

aus dem pathologischen Institute zu Bonn.)

Über

indirekte Zellteilung in pathologischen Neubildungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

hohen medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht

am 13. März 1886,

und nebst beigefügten Thesen öffentlich vertheidigt von

Fritz Filbry

aus Coblenz.



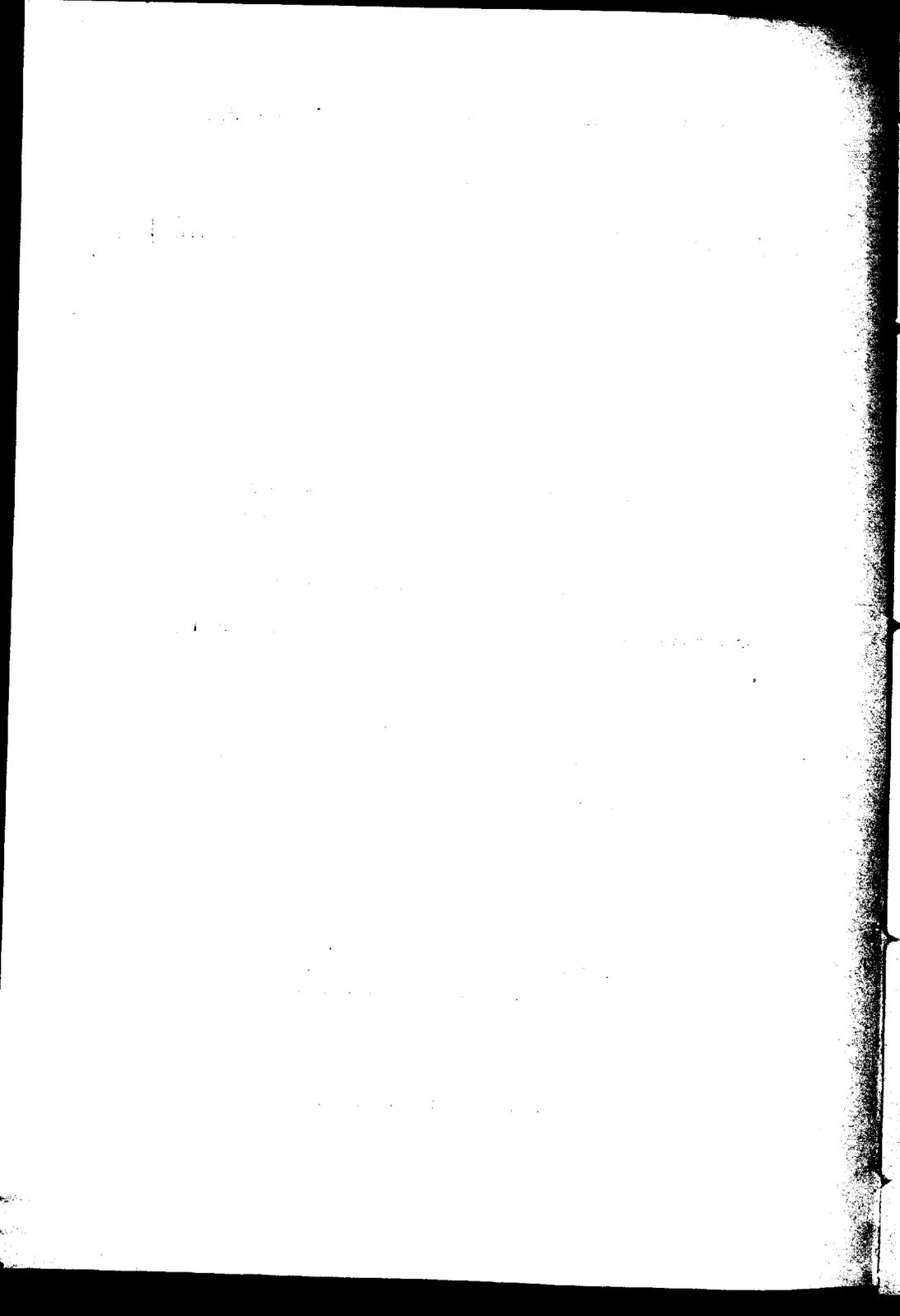
Opponenten :

Anton Pfeiffer, cand. med.
Wilhelm Baldus, cand. med.
Hermann Barkey, cand. med.

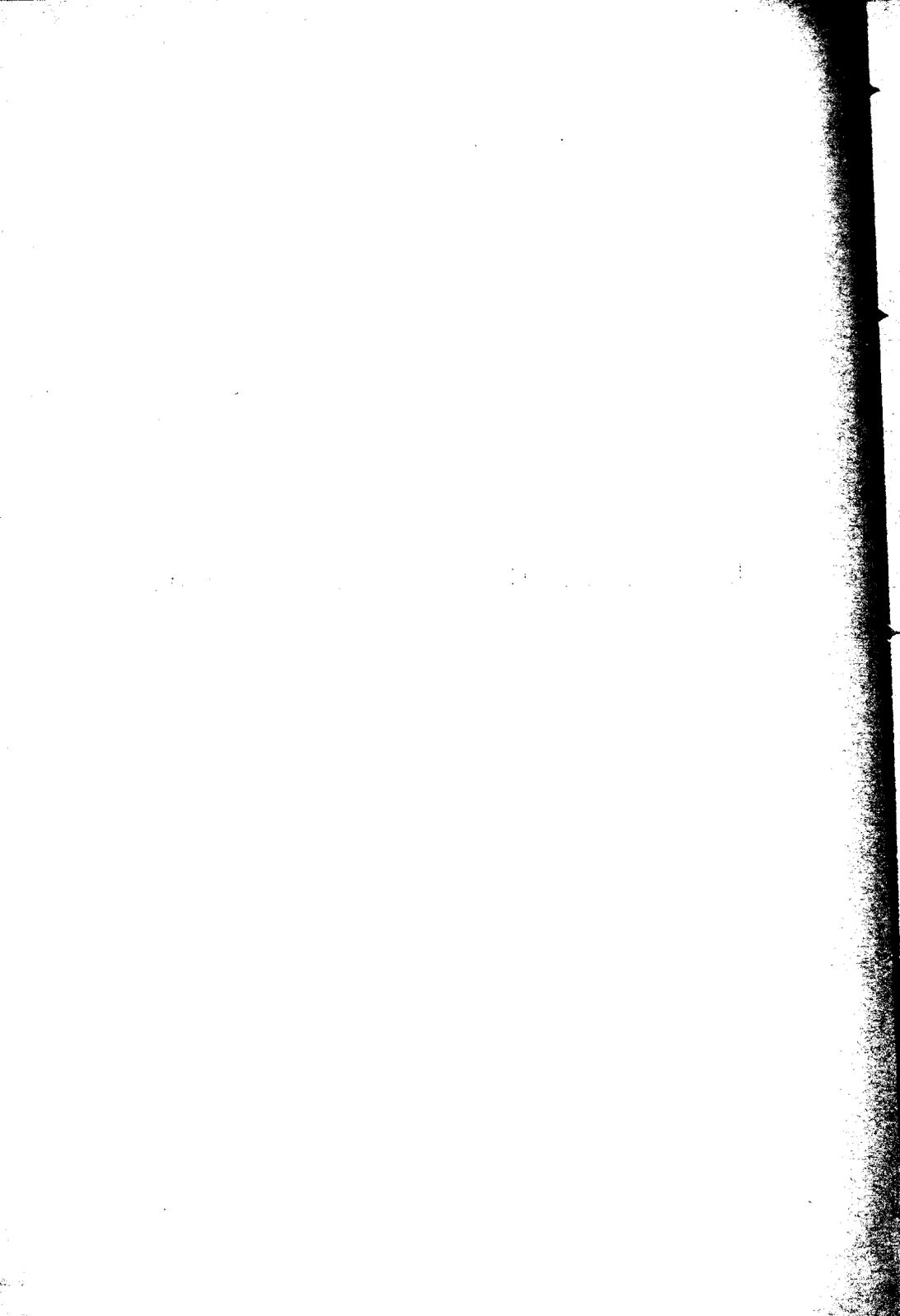


Bonn.

Hauptmann'sche Buchdruckerei.
1886.



Dem Andenken meines Vaters.



Nachdem die neueren Forschungen über Zellvermehrung als übereinstimmendes Resultat ergeben haben, dass sowohl die normale Entwicklung als auch das physiologische Wachstum und der Wiederersatz tierischer und menschlicher Zellen auf dem Wege der indirekten mitotischen Kernteilung vor sich geht, war es von Wichtigkeit zu wissen, ob die Zellvermehrung und die Regeneration in pathologisch veränderten Geweben, bei der Entstehung von Geschwulsten und anderen pathologischen Neubildungen ebenfalls durch Karyomitose erfolge oder durch direkte Kernteilung, freie Zellbildung oder Zellabschnürung. Diese Frage ist zwar schon mehrfach in Angriff genommen worden, aber keineswegs so weit gediehen, dass nicht neue Mitteilungen erwünscht wären.

Bevor ich jedoch auf die Befunde der Karyokinese in den verschiedenen Geweben genauer eingehe, will ich kurz die Vorgänge bei der indirekten mitotischen Kernteilung auseinandersetzen.

Das Wesen der Karyokinese, soweit es namentlich durch *Flemming* festgestellt worden ist, beruht im Allgemeinen darin, dass das Chromatin des Kerns sich zu einem vielfach gewundenen Fadengerüst (Kernfigur) umordnet, welches nach einer Reihe typischer Metamorphosen in zwei annähernd gleiche Teile zerfällt und so die Grundlage für die Tochterkerne abgibt. Der nähere Vorgang dabei ist folgender:

Schickt ein Kern sich zur indirekten Teilung an, so bemerkt man zunächst ausser einer mässigen Volumszunahme, dass sich die gesammte tingierbare Substanz des Kerns zu kurzen gebogenen Fäden ordnet, aus welchen bald ein langer, vielfach gewundener und verschlungener Faden entsteht, dessen Windungen sich durch den ganzen Kern gleichmässig ver-

teilen und in ihrer Gesamtheit als ein kugeliges Knäuel erscheinen. (Knäuelform, Spirem.)

An diese Knäuelform schliesst sich die von *Flemming* als lockere Knäuelform oder Korbform des Mutterkerns bezeichnete Phase an.

Der chromatische aufgeknäuelte Faden zerfällt der Quere nach in mehrere anfangs unregelmässig gebogene Stücke, die sodann allmählich die Form von kurzen Schleifen annehmen, deren Scheitel der Mitte und deren freie Enden der Peripherie des Kerns zugekehrt sind. (Kranzform.) Bald jedoch rücken die Scheitel der Schleifen näher zusammen und so entsteht die Sternform. (Aster.)

An die Sternfigur schliesst sich die von *Flemming* als „Aequatorialplatte“ bezeichnete Phase an. Statt des abgeflachten und von den Polen trichterförmig vertieften Sterns entsteht eine Fädengruppierung der Art, dass die eine Hälfte der Schleifen ihre Scheitel dem einen Pole, die andere Hälfte dem anderen Pole des Kerns zuwendet, wobei die freien Enden der Schleifen sämtlich nach dem Aequator des Kerns gerichtet sind.

Durch fortlaufende Beobachtungen der lebenden Aequatorialplatte an *Salamandra* hat *Flemming* nun gefunden, dass eine rasch immer deutlicher und grösser werdende lichte Marke in der Aequatorialebene die Mitte der Figur durchbricht und so zur folgenden Phase: der Trennung der Kernfigur führt, in welcher die beiden Hälften auseinanderrücken. Das Bild, welches die Kernfigur zu dieser Zeit gewährt, zeigt zwei zwar nicht vollständig gesonderte Hälften (Halbtönen), deren jede eine flachgehöhlte Form besitzt, eine radiäre Anordnung der Fadenschlingen zeigt und ihr Centrum einem Kernpole zuwendet. Dadurch dass die beiden Halbtönen allmählich auseinanderrücken, entsteht eine neue Figur: die Tochtersterne (Dyaster). In dieser Phase klappen die Fäden der beiden Kernhälften, die bis jetzt mit ihren freien Enden ziemlich gegen einander gerichtet waren, mehr und mehr auseinander, so dass einige der peripher gelegenen oft selbst eine Richtung erhalten, die nach dem Pole der Zelle

hingeht. So entsteht die Figur eines flachgedrückten Sterns, oft von grosser Regelmässigkeit, oft von geringerer.

Durch erneute Schlingelung der Fäden in beiden Tochterportionen kommt es weiterhin zur Ausbildung der Kranzform und sodann der Knäuelform der Tochterkerne (Dispirem), während zugleich die Kerne vollendetere Eiform annehmen. Die Knäuelform der Tochterkerne geht sodann in die ruhende Gerüstfigur über, indem neben dem sich weiter umordnenden und schwächer differenzierbaren resp. tingierbaren Fadengerüste Nucleolen sichtbar werden.

Schon vor der Knäuelumordnung der Tochter-Kerne hat in den meisten Fällen eine Trennung des Zellprotoplasmas stattgefunden, indem die Marke, die schon in der Sternphase bemerkbar war, allmählich auch um die andere Seite herumgegriffen hat, der Aequator sich immer mehr verdünnt und der Leib sich abschnürt. Es ergibt sich demnach bei der indirekten Kernteilung die nachstehende Reihenfolge für die Metamorphose der Kernfigur:

Mutterkern:

- 1) Ruhendes Kerngerüst,
- 2) Knäuelform, entstanden durch Umordnung des Chromatins (Spirem),
- 3) Kranz- und Sternform, entstanden unter Querteilung des Kernfadens (Aster),
- 4) Fassform, entstanden unter Längsteilung der Fäden und Verschiebung der Schleifen (Aequatorialplatte),
- 5) Doppelsternform, Anordnung der Fadenschleifen zu einer regelmässigen Doppelgruppe (Dyaster).

Tochterkern.

- 6) Kranz- und Sternform, entstanden durch Auseinanderücken der Halbtönen — beginnende Teilung des Zellkörpers.
- 7) Knäuelform (Dispirem), vollständige Teilung des Zellkörpers,
- 8) Ruhezustand der Tochterkerne.

Nahmen nun schon *Flemming* u. A. im ruhenden Kerngerüste eine besondere und regelmässige Anordnung der Gerüstfäden in Kernen bestimmter Organe und bei bestimmten Tieren an, so behaupten *Balbani* und *Rabl*, die regelmässige

Anordnung sei allgemein und komme allen ruhenden Kernen zu. *Rabl*¹⁾ hat nun in der That auf eine derartige Bedeutung der Gerüstfigur der ruhenden Kerne ausdrücklich hingewiesen. Er unterscheidet „primäre“ Kernfäden von „secundären.“ Die ersteren sind meist excentrisch im Kern angeordnet und laufen so um die Oberfläche des Kerns herum, dass sie an einer Stelle desselben, dem „Polfelde“ (*Rabl*) Schlingen bilden, deren Scheitel eben dieses Polfeld umkreisen, während sie an der ungefähr gegenüberliegenden Seite frei mit den Schlingenschenkeln auslaufen, und zwar ohne dass hier eine besondere Anordnung der letzteren erkennbar wäre. Diese Seite des Kerns, an der also ein besonderes Polfeld nicht vorhanden ist, nennt *Rabl* die „Gegenpolseite.“ Daraus schliesst *Rabl*, bei Beginn der Kernteilung würde das Chromatin auf vorgebildeten Bahnen in die primären Kernfäden strömen und so einfach den Mutterknäuel aufbauen. Die sich hieraus weiter entwickelnden Kernfiguren stimmen jedoch mit den oben erwähnten überein.

Die Zeit, in welcher der ganze Vorgang der Zellteilung abläuft, scheint innerhalb gewisser Grenzen zu schwanken und soll bei kaltblütigen Tieren eine erheblich längere sein, als bei Warmblütern. *Peremeschko* bestimmte sie für die gewöhnlichen Epidermiszellen der Larve von *Triton cristatus* auf $1\frac{1}{2}$ Stunde, wovon $\frac{3}{4}$ auf die Teilung des Kerns und der Rest auf die des Zellkörpers entfiel. *Flemming* schätzt die Dauer einer Zellteilung unter gewissen Voraussetzungen für den Menschen auf annähernd $\frac{1}{2}$ Stunde, für *Salamandra* auf 2—5 Stunden.

Der Nachweis der Karyomitose in normalen Geweben ist nun von den verschiedensten Forschern für die verschiedensten Gewebe geführt worden und gebe ich im folgenden kurz eine Uebersicht über das normale Vorkommen, nur um zu zeigen, dass die mitotischen Kernfiguren fast in sämtlichen normalen Geweben beobachtet worden sind; ich beabsichtige jedoch durchaus nicht auch nur annähernd die Litteratur über diese Verhältnisse vollständig anzuführen, da

1) Ueber Zellteilung. Morpholog. Jahrb. Bd. X.

dies für meine Untersuchung pathologischer Verhältnisse zwecklos wäre.

Die indirekte Kernteilung an den Epithelzellen hat vor allem *Flemming* ¹⁾ nachgewiesen. Derselbe fand im Darmepithel, im Flimmerepithel des Eileiters, im Follikel­epithel des Ovarium, ferner im Epithel und Bindegewebe der Haut, der Mundschleimhaut, der Darmwand, in der Mucosa des Eileiters und überall verteilt im Ovarialgewebe, auch in der glatten Muskulatur der letztgenannten Orte bei ausgewachsenen Säug­tieren recht vielfach karyokinetische Kernfiguren. Er schliesst daraus, „dass in den sämtlichen genannten Epithelien das neuzuschaffende Zellenmaterial auf dem Wege mitotischer Zellteilung entstehe, da diese vollkommen reichlich genug vor­handen sei um dafür auszureichen.“ Er sagt weiter, „die Annahme einer Regeneration durch Zellvermehrung im Sinne von *Lott* und *Drasch* erscheint also hier nirgendwo postuliert. Wollte man annehmen, dass solche Prozesse noch neben den mitotischen Teilungen vorkommen, so müsste doch irgend­welche positive Beobachtung dafür ins Feld geführt werden, woran es aber bis jetzt fehlt.“

Das Trachealepithel mehrerer ausgewachsenen Säug­tiere und Stücke zweier menschlicher Tracheen unter­suchte *Bockendahl* ²⁾ um Aufschluss über die Regeneration der Epithelien zu erhalten. Er fand, wenn auch vereinzelt, so doch im ganzen Trachealrohre, in den verschiedensten Schichten des Epithels die charakteristischen Kernfiguren, so dass seine Annahme, die Neubildung des Flimmerepithels der Trachea komme unter Mitwirkung der indirekten Kernteilung zu Stande, sich vollkommen bestätigte.

Bizzozero und *Vassale* ³⁾ wiesen nach, dass die Kern­teilung in den Epithelien der Thränendrüse von Meerschweinchen-Embryonen, der Milchdrüsen und Pep­­sindrüsen des Magens bei Kaninchen und Meerschweinchen durch Karyokinese stattfindet.

1) Arch. f. mikr. Anatom. Bd. 24. pag. 371.

2) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24, pag. 361.

3) Centralblatt f. med. Wiss. 1885. Nr. 11.

Schleicher ¹⁾ untersuchte den Kopfknoorpel an Froscharven bezüglich der Kernteilung, und fand auch dort die typischen Teilungsbilder. Jedoch konnte er im Gegensatz zur Teilung anderer Gewebszellen keine Volumsvergrößerung weder an den Zellen, noch den Kernen bei der Vorbereitung zur Karyokinese beobachten.

Lymphatische Gewebe wurden in relativ grosser Anzahl auf Kernteilungsfiguren untersucht.

So wies *Flemming* ²⁾ die Neubildung von Lymphzellen durch Karyomitose nach in den Lymphdrüsen und Darmfollikeln von Tieren, und zwar fand er die Kernfiguren in besonderer Masse in den Rindenknoten, einzelner verteilt in den Marksträngen, und auch hie und da in den Lymphbahnen. Ferner untersuchte derselbe Forscher auch menschliche Mundlymphknötchen ³⁾ des Zungengrundes, und fand auch in geringer Anzahl die Teilungsfiguren. Da er nämlich die Zunge erst eine Stunde post mortem erhielt, so kann man sich nicht wundern, dass er nur eine geringe Anzahl von Kernfiguren konstatieren konnte, da ja im absterbenden Gewebe noch begonnene Teilungen ablaufen, während bei mangelnder Blutzufuhr keine neuen mehr eintreten. *Flemming* glaubt jedoch trotz der Spärlichkeit dieses ersten Erfolges beim Menschen wohl annehmen zu müssen, dass es sich in den menschlichen Mundlymphknötchen im wesentlichen verhält, wie in den von ihm untersuchten Lymphdrüsen der Säugetiere, dass also auch hier die Lymphzellenvermehrung hauptsächlich von Keimcentren ausgehe und auf dem Wege der indirekten mitotischen Teilung erfolge.

Schedel ⁴⁾ untersuchte die Thymusdrüse einiger Säugetiere mit Bezug auf das Vorkommen und die örtliche Verteilung von Kernfiguren. Als Resultat seiner Untersuchungen führt er an, dass die Neubildung der Zellen der Thymus durch indirekte, mitotische Kernteilung geschieht, deren Heerd hauptsächlich die Rinde der Grundlappchen ist.

1) Max Schultze's Arch. f. mikr. Anat. Bd. 16.

2) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24.

3) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24.

4) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24.

Die Zellvermehrung in der Milz ausgewachsener Kaninchen und Meerschweinchen untersuchte *Möbius* ¹⁾. Seine Beobachtungen ergaben, dass die Regeneration der Leukocythen in der Milz ebenfalls durch Karyomitose erfolge, und zwar fand er in der Pulpa überall zerstreut und recht zahlreiche Kernfiguren, am zahlreichsten dieselben jedoch und dicht lokal angehäuft im Innern der Malpighi'schen Knötchen.

Als Ergebnis seiner Untersuchungen über die Zellvermehrung in der *tonsilla palatina* bei erwachsenen Säugtieren teilt *Dreus* ²⁾ mit, dass er eine Menge in mitotischer Zellteilung begriffener Leukocythen gefunden habe und zwar meist in lokalen Anhäufungen, welche er nach dem Vorgange *Flemmings* „Keimcentren“ nennt.

Könnte man nach diesen Befunden in normalen Geweben der verschiedensten Art schon mit grösster Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die indirekte mitotische Kernteilung überall bei der Zellvermehrung und zwar auch in pathologisch veränderten Geweben der massgebende Factor sei, so bestätigten denn auch die auf diesem Gebiete gemachten Untersuchungen jene Annahme vollständig, und zwar wurden nicht allein bei in Regeneration begriffenen, sondern auch in entzündeten Geweben und in Geschwülsten die typischen Kernfiguren gefunden. Die indirekte Kernteilung im Epithel der cornea wurde von *Eberth* ³⁾ u. A. untersucht. Aus ihren Beobachtungen geht unzweifelhaft hervor, dass die Vermehrung der Hornhautepithelien durch Karyomitose erfolgt.

Beltzow ⁴⁾ kommt in seinen Untersuchungen über die Regeneration des Epithels der Harnblase, welche er an Kaninchen vornahm, zu dem Schlusse, dass die Regeneration des Epithels bei chemischen sowie bei mechanischen Reizen sich mittelst indirekter Kernteilung entwickele, und hat er

1) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24.

2) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24.

3) Virch. Arch. Bd. 67.

4) Virch. Arch. Bd. 97.

sowohl im epithelialen Gewebe, wie im Bindegewebe die karyokinetischen Figuren gefunden.

Auch *Podwyssozki*¹⁾ lässt die Epithelien der Leber, Niere, Speichel- und Meibom'schen Drüsen sich auf mitotischem Wege regeneriren. Er fand, dass eine leichte mechanische Verletzung der genannten Drüsen bei Kaninchen und weissen Ratten schon nach 6—24 Stunden zu einer Wucherung der Drüsenepithelien führte, und zwar wurde diese Wucherung eingeleitet durch eine Anschwellung des Kerns, worauf Kernteilungsfiguren in typischer Reihenfolge auftraten.

Die zahlreichen Untersuchungen, welche über das Zellenwachstum in Entzündung begriffener Gewebe der verschiedensten Art gemacht worden sind, führen alle zu dem Resultate, dass hierbei die Kernteilung auf mitotischem Wege erfolgt.

Da sich jedoch zwischen regenerativen und entzündlichen Vorgängen nicht immer genaue Grenzen ziehen lassen, so führe ich zunächst die Ergebnisse einer Reihe von Untersuchungen an, welche vorwiegend nach traumatischen Verletzungen an Tieren und am Menschen gewonnen wurden, und bei denen die Zellvermehrung durch regenerative Entzündung bedingt war. Es konstatierten nämlich *Bizzozero*²⁾ und verschiedene andere italienische Forscher die Zellteilung durch Mitosis im Bindegewebe und zwar nicht nur in den spindelförmigen, sondern auch in den runden Zellen desselben; im ausgewachsenen Knorpelgewebe, im quergestreiften Muskelgewebe, im Nervengewebe, im Pflasterepithel der Oberhaut in einigen Fällen von Mal perforant des Fusses, in den Epithel- und Epidermiszellen in der Umgebung von Entzünds-herden, in verschiedenen Hauterkrankungen, in den Epidermiszellen des *Molluscum contagiosum*, im Epithel der Magen- und Darmdrüsen, in den Nieren bei kompensatorischer Hypertrophie und bei morbus Brightii, in der Leber, in den Nebennieren, in den Submaxil-

1) Fortschr. d. Med. Bd. 3.

2) Genauere Angabe der Litteratur s. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1886. Nr. 5.

lardrüsen und im Pancreas, in der Schilddrüse und in der Lunge.

In ähnlicher Weise verfuhr Pfitzner, ¹⁾ indem er ausgewachsenen Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen Schnitte in die Schnauze beibrachte oder die cornea mit der Nadel zerkratzte. Die verschiedenen auf diese Weise gewonnenen Objekte stimmten alle darin überein, dass karyokinetische Kernteilung nur ganz vereinzelt in den Zellen, die den Wundrand unmittelbar umgeben, sondern hauptsächlich erst in einiger Entfernung, hier aber als ziemlich gut begrenzte Zone und in bedeutend grösserer Häufigkeit als in den unverletzten Parthien gefunden wurde.

Ferner stellte *Krafft* ²⁾ über Callusbildung vom Perioste aus an weissen Ratten Versuche an und kam u. a. zu dem Resultate, dass das Keimgewebe, aus welchem der periostale Callus entsteht, durch eine Wucherung der Periostzellen gebildet würde. Er sagt dann weiter: „Hierbei erfolgt die Kernteilung durch Karyokinese und die Formveränderungen, welche dabei die chromatinhaltige Kernsubstanz eingeht, stimmen mit den von *Flemming* für andere tierische Zellen beschriebenen überein. Zugleich mit den Periostzellen wuchern auch die Endothelzellen der Blutgefässe und liefern dadurch Material zur Bildung neuer Blutgefässe. Die Kernteilung erfolgt in derselben Weise wie in den Periostzellen.“

Pick ³⁾ stellte fest, dass bei der nach einer Ligatur entstehenden Endarteriitis die einfache Endothelschicht sich durch mitotische Teilung der Endothelien zu einer mehrfachen verdicke und so allmählich zu einer vollständigen Ausfüllung des lumens führe.

Die Teilungsvorgänge der Zellen in der entzündeten Synovialhaut untersuchte *Petroff* ⁴⁾ und fand in den Zellen aller Schichten von der oberflächlichen an bis zur tiefsten hin karyokinetische Figuren in allen Teilungsstadien, ebenso in den Blutgefässen, wie im Gelenkergüsse weisse Blutkörperchen im Stadium der indirekten Teilung.

1) Virch. Arch. Bd. 163.

2) Zur Histogenese des periost. Callus. Jena 1885.

3) Zeitschrift für Heilkunde. Bd. VI.

4) Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1885. Nr. 49.



Die Karyomitose der Zellen der Malpighi'schen Schicht beobachtete (*Giornanni* ¹⁾). Er fand die mitotischen Kernfiguren in den Zellen der Malpighi'schen Schicht der menschlichen Haut nach mehrmaligem Bestreichen der Haut mit Jodtinctur, und in der geröteten Haut, welche geeiterte venerische Bubonen bedeckte, bei Pityriasis rubra, bei Psoriasis, bei spitzen Condylomen, bei Lupus und in einem Falle von Sarcoma cutis. Beständig bemerkte er ferner die Existenz der Mitosis im rete Malpighi am Rande von künstlich am Kaninchen hervorgebrachten Schnittwunden, sobald dieselben zu heilen begannen, ferner noch am Rande einer linearen Wunde im Zustande der Vernarbung bei einem Manne. Ausserdem konnte er noch die charakteristischen Kernbewegungen der indirekten Teilung der Malpighi'schen Schicht in den Rändern von chronischen Geschwüren des Schienbeins, an den Rändern venerischer Geschwüre, in den geeiterten Knötchen der Haut bei erblicher Syphilis und in geschwürigen syphilitischen Gummigeschulsten der Haut auffinden.

Ueber das Vorkommen der Karyomitose in der entzündeten Bindehaut des Menschen stellte *da Gama Pinto* ²⁾ Untersuchungen an. Dieselben beziehen sich im wesentlichen auf Bindehautstücke, die bald aus dem Tarsalteile, bald aus der Uebergangsfalte excidirt wurden. Er untersuchte nämlich 5 Trachome, darunter eines mit gonorrhöischer Infection; zwei Fälle von Bindehauteroup, einen Fall von akuten Granulationen, einen Polyp aus der Uebergangsfalte, einen nach Canthoplastik entstandenen Granulationsknopf, einen Fall von lupus conjunctivae und ein Stück enorm geschwelter und gewucherter conjunctiva bulbi nach anhaltendem Oedem bei akutem Glaucom. In sämtlichen Objecten konstatierte er eine ziemlich grosse Anzahl Kernteilungsbilder im Epithel, theils in der oberflächlichen Cylinderzellenlage, grösstenteils aber in der tieferen Schicht plattrundlicher Zellen. Im Gewebe der conjunctiva selbst konnte er jedoch nur äusserst selten kinetische Figuren wahrnehmen. Von den verschiedenen

1) Centralbl. f. med. Wiss. 1885. Nr. 15.

2) Centralblatt f. Augenheilkunde. 1884. pag. 97.

Teilungsphasen waren die dünn- und dickfadigen Knäuel am stärksten vertreten. Dann kamen der Häufigkeit nach die Aequatorialplatten, die Muttersterne, die Tochtersterne und die Tochterknäuel mit oder ohne Einschnürung des Zellleibs. Aus diesen Ergebnissen geht mit Sicherheit hervor, dass die Vermehrung des Conjunctivalepithels in entzündlichem Zustande durch indirekte mitotische Teilung stattfindet.

Klemensiewicz ¹⁾ untersuchte an der Hornhaut des Frosches die verschiedenen Stufen des Entzündungsprozesses auf mitotische Kernteilungen in den fixen Hornhautzellen. Um Entzündungsbilder in der cornea zu erzeugen, ätzte er das Centrum derselben mit Arg. nitr., so dass sich eine Eiterung in Form eines schmalen Ringes oder in einer sichelförmigen Zone entwickelte. In diesem Eiterringe und dessen näherer Umgebung fand er Zellen, in denen indirekte Kernteilungen vorhanden waren und zwar am zahlreichsten an der dem Scleralrande zugekehrten Seite des Eiterringes. Dass die indirekten Kernteilungen mitotische waren, hebt er ausdrücklich hervor und erwähnt, dass in jeder einzelnen Hornhaut alle Stadien der Karyomitose vertreten seien.

Bei seinen Untersuchungen über die Histogenese des Tuberkels kam *Baumgarten* ²⁾ u. a. zu dem Resultate, dass bei der Bildung der Tuberkel, der Iris, der Cornea, der Lymphdrüsen, der Lunge der Niere, der Leber, der Milz, des Netzes und des Darmes die erste histologische Veränderung, welche innerhalb der von bacillen invadierten Territorien sichtbar werde, die Karyokinese der fixen Zellkörper sei.

Ein reichliches Auftreten karyokinetischer Figuren an den fixen Gewebszellen sei besonders dann zu konstatieren, wenn die Bacillen anfangen sich in grösseren zusammenhängenden Schwämmen oder kleineren umschriebenen Nestern zur gruppieren. „Es gelingt“ — schreibt er — „wenn man zahlreiche Präparate mustert, sämtliche der von *Flemming* als typische erkannten Stadien der indirekten Kernteilung,

1) Centralblatt f. med. Wiss. 1884. pag.

2) Ueber Tubercel und Tuberculose. Zeitschr. für klin. Med. Bd. 9 und 10.

von der Knäuelform des Mutterkerns bis rückwärts zu den Knäuelformen der Tochterkerne zu Gesicht zu bekommen.“ Untersuchte Baumgarten die Tuberkel 12.—24 Stunden später, so fand er „sowohl im Bereiche der diffusen, gleichmässig dichten Bacilleninfiltration, als auch inmitten der heerdförmigen Bacillenansammlungen zahlreiche neugebildete protoplasmareiche epithelioiden Zellkörper — die Brut der karyomitotischen Kernteilung unterliegenden fixen Gewebszellen.“ — Die Mitosen fand er um diese Zeit noch zahlreicher als vorher, und sie betrafen jetzt nicht nur die präexistierenden, sondern auch die neugebildeten epithelioiden Gewebszellen. Während nun aber im weiteren Verlaufe der Tuberkelentwicklung die Zahl der Bacillen in den neugebildeten Zellheerden immer mehr zunahm, fand er, dass die Zahl der karyokinetischen Figuren daselbst immer mehr abnahm und schliesslich ein völliger Stillstand in der Mitosenbildung eintrat.

Aus seinen Untersuchungen über den Befund von Karyokinese in entzündlichen Neubildungen der Haut des Menschen teilt *Ostry* ¹⁾ mit, dass er in allen Fällen bei syphilitischen Papeln, Plaques muqueuses, spitzen Condylomen, lupus, entzündlichem Hautpapillom mitunter in überraschend grosser Zahl innerhalb der Epidermis karyokinetische Figuren der verschiedensten Form gefunden habe.

Dass die Zellvermehrung in lymphatischen Geschwülsten durch Karyomitose erfolge, wurde ebenfalls von verschiedenen Forschern nachgewiesen.

In hyperplastischen Lymphdrüsen fand *Arnold* ²⁾, wenn auch vereinzelt, echte Mitosen.

Paulsen ³⁾ untersuchte eine chronisch hyperplastische Lymphdrüse der Inguinalgegend, Teile einer hypertrophischen Rachentonsille und mehrere Stücke hypertrophischer Gaumentonsillen mit Bezug auf das Vorkommen typischer Kernfiguren. Als Ergebnis seiner Forschungen führt er an: „Dass die von

1) Zeitschrift f. Heilk. IV. 1883.

2) Virch. Arch. Bd. 78.

3) Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24.

mir als echte Karyomitosen angesehenen Figuren in Wahrheit Zellteilungen derselben Typen darstellen, welche im normalen lymphatischen Gewebe sich finden, darüber kann nach ihrer Form, ihrer Grösse und ihrer Färbung ein Zweifel nicht herrschen.“

Bei der näheren Untersuchung eines Falles von progressiver Anämie und darauffolgender Leukocythämie mit Knochenmarkerkrankung und einem sogenannten Chlorom konstatierte *Waldstein* ¹⁾ das Vorkommen der indirekten mitotischen Kernteilung in den Zellen des Chloroms, der Milz und des Knochenmarks.

Löwit ²⁾ führte den Nachweis, dass die Blutzellenneubildung bei Anämie und Leukämie teilweise durch Mitose erfolge und dass namentlich in sehr vielen Zellen der Lymphdrüsen und des Knochenmarks kinetische Figuren zu erkennen seien.

Zu gleichen und ähnlichen Resultaten gelangte *Bizzozero* ³⁾ bei seinen Untersuchungen über die Natur der sekundären leukämischen Bildungen. In den leukämisch-hyperplastischen Lymphdrüsen, in der Milz, der Leber, den Nieren konnte er mit grosser Sicherheit die Zellvermehrung der farblosen Blutzellen durch Karyomitose feststellen.

Die Kernteilung in den Zellen der eigentlichen Geschwülste, namentlich der Carcinome und Sarkome untersuchte *Arnold* ⁴⁾. Er konnte an der Hand seiner Befunde den Nachweis führen, dass in den Zellen der Geschwülste bei der Kernteilung dieselben und ähnliche Figuren entstehen, wie sie bei den Teilungsvorgängen in pflanzlichen und tierischen Eiern, bei der embryonalen Entwicklung pflanzlicher und tierischer Gewebe und endlich bei der Entzündung und Regeneration epithelialer, endothelialer und bindegewebiger Zellen beobachtet worden sind.

Zu dem gleichen Resultate gelangte *Martin* ⁵⁾ bei seinen Untersuchungen „über das Vorkommen der gleichzeitigen

1) Virch. Arch. Bd. 91.

2) Naturforscherversamml. pag. 418.

3) Virch. Arch. Bd. 99.

4) Virch. Arch. Bd. 78.

5) Virch. Arch. Bd. 86.

Abspaltung der Kerne in mehrere“; denn er hebt ausdrücklich hervor, dass die Zellvermehrung in carcinoma mammae nach dem Typus der indirekten Teilung stattfindet.

*Babes*¹⁾ hebt in seinem Berichte über den Bau der Sarkome u. A. hervor: „Bei perithelialen Sarkomen (alveoläre Angiosarkome) sind es dann besonders die im Centrum der Alveolen (mit Zellen erfüllte Lymphräume) gelegenen Zellen, die indirekte Teilung zeigen. Auch wenn endotheliale Warzen sich zu Sarkomen entwickeln, so zeigen die dem Spindelzellengewebe am nächsten gelegenen noch charakteristischen Endothelzellen zahlreiche Figuren indirekter Teilung, auch bei jungen gewöhnlichen spindelzelligen Sarkomen gelingt dies an der Grenze der Geschwulst. Ferner erscheinen in kleinzelligen mit Safranin behandelten Sarkomen Teilungsfiguren in den Kernen, und die grossen pigmentierten Zellen der Pigmentsarkome wurden ebenfalls häufig in indirekter Teilung angetroffen.“

Weiterhin beobachtete *Pfitzner*²⁾, dass die Zellvermehrung in bösartigen Neubildungen durch Karyokinese stattfindet. So fand er besonders in einem flachen Hautcarcinom Teilungsfiguren nicht nur in den Basalzellen und den angrenzenden Zellen, sondern auch tief im Innern der Epithelzapfen, wo sie in normaler Haut nicht mehr vorkommen.

Im Folgenden will ich nun dazu übergehen, meine eigenen Beobachtungen mitzuteilen, welche ich bei der Untersuchung von zwei Carcinomen der mamma, je einem Carcinom des rectum und der Zunge, einem flachen Carcinom der Nase, zwei Spindelzellensarkomen, einer hypertrophischen Tonsille und mehrerer hyperplastischen Lymphdrüsen gewann.

Bei meinen Untersuchungen bediente ich mich folgender von *Flemming* auf das vorteilhafteste erprobten Methode. Von den genannten Untersuchungsobjekten wurden kleine Stückchen lebendwarm zuerst 24 Stunden in die *Flemming'sche* Fixierungsflüssigkeit gebracht. Letzteres Gemisch besteht aus

1) Centralblatt f. med. Wiss. 1883. Nr. 49.

2) Virch. Arch. Bd. 103.

Chromsäure	0,25 gr.	} in	
Osmiumsäure	0,1 "		} 100,0 gr.
Essigsäure	0,1 "		

Diese sog. „*Flemming'sche Lösung*“ verdient vor anderen Fixierungsflüssigkeiten wie Alcohol, Müller'scher Flüssigkeit, Combinationen letzterer mit Osmiumsäure etc. entschieden den Vorzug, da sie die besten Präparate liefert, in welchen vor allem die Kerne und ihre Teilungsfiguren gut fixiert werden.

Nachdem die Präparate nun noch 24 Stunden in Wasser tüchtig ausgewaschen waren, wurden sie einige Tage in absolutem Alcohol nachgehärtet, sodann in Celloidin eingelegt und mit dem Mikrotome geschnitten.

Als Färbemittel benutzte ich zumeist Safranin und zwar wurden die Schnitte zuerst in einer konzentriert wässerigen Lösung dieses Farbstoffes einige Minuten erwärmt, sodann in leicht mit Salzsäure angesäuerten Alcohol gebracht, in Nelkenöl aufgehellt und in Kanadabalsam eingebettet.

Alle chromatischen Kernteilungsfiguren werden auf diese Weise intensiv gefärbt, die Gerüste in den ruhenden Kernen behalten jedoch wenig Farbe, wodurch das Suchen nach Mitosen sehr erleichtert wird.

Bei Durchmusterung gleich der ersten Schnitte von carcinoma mammae fanden sich die typischen Kernteilungsfiguren vor, in einzelnen Gesichtsfeldern waren sogar nicht weniger wie 15—20 Mitosen zu erkennen. Das Volum derjenigen Zellen, die sich offenbar zur Teilung vorbereiteten, war fast immer vergrößert, desgleichen erschien die Kernmasse grösser wie die der ruhenden Zellen; ausserdem schien sowohl der Zellenleib, wie der Kern eine mehr gerundete kugelige Gestalt anzunehmen.

Die feinen Körnchen und Kernkörperchen waren verschwunden, man erkannte vielmehr ein zusammenhängendes dichtes regelmässiges Gerüst von dünnen gewundenen Fäden. Eine scharfe wenn auch feine Abgrenzung gegen das Protoplasma war jedoch noch zu erkennen. Dieser Contour kann jedoch mit der alten Kernmembran nicht mehr identifiziert werden, denn er ist zarter und nicht immer so deutlich wie

jener. Ein neuer Beweis für die Richtigkeit der Auffassung *Flemmings*¹⁾ „dass die erste Metamorphose des Kerns bei der Teilung darin bestehe, dass seine sämtliche tingierbare Substanz, auch die in den Nucleolen und der Membran enthaltene allmählich in das Kerngerüst einbezogen wird, welches dadurch wächst, sich zunächst verfeinert und unter Schlängelung seiner Bälkchen sich gleichmässig durch den Kernraum ausdehnt; also eine so völlige morphologische Umwandlung erleidet, dass man es mit dem Gerüste des Ruhezustandes nicht mehr vergleichen kann.“

Waren nun schon in diesen zur Teilung sich anschickenden Kernen gewundene Fäden zu erkennen, so boten die ausgesprochenen Knäuelfiguren ein um vieles deutlicheres Bild dar. Die Windungen der scharf tingierten Fäden waren nicht mehr so dicht wie im Anfangsstadium, die Fäden selbst aber erschienen dicker. Der scharfe Contour, der an Stelle der alten Kernmembran im Anfang noch vorhanden war, ist jetzt nicht mehr zu sehen, dagegen erscheint aber die Kernmasse nicht mehr scharf gegen das Zellplasma abgegrenzt, und an einigen Exemplaren war eine helle Zone um die Kernfigur zu sehen. In diesen hellen Höfen um die Kernfiguren sieht *Strassburger* „ausgestossenen Kernsaft“, das Resultat einer Verdichtung der Kernsubstanz, die mit Wasserabsonderung verbunden ist, wobei er zulässt, dass eine Vermischung dieser Flüssigkeit mit dem umgebenden Plasma stattfinden kann. Nach *Flemming* ist es jedoch fraglich, ob die Substanz des hellen Hofes aus dem Kern stammt oder nicht vielleicht aus dem Protoplasma.

Die Auffassung dieser Höfe als reine Artefacte muss ausgeschlossen werden, da *Flemming* gezeigt hat, dass sie auch am lebenden Objekte zu sehen sind, damit ist auch die Annahme *Mayzels* und *Schleichers*, „dass dieser helle Hof während des Lebens nicht bestehe“, widerlegt.

Kernfiguren von der Form des Sternes waren ebenfalls in den angefertigten Schnitten zu konstatieren, wenn auch nicht in der grossen Anzahl wie die Knäuelformen. An

einigen war die Gruppierung der Fäden nur mit Mühe zu entwirren, die Sternform war nur daran zu erkennen, dass die Fäden im Allgemeinen eine zur Peripherie radiäre Richtung angenommen hatten. War die Kernfigur von einem hellen Hofe umgeben, so konnte man die Fäden durch diesen hindurch ziehen und in den Zellkörper eintreten sehen. An anderen Figuren war hinwiederum die typische Lagerung der Fäden so deutlich, dass man sie auf den ersten Blick als Sternformen ansprechen musste. Die centralen Fädenschlingen waren so scharf tingiert, dass man sie sehr schön verfolgen konnte, ein freies helles Feld in der Mitte war jedoch in denselben nicht zu erkennen. Die Fäden selbst erschienen an einzelnen Bildern weniger dick, wie an andern, besonders wie an den Knäuelfiguren. Es beruht dies wahrscheinlich darauf, dass die Fäden sich der Länge nach halbiert haben. *Flemming* wenigstens hält diese Längsspaltung nach der Masse derartiger an Salamandra gewonnenen Bilder zu urteilen für einen typischen Vorgang.

Mitosen, welche den von *Flemming* als Aequatorialplatte bezeichneten ähnlich sahen, konnte ich nur ganz vereinzelt und in sehr geringer Anzahl auffinden. Wegen der Menge und dichten Lage der Fäden in der Mitte waren die Formen und Gestaltveränderungen der einzelnen nicht genau festzustellen, nur so viel war zu erkennen, dass sie sich der Längsachse nahezu parallel geordnet hatten und einzelne periphere Fäden Biegungen und Schängelungen zeigten.

Der Bildung der Aequatorialplatte folgt direkt die Bildung der bipolaren Sternfigur oder des Dyaster. Kernfiguren dieser Phase fanden sich an meinen Präparaten in grosser Anzahl, und konnte man besonders die radiär ausstralenden Fäden der gegeneinander gerichteten Polsterne deutlich erkennen. Schon in diesem Stadium zeigten die meisten Zellen in der Mitte eine Einschnürung, wenn auch anfänglich nur an einer Seite. Dieselbe war konstant zu erkennen bei den sich in der folgenden Phase „der Knäuelform der Tochterkerne“ befindlichen Zellen. Durch Zurückziehung der radiär ausgestreckten Fäden und durch erneute Differenzierung der chromatischen Substanz bieten die Tochterkerne nun ein Bild dar

von ungefähr der Art, wie früher der Mutterkern in der zweiten Phase. An einigen sind jedoch die Fadenwindungen schon so dicht aneinandergerückt, dass man nicht genau sagen kann, ob es noch wirkliche Knäuelformen sind oder schon ruhende junge Kerne. Von anderen ruhenden Kernen lassen dieselben sich wegen ihrer Kleinheit und auch daran leicht unterscheiden, dass das Gerüst doch deutlicher und regelmäßiger ist, wie in alten Kernen. Die Kernmasse ist jetzt wieder gegen das Zellprotoplasma durch einen scharfen Contour abgegrenzt und damit ist dann der Vorgang der Teilung beendet. Junge Kernpaare in allen Uebergängen von der Kranz- und Knäuelform bis zur Ruheform fanden sich sehr zahlreich vor, wahrscheinlich weil dieser Uebergang ziemlich lange währt.

Derselbe Befund, wie in dem zuerst untersuchten Carcinom ergab sich auch bei der Durchforschung der anderen oben genannten Geschwülste. Bei den carcinomen lagen die Mitosen durchgehends am zahlreichsten in der Nähe des Randes der Epithelzapfen und Nester, jedoch vereinzelte auch mehr centralwärts, dagegen war die oberste Epithelschicht direct an dem angrenzenden Bindegewebe zumeist gänzlich frei von Mitosen. Dagegen waren in den verhornten Caneroidperlen und den älteren Teilen der Geschwulst, welche schon central geschichtet waren, nirgends Kernfiguren nachzuweisen.

Wenn nun *Pfitzner* ¹⁾ im Gegensatz hierzu auch tief im Innern der Epithelzapfen Mitosen gefunden hat, so scheint er vielleicht nur jüngere Teile der Geschwulst untersucht zu haben, genauere Angaben macht er darüber nicht, sowie auch nicht über das Häufigkeitsverhältnis des Kernfiguren in den centralen und peripheren Teilen der Epithelzapfen. An der die Geschwulstmasse des erst untersuchten carcinoma mammae bedeckenden entzündlich veränderten Haut waren ebenfalls karyokinetische Figuren der verschiedensten Form im Epithel nachzuweisen.

An den beiden Spindelzellensarcomen war besonders auffällig die Vergrößerung der in Teilung befindlichen

1) Virch. Arch. Bd. 103.

Zellen ausgeprägt, dieselben hatten eine fast runde ellipsoide Form angenommen. Die Kernfiguren lagen jedoch nicht in der typischen Weise angeordnet, wie bei den Carcinomen, sondern mehr zerstreut, auch war die Anzahl in den einzelnen Gesichtsfeldern nicht so gross; denn während bei den Carcinomen in jedem Gesichtsfelde durchschnittlich acht Figuren lagen, fanden sich deren bei den beiden Sarcomen nur drei im Durchschnitt.

Bei der Untersuchung der pathologisch veränderten Lymphdrüsen und der Tonsille kam es vor allem darauf an festzustellen, ob hier die Kernteilung ebenfalls in derselben Weise vor sich ginge, wie *Flemming* sie in normalen Drüsen beobachtet hatte, oder ob hier eigenartige Typen von Kernteilungen die Hauptmenge bildeten, wie dies von *Arnold* für akut hyperplastische Drüsen angenommen worden ist.

Arnold stellt folgendes Schema der Kernteilungsvorgänge auf:

I. Segmentierung.

Spaltung der Kerne in der Äquatorialebene oder den Segmentalebene in zwei oder mehrere nahezu gleiche Teile.

1. Direkte Segmentierung

ohne Zunahme und veränderte Anordnung der chromatischen Kernsubstanz.

2. Indirekte Segmentierung

mit Zunahme und veränderter Anordnung der chromatischen Kernsubstanz.

II. Fragmentierung.

Abschnürung der Kerne an beliebigen Stellen in zwei oder mehrere gleiche häufiger ungleiche Kernabschnitte, welche meist durch regelmässige Teilungsflächen sich abgrenzen.

1. Direkte Fragmentierung

ohne Zunahme und veränderte Anordnung der chromatischen Kernsubstanz.

2. Indirekte Fragmentierung

mit Zunahme und veränderter Anordnung der chromatischen Kernsubstanz.

Die Vorgänge der directen Segmentierung stellt *Arnold* sich so vor, dass ein bläschenförmiger, heller Kern

ohne eine Veränderung in seiner Form und in der Anordnung der chromatischen Substanz zu erfahren, in der Aequatorialebene oder in den Segmentalebenen in zwei oder mehrere nahezu gleiche Teile zerlegt wird. Jedoch sagt er selbst, es sei bis jetzt für diese Kernformen noch nicht sicher nachgewiesen, dass es auch zu einer wirklichen Trennung der Kernabschnitte komme.

Bei den durch indirekte Segmentierung entstandenen Figuren komme es zuerst zu einer Zunahme und veränderten Anordnung der chromatischen Substanz in Form von Knäulen, später zu einer äquatoriellen Aufstellung dieser, einem Zurückweichen nach den Polen, und einer Teilung der achromatischen Figur im Aequator, beziehungsweise in den Segmentalebenen.

Als direkte Fragmentierung bezeichnet *Arnold* denjenigen Vorgang, bei welchem die Kerne, ohne eine Zunahme und veränderte Anordnung der chromatischen Substanz zu erfahren in zwei oder mehrere gewöhnlich ungleiche Teile zerschnürt wird. Eine Abgrenzung der Kernabschnitte durch regelmässige Teilungsflächen bestehe nicht, dagegen seien dieselben durch Bänder und Fäden untereinander verbunden, welche aus einer Umwandlung der Kernsubstanz an den Abschnürungsstellen hervorgingen. Die Abschnürung erfolge bald gleichmässig von allen Seiten, bald einseitig.

Bei der indirekten Fragmentierung erfahre zunächst die chromatische Kernsubstanz eine Zunahme und veränderte Anordnung und zwar namentlich in den Kernrindenschichten, auch könne es bei langen bandförmigen Kernen schon in diesem Stadium zur Zerschnürung kommen; häufiger ziehe sich jedoch die chromatische Substanz von zwei oder mehreren Stellen aus zurück, so dass ring- und netzförmige Kerne gebildet würden. Die abgeschnürten Kernabschnitte seien in allen Fällen wenigstens zu einer gewissen Zeit mit der Kernfigur oder unter sich durch Fäden verbunden.

Vergleicht man diese Kernteilungsvorgänge mit den typischen *Flemming'schen* Kernmetamorphosen, so zeigen nur die durch indirekte Segmentierung entstandenen Anklänge an

dieselben und sind wahrscheinlich mit ihnen zu identificieren. Was die anderen durch direkte Segmentierung, direkte und indirekte Fragmentierung entstandenen Kernteilungsbilder anbelangt, so sprechen sich *Krafft* ¹⁾, *Baumgarten* ²⁾ und *Ziegler* ³⁾ dahin aus, dass man dieselben als regressive Bildungen anzusehen habe. *Krafft* schreibt: „Bildungen, wie sie *Arnold* abbildet, habe ich in den zahlreichen Leukocythen meiner Periostpräparate in grosser Menge gesehen, während die doldenförmigen Bildungen der leukämischen Zellen sich niemals vorfanden. — Es handelt sich in der That um eine Fragmentierung an Chromatin reicher Kerne, allein ich nehme Anstand, dieselben als Kernteilungsphänomen zu deuten, obwohl sie offenbar eine Gliederung der Kernelemente darstellt, die sich vielleicht sogar an die präformierte Kernstructur anschliesst. Zunächst finden sich diese unregelmässigen Gebilde in auffallend grosser Anzahl, in einzelnen Präparaten von 48 Stunden post fracturam bilden die Leukocythen, welche diese Figuren enthalten, etwa $\frac{9}{10}$ sämtlicher leukocythären Gebilde. Nach den bisherigen Erfahrungen würde man, wenn es sich um eine Zellteilung der Leukocythen handelte, bei dem schnellen Abgang des Kernteilungsvorganges und dem in der vitalen Funktion hierauf erforderlichen Ruhezustande des Kerns neben so vielen sich teilenden auch eine grössere Anzahl ruhender Kerne verlangen können. Ferner ist es mir nie gelungen, auch nur Andeutungen von Zellteilungen an diesen Leukocythen zu finden. An Präparaten, bei denen die Fixation erst $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde p. m. erfolgte und die deshalb keine Kernfiguren der Osteoblasten und des Endothels zeigten, fanden sich diese Leukocythenkernfragmentierungen in ganz gleicher Weise, wie bei den direkt fixirten Präparaten. Falls es sich um Kernteilung handelte, müsste demnach der Vorgang ein sehr langsamer sein, oder wie *Arnold* es für seine Objecte annimmt, müsste es sich um Kerne handeln, die sich eine längere Periode zur Teilung in promptu halten, eine Annahme, für deren Richtigkeit ein Beweis nicht vorliegt.

1) Zur Histogenese d. periost. Call. pag. 15—16.

2) Ueber Tuberkel und Tuberkulose pag. 66.

3) Ziegler, Lehrbuch pag. 100, 101.

Als wichtiges gegen eine Zellteilung sprechendes Moment ist ferner noch anzuführen, dass es mir an gut fixierten Präparaten gelungen ist, neben freien, runden in Hämatoxylin dunkel tingierten Leukocythenkernen auch die in Frage stehenden Kernfiguren, sowie Fragmente derselben ohne protoplasmatische Hülle in den Gewebsspalten und im Exsudate nachzuweisen.

Alles dies zusammengenommen dürfte wohl als Beweis gelten, dass die beschriebenen Kernfiguren in den Wanderzellen des Periostes als regressive Bildungen anzusehen sind.⁴

Dieselbe Ansicht vertritt *Ziegler* 1): „Einstweilen glaube ich bei der Annahme bleiben zu sollen, dass die wahre Zellteilung, welche eine Fortentwicklung der Zelle darstellt, nur nach einem Typus erfolgt und dass auch die früheren in den Lehrbüchern der Histologie stehenden Angaben über einfache Durchschnürung der Kerne auf Irrtum beruhen und sich auf verzernte, d. h. durch andere Ursachen in ihrer Form veränderte Kerne beziehen. Die von *Arnold* abgebildeten Fragmentierungsfiguren habe ich bis jetzt nur an Zellen gesehen, von denen eine weitere Entwicklung und Vermehrung nicht wahrscheinlich ist, so z. B. im entzündlichen Sekret (Tripperssekret) von Schleimhäuten oder auch in Entzündungsheerden, die in der Tiefe des Gewebes sitzen.“

Aehnlich äussert sich *Baumgarten*: „Bei aller Hochachtung vor *Arnolds* gewissenhaften und gründlichen einschlägigen Beobachtungen, kann ich doch nicht umhin hervorzuheben, dass sich die Bilder seiner indirekten Fragmentierung nicht genügend sicher mit den typischen karyokinetischen Figuren, von denen allein wir doch durch *Flemming's* u. A. Untersuchungen wissen, dass sie wirklichen Proliferationserscheinungen entsprechen, decken, um als vollgültige Zeugnisse einer stattfindenden Kernwucherung angesehen werden zu können.“

Aus Vorstehendem möchte zur Genüge hervorgehen, dass es zweifelhaft ist, ob die von *Arnold* gesehenen Kernformationen wirklich in Teilung begriffene Kerne sind und ob auf diesem Wege eine Zellvermehrung stattfindet. Wenn gleich *Arnold* 2) bei hyperplastischen Lymphdrüsen *Flemming-*

1) Lehrbuch pag. 102.

2) s. o. Virch. Arch. Bd. 87.

sche Mitosen gesehen hat, schliesst er doch aus der Häufigkeit der von ihm gefundenen und durch indirekte Fragmentierung entstanden zu denkenden Figuren, dass in hyperplastischen Lymphdrüsen auf diesem Wege die Zellvermehrung vor sich gehe.

Meine Untersuchungen führen mich dazu, die indirekte Kernteilung auch in den hyperplastischen Lymphdrüsen als die massgebende anzusehen.

Bei der Durchmusterung von Schnitten der pathologisch veränderten Lymphdrüsen und Tonsillen mittelst einer schwachen Vergrösserung fielen sofort in den gut erhaltenen Teilen zerstreut kleine helle Knötchen auf; jedes derselben zeigte in der Mitte ein helleres Centrum, das von einem dunkleren verschieden breiten Saume umgeben war. In der hellen Mitte traten zahlreiche stärker gefärbte Pünktchen hervor, von denen sich die meisten stärker vergrössert mit Bestimmtheit als Karyomitosen erwiesen. Der Vergleich eines jeden Knötchen mit je einem „Sekundärknötchen“, wie sie *Flemming* in der Rindensubstanz der Lymphdrüsen beschreibt, liegt sehr nahe. Ebenso wie dort ist hier eine Anhäufung grösserer Zellen, von denen eine grosse Zahl Mitosen zeigt, umgeben von einer Masse dicht liegender kleinerer Zellen.

Die Zahl der in einem „Keimcentrum“ liegenden Mitosen war in den untersuchten Organen eine verschiedene. Während in den Lymphdrüsen im Allgemeinen nur wenige zu konstatieren waren, fanden sie sich in der Tonsille in weit grösserer Anzahl, manchmal 5--7 in einem Gesichtsfelde. Ausserhalb der hellen Knötchen waren Mitosen vereinzelt überall ausgestreut, wo lymphatisches Gewebe noch erhalten geblieben war. Mit derselben Sicherheit liessen sich in der Epithelauskleidung der Tonsille Kernfiguren nachweisen, jedoch nur sehr vereinzelt. Dass die gefundenen Kernfiguren wirklich typische Karyomitosen waren, liess sich unzweifelhaft feststellen, leider war es jedoch wegen der Kleinheit der Zellen nicht möglich, an jeder Figur die Phase, der sie angehörte festzustellen. Eine Verwechslung wäre möglich gewesen mit denjenigen Körpern, welche *Flemming* „tingible“ nennt. Diese tingiblen

Körper fanden sich jedoch ebenfalls vor, und zwar auch in den Keimcentren, den Stellen regster Zellwucherung. Solche Figuren, wie sie *Arnold* beschreibt, waren zwar ebenfalls zu erkennen, jedoch bietet sich mir kein Anhaltspunkt, dass es wirklich Kernteilungen sind; deshalb schliesse ich mich der Ansicht von *Krafft*, *Ziegler* und *Baumgarten* an, ohne meine Untersuchungen als ausreichend zu betrachten und die Möglichkeit der von *Arnold* aufgestellten Zellteilungstheorie zu leugnen, jedoch sind die von mir gefundenen typischen Mitosen so zahlreich, dass sich daraus zur Genüge die Zellvermehrung erklären lässt.

Ausserdem habe ich an den Präparaten von der Tonsille vielfach die Angaben von *Stöhr* ¹⁾ über die Durchwanderung von Leucocythen durch das Epithel bestätigt gesehen, und kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die Tonsillen für diesen Prozess besonders disponierte Stellen sind.

Die Resultate der mitgeteilten Untersuchungen lassen sich nun in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Zellvermehrung in den Carcinomen geht auf dem Wege der indirekten mitotischen Kernteilung vor sich und erfolgt am reichlichsten in den Randzonen der Epithelzapfen und Nester.

2. Das Wachstum der Sarcome erfolgt gleichfalls durch Karyomitose und nimmt das ganze Gewebe verhältnismässig gleichmässig daran Anteil.

3. Die Neubildung der Zellen in pathologisch veränderten Lymphdrüsen und Tonsillen erfolgt in derselben Weise wie in normalen Lymphdrüsen durch wahre Karyomitose; auch hier treten die Zellteilungen lokal gehäuft auf und lässt sich die Ähnlichkeit dieser Keimlager mit Keimcentren in normalen Drüsen nicht verkennen.

Zum Schlusse der Arbeit verfühle ich nicht meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *Ribbert* für die rege Unterstützung, die er mir bei Anfertigung dieser Arbeit zu Teil werden liess, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

1) Virch. Arch. Bd. 97.

Thesen:

- 1) *Auch unter pathologischen Verhältnissen erfolgt die Kernteilung durch Karyomitose.*
- 2) *Anencephalie entsteht durch Platzen der Gehirnblase in einem frühen Stadium des embryonalen Lebens.*
- 3) *Der Blasenstich ist dem Catheterismus forcé vorzuziehen.*

VITA.

Geboren wurde ich, Fritz Filbry, katholischer Confession, Sohn des am 5. Juli 1882 zu Coblenz verstorbenen Landgerichtsrates Hermann Filbry und der Antonie Filbry geb. Boese, am 1. Mai 1861 zu Altenkirchen im Reg.-Bez. Coblenz.

Meinen ersten Unterricht genoss ich in der Elementarschule meiner Heimat und besuchte dann von meinem 10. Jahre an das Gymnasium zu Wetzlar bis zum Herbst 1879, hierauf das Gymnasium zu Hadamar, welches ich jedoch schon Ende November desselben Jahres wieder verliess, um am Gymnasium zu Coblenz meine Studien fortzusetzen, letztere Anstalt verliess ich Ostern 1882 mit dem Zeugnis der Reife.

Nachdem ich das erste Semester in Freiburg i. B. zugebracht hatte, bezog ich während der 4 folgenden Semester die Universität Marburg, wo ich am 23. Juli 1884 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nach halbjährigem Aufenthalte in München liess ich mich Ostern 1885 in Bonn immatrikulieren, um hier meine Studien zu vollenden. Seit dem October 1885 bekleide ich am pathologischen Institute hierselbst die studentische Assistentenstelle, wofür ich Herrn Prof. Dr. Koester meinen ganz besonderen Dank hiermit ausspreche. Am 4. März bestand ich das examen rigorosum.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten :

in Freiburg : Hildebrand, Warburg.

in Marburg : Boehm, Frerichs, Gasser, Greeff, Kütz, Lahs, Lieberkühn, Marchand, Melde, Strahl, Wagener, Zinke.

in München : Bollinger, Messerer, v. Nussbaum.

in Bonn : Doutrelepont, Finkler, Koester, Kocks, Krukenberg, Ribbert, Rühle, Rumpf, Saemisch, Trendelenburg, Ungar, Veit.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern meinen herzlichsten Dank.



10920

1314