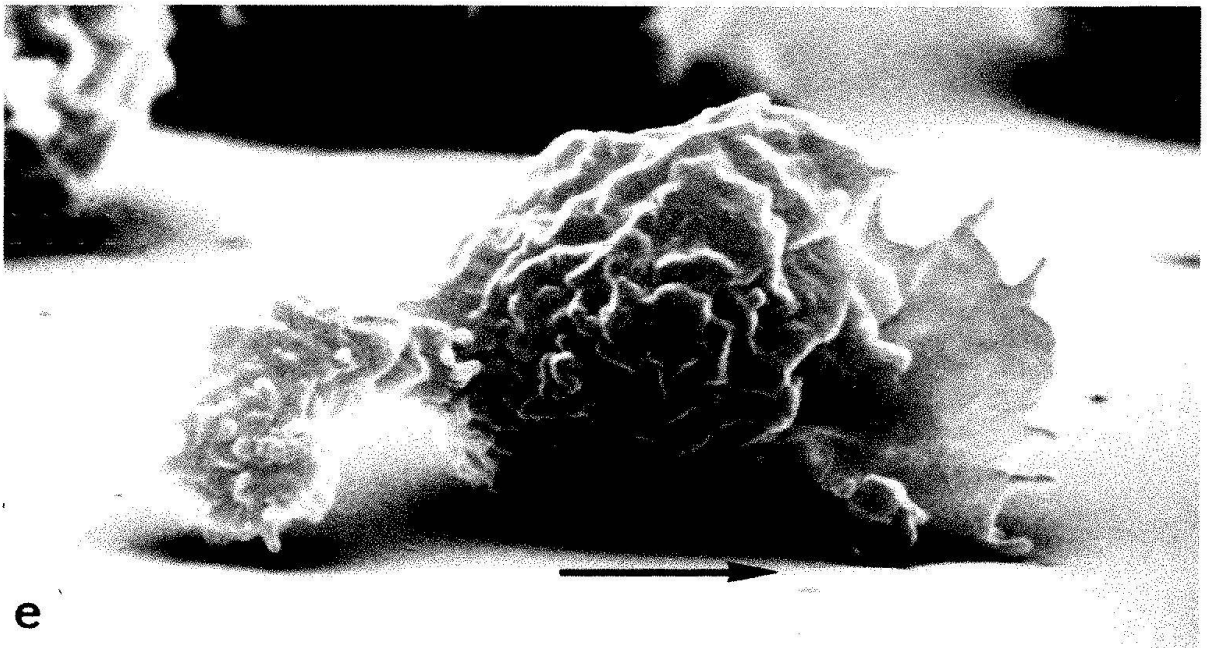
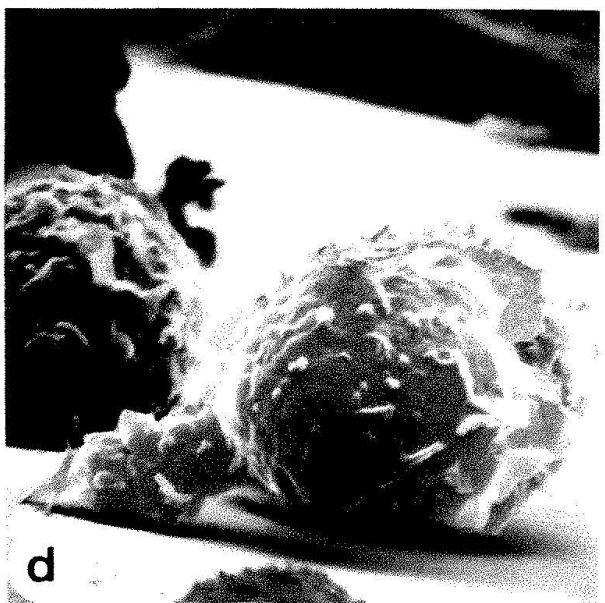
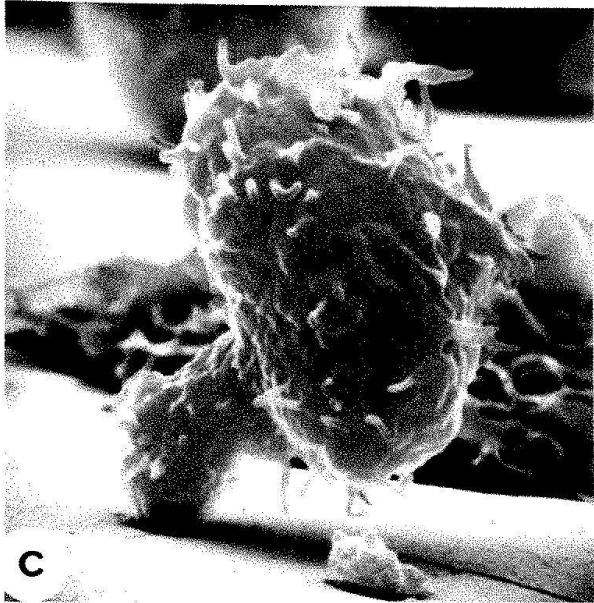
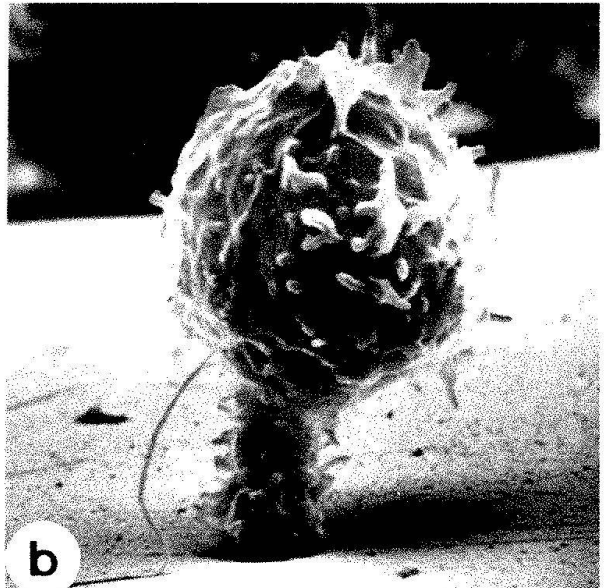
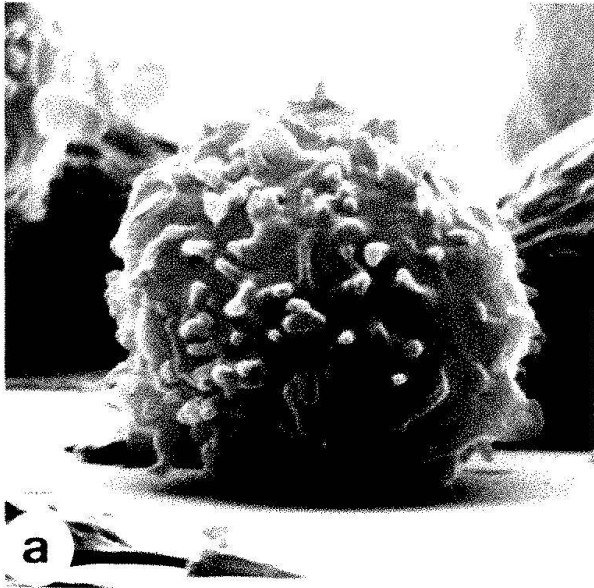
Leukämiezellen unter sich

In einer geeigneten Nährlösung können L-5222-Zellen in Zellkulturkammern während vieler Stunden in voller Aktivität erhalten werden. Geduldige direkte Beobachtung mittels Phasenkontrast- oder Interferenzkontrastoptik, vor allem aber Zeitraffer-Mikrokinematographie unter den gleichen Bedingungen liessen als auffälligsten Ausdruck dieser Aktivität das lebhaftes Herumwandern vieler Leukämiezellen erkennen. Es zeigte sich bald, dass alle in Fortbewegung (Lokomotion) befindlichen Zellen ausnahmslos an ihrem Hinterende einen auffälligen Fortsatz besaßen, während sich am Vorderende, viel weniger deutlich erkennbar, schleierartige Gebilde bewegten. Oft beobachteten wir Zellen mit der gleichen Gestalt, die mit ihrem Fortsatz auf der Unterlage oder an anderen Zellen hafteten; im letzteren Falle liessen sie sich gelegentlich während einiger Zeit mitschleppen, um dann ihre eigene Fortbewegung wieder aufzunehmen. Neben diesen ein Vorder- und Hinterende aufweisenden (polarisierten) Zellen enthielten die Kammern immer auch kugelige Zellen, die sich nie fortbewegten. Übergänge von der polarisierten in die kugelige Form und damit

von der Bewegung in die Ruhe und umgekehrt liessen sich mikrokinematographisch verfolgen, wobei auch das Verschwinden und Wiederauftreten des Schwanz- bzw. Fussfortsatzes registriert werden konnte. Die beiden vorherrschenden Gestalten der L-5222-Zellen, wie sie in unseren Filmen in Erscheinung treten, sind in Abb. 1b und c erkennbar.

Durch graphische Auswertung von Zeitrafferfilmen gewannen wir eine genauere Vorstellung von der Fortbewegung der L-5222-Zellen. Trotz ständiger leichter Schwankungen der Zellgestalt wird die Polarisation streng aufrechterhalten, auch beim Richtungswechsel. Die Zeichnungen erlauben die ungefähre Bestimmung der Wandergeschwindigkeit (Abb. 1d). Häufig liegen die Werte bei 4–6 $\mu\text{m}/\text{Minute}$, was weit unterhalb der Grössenordnung der Leistung normaler Leukozyten (bis 30 $\mu\text{m}/\text{Minute}$) liegt. Als sehr aufschlussreich erwies sich die Kombination der Mikrokinematographie mit der Raster-Elektronenmikroskopie. An den in der Kulturkammer fixierten Zellen werden, gewissermassen als Momentaufnahmen, Einzelheiten der Form erkennbar, die auf die Bewegungsaktivität der Zellen im Augenblick der Fixation bezogen werden können. So lassen sich mit Hilfe der Raster-Elektronenmikroskopie am Vorderende der lokomotiven Leukämiezellen segelartige Membranen in mannigfaltiger Anordnung untersuchen. Aus der Durchsicht einer grossen Zahl von Rasterbildern konnten wir auch eine Vorstellung entwickeln über den Übergang des Ruhezustandes (Zelle ohne Fortsatz auf der Unterlage haftend) in die Lokomotion. Zuerst polarisiert sich die Zelle, indem sie gegen die Unterlage zu einen Fortsatz ausbildet, und auf diese Weise ihren Körper emporhebt. Die solide Befestigung des als Stiel oder Fuss dienenden Fortsatzes am Glas erlaubt es dann der Zelle, ihren

Abb. 2. Dynamische Morphologie von L-5222-Zellen. Die Reihenfolge der rasterelektronenmikroskopischen Bilder vermittelt einen Eindruck vom Übergang der Zellen aus der Ruhe (a) in die Fortbewegung (e). Während der Senkung des Zellkörpers (b-d) treten am Vorderende der Zellen membranartige Fortsätze auf. (Abb. 2b-e aus Felix et al., Dynamic Morphology of Leukemia Cells, 1978, mit Erlaubnis des Springer-Verlags.)



Körper so lange zu senken, bis er mit der Unterlage in Kontakt gelangt. Während dieser Beugung entstehen am zukünftigen Vorderende die membranartigen Fortsätze; ihnen fällt also anscheinend bei der bevorstehenden Fortbewegung eine bestimmte Rolle zu. Umgekehrt verliert der Fuss nach dem Start an funktioneller Bedeutung: seine Befestigung am Substrat löst sich, worauf er in unterschiedlicher Haltung, gelegentlich sogar nach oben geschlagen, von der Zelle als Schwanz mitgeführt wird. Einige Stadien dieses mutmasslichen Ablaufs sind in Abb. 2a-e zu sehen.

Ganz allgemein sind das Bewegungsverhalten von Zellen und die damit eng koordinierten Gestaltsänderungen an Organellen gebunden, die aus den für Antriebs- und Skelettfunktionen spezialisierten Proteinen bestehen. Mit der Analyse dieser Strukturen in den Leukämiezellen stehen wir noch am Anfang; die methodischen Schwierigkeiten sind hier viel grösser als bei den üblicherweise untersuchten Bindegewebs- und Epithelzellen. Immerhin konnten wir das Vorhandensein der einschlägigen Zellorganellen, nämlich der Mikrofilamente, 10-nm-Filamente und Mikrotubuli, grundsätzlich nachweisen (Abb. 3a-d). Bis zu den funktionellen Zusammenhängen sind wir jedoch noch nicht vorgedrungen. Zur Zeit wissen wir noch nicht einmal, in welchem Ausmass die genannten Organellen auch in den für die Bewegungsmechanik zweifellos bedeutsamen Membranen am Vorderende der lokomotiven Leukämiezellen vorkommen.

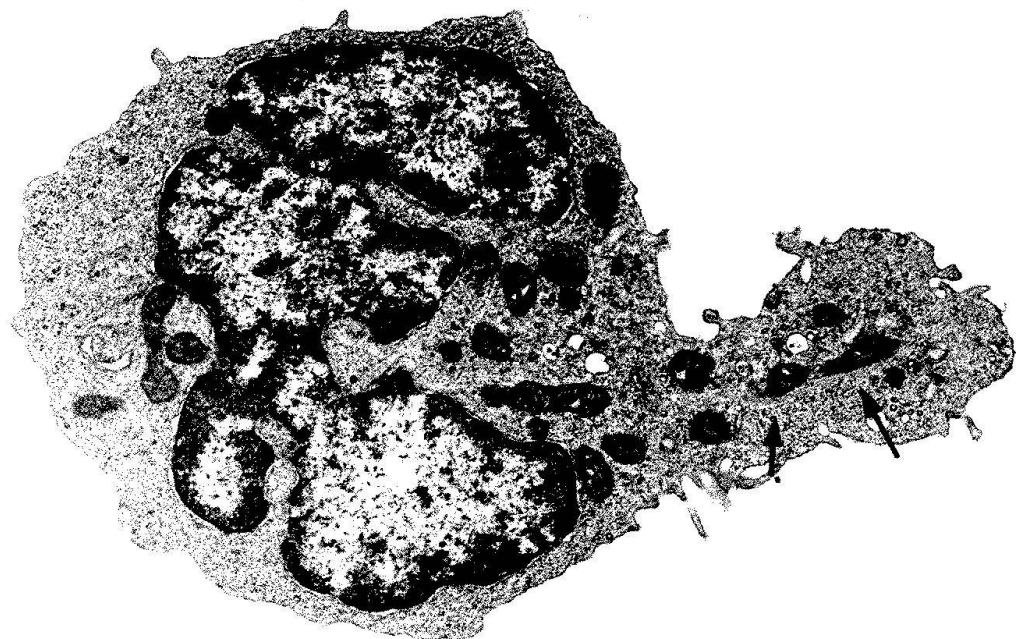
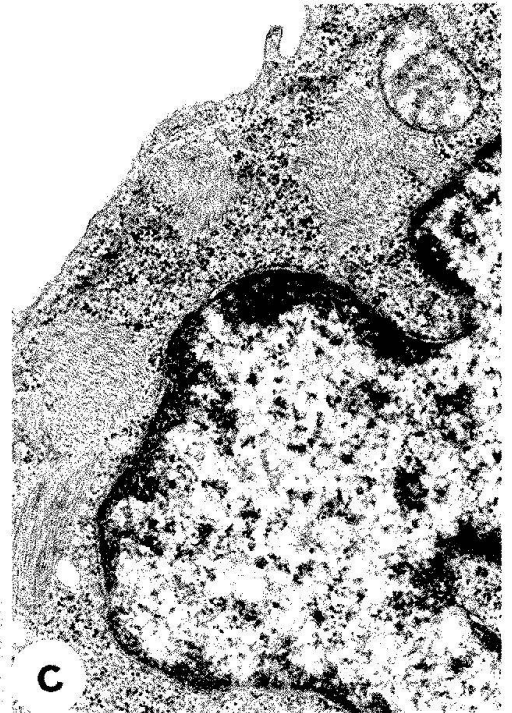
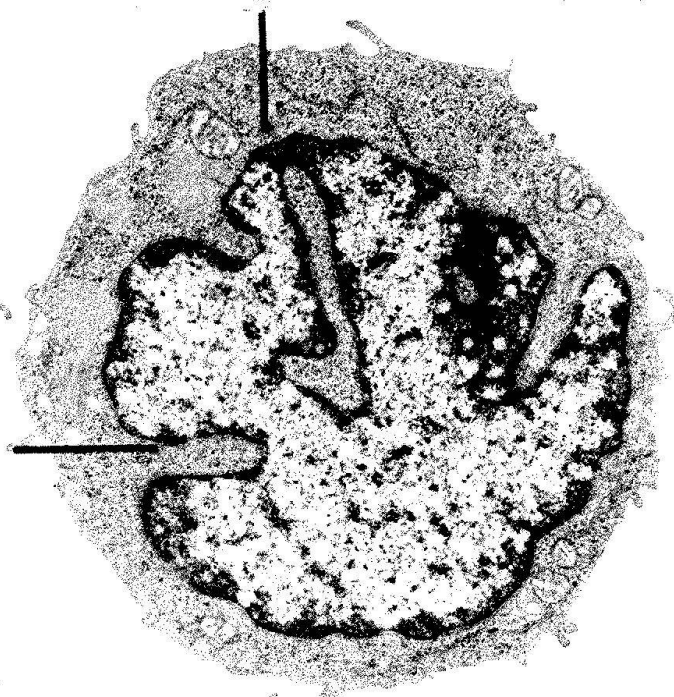
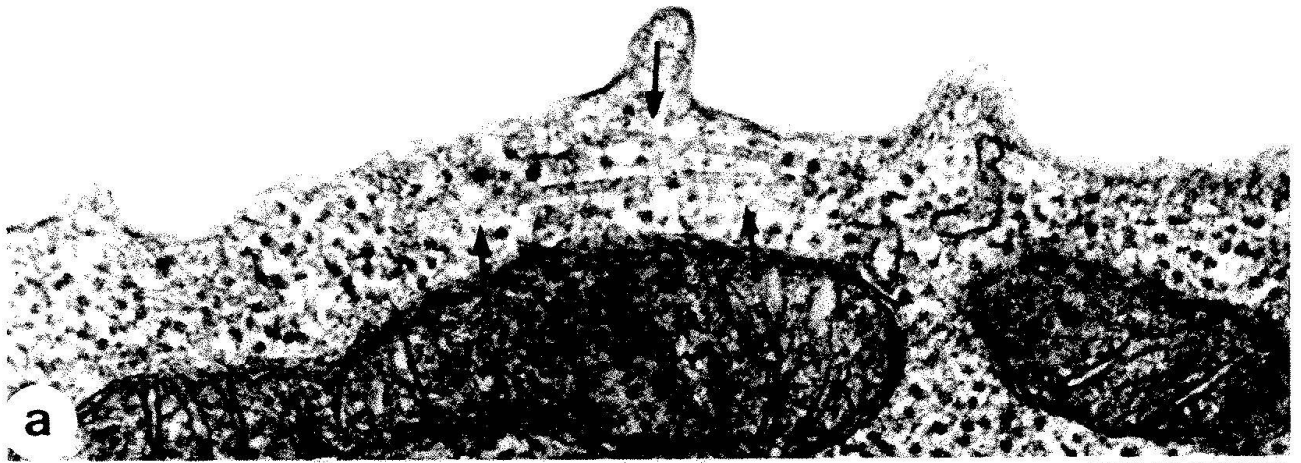
Es war naheliegend, die Kombination von Mikrokinematographie und Raster-Elektronenmikroskopie, von uns als dynamische Morphologie bezeichnet, auch auf menschliche Leukämiezellen anzuwenden. Die Beispiele der Abb. 4 zeigen die weitgehende morphologische Verwandtschaft von menschlichen Leukämien mit der Rattenleukämie L-5222. Wie weit sich diese Übereinstimmung über die dynamische Morphologie hinaus erstrecken würde, wissen wir nicht. Zwar würden sich weitere Teile unseres Arbeitsplanes für das Studium menschlicher Leukämien eignen, doch ist die Beschaffung einheitlicher Leukämiezellen vom Menschen naturgemäss sehr viel schwieriger als bei der Ratte.

Leukämiezellen begegnen normalen Zellen

Im bisherigen Arbeitsgang waren die Leukämiezellen unter sich - sie begegneten höchstens gelegentlich einem aus der Bauchhöhle mitübertragenen Leukozyten. Unsere nächste Fragestellung betraf nun das Verhalten der Leukämiezellen in Gegenwart von normalen Zellen. Bindegewebs- und Epithelzellen flachen sich unter den Bedingungen der Zellkultur ab. Wir machten von dieser Eigenart Gebrauch und brachten Leukämiezellen in Kulturkammern mit abgeflachten Bindegewebszellen (Fibroblasten) in Kontakt. Unsere Filme zeigten etwas sehr Auffälliges: die Leukämiezellen sammelten sich innerhalb der Konturen der Fibroblasten an und wanderten in diesem Bereich lebhaft umher. Sie veränderten dabei ihre durch den Phasenkontrast bedingten optischen Eigenschaften in einem Sinne, der eine Abflachung der Zellen nahelegte (Abb. 5a). Der sehr dünne Zelleib der Fibroblasten erlaubte keine Entscheidung über die Etage, in der sich die Leukämiezellen bewegten: ober- oder unterhalb der normalen Zellen. Die Raster-Elektronenmikroskopie lieferte dann aber Momentaufnahmen von Leukämiezellen in lokomotiver Gestalt, die ohne Zweifel gerade im Begriffe waren, unter den Rand von Fibroblasten zu schlüpfen (Abb. 5c, d). Den endgültigen Beweis für die Lokalisation der etwas abgeplatteten Leukämiezellen unterhalb der normalen Zellen erbrachten dann elektronenmikroskopische Aufnahmen senkrechter Schnitte (Abb. 5e).

Was den engen Raum zwischen Fibroblasten und Glasboden der Kulturkammern für die Leukämiezellen so anziehend macht, ist uns vorderhand unbekannt. Hingegen machte

Abb. 3. Einige Hinweise auf das Zytoskelett von L-5222-Zellen. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Dünnschnitten. *a)* Partie nahe der Zelloberfläche. Die grossen dunklen Körper sind Mitochondrien. Mikrofilamente bilden unmittelbar unter der Zellmembran ein feines Geflecht, das kaum zu erkennen ist. Hingegen sind Mikrotubuli (Pfeile) gut sichtbar. *b-d)* 10-nm-Filamente kommen in runden Zellen in auffälligen dicken Bündeln vor *b)*; stärkere Vergrösserung des bezeichneten Ausschnittes in *c)*. Im Gegensatz dazu treten diese Filamente in polarisierten Zellen ausschliesslich im Schwanz und nur als Einzelelemente oder kleine Bündel auf (*d*, Pfeile).



uns dieses Modell auf einen für die leukämische Infiltration allgemein bedeutsamen Umstand aufmerksam, nämlich auf die Überwindung von Hindernissen durch lokomotive Zellen.

Die abgeflachten Bindegewebszellen sind auf der Unterlage gut befestigt. Dies wird erkennbar bei Anwendung der Reflexionskontrast-Mikroskopie, eines optischen Verfahrens, welches die Abstände zwischen der Unterseite einer Zelle und dem Glas in Tönen zwischen Schwarz und Weiss darstellt. Wo die Distanz am geringsten und damit aller Wahrscheinlichkeit nach auch die Adhäsion am stärksten ist, besteht ein schwarzes Muster. Etwas grössere Abstände, wie sie z. B. bei der Fortbewegung von Zellen vorherrschen müssen, sind in Grautönen ausgedrückt, während noch grössere Distanzen in Weiss erscheinen. Abgeflachte Fibroblasten besitzen im Reflexionskontrast eine charakteristische Zeichnung aus kürzeren und längeren schwarzen Streifen auf weissem Grund. Offenbar weist die Unterseite dieser Zellen zahlreiche Rippen auf, die der Anheftung am Substrat dienen. Die Anordnung dieser Rippen ist so dicht, dass es für die Leukämiezellen nicht möglich wäre, sich in den Zwischenräumen zu bewegen. Im Reflexionskontrast ist nun deutlich zu sehen, dass die lokomotiven Leukämiezellen von einer breiten Zone umgeben und begleitet werden, in der jegliche Adhäsionen des Fibroblasten fehlen (Abb. 5b). Dies bedeutet, dass die normale Zelle so stark hochgehoben ist, dass überhaupt keine Reflexionswirkung mehr zustandekommt, und steht in vorzüglicher Übereinstimmung mit den Befunden im Vertikalschnitt. Ohne Zweifel sind also die Leukämiezellen imstande, die ihre Fortbewegung störenden Adhäsionsstellen der Fibroblasten buchstäblich aus dem Wege zu schaffen. Wie sie dies bewerkstelligen, wissen wir nicht. Theoretisch kommt ein Aufsprengen durch den Lokomotionsdruck oder eine enzymchemische Einwirkung in Frage. Eine nachhaltige Störung der normalen Zelloberfläche ist mit der Lösung der Adhäsion nicht verbunden, denn hinter den wandernden Leukämiezellen wird das Haftmuster rasch wiederhergestellt. Eine physikalische Einwirkung erscheint deshalb wahrscheinlicher, und damit taucht auch die Frage auf, ob bei der Wanderung von Krebszellen in der drei-

dimensionalen Struktur eines lebenden Gewebes etwas Ähnliches vorkommt.

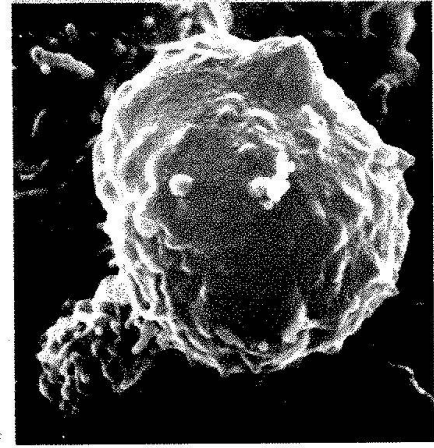
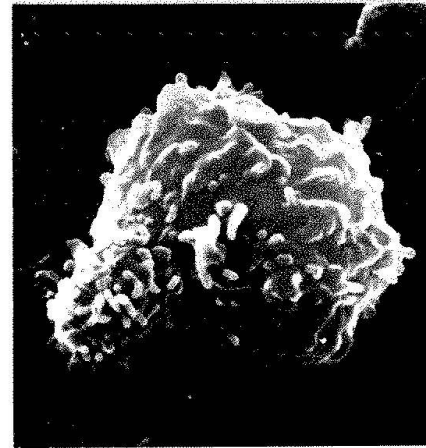
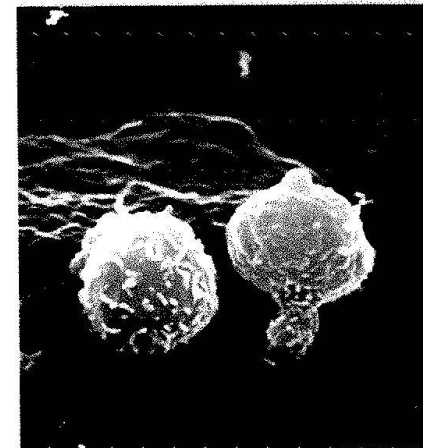
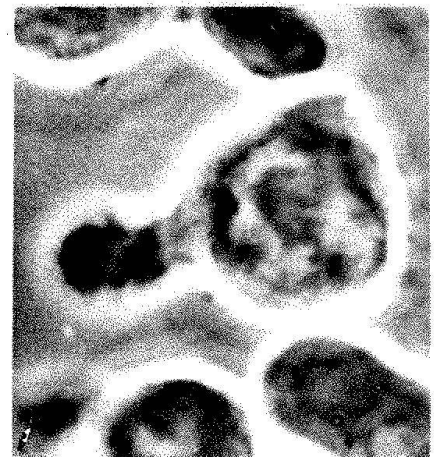
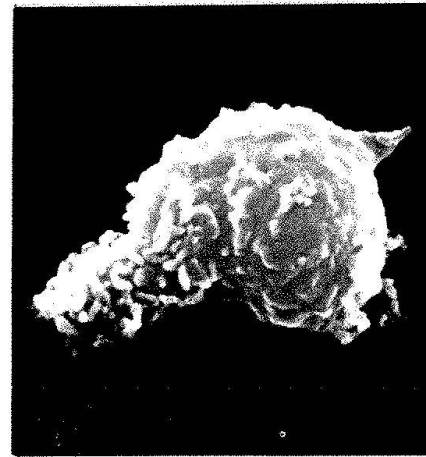
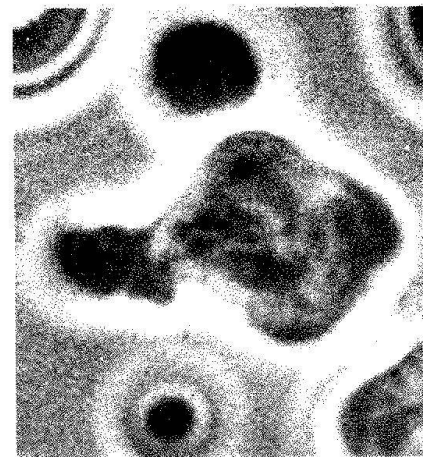
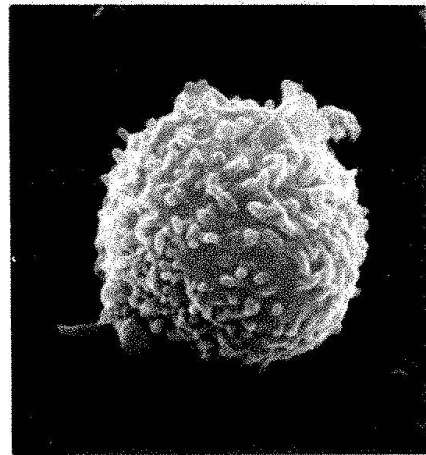
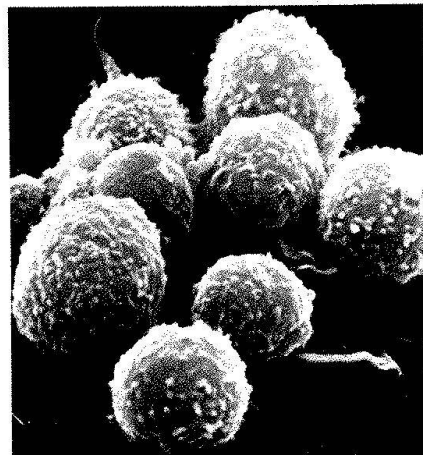
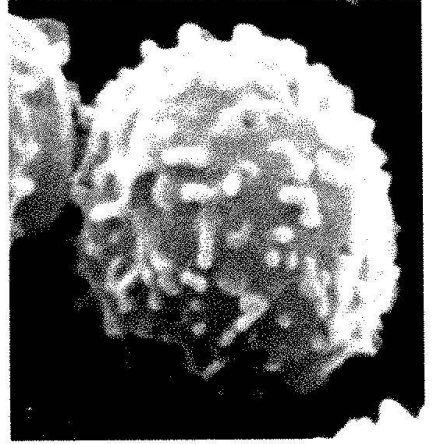
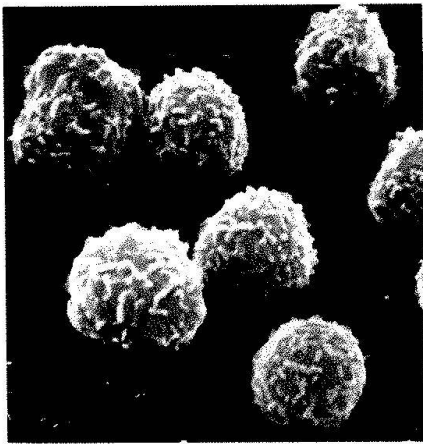
Leukämiezellen dringen ins Gewebe ein

Unser nächster Schritt galt dem Verhalten der Leukämiezellen in einer natürlichen Umgebung, nämlich in einem kultivierten Organ. Für diesen Zweck sind embryonale Organe am besten geeignet, und wir verwendeten deshalb kleine Gewebswürfel aus der Vorniere des Hühnerembryos. Dieses Material ist allerdings nicht durchsichtig und schliesst damit die Mikrokinematographie aus. Dafür hat es den Vorteil der kleinen Dimensionen: die Organfragmente können vollständig in Schnittserien zerlegt und auf diese Weise einer lückenlosen mikroskopischen Beurteilung unterworfen werden. Diese Auswertung ergibt zwar nur indirekte Hinweise auf die stattgefundenen Prozesse; aufgrund der vorangegangenen Untersuchungsschritte sind wir jedoch imstande, aus der Form der Leukämiezellen ihre Aktivität im Augenblick der Fixation abzuleiten und damit die statischen Befunde gedanklich zu beleben. Noch ausgesprochener trifft dies für die Vorgänge an der Oberfläche zu, da hier auch die Raster-Elektronenmikroskopie eingesetzt werden kann.

An den aus der Vorniere herausgeschnittenen Gewebswürfeln spielt sich unter Organkulturbedingungen zunächst eine Kapselbildung ab, an der sich alle an den Schnittflächen vorhandenen Zellen beteiligen. Wir räumten diesem Prozess 24 Stunden ein und hatten es nach dieser Frist mit Miniaturorganen zu tun, deren Inneres aus Vornierenkanälchen und einem lockeren Zwischengewe-

Abb. 4. Dynamische Morphologie menschlicher Leukämiezellen. Beispiele aus vier Populationen (von vier Patienten). Die Zellen der oberen beiden Reihen (akute und chronische lymphatische Leukämie) sind sämtlich kugelig und nichtlokomotiv. Die unteren beiden Reihen (akute lymphatische Leukämien) zeigen zur Hauptsache polarisierte lokomotive Zellen. In der zweituntersten Reihe ist die Übereinstimmung der Zellgestalt in der Phasenkontrast- und Rasterelektronenmikroskopie gut zu erkennen. Man beachte die Ähnlichkeit zwischen diesen menschlichen Leukämiezellen und den Zellen der L-5222-Rattenleukämie.

(Aus Haemmerli et al., Dynamic morphology of human lymphoid leukemias, in *Recent Results of Cancer Research* Vol. 64, 1978, mit Erlaubnis des Springer-Verlags.)



be bestand. Nun setzten wir die Leukämiezellen zu und führten in regelmässigen Abständen die geschilderten morphologischen Untersuchungen durch. Wir stellten fest, dass schon nach 2 Stunden das Eindringen der Leukämiezellen begonnen und nach 12 Stunden bis ins Zentrum der Gewebswürfel geführt hatte. Im Frühstadium waren an der Oberfläche sowohl im Schnitt wie im raster-elektronenmikroskopischen Bild runde und polarisierte Leukämiezellen zu sehen, und von den letzteren erweckten manche, mit nach oben weisendem Fortsatz und bereits ein wenig ins Gewebe eingesunkenem Körper, den Eindruck des Vorrückens in die Tiefe (Abb. 6a-d). In späteren Stadien waren die Gebiete zwischen den Kanälchen übersät mit Leukämiezellen. Dabei dienten offenbar die in der Vorniere vorhandenen gefässartigen Buchten als eine Art Ruheplätze, denn hier herrschten eindeutig die runden Zellformen vor. Im lockeren Bindegewebe dagegen waren die Leukämiezellen meistens mehr oder weniger langgezogen, was wir als Anpassung der lokomotiven Zellen an die Struktur der Umgebung deuten (Abb. 6e, f). Für ein Eindringen der Krebszellen in die Vornierenkanälchen ergaben sich keine Anhaltspunkte. Wir konnten jetzt trotz der beschränkten Aussagemöglichkeiten dieses Modells die Aussage machen, dass L-5222-Zellen in kurzer Zeit ein für sie zugängliches Gewebe (lockeres Bindegewebe, aber offenbar nicht Epithelgewebe) mit Hilfe ihrer Eigenbeweglichkeit infiltrieren können. Umso dringender erschien uns nun der direkte mikrokinematographische Nachweis der Lokomotion der Krebszellen im Innern eines lebenden Gewebes.

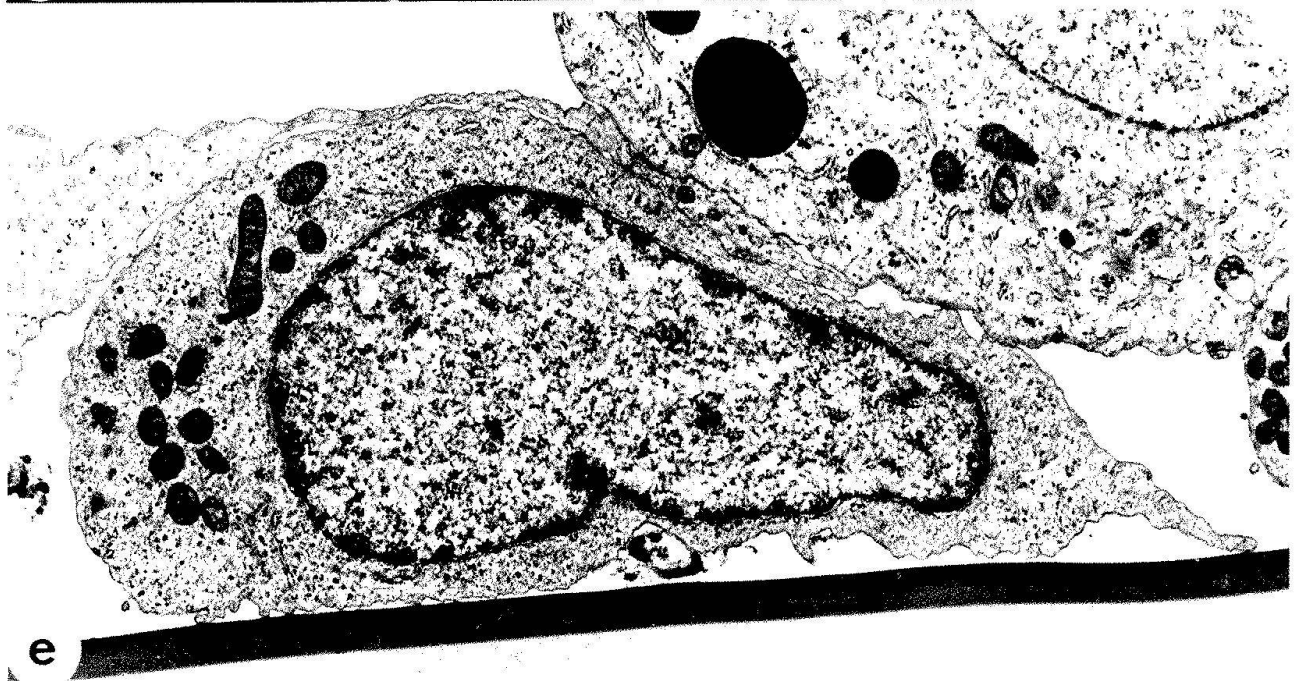
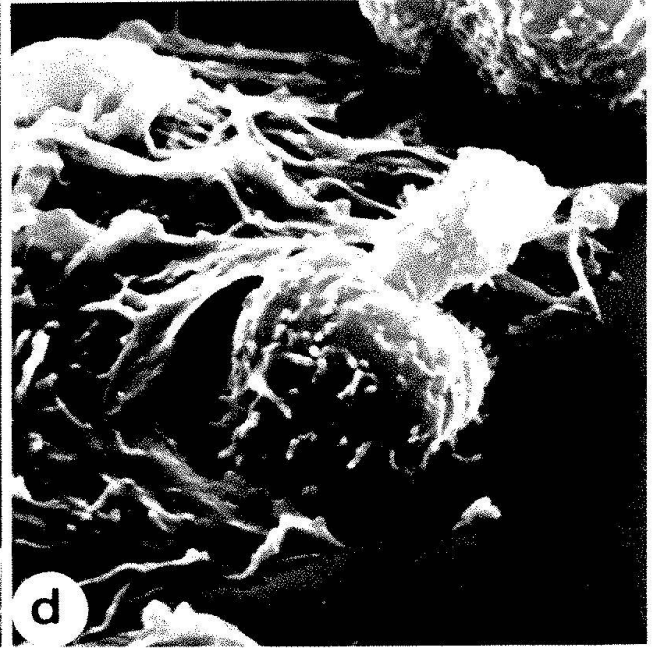
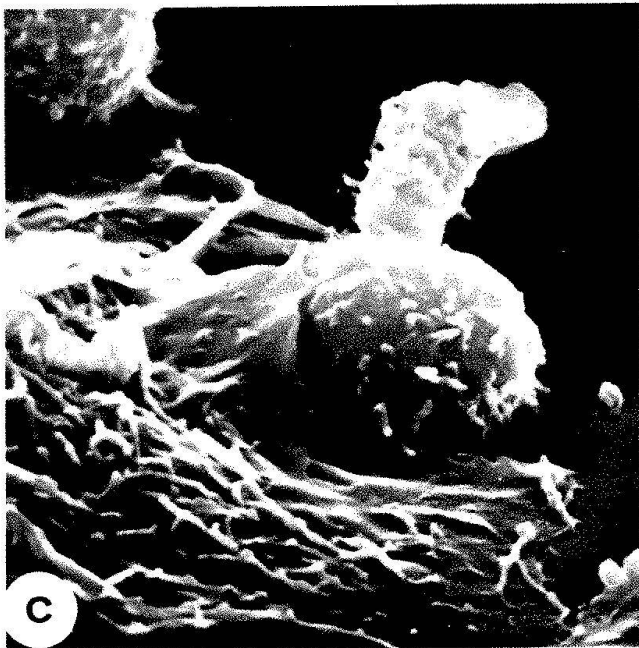
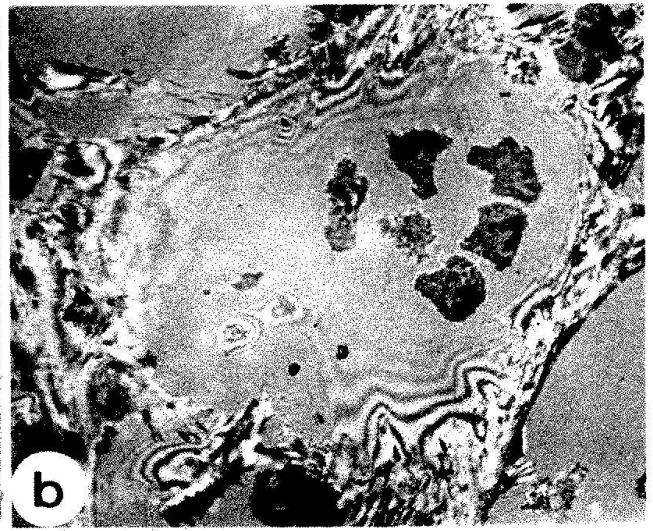
Leukämiezellen auf der Wanderung

Wir brauchten für diesen Teil unseres Arbeitsganges ein Organ bzw. einen Organteil mit einer die Mikrokinematographie erlaubenden Durchsichtigkeit. Es musste sich somit um eine dünne Gewebsplatte handeln, und als eine der wenigen Möglichkeiten bot sich das Mesenterium an. Dies ist eine Bauchfellfalte, an welcher der Darm in der Bauchhöhle beweglich aufgehängt ist. Bei der Ratte ist diese Gewebsplatte an ihren dünnen, durchsichtigen Stellen nur etwa 30 µm dick und dennoch von grosser Festig-

keit. Dies beruht auf dem Geflecht aus kollagenen und elastischen Fasern, aus dem das Mesenterium zur Hauptsache besteht. Das Innere enthält ferner kleine Blut- und Lymphgefässe sowie Bindegewebszellen. Auf beiden Seiten ist die Platte abgeschlossen durch eine lückenlose Lage flacher Zellen, das Mesothel. Der Bau des Mesenteriums ist in Abb. 8a dargestellt.

Seit langem wussten wir, dass in die Bauchhöhle der Ratte eingeführte L-5222-Zellen bevorzugt ins Mesenterium eindringen. Diese Tatsache mussten wir nun für das Filmen auswerten. Eine Möglichkeit bestand in der Untersuchung am lebenden Tier mit vor die Bauchwand gelagerten Darmschlingen samt Mesenterium. In Anbetracht der erforderlichen langen Filmzeiten verzichteten wir auf diese technisch komplizierte und vielen Störungen ausgesetzte Lösung. Umgekehrt war auch die Durchführung der ganzen Untersuchung in vitro denkbar, denn wir hatten festgestellt, dass sich das Mesenterium unter Organkulturbedingungen mindestens während einiger Stunden in gutem Zustand erhalten lässt. Allerdings können sich schon in dieser Zeitspanne Veränderungen am Mesothel abspielen, die möglicherweise den Ablauf der leukämischen Infiltration beeinflussen. Deshalb wählten wir eine experimentelle Anordnung in zwei Phasen. Einer grösseren Anzahl von Tieren wurden L-5222-Zellen in die Bauchhöhle implantiert, sodass das

Abb. 5. Konfrontation von L-5222-Zellen mit abgeflachten Fibroblasten. a, b) Leukämiezellen unter einem Fibroblasten, gleiche Situation aufgenommen in Phasenkontrast (a) und Reflexionskontrast (b). Durch die Fokussierung wurden in a die Zellen unter dem Fibroblasten scharf abgebildet, während diejenigen über dem Fibroblasten als helle Kreise erscheinen. In b sind die Leukämiezellen in dem für lokomotive Zellen typischen grauen Farbton dargestellt. Sie sind umgeben von einer Zone, in welcher das Adhäsionsmuster des Fibroblasten völlig aufgehoben ist. c, d) Zwei raster-elektronenmikroskopische Aufnahmen von polarisierten Leukämiezellen am Rande abgeflachter Fibroblasten. Wahrscheinlich entspricht diese Konstellation dem Beginn der Unterwanderung von Fibroblasten durch Leukämiezellen. e) Dieser Dünnschnitt zeigt eine mässig abgeplattete Leukämiezelle zwischen Unterlage (dunkelgraues Band) und hochgehobenen Fibroblasten. Die letzteren sind teils weitgehend (Zelle links), teils nur wenig abgeflacht (Zelle rechts) und überlappen sich in ausgedehnter Masse. Man beachte den stellenweise sehr geringen Abstand zwischen Oberseite der Leukämiezelle und Unterseite der Fibroblasten.



Eindringen dieser Zellen ins Mesenterium unter natürlichen Bedingungen ablaufen konnte. Daran schloss sich der in-vitro-Teil der Experimente an: in Abständen von höchstens 24 Stunden wurden Mesenterien entnommen und teilweise für die Mikrokineematographie, teilweise für die Elektronenmikroskopie verwendet. Wir filmten also am in Kultur überlebenden Mesenterium die Fortsetzung von Bewegungsvorgängen, die in der Ratte begonnen hatten. Früher oder später wurden auch die Mesenterien aus den Organkulturkammern für die Elektronenmikroskopie verarbeitet. Insgesamt erhielten wir so eine grosse Sammlung dynamischer und statischer Befunde über die Geschehnisse, die sich am Mesenterium vom Zeitpunkt der Tumortransplantation bis zum Tod der Wirtstiere etwa eine Woche später abspielten.

Abgesehen vom Bewegungsverhalten der Leukämiezellen interessierte uns vor allem der erste Schritt ihres Eindringens ins Mesenterium, die Überwindung des Mesothels. Wir beurteilten diese dichtgefügte Zellschicht als ernsthaftes Hindernis, was sich aber als falsch erwies. Aus bisher nicht abgeklärten Gründen ziehen sich nämlich an manchen Stellen des Mesenteriums die Mesothelzellen zusammen. Ihre vorher flache Gestalt wird halbkugelig, und zwischen diesen veränderten Zellen wird das normalerweise fugenlos bedeckte Innere des Mesenteriums zugänglich. Nur auf diesen von Mesothel entblösten Stellen fanden wir Leukämiezellen. Sie waren teils kugelig, teils polarisiert, und die Rasterbilder lieferten viele Beispiele für Zellen, die zwischen dem kontrahierten Mesothel den Weg ins Fasergeflecht des Mesenteriums angetreten hatten (Abb. 7a-c). In fixierten und gefärbten Präparaten des ganzen Mesenteriums so gut wie in Schnitten liessen sich die Leukämiezellen zwischen den Fasern gut erkennen (Abb. 7d, f).

Aus zahlreichen Filmsequenzen konnten wir einen Eindruck vom Bewegungsverhalten der Leukämiezellen gewinnen (Abb. 7e). Sie wanderten kreuz und quer durch das Flechtwerk, wobei sie sich ständig zwischen Fasern hindurchzwängen und dabei ihre polarisierte Grundgestalt der augenblicklichen Umgebung anpassen mussten. Manche Faserbündel liessen sich offensichtlich nicht umgehen;

die Folge waren häufige Richtungswechsel sowie die Ansammlung von Zellen in Nischen, aus denen sie – mindestens zeitweise – keinen Ausgang fanden.

Neben ihrer Bewegungsfähigkeit führten die L-5222-Zellen im Mesenterium auch ihre Teilungsfähigkeit vor. Die Kombination von Wandern und Teilen stellt für Krebszellen zweifellos das wirksamste Verfahren zur ausgedehnten Infiltration von Organen dar. Tatsächlich waren nach einer Woche grosse Abschnitte des Mesenteriums diffus von Leukämiezellen durchsetzt. Schädigungen des Fasergerüsts waren damit kaum verbunden, im Gegenteil: die Anwesenheit der Leukämiezellen regte offenbar die Bindegewebszellen zu vermehrter Faserbildung an. Am Schluss waren in manchen Sektoren des Mesenteriums die Maschen des verdichteten Flechtwerkes mit Zellen vollgestopft, und dieses Gedränge brachte die Lokomotion der Leukämiezellen nach und nach zum Erliegen.

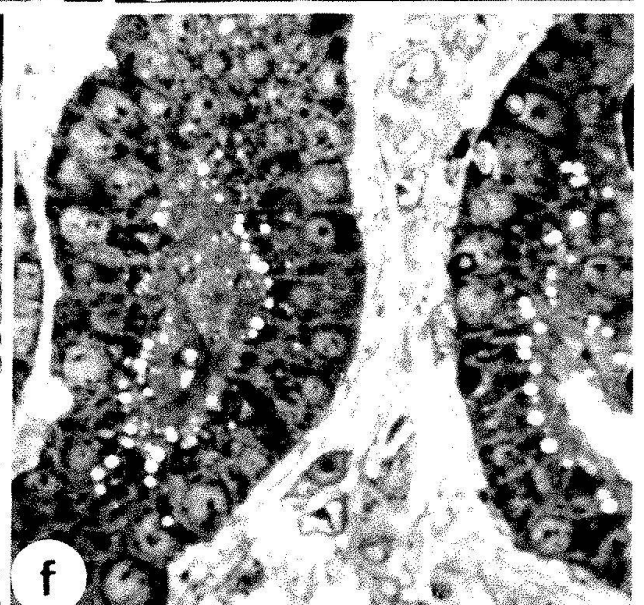
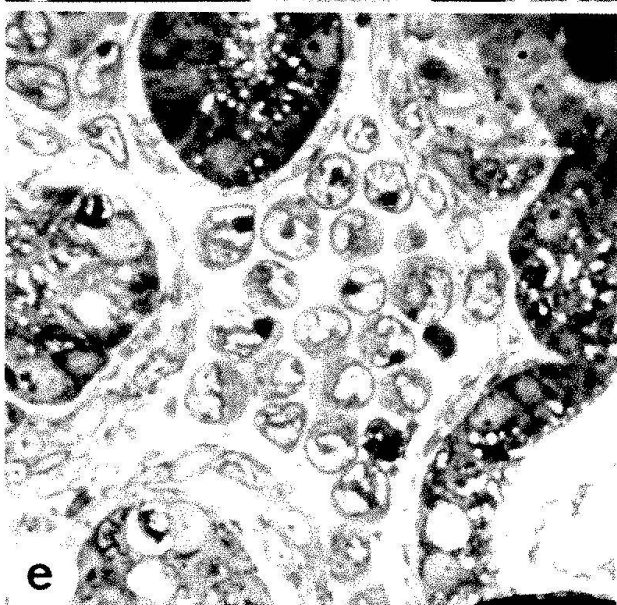
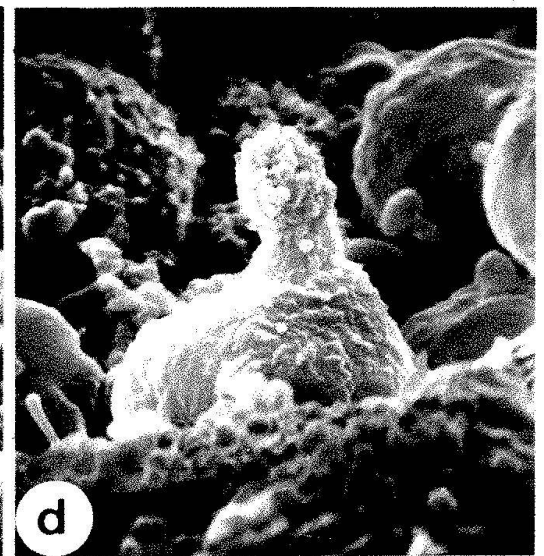
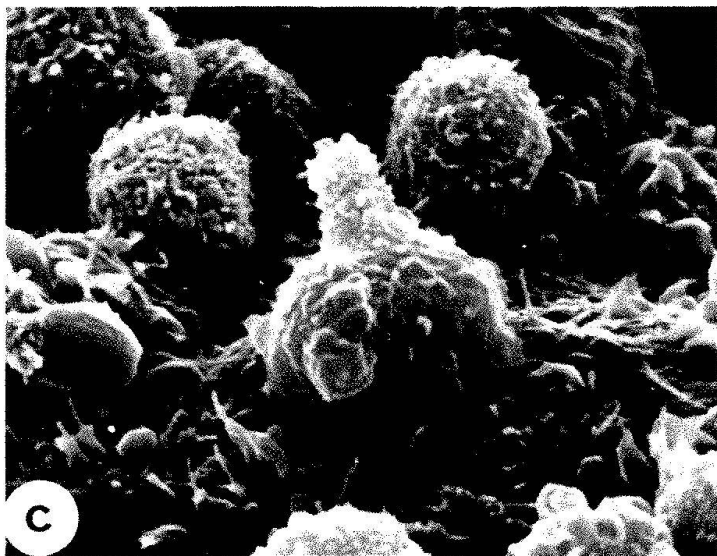
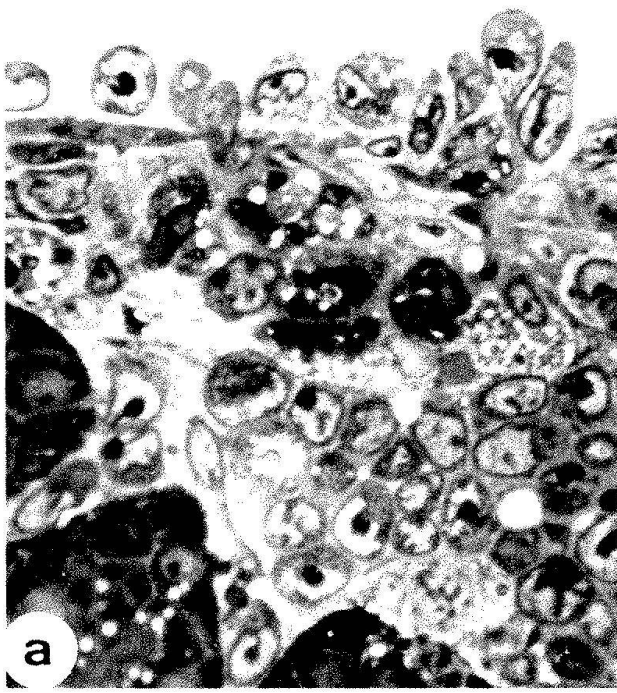
Wir hatten uns damit einen Überblick über die leukämische Infiltration des Mesenteriums verschafft (Abb. 8b) und im Rahmen dieser Arbeitsphase auch den Beweis für die Fortbewegung von Krebszellen im Innern eines lebenden Gewebes erbracht. An diesen Stand der Kenntnisse schliessen sich nun verschiedene Überlegungen und Fragen an.

Überlegungen und Fragen

Die Ergebnisse des geschilderten Arbeitsganges sind zunächst einmal in methodischer

Abb. 6. Konfrontation von L-5222-Zellen mit der kultivierten Vorniere des Hühnerembryos. *a, b)* Halbdünnschnitte von Randpartien der Organkulturen. In *a* sind an der Oberfläche des Vornierenfragments sowohl runde wie polarisierte Leukämiezellen erkennbar, ebenso dichtgelagerte Leukämiezellen mehr in der Tiefe. In *b* ist ein Einbruch von Leukämiezellen durch die Kapsel festgehalten. *c, d)* Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Leukämiezellen an der Oberfläche von Organkulturen. Neben kugeligen Leukämiezellen ist je eine polarisierte Zelle in der Konstellation des Eindringens in die Tiefe erfasst. *e, f)* Halbdünnschnitte von zentralen Partien der Organkulturen. In *e* liegen runde Leukämiezellen in einem Hohlraum, während sich in *f* Leukämiezellen durch längliche Gestalt einem Bindegewebsseptum zwischen zwei Vornierenkanälchen angepasst haben.

(Abb. a, e, f aus Pourreau et al., The role of cellular locomotion in leukemic infiltration, Virchows Archiv B 23, 1977, mit Erlaubnis des Springer-Verlags.)



Hinsicht aufschlussreich. Sie zeigen eine weitgehende Übereinstimmung des Bewegungsverhaltens von Zellen ausserhalb und innerhalb des Körpers. Die Aussage erscheint somit vertretbar, dass es ein Grundverhalten von Zellen gibt, das sich unter Kulturbedingungen prinzipiell ermitteln lässt, obwohl es gegenüber den Verhältnissen im Körper mehr oder weniger stark modifiziert ist.

Am Modellfall der L-5222-Leukämie stellten wir fest, dass die lokale Ausbreitung in erster Linie durch die Bewegungsaktivität der Zellen zustandekommt. Daraus ergibt sich als erstes die Frage nach dem Geltungsbereich dieses Resultates.

Wie kurz erwähnt, fanden wir bei einer zweiten Rattenleukämie keine Anhaltspunkte für eine ins Gewicht fallende Rolle der Zellokomotion. Mindestens bei der Ratte bestehen somit grosse Unterschiede in der Verhaltensweise leukämischer Zellpopulationen. Dabei muss betont werden, dass das Bewegungsverhalten dieser Leukämien eine stabile Eigenschaft ist, denn es blieb während einer 5jährigen Beobachtungszeit unverändert. Da sich beide Rattenleukämien in ihren Wirtstieren ausbreiten, müssen wir den Schluss ziehen, dass die Wanderungsfähigkeit der Zellen keine unerlässliche Voraussetzung der leukämischen Infiltration darstellt. Sie kann aber in manchen Fällen den beherrschenden Faktor der Ausbreitung bilden und bestimmt dann wahrscheinlich auch deren Geschwindigkeit und damit das Schicksal des Organismus.

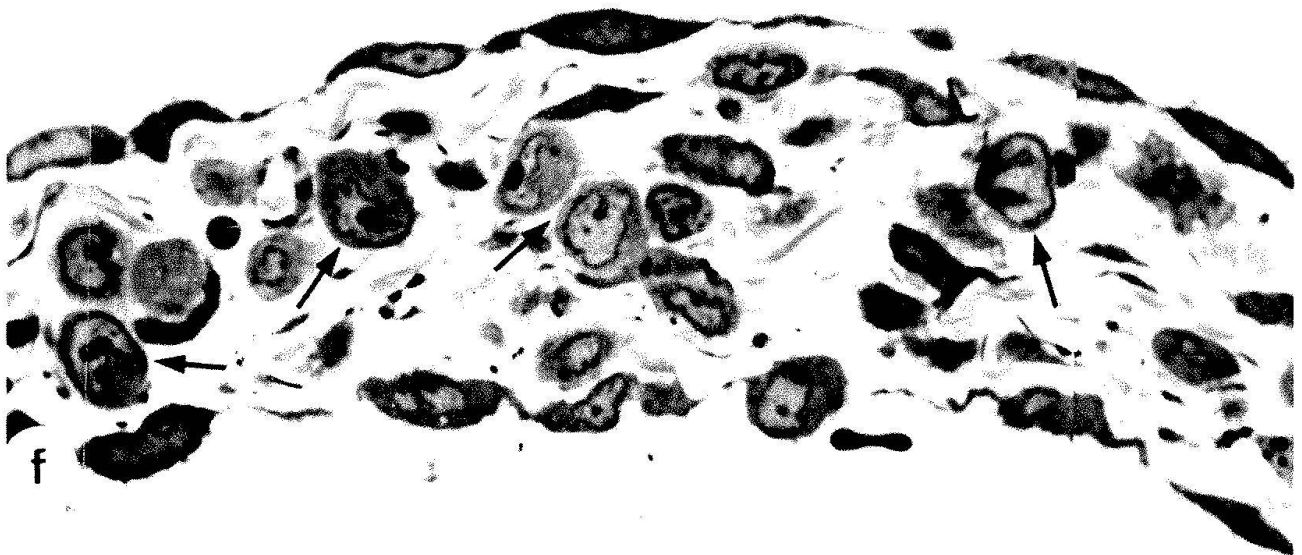
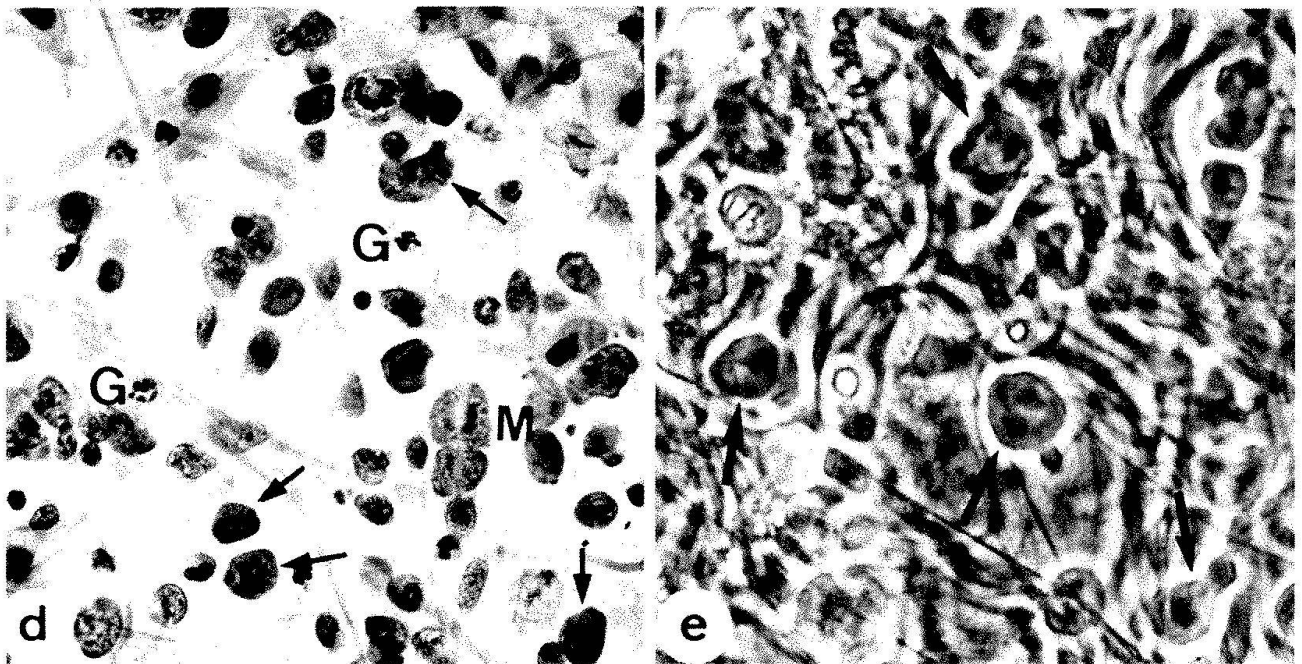
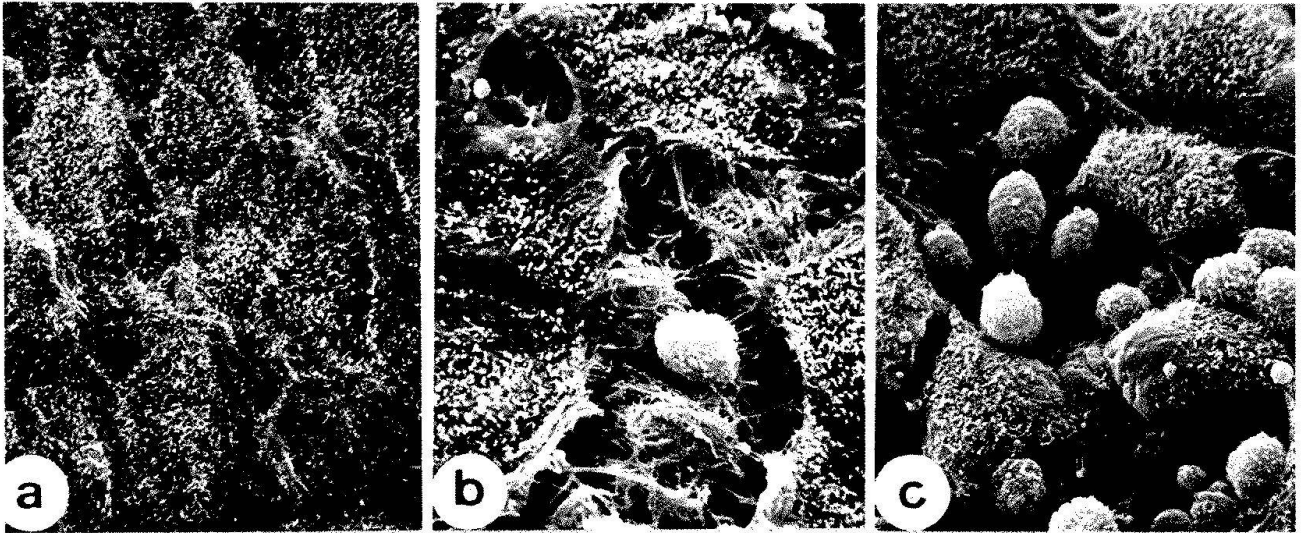
An dieser Stelle drängt sich ein Blick auf die Verhältnisse beim Menschen auf. Über die Ausbreitungsweise menschlicher Leukämien ist bisher nur wenig bekannt. Das von uns festgestellte Vorkommen lokomotiver und nicht-lokomotiver Populationen bei den Leukämien des Menschen kann jedoch als Hinweis auf ähnliche Zustände wie bei der Ratte aufgefasst werden. Allerdings waren wir nie in der Lage, Zellen von menschlichen Leukämien in längeren Abständen zu filmen, da bei den Patienten nach den abklärenden Blutuntersuchungen immer rasch die Therapie eingeleitet wurde.

Welche Rolle spielt nun die Zellokomotion bei anderen Krebsarten? In erster Linie interessieren uns die vom Epithelgewebe abstammenden Karzinome, die ja viel häufiger

und deshalb klinisch auch bedeutsamer sind als die Leukämien. Unsere Untersuchungen sind noch nicht weit gediehen, lassen aber bereits erkennen, dass es auch bei den Karzinomen Fälle mit bewegungsaktiven und -inaktiven Zellen gibt. Wie Leukämiezellen besitzen auch wandernde Karzinomzellen an ihrem Vorderende auffällige membranartige Fortsätze. Im Ganzen scheint die Lokomotionsfähigkeit der bewegungsaktiven Karzinomzellen weniger intensiv zu sein als diejenige von Leukämiezellen. Die Karzinomzellen wandern langsam und nur über kurze Strecken, wobei sie sich nie weit von ihrem Ausgangspunkt entfernen. Dennoch kann das Bewegungsverhalten der Krebszellen auch bei den Karzinomen einen wichtigen Faktor der lokalen Ausbreitung bilden.

Die mikrokinematographische Registrierung des Bewegungsverhaltens und die parallele Ermittlung von Veränderungen der Gestalt mittels Raster-Elektronenmikroskopie bilden eine erste Grundlage für das Studium der Bewegungsmechanik von Krebszellen. Sowohl für Leukämie- wie für Karzinomzellen lassen sich erste grobe Vorstellungen gewinnen, wie durch die Übertragung einer im Zellinnern erzeugten Antriebskraft auf eine wechselnde Folge von Befestigungsstellen am Substrat eine Vorwärtsbewegung zustandekommen kann. Es ist nicht zu übersehen, dass beim Wandern auf Glas die membran-

Abb. 7. Konfrontation von L-5222-Zellen mit dem Mesenterium der Ratte. a) Normales Mesothel an der Oberfläche des Mesenteriums. b) 24 Stunden nach Injektion von Leukämiezellen in die Bauchhöhle sind zwischen den Mesothelzellen Spalten entstanden, in denen das Bindegewebe des Mesenteriums blossliegt. Eine Leukämiezelle hat sich auf dem Fasergeflecht festgesetzt. c) An den folgenden Tagen werden zwischen abgerundeten Mesothelzellen runde und polarisierte Leukämiezellen gefunden, die tiefer ins Innere vorgedrungen sind. d, e) Aufsicht auf das von Leukämiezellen infiltrierte Mesenterium. Im fixierten und gefärbten Präparat (d) sind neben den Leukämiezellen (Pfeile) zahlreiche Mastzellen (M) und weisse Blutkörperchen (Granulozyten, G) sichtbar. Die Phasenkontrastaufnahme aus einem Film (e) zeigt neben runden auch einige polarisierte Leukämiezellen (Pfeile), die sich in den Geflechtmaschen umherbewegten. f) Vertikaler Halbdünnschnitt durch ein Mesenterium ungefähr im gleichen Stadium der leukämischen Infiltration wie in Abb. e. Leukämiezellen (Pfeile) sind locker im Bindegewebe verteilt. (Abb. a, b, c aus Sträuli et al., Different modes of mesenteric infiltration by two rat leukemias, Virchows Archiv B 35, 1981, mit Erlaubnis des Springer-Verlags.)



artigen Fortsätze am Vorderende der Zellen (die sogenannten Führungslamellen) von besonderer Bedeutung sind. Wie weit sie auch im Körperinnern vorkommen, ist noch unklar. Es ist anzunehmen, dass die Haftstellen der Zellen bei der Durchwanderung von Geweben in der Regel drei- und nicht zwei-dimensional angeordnet sind. Auf die Form und Funktion von Führungslamellen muss dies einen grossen Einfluss ausüben, wenn dadurch auch kaum grundsätzlich andere Mechanismen der Zellokomotion bedingt werden.

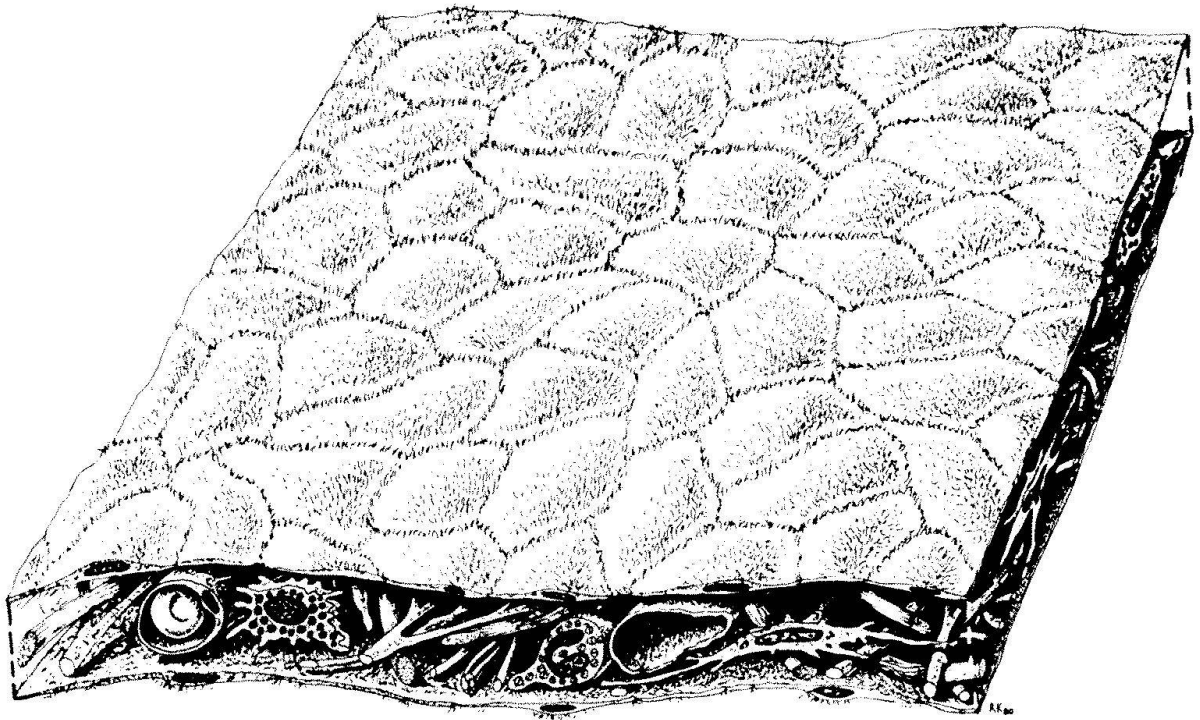
Im Hinblick auf die Fortbewegung von Krebszellen innerhalb von Geweben taucht eine weitere Frage auf, nämlich diejenige nach dem Bewegungsraum. Nirgends gibt es leere oder nur von Flüssigkeit erfüllte Abschnitte, und auch dort, wo unsere Filme und elektronenmikroskopischen Aufnahmen diesen Eindruck erwecken, befinden sich die wandernden Zellen in Wirklichkeit inmitten eines komplizierten Geflechtes aus Makromolekülen. Wenn wir die Leukämiezellen im Mesenterium zwischen den Bindegewebsfasern antreffen, bedeutet dies wohl, dass sie den groben Strukturen ausweichen können, nicht aber, dass sie überhaupt keinem Widerstand mehr begegnen. Wie bei der Wanderung der Leukämiezellen unter den abgeflachten Fibroblasten stehen wir damit wieder vor dem Problem des Spurens bzw. Bahnens: erfolgt es physikalisch, chemisch oder kombiniert? Da für die Wanderungen der Leukozyten die gleiche Situation besteht, liegt hier wahrscheinlich ein noch unbekanntes Organisationsprinzip der Gewebe oder mindestens der sogenannten extrazellulären Matrix verborgen.

Mit der Erwähnung der Leukozyten ist die oft gestellte Frage nach dem Unterschied zwischen Krebszellen und normalen Zellen angeschnitten. Aufgrund unserer Kenntnisse im Bereich der dynamischen Morphologie (einschliesslich der daraus ableitbaren Überlegungen zur Bewegungsmechanik) besteht kein grundsätzlicher Unterschied. Dies gilt auf jeden Fall für die Blutzellen, und auch bei der Gegenüberstellung von Karzinomzellen und normalen Epithelzellen zeichnet sich nach unseren bisherigen Erfahrungen eine Übereinstimmung ab. Ein Vergleich zwischen dem Bewegungsverhalten von Krebszellen und normalen Zellen wird je-

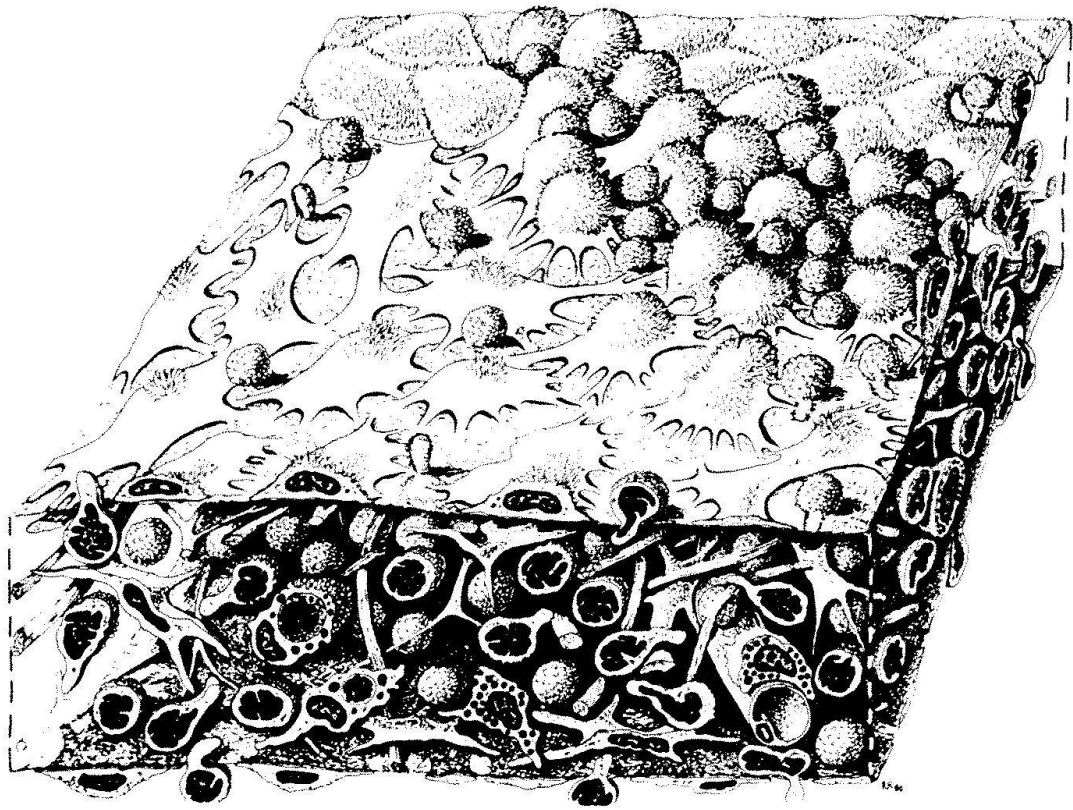
doch erst dann sinnvoll, wenn auch die Strukturen und Kräfte im Innern der Zellen berücksichtigt werden. Es würde uns jedoch nicht verwundern, wenn auch dieser Zugang, der gewissermassen einer dynamischen Molekularbiologie entspricht, grundsätzlich gleiche Verhältnisse bei neoplastischen und normalen Zellen aufdecken würde. Ein solches Ergebnis würde lediglich bedeuten, dass Krebszellen und normale Zellen die gleichen Mechanismen zur Fortbewegung besitzen. Es würde jedoch nichts aussagen über den unterschiedlichen Gebrauch, den die beiden Zelltypen im Organismus von diesen Mechanismen machen, nämlich normale Zellen in den meisten Fällen überhaupt keinen, Krebszellen dagegen einen sehr verschiedenartigen und unter Umständen äusserst intensiven. Die Unterschiede im Bewegungsverhalten von Krebszellen und normalen Zellen liegen also aller Wahrscheinlichkeit nach im Bereich der Regulationen. Damit wird auch das Fernziel der in diesem Aufsatz dargestellten Forschungsrichtung erkennbar.

Abb. 8. Vergleich des normalen und des von L-5222-Zellen infiltrierten Mesenteriums. Zeichnungen von Prof. R. V. Krstić, Institut für Histologie und Embryologie, Universität Lausanne. a) Ausschnitt aus dem normalen Mesenterium. Das lückenlose Mesothel bedeckt beidseits eine dünne Schicht faserreichen Bindegewebes. b) Ausschnitt aus einem mässig infiltrierten Mesenterium. Die Verdickung ist nicht nur durch die vielen Leukämiezellen, sondern auch durch Vermehrung des Bindegewebes und Zuwanderung von Entzündungszellen bedingt. An der Oberfläche sind von rechts hinten nach links vorne die Veränderungen des Mesothels angegeben. Leukämiezellen befinden sich an der Oberfläche zwischen kontrahierten Mesothelzellen und im Innern zwischen den Bindegewebsfasern. Die polarisierte Gestalt zeigt bei den lokomotiven Leukämiezellen die Bewegungsrichtung an. Auf diese Weise können an den beiden Schnittflächen Leukämiezellen erkannt werden, die von aussen nach innen und von innen nach aussen wandern.

(Aus Sträuli et al., Different modes of mesenteric infiltration by two rat leukemias, Virchows Archiv B 35, 1981, mit Erlaubnis des Springer-Verlags.)



a



b

Die dargestellten Untersuchungen der Abteilung für Krebsforschung wurden unterstützt von der Krebsliga des Kantons Zürich und von der Schweizerischen Krebsliga. Für den vorliegenden Aufsatz leisteten in fotografischer Hinsicht Beatrice Arnold und in sekretarieller Hinsicht Helen Windlin ausgezeichnete Arbeit; beiden spricht der Verfasser den herzlichsten Dank aus.

Literatur

Grundlage dieses Aufsatzes bilden die folgenden Veröffentlichungen der Abteilung für Krebsforschung:

- Felix, H., Sträuli, P. 1976: Different distribution pattern of 100-Å filaments in resting and locomotive leukaemia cells. *Nature* 261, 604-606.
- Felix, H., Sträuli, P. 1978: Intermediate-sized filaments in leukemia cells. *Virchows Archiv B Cell Pathology* 28, 59-75.
- Felix, H., Haemmerli, G., Sträuli, P. 1978: Dynamic Morphology of Leukemia Cells. A Comparative Study by Scanning Electron Microscopy and Microcinematography. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Haemmerli, G., Felix, H. 1976: Motility of acute human leukemia cells: A study by time-lapse cinematography and scanning electron microscopy. *Blood Cells* 2, 415-430.
- Haemmerli, G., Felix, H. 1977: Motility and cytoplasmic filamentous structures of L5222 and BNML leukemia cells. *Leukemia Research* 1, Nos. 2/3, 209-218.
- Haemmerli, G., Felix, H., Sträuli, P. 1976: Motility of L5222 rat leukemia cells. *Virchows Archiv B Cell Pathology* 20, 143-154.
- Haemmerli, G., Felix, H., Sträuli, P. 1977: Motility of L5222 rat leukemia cells in the flattened state. *Virchows Archiv B Cell Pathology* 24, 165-178.
- Haemmerli, G., Felix, H., Sträuli, P. 1978: Dynamic morphology of human lymphoid leukemias. In: *Recent Results in Cancer Research*, Vol. 64, edited by G. Mathé, M. Seligmann, and M. Tubiana, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Haemmerli, G., Felix, H., Sträuli, P. 1979: Dynamic morphology applied to human and animal leukemia cells. *Israel Journal of Medical Sciences* 15, No 8, 653-659.
- Haemmerli, G., Sträuli, P. 1978: Motility of L5222 leukemia cells within the mesentery. A study by time lapse cinematography. *Virchows Arch B Cell Pathology* 29, 167-177.
- Haemmerli, G., Sträuli, P. 1978: Patterns of motility in human leukemias: A study by time-lapse cinematography. *Leukemia Research* 2, No 1, 71-95.
- Haemmerli, G., Sträuli, P. 1980: Have leukemia cells an inherent type of motility? *Leukemia Research* 4, No 4, 197-200.
- Lewandowska, K., Doroszewski, J., Haemmerli, G., Sträuli, P. 1979: An attempt to analyze locomotion of leukemia cells by computer image processing. *Computers in Biology and Medicine* 9, 331-344.
- Pourreau-Schneider, N., Felix, H., Haemmerli, G., Sträuli, P. 1977: The role of cellular locomotion in leukemic infiltration. An organ culture study on penetration of L5222 rat leukemia cells into the chick embryo mesonephros. *Virchows Archiv B Cell Pathology* 23, 257-264.
- Sträuli, P., Haemmerli, G., Tschennett, C., Krstić, R.V. 1981: Different modes of mesenteric infiltration displayed by two rat leukemias. A study by scanning and transmission electron microscopy and by microcinematography. *Virchows Archiv B Cell Pathology* 35, 93-108.

Anschrift des Autors:

Prof. Peter Sträuli
Abteilung für Krebsforschung
Institut für Pathologie
Universität Zürich
Birchstrasse 95
CH-8050 Zürich