

ÜBER EINE NEUE FORM DES ZELLVERMEHRUNGSMECHANISMUS*

Imre Törő

(Eingegangen am 17. März 1952)

Anlässlich unserer Untersuchungen über das RES haben wir die interessante Beobachtung gemacht, dass nach einer intravenösen Injektion von Tusche, als die Zellen des RES im allgemeinen Tusch-Körnchen in kleinerer oder grösserer Zahl aufnehmen, die Reticulumzellen des Thymus völlig frei von Tusche bleiben. Dies war für uns aus dem Grund überraschend, weil wir im Inneren der Thymus-Reticulumzellen in der Regel Zell- und Kernfragmente zu sehen gewohnt waren. Es war uns unverständlich, wieso Partikel, die wesentlich grösser sind als die Körnchen der Tusche, ins Innere obgenannter Zellen gelangen, wenn diese — wie durch die Tusch-Speicherungsversuche dargetan — zur Phagozytose nicht befähigt sind. Anlässlich der gründlicheren Prüfung dieses Phänomens wurde dann festgestellt, dass es sich hierbei nicht um phagozytierte, sondern um in Entwicklung begriffene Zellen handelt, deren Vorhandensein letzten Endes einem neuen Typus der Zellteilung entspricht, welcher die Genese der Thymozyten verständlich macht.

Eine Neubildung von Thymuszellen wird anlässlich der nach verschiedenen Vergiftungen oder nach Röntgenbestrahlung entstehenden Thymus-Atrophie in der regenerativen Phase beobachtet. Wir haben zuvor die Wirkung von der Schilddrüse, Histamin, Splenectomie, Resactor geprüft und hierbei festgestellt, dass hierauf eine Entleerung der Thymus erfolgt indem aus dem Thymus die Thymozyten verschwinden. Die Neubildung der Thymozyten haben wir dann in auf diese Weise veränderten Drüsen studiert. Es fiel die geringe Zahl von Mitosen auf, obwohl die Drüse sich bald wieder mit Thymozyten füllte. Die Erklärung dieses Phänomens ist längst bekannt. Wird der Thymus vom lebenden Tier entnommen und in die Fixierflüssigkeit getaucht, laufen die Zellteilungen während diesen Manipulationen weiter, bis das Fixativ zu den Zellen dringt. Mikroskopisch kann die Zellteilung einerseits aus den typischen Formen der Mitose, andererseits — im Falle einer amitotischen Teilung — aus Einschnürungen des Kernes erkannt werden. Da wir solche Bilder in den regenerierenden Thymus von erwachsenen Ratten bei zahlreichen Untersuchungen nur ver-

* Vorgetragen in der Festsitzung der ungarischen Akademie der Wissenschaften am 12. Dezember 1951.

einzelt gesehen haben, blieb es unerklärlich, wieso das Parenchym der Drüse innerhalb kurzer Zeit sich mit Thymocyten anfüllen kann.

Um den Grund unserer Untersuchungen verständlich zu machen, verweise ich mit wenigen Worten auf die Struktur des Thymus. Histologisch besteht er aus einem reticulären Grundnetz, welcher grosse Reticulumzellen mit typischen, hellen, bläschenförmigen Kernen und mit blassfärbenden Protoplasma enthält. Diese Zellen weichen auch in ihrem Aussehen von den Zellen des reticulären Bindegewebes ab. In den Lücken des Netzes sitzen in grosser Zahl die mit den Lymphocyten morphologisch übereinstimmenden sog. Thymozyten, welche der Drüse das Aussehen eines lymphatischen Organs verleihen. Im Gegensatz zu den Lymphknoten ist aber der Thymus von lappigem Bau. Die einzelnen Lappen sind durch bindegewebigen Septa voneinander getrennt, welche auch die grösseren Gefässe und Nerven führen. Die Thymuslappchen selbst bestehen aus Rinden- und Marksubstanz. Im Mark sind eher grössere, jüngere Zellen, myeloide Elemente und die sog. *Hassal'schen* Körperchen zu sehen, wogegen in der Rindsubstanz grosse Mengen von an Lymphocyten ähnelnden Zellen zu finden sind.

Der Thymus stammt aus dem Epithel der Kiemenspalte das in der vollentwickelten Drüse als deren Grundreticulum erhalten bleibt. Somit ist der Thymus als ein lymphoepitheliales Organ anzusehen, dessen reticuläres Grundnetz epithelialer, während die Septa zwischen den Lappchen sowie das perivasculäre Bindegewebe und alle anderen Elemente mesodermaler Abstammung sind.

In dem Thymus findet man also zahlreiche Zelltypen von nicht einwandfrei geklärter Genese. Die Bedeutung des Thymus kann aber erst auf Grund von Kenntnissen über die Abstammung und über den Charakter dieser verschiedenen Zellarten erfasst werden.

Zur Klärung der Frage, woher die Thymozyten stammen, welcher Genese die verschiedenen Zelltypen des Thymus sind, haben wir einerseits die Drüse bei Küken, Ratten, z. T. Meerschweinchen — unter Einfluss von verschiedenen hormonalen, toxischen und aktinischen (Rtg.) Einwirkungen — andererseits im Gewebekultur von den Thymusdrüsen obgenannter Tiere studiert. In den Folgenden werden die in den Gewebekulturen gemachten Beobachtungen besprochen.

Als Kulturmedien werden in den Versuchen homologes Plasma, humanes Plazentars Serum und ein verdünntes Extrakt aus Kükenembryonen verwendet. Die Kulturen im hängenden Tropfen wurden jeden dritten Tag nach dem Vorschlag *Maximow's* je eine Stunde in frisches Serum bzw. Embryonalextrakt getaucht, ohne das Kulturmedium auszutauschen.

Es wurde Folgendes beobachtet: Aus der Kultur wandern zuerst die Thymozyten aus mit für Lymphocyten charakteristischen geschwinden Bewegungen. Danach beginnt der wohlbekanntes Bindegewebewachstum in Form

von dünnen, emporwachsenden Balken : zugleich wächst aber auch das epitheliale Reticulum, dessen Zellen infolge ihrer Grösse leicht vom wachsenden Bindegewebe differenzierbar sind. Aus explantierten Gewebstücken wachsen häufig ausgedehnte Epithelplatten hervor, was eindeutig für die epitheliale Natur des Thymusreticulums spricht (Abb. 1, 2). — Mit dem ersten Waschen sind die Thymozyten grösstenteils entfernt worden. Diese Zellen verlieren nämlich bald ihre Beweglichkeit und werden als unbewegliche Zellen leicht ausgewaschen. Infolge des Verschwindens der Thymozyten erscheint die Kultur immer heller (Abb. 3), ; deshalb fällt das Auftreten grosser Makrophagen leicht auf. Die sich zeigenden Makrophagen sind von Thymozyten umgeben, welche in der unmittelbaren Nähe der Makrophagen rasch herumwirbeln. Die einzelnen Makrophagen bewegen sich zusammen mit den sie umgebenden Thymozyten, ihre kollektive Zusammengehörigkeit ist auffallend. In Abb. 4 sind neben den kleinen Thymozyten die Bindegewebezellen und die aus dem Epithel abstammenden Makrophagen gut sichtbar, wobei unter den Letzterwähnten einzelne ein dunkles basophiles Plasma enthalten. Diese Makrophagen weisen das Phänomen der Pinozytose auf, sie bewegen sich mit einer undulierenden Membran, einzelne sogar mit Kontraktionsringen. Wie es aus fixierten und gefärbten Präparaten hervorgeht, stammen sie vorwiegend aus den vom epithelialen Reticulum emporgewachsenen Balken. Die epitheliale Abstammung der Makrophagen wird auch durch die Filmaufnahme Abb. 5 bewiesen, wo die Teilung einer Zelle am Rande der Epithelplatte zu sehen ist. Die Zellteilung ist vollendet, doch erfolgt eine neuerliche Einigung der Tochterzellen ; die auf diese Art entstandene Zelle wird — sich durch rasche Fortbewegung isolierend — zu einem Makrophagen. Innerhalb mancher Makrophagen sind mehrere kleinere, stark lichtbrechende Körnchen zu sehen. In der Umwandlungsphase der Epithelzellen zu Makrophagen ist an manchen Stellen, in gefärbten Kulturen in auffälliger Form, in der Kultur eine weit gewanderte isolierte Epithelzelle — mitunter sogar Zellgruppe — zu sehen (Abb. 6). — In lebenden Kulturen fällt das scharf lichtbrechende, reichlich granuliertes Protoplasma stark auf (Abb. 7). In gefärbten Präparaten weisen diese Zellen ein sich basophil dunkelfärbendes Protoplasma auf (Abb. 8). Zerstreut sieht man auch zahlreiche Mitosen sowohl in den Epithel, — als auch in den Bindegewebszellen. In lebenden Kulturen kann die Entstehung der *Hassal'schen* Körperchen aus den epithelialen Reticulum beobachtet werden, wie sie sich am Ende eines Epithelbalkens formen und sich zum Schluss freimachen (Abb. 9). — Es konnte indessen auch beobachtet werden, dass ein plasmatischer Anteil eines grossen Makrophagen sich ausstreckt, abschnürt und als selbstständig gewordene Zelle sich lebhaft weiter bewegt (Abb. 10). Diese abgetrennten Protoplastenteile sind auch in den nach Giemsa gefärbten Kulturen zu sehen. Wir konnten feststellen, dass sie — so lange sie mit der Zelle zusammenhängen — eine diffuse basophile Färbbarkeit aufweisen, welche aber nach der Abschnürung sich ins Zentrum des neuen Gebildes konzentriert.

Als bald die Abschnürung vollendet ist wird aus diesem Kondensat ein dem Zellkern äquivalentes Gebilde.

Die Basophilie des Protoplasmas ist für uns deshalb von besonderem Interesse, dass sie — wie später eingehender erörtert wird — ein Zeichen des Reichtums des Plasmas an Ribonukleinsäure ist.

Am 11. Tag — also zu einer Zeit, als die Thymozyten längst verschwunden sind — erschienen in unseren Kulturen in grosser Zahl kleine kernhaltige Zellen, welche in Abb. 11 und 12 deutlich zu sehen sind. Die Zellen sind im Nativzustand klein, sternförmig, ihr Kern liegt in der Mitte: sie sind schwach beweglich und es schien zunächst unmöglich zu klären, woher sie stammen. Zur Klärung ihrer Abstammung haben wir zahlreiche Kulturen gefärbt, ohne Mitosen oder Amitosen gesehen zu haben, worauf sie zurückgeführt werden konnten. Daher dachten wir, dass sie den zuvor beschriebenen, aus dem Plasma durch Clasmatose frei gewordenen Zellen entsprächen, obwohl das zuvor beschriebene Phänomen der Abschnürung bei weitem nicht oft genug beobachtet werden konnte, um das massenhafte Auftreten dieser Zellen zu erklären. Die richtige Erklärung fanden wir anlässlich der Beobachtung eines eigenartigen Phänomens in unseren Filmaufnahmen: die eine Seite eines stark granulierten grossen Makrophagen — usw. an der Stelle der Zelle, wo das Protoplasma weniger Granula enthielt — wölbte sich langsam vor. Der sich vorwölbende Zellteil wurde allmählich immer mehr und mehr rundlich und er hob sich von der Mutterzelle immer deutlicher ab (Abb. 13a): darauffolgend begann er sich zu isolieren und sonderte sich als eine stark lichtbrechende Zelle ab (Abb. 13b). Diesfalls schien der Körper der grossen Zelle, wo die Abschnürung erfolgte, wie offengeblieben (Abb. 13c). Man könnte behaupten, dass die kleine Zelle von der grossen Zelle quasi entbunden wurde, ohne irgendein bekanntes Zeichen der Zellteilung aufgewiesen zu haben. Die Spannungsdifferenzen der Oberfläche, welche für die Mitose charakteristisch sind und an unseren Filmaufnahmen von der Mitose stark ins Auge springen, sind diesfalls überhaupt nicht sichtbar. Das Ergebnis des beobachteten Prozesses ist nicht die Bildung zweier Tochterzellen aus einer Mutterzelle, sondern die Bildung einer Tochterzelle unter Weiterbestand der Mutterzelle, wobei die Tochterzelle sich von der Mutterzelle wesentlich unterscheidet. Die Tochterzelle ist kleiner, stärker lichtbrechend, ihre lebhaftere Beweglichkeit weist auf eine grössere Vitalität hin. Entsprechend diesem in vitalen Kulturen beobachteten Phänomen haben wir dann auch in den gefärbten Präparaten die entsprechenden Bilder an mehreren Stellen aufgefunden. Man sieht grosse Zellen mit einseitig verwaschener Zellgrenze und daneben eine kleine Zelle mit einem intakten Kern, in welchem die Kromatinschollen an der Membran haften. Als wir dieses Phänomen erstmalig gesehen haben, deuteten wir es als Clasmatose und es konnte erst später geklärt werden, dass es sich hierbei um eine neue Art der Zellvermehrung handelt. Anlässlich der »Entbindung« wird die Mutterzelle nach Austritt der Tochterzelle nicht

kleiner, was nur durch rasche Wasseraufnahme seitens der Mutterzelle erklärbar ist.

Auch in den gefärbten Kulturen haben wir zahlreiche Makrophagen gesehen, in deren Plasma mehrere kleine, stärker oder schwächer basophile Schollen sich befinden. Diese Schollen entstehen, wie es an Hand der Beobachtung von zahlreichen Zellen rekonstruiert werden konnte, durch Verschmelzung der im Protoplasma enthaltenen kleinen, feinen Granula und nicht durch Abbröckeln des Kernes. Ein späteres Stadium in der Entwicklung des Prozesses ist die Zellform, in welcher neben dem Kern ein aus Chromatinschollen bestehender kleinerer Kern zu beobachten ist. Unsere gefärbten Präparate lieferten keinen Anhaltspunkt dafür, dass dem alten Zellkern irgendeine Aufgabe bei der Bildung des neuen Kernes zukäme; man sieht sogar neben der Bildung des neuen Kernes mitunter eine gleichzeitige Teilung im ursprünglichen Kern der Mutterzelle (Abb. 14).

Bezüglich des Thymus geben diese Beobachtungen die Grundlage zu weiterreichenden Folgerungen. Der beschriebene Mechanismus der Zellvermehrung besagt, dass die Thymozyten aus den von den Epithelzellen des Thymus-Reticulums abstammenden Makrophagen derart entstehen, dass die Mutterzellen weiterhin Makrophagen bleiben, die Tochterzellen hingegen zu Thymozyten werden. Da das Reticulum des Thymus entodermalen (bzw. nach *Halustian* eventuell auch ektodermalen) Ursprunges ist, können die Thymozyten und Lymphozyten nicht identisch sein, da die Lymphozyten mesenchymaler Abstammung sind.

Dass aus Lymphozyten Phagozyten werden können, wurde mehrfach erwiesen (z. B. durch *Watson*). Nach den Beobachtungen *Kolouch's* werden 14 Stunden nach der Injektion von Eieralbumin die Lymphozyten zu hämatogenen Makrophagen, welche kleiner als die histiogenen Makrophagen sind. Nach *Downey* sind die Thymozyten genuine Lymphozyten aus denen Granulozyten entstehen können. Auch seines Erachtens bildet das epitheliale Reticulum des Thymus nur Makrophagen, aber keine Lymphozyten. Lymphozyten können nur aus dem mesenchymalen Reticulum entstehen. Nach *Ssyssojew*, *Hammar* und *Maximow* stammen die Myelocyten von Lymphozyten ab, sowie auch die Granulozyten: die epitheliale Abstammung der Thymozyten wird nicht erwähnt. Das Epithel-Reticulum des Thymus wird durch *Ssyssojew* dem Reticuloendothel zugezählt, während *Popoff* zu einem anderen Schluss gelangt. Der Grund dieser abweichenden Beurteilung kann darin liegen, dass die Zellen des Epithelreticulums zu Makrophagen werden können und dementsprechend in den verschiedenen Entwicklungsstadien sich einmal epithel ein andermal makrophagenartig verhalten können. Dies wird auch durch *Rudberg* bestätigt, als er die Umwandlung von Reticulumzellen zu Makrophagen auf die Einwirkung von Röntgenstrahlen beobachtet hat. *Pinner* erwähnt, dass aus den Thymo-

zyten keine Plasmazellen oder Granulozyten entstehen können, weshalb er diese nicht als mit den Lymphozyten identisch ansieht.

Ich möchte noch jene Angaben hervorheben, welche Hinweise auf den epithelialen Ursprung der Thymozyten enthalten. *Tschassownikow* hält es für möglich, dass die Thymozyten aus dem epithelialen Reticulum entstehen. Der gleichen Meinung ist auch *Winiwarter*, während *Murray* anlässlich der Verfolgung der Teilung einer Thymus-Epithelzelle in der Gewebekultur die Bildung von Lymphozyten-artigen Abkömmlingen beobachtet hat. Dieses Phänomen wurde von *Murray* weiter nicht analysiert, er stellt sogar fest, dass die Thymozyten mit den Lymphozyten identisch sind.

Diese wenigen Beispiele aus den zahlreichen Daten der Literatur genügen, um die Uneinheitlichkeit, ja die Widersprüche der Meinungen über die Zellen des Thymus darzustellen. Wohl ist die Möglichkeit des epithelialen Ursprungs der Thymozyten erörtert worden, doch wurde diese Frage nicht eingehendes studiert, so dass keine diesbezüglichen Konsequenzen gezogen werden konnten. Lediglich hat *Murray* während der Verfolgung der Vorgänge in der Gewebekultur mit Filmaufnahmen die Entstehung der Thymozyten aus der Teilung von Epithelzellen beobachtet, ohne jedoch diese Beobachtung zu kommentieren. In seinen Endfolgerungen stellt er sogar in Widerspruch hierzu fest, dass die Thymozyten nicht aus dem Reticulum stammen.

Auch wir haben die beschriebene eigenartige Form der Zellvermehrung in Gewebekulturen beobachtet. In den histologischen Präparaten der zu den Versuchen verwendeten Thymusdrüsen ist dieses Phänomen aus dem Grunde nicht zu sehen, weil die Geburt der Tochterzelle rasch vor sich geht und weil wir die im Inneren der Makrophagen sichtbaren Nebenkerne ebenso für die Reste phagozytierter Thymozyten gehalten haben, wie vor uns alle anderen Forscher. Die einzige Möglichkeit zum Studium dieser Form der Zellvermehrung ist die Aufnahme und das nachherige sorgfältige Studium von Mikrofilmen. Das Phänomen wurde durch wiederholte sehr mühsame Beobachtungen des Verhaltens der einzelnen gefilmten Zellen entdeckt. Bis jetzt bewährte sich am besten die Methode, dass wir nach 14 tägiger Züchtung eine Übersichtsaufnahme von der Kultur machen. Die einzelnen Zellen werden anlässlich der wiederholten Projektion scharf beobachtet, um dann die Filmaufnahme der bereits bekannten Zellformen bei stärkerer Vergrößerung anzufertigen.

In dem Thymus existiert also ein spezieller Typus der Zellvermehrung, mittels welchem die Bildung von Thymozyten aus Epithelzellen erfolgt, welcher Zellvermehrungsmechanismus die Erklärung dafür gibt, warum selbst in dem regenerierenden Thymus so auffallend wenige Zellteilungsfiguren zu sehen sind. Hierbei konnten wir zugleich feststellen, dass die Thymozyten mit den Lymphozyten nicht identisch sein können, was nicht wenig wichtig ist, da eben deshalb die Lymphozyten des Blutes nicht alle gleich sein können, stammt doch ein Teil derselben bloss aus lymphatischen Gewebe, ein Teil jedoch aus dem Thymus,

welcher letzterwähnte Teil eine andere Zellart repräsentiert. Nach den Daten von *Kundred* stammen etwa 20% der Lymphozyten des Blutes aus dem Thymus.

Zur Analyse des Blutbildes wäre ein Verfahren erwünscht, welches die Differenzen zwischen Lymphozyten und Thymozyten darstellen und beweisen würde. Ein solches Verfahren wird zur Zeit in unserem Institut ausgearbeitet.

Auf Grund der vorangehenden Erörterungen ist es verständlich, wieso das Epithelreticulum, das keine Tusch- oder Silberkörnchen zu speichern vermag, Feulgen-positive Granula enthält, welche sich als Teile von Zellkernsubstanz erweisen. Diese gelangen nicht von aussen, durch Speicherung oder durch einen andersartigen Prozess in das Innere der Zelle. Sie sind im Gegenteil die im Inneren der Zelle entstehenden neuen Zellen.

In nach *Giemsa* gefärbten Kulturen haben wir — nach den einzelnen Phasen des beschriebenen Zellentbindungsmechanismus suchend — folgende Beobachtungen gemacht: Es fällt auf, dass in manchen Zellen um den Kern ein sich dunkelviolettfärbender Hof sich befindet, wodurch diese Zellen leicht von den anderen zu unterscheiden sind. Das Verhalten der Nucleoli mancher Zellen ist recht auffallend: es sind Veränderungen von der Zerbröckelung über Fadenbildung bis zur Bildung grosser Vakuolen im Nucleolus zu sehen. In anderen Zellen, deren Protoplasma sich lebhaft rosa färbt, befindet sich neben dem zur halbmondförmigen Gestalt zusammengepressten Kern ein stark lichtbrechendes, wassertropfenartiges Gebilde (Abb. 15), welches in anderen Zellen bereits eine violette Färbung aufweist. In anderen Zellen mit derartigen Veränderungen sind in der violett gefärbten Vakuole sich mit Kernfarbstoffen färbende Granula zu sehen, die in manchen Zellen sich recht stark färben (Abb. 16), durch deren Konfluenz — durch Koaleszenz der Granula und Wachstum des Zellkörpers — sich im Zentrum der Zelle der immer dichter werdende basophile Körper, der neue Zellkern bildet (Abb. 17 und 18). Diesfalls weist der ursprüngliche Kern eine halbmondförmige Gestalt auf, vielfach umgreift er eng den neugebildeten Kern (Abb. 19). Die hier geschilderte Bilderfolge ist selbstverständlich nur die Rekonstruktion des am Film in Form verschiedener Zellformen beobachteten Prozesses, somit ist es möglich, dass die geschilderte Folge der Zellentbindung nicht genau der tatsächlichen Folge der Geschehnisse entspricht.

In dem Thymus von in früheren Versuchen verwendeten Ratten sind die verschiedenen Entbindungsstadien, die wir in der Zellkultur kennen gelernt haben, nach Behandlung mit Schilddrüsenhormon und mit grossen Dosen von Histamin in hoher Zahl zu sehen.

In Abb. 20 werden vier derartige Zellen gezeigt, während Abb. 21 einige Teilungsformen in farbigem Bild demonstriert. Der Kern der Makrophagen ist vergrössert, an Chromatin verarmt: in der Zelle »a« ist die Kondensation des basophilen Stoffes zu sehen, in der Zelle »b« eine basophile Granula enthaltende Kernformation.

Es ist durchaus möglich, dass ein ähnlicher Zellvermehrungsmechanismus auch ausserhalb des Thymus, in anderen Organen zu finden ist. Wir haben uns bemüht, ihn im Knochenmark nachzuweisen. Wir haben das Knochenmark aus dem Grunde zum Objekt unserer diesbezüglichen Untersuchungen gewählt, da die Bildung der Blutplättchen aus Riesenzellen, die im Knochenmark vor sich geht, nach den Vorstellungen *Ogata's* einem gleichartigen Mechanismus entspricht. Die Reticulozyten werden aber auch von anderer Seite — z. B. *Duran—Jordan* — als abgestossene Plasmateile der Normozyten angesehen. Ein ähnliches Phänomen wurde auch im Knochenmark filmisch erfasst, welches aber bis zur Zeit nicht genügend weitgehend analysiert ist, so dass die einzelnen Phasen noch nicht beobachtet wurden.

Die Hauptfrage ist selbstverständlich, wie die Bildung der Tochterzelle bzw. des Tochterkernes in der Mutterzelle erfolgt. Das Plasma der neuen Zelle kann sich von dem der Mutterzelle leicht trennen, aber es ist schwer zu überblicken, wie morphologisch die Bildung des Kernes vor sich geht, wobei am Kern der Mutterzelle überhaupt keine Änderungen zu sehen sind. Von *Loeb* und *Godlewskij* wurde darauf hingewiesen, dass während der Furchung eine Synthese von Nucleoproteiden erfolgt. In der ersten Phase der embryonalen Entwicklung erfolgt in der Eizelle nach *Brachet* und *Voss* eine ausgiebige Synthese von Thymonucleinsäure. So enthält jedes Gramm Trockensubstanz der befruchteten Eizelle 0,1 mg, im Stadium der Furchung 2 mg, in der Blastula 3,3 mg, in der Gastrula hingegen 6 mg Thymonucleinsäure. Eine Synthese der Kernsubstanz muss aber nicht nur in der Eizelle, sondern in jeder wachsenden und sich teilenden Zelle vor sich gehen. Während der Beobachtung der Bildung von neuen Zellen aus Dotterkügelchen hat *Lepeschinskaja* festgestellt, dass die Bildung von Zellen aus den zellfreien Dotterkügelchen auf die Art vor sich geht, dass zuerst ein Liniengerüst des Kernes im basophile Granula enthaltenden Plasma erscheint, danach tritt erst der sog. »granulierte Kern« auf, an dem die bekannten basophilen Granulationen zu sehen sind. In diesem Stadium ist der Nucleolus noch basisch, wogegen das Kernplasma sich sauer färbt. Nach *Tjepljakowa* treten in der Grundsubstanz der Dotterkügelchen eine positive Feulgen-Reaktion aufweisende Granula auf, welche sich um eine sich bildende Membran anordnen. Sie färben sich mit sauren Farbstoffen, späterhin kondensieren sie sich an der Oberfläche der Membran als eine basophile Substanz und produzieren auf diese Art den Zellkern.

Es steht bei *Lepeschinskaja* geschrieben: »Die Zelle entsteht auch anlässlich der komplizierten karyokinetischen Teilung aus dem Protoplasma. Die ersten Phasen der sich teilenden Zelle beginnen im Protoplasma. Zuerst bildet sich das Zentrosoma, das Zentriolum und die Astrosphäre. Diese Zellinitialia bilden sich demnächst zum Liniengerüst um, um sich mit Chromatin füllend letzten Endes den Kern der neuen Zelle darzubringen. An Stelle der einen Mutterzelle haben wir nun zwei Zellen vor uns: je eine Mutter- und

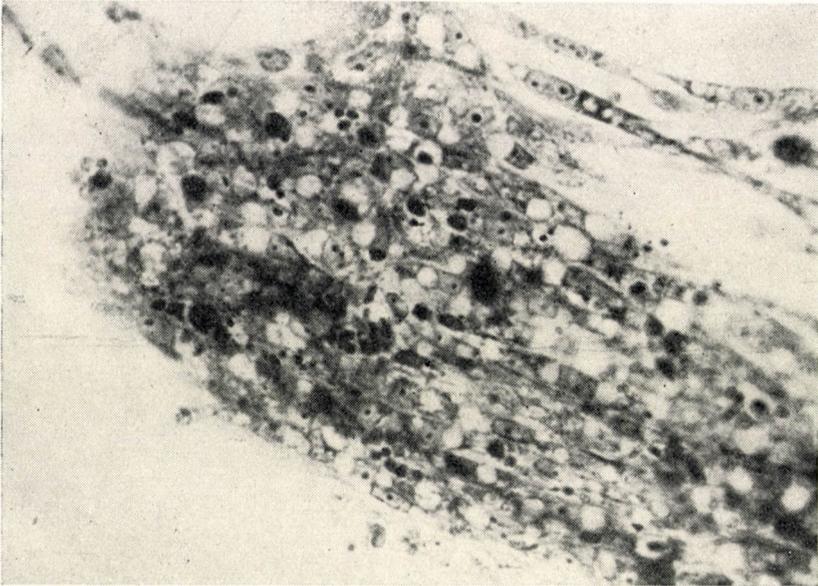


Abb. 1. Kultur aus dem Thymus einer 50 gr-iger Ratte. 1 Woche alt. Auswachsende Epithelplatte. Giemsa-färbung.

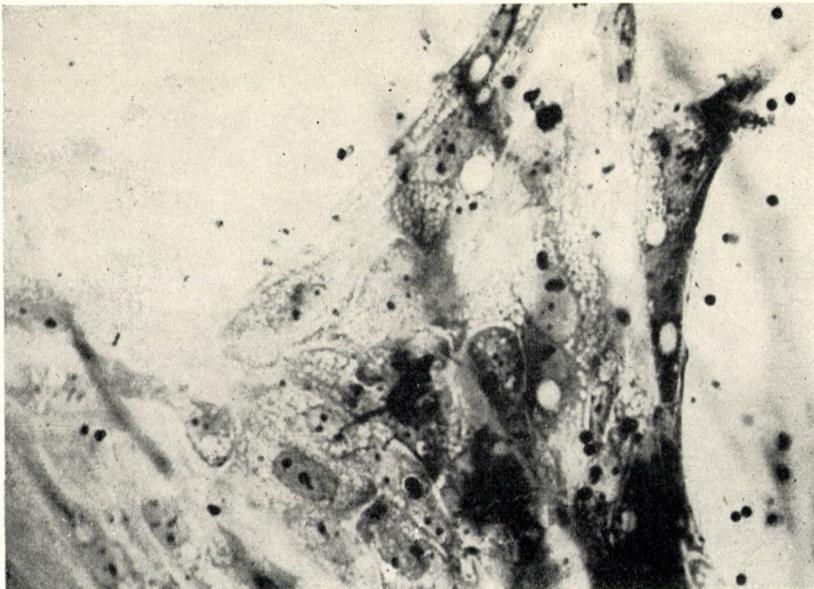


Abb. 2. Dissoziation einer 6 tägigen Thymusepithelkultur. Giemsa.

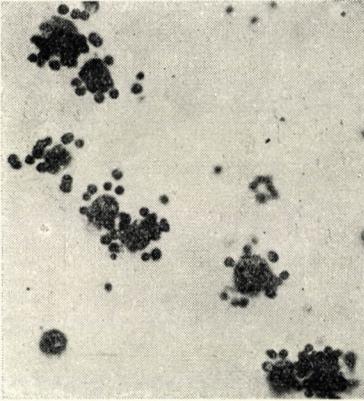


Abb. 3. Auswandernde Makrophagen in einer 4 tägigen Thymuskultur in «symbiose» mit Thymozyten.

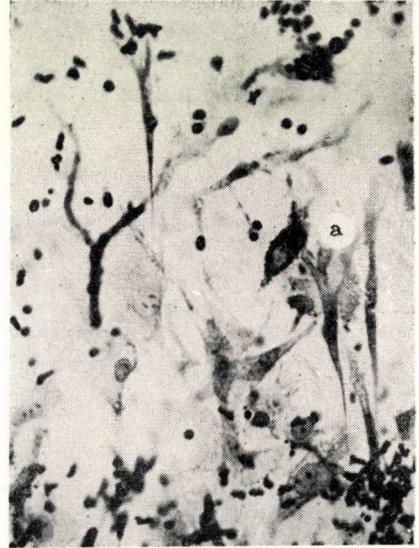


Abb. 4. Eine 6 tägige Thymuskultur. Bindegewebezellen, Thymozyten, in Makrophagen umgewandelte mobilisierte Epithelzellen. Bei «a» ist die starke Basophilplasma in der Makrophag gut vernehmbar. Histiocyte mit kleinem dunklerem, Makrophag mit grossem und lichterem Kern.

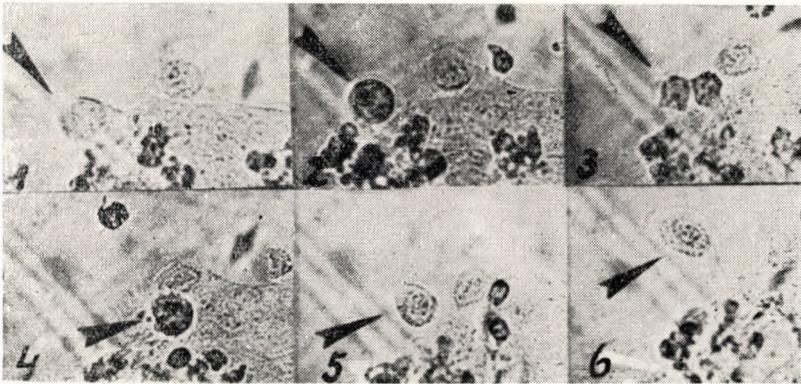


Abb. 5. Die Entstehung einer Makrophag aus Epithelzellen. 1. Rand-Epithelzelle der Epithelmembran. 2. Die Epithelzelle rundet sich ab, wird stark lichtbrechend, nachher zerteilt sie sich. 3. Nach der Zerteilung vereinigt sich wieder die Epithelzelle, und wie es unter Nr. 5., 6. sichtbar ist, isoliert sich und wandert weg.

Abb. 6. Eine Thymuskultur. Aus dem Explantatum weit ausgewanderte isolierte Gruppen der Epithelzellen.

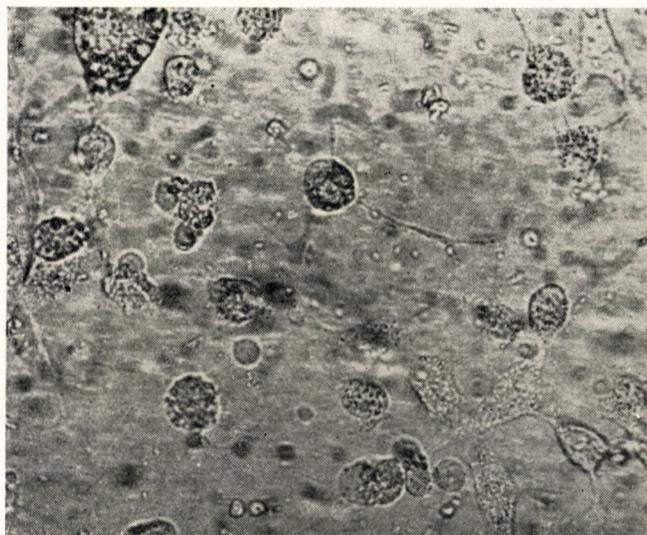
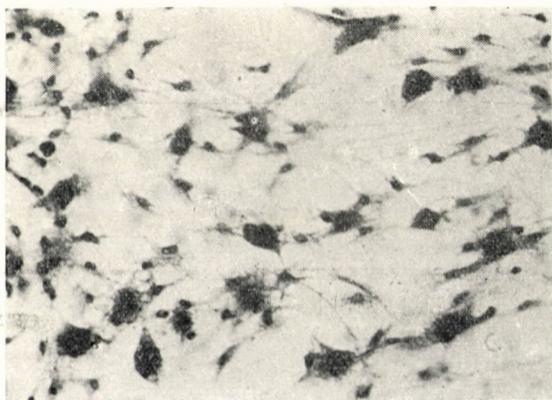


Abb. 7. Nativaufnahme einer 10 tägigen Kultur. Aus Epithelzellen sich ausbildende Makrophagen. Die starke Granulation ist gut sichtbar.

Abb. 8. Eine 15 tägige Kultur, Giemsa-färbung, Grosse Makrophagen mit Basophilie der Plasma und neu entstandene kleine Zellen.



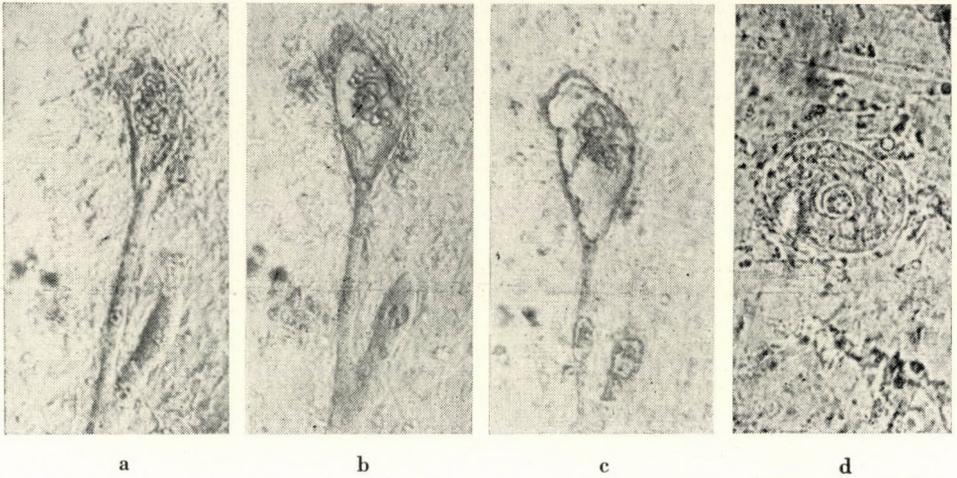


Abb. 9. Entstehung von Hassal'schen Körperchen aus Epithel in Kultur, Nativaufnahme. Die ersten 3 Aufnahmen sind in 1 stündiger Zeitabschnitt gefertigt. a), b), c). Wir sehen am Ende der auswachsenden Epithelbalken entstandene Epithelperle, welche sich stufenweise separiert. d) Isolierte, abgerundete Epithelperle als Hassal'sche-Körper.

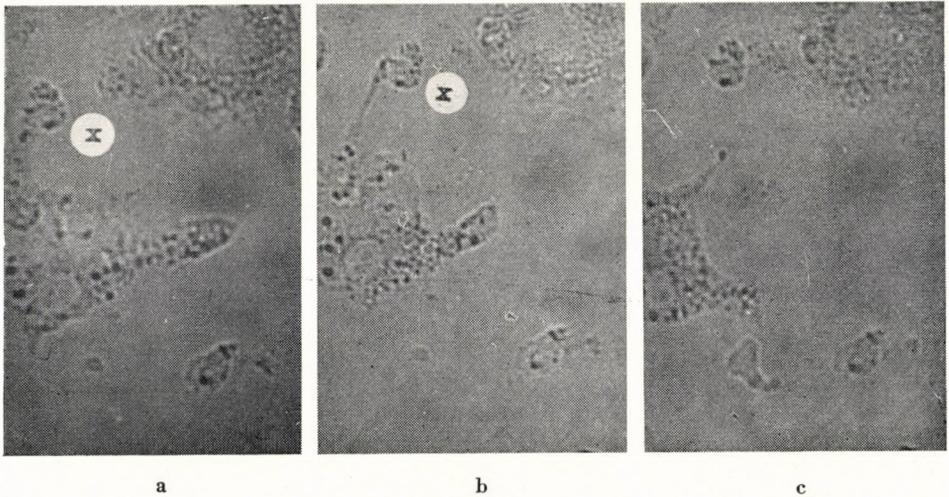


Abb. 10. Eine neuntägige Kultur, Nativaufnahme, 3 Filmaufnahmen. Der stufenweise sich abschnürende, mit «X» bezeichnete Plasmateil und die Ausbildung einer Plasmakugel. Um die Zelle sind mehrere solche abgeschnürte Zellen sichtbar.

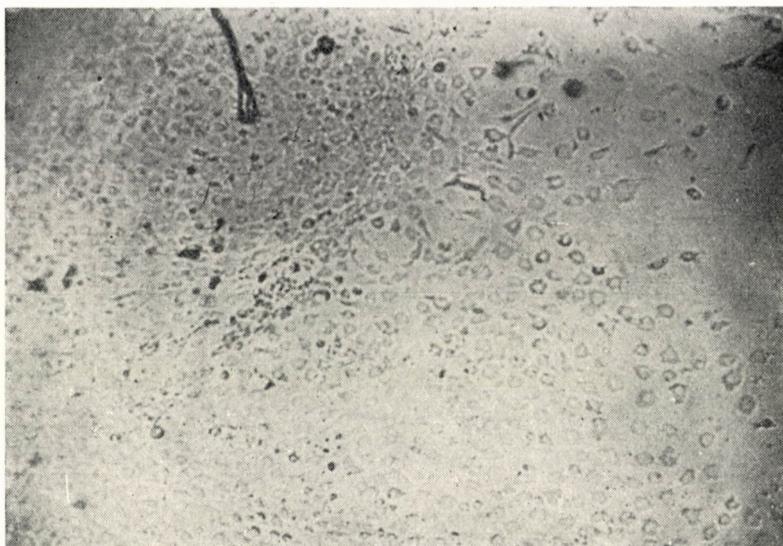


Abb. 11. Eine 15 tägige Kultur. Grosse Mengen von neu erschienenen kleinen Zellen. Nativ-aufnahme.

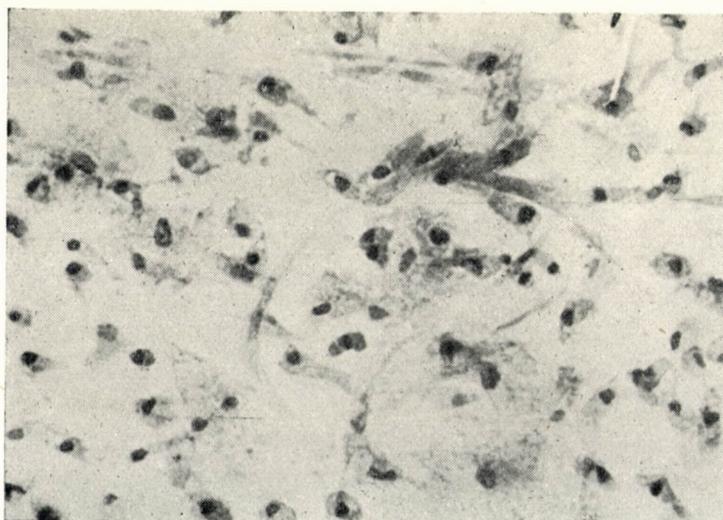


Abb. 12. Die kleinen Zellen der Abbildung Nr. 11. Mit Haem. eosin gefärbtes, fixiertes Präparat.

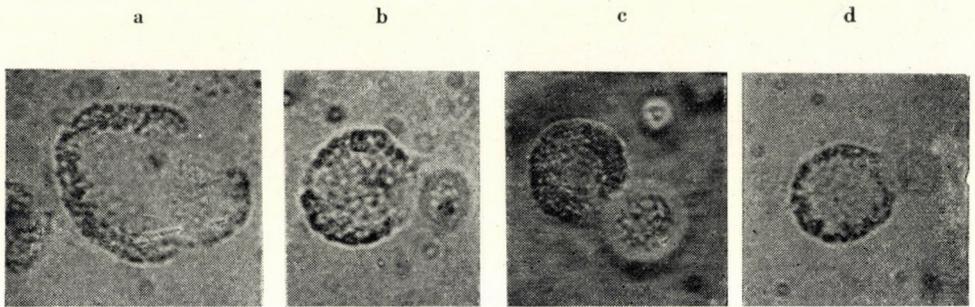


Abb. 13. Eine Nativaufnahme von einer 9 tägigen Kultur. Die einzelnen Filme: a), b). Die Zelle öffnet sich, das Innere derselben hebt sich hervor und es wirft sich eine Zelle heraus. Auf der Abbildung c) ist die Mutterzelle und die neue stark lichtbrechende Zelle nebeneinander sichtbar. d) Die der b) entsprechende andere Zelle.

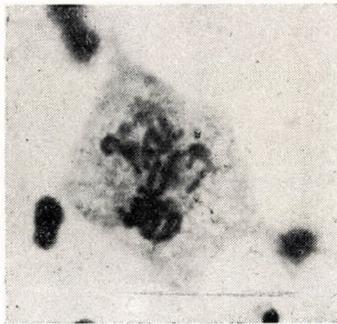


Abb. 14. Eine 9 tägige Kultur. Haem. eosin. Makrophag mit einem neu entstandenen Kern, während der ursprüngliche Kern eine mitotische Auflösung zeigt.

Abb. 15. Anfangerscheinung des neuen Kernes in der Form eines Wassertropfens.

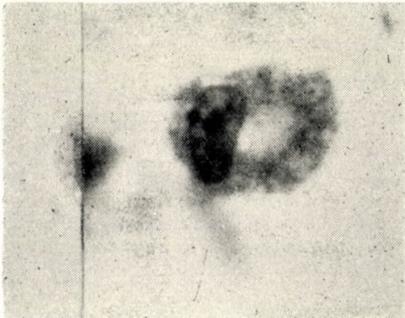


Abb. 16. Die Erscheinung von Basophilkörnchen in der Wassertropfenartigen Vakuole.

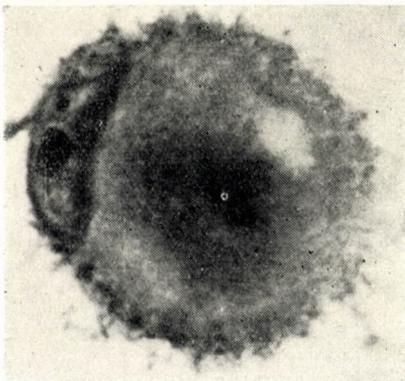
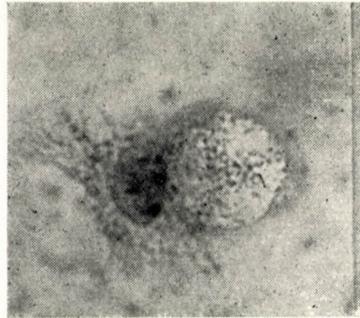


Abb. 17. Eine Makrophagzelle mit verschobenem Kern; im Zentrum der Zelle konzentrierender Basophilstoff.

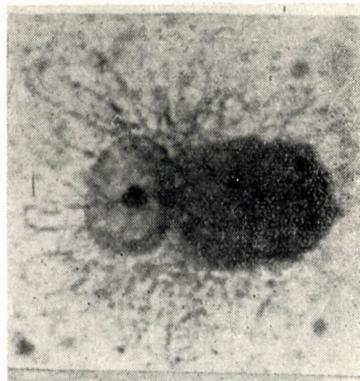


Abb. 18. Der im Makrophag sich konzentrierende neue Kern.

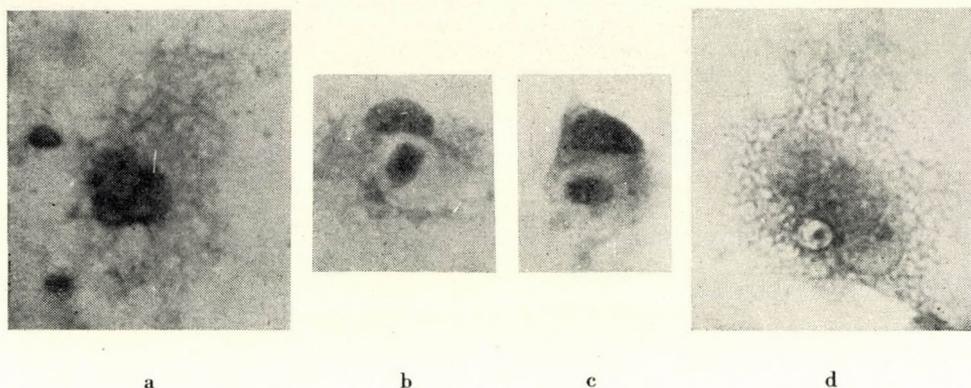


Abb. 19. Vier Zellen aus einer 12 tägigen Kultur: a) In der Einsenkung des Kernes lebhaft lichtbrechender Flussigkeitropfen mit Basophilkornchen. b) Neuer Kern mit separierendem Plasmahof. c) Der ausgebildete Kern mit Basophilplasmahof. d) Die abgestossene kleine Zelle.

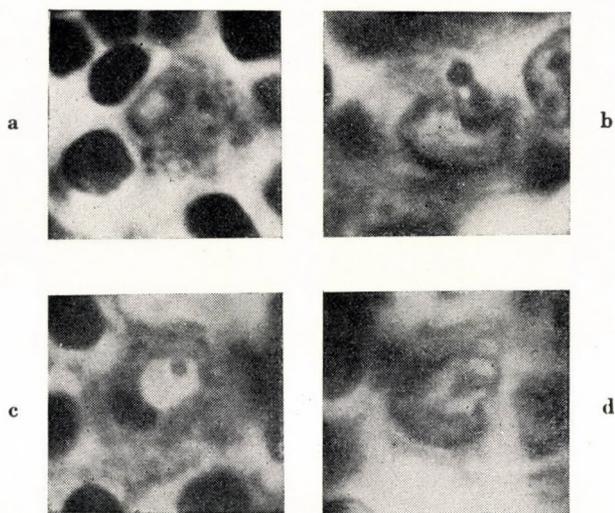


Abb. 20. 4 Zellen aus einem mit 50 Histamin behandelten Rattenthymus. a) Makrophagzelle mit Vakuolakornchen. b) Die Körnchen konzentrieren sich stark. c) Die mit lichtem Chromatin und epithelzellenartigen Kern versehene Zelle: auf der einen Seite des Kernes entstehende neue Kernbildung. d) Aus der Makrophagzelle sich auslösende kleine Zelle.

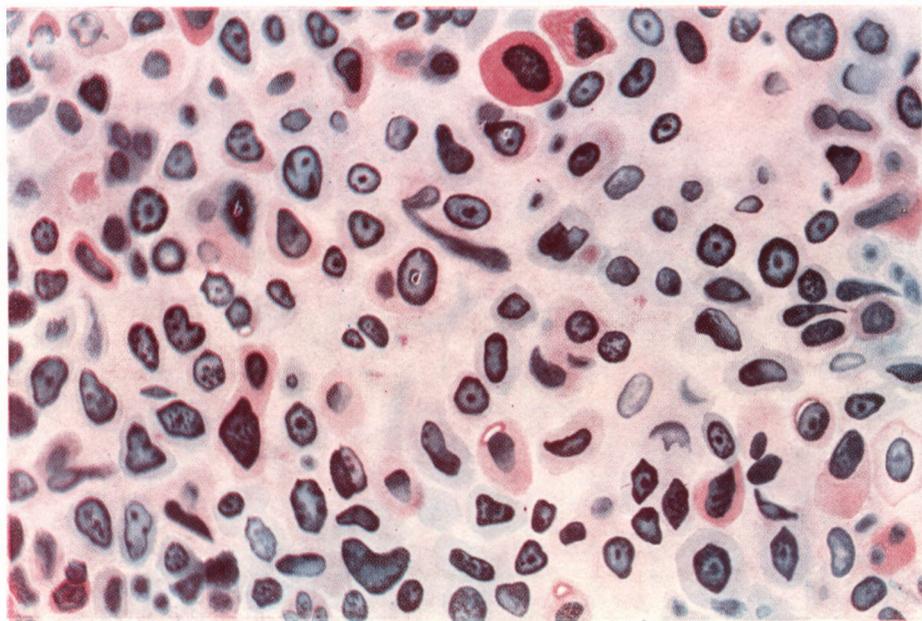


Abb. 21. Dasselbe als Nr. 20. (a. a.) In der Plasma konzentrierendes Basophilstoff. b) Deformierte Basophil-Körnchen enthaltende Kernformation.

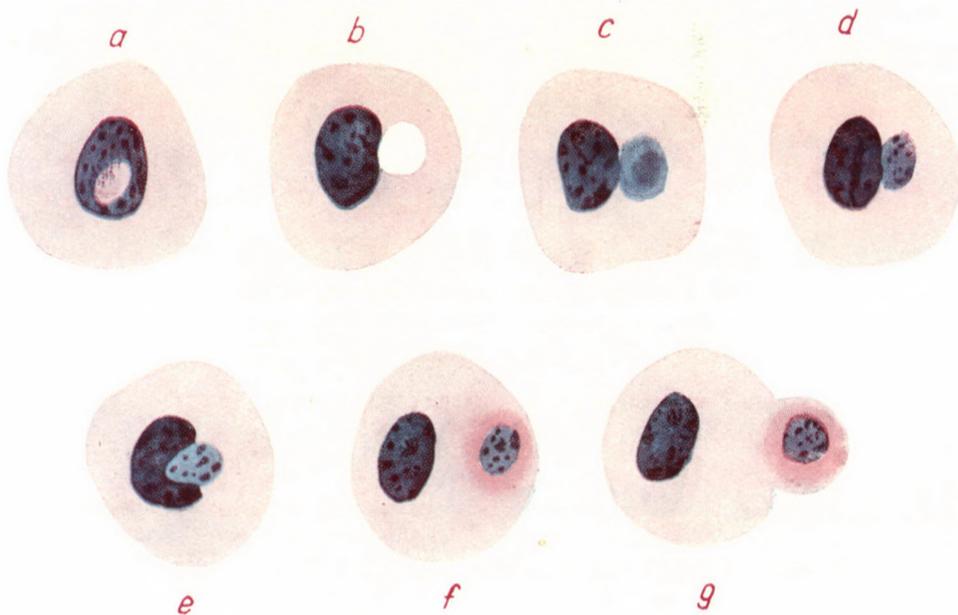


Abb. 22. Einige Phasen der Neokaryogenese. a) Nucleolphase. Vakuola in dem Nucleolus. b) Die Phase der flüssigkeitsgefüllten Vakuola. c) Basophil-Vacuola. d) Stadium des granulierten Kernes. e) In der Phase der anwachsende neue Kern deformierte den Mutterkern in eine Halbmondform. f) Um den neuen Kern entsteht ein Plasmahof. g) Der neue Kern mit dem Plasmahof leert sich aus als eine Tochterzelle.

Tochterzelle. An Stelle der Auffassung *Virchow's* (*Omnis cellula e cellula*) ist es richtiger eine andere Vorstellung zu setzen. Diese muss sämtliche Modalitäten der Zellbildung erklären, ob diese nun durch Teilung oder durch Bildung der lebenden Materie und Formung der Zelle von dieser stattfindet. Nämlich: jede Zelle bildet sich aus Protoplasma (aus der lebenden Substanz), die Entwicklung, Ontogenese jeder Zelle, als auch die Philogenese beginnt mit der Höherentwicklung des Protoplasmas, mit Änderungen des Protoplasmas.«
»Nach zahlreichen Daten (*Platowa, 1949*) ist das Zytoplasma und nicht der Kern die Stätte der grundlegenden biochemischen Prozesse, welche in ihrer Gesamtheit den Stoff- und Energiewechsel der Zelle darstellen.«

Es ist von *Lepeschinskaja* erwiesen worden, dass die Zelle eine Evolution und Ontogenese besitzt. Demnach müssen auch die Chromosomen — als Organellen der Zelle — ebenso eine Entwicklungsgeschichte, d. h. sowohl eine Philo-, als auch eine Ontogenese besitzen. Während der Zellteilung erleidet sowohl das Protoplasma, als auch der Kern bemerkenswerte Änderungen wobei in dem Stoffwechsel der sich teilenden Zelle der Stoffwechsel sowohl des Protoplasmas, als auch des Zellkerns eine Rolle spielt. Die beiden gehören eng zusammen und zwischen deren Stoffwechseln muss ein enger Zusammenhang bestehen.

Eine besondere Rolle kommt im Stoffwechsel der Zelle dem Nucleinsäurestoffwechsel zu, was uns vom Gesichtspunkte der Zellteilung näher interessiert, wie dies von *Chlopin, Moskowskij, Kedrowskij, Caspersson* und seiner Schule erwiesen wurde, wofür neuerdings entscheidende Beweise durch die Untersuchungen *Lepeschinskaja's* geliefert wurden.

Die Nucleinsäuren spielen in der Eiweiss-Synthese zunächst als notwendige Energiequellen eine Rolle, sie können aber chemisch die aus einfacheren Stoffen sich bildenden Eiweisskörper binden. Nach ihrem Kohlenhydratgehalt können die Nucleinsäuren in zwei Gruppen geteilt werden, uzw. in die Ribonucleinsäure und Desoxyribonucleinsäure. Die beiden Gruppen unterscheiden sich darin, dass die Ribonucleinsäure Uracyl enthält an Stelle des methylierten Derivates (Thymin), welches in der Desoxyribonucleinsäure enthalten ist. Es wurde von *Moskowskij* und *Kedrowskij* erwiesen, dass die Basophilie des Plasmas durch Ribonucleinsäure bedingt ist, während die Basophilie des Chromatins auf die Desoxyribonucleinsäure, auf die Thymonucleinsäure zurückzuführen ist. Die Affinität gegen basische Farbstoffe ist durch die Phosphatgruppe der Nucleinsäure bedingt. Die schwache Basophilie des Nucleolus hängt mit seinem Gehalt an Ribonucleinsäure zusammen. Wie von *Brachet—Caspersson* und *Roskin* erwiesen, färbt sich der Nucleolus sowohl mit basischen, als auch mit sauren Farbstoffen. Der um die Kerne in vielen Zellen sichtbare basophile Hof ist auf eine Anhäufung der Ribonucleinsäure um den Kern zurückzuführen. Die azidophile Komponente des Nucleolus besteht wahrscheinlich aus an Arginin reichen Histonen.

Die Vorstellungen über die Zusammenhänge zwischen dem Stoffwechsel der Ribonucleinsäure und der Bildung von Eiweisskörpern stützen sich auf folgende Tatsachen: bei verstärkter Synthese von Proteinen (z. B. im wachsenden Gewebe, in sezernierenden Drüsen, anlässlich der Vermehrung von einzelligen Organismen) nimmt die Menge der Ribonucleinsäure und die Geschwindigkeit des Stoffwechsels der in der Nucleinsäure enthaltenen Phosphor- und Nitrogenbasen wesentlich zu.

Im Zytoplasma ist die Ribonucleinsäure z. T. diffus, z. T. an andere Strukturen gebunden vorhanden, so z. B. im Tigroid der Nervenzelle (*Brachet, Hyden, Lewinson, Gregova*), in den Hauptzellen der Hypophyse (*Deschin*), in den basophilen Granula anderer Zellen (*Deane, Davidson*).

Die Zellen enthalten aber ribonucleinsäurefreie basophile Gebilde, wie z. B. Muzinkörnchen in den Speicheldrüsen, deren Basophilie durch eine Schwefelsäure-Gruppe im Proteid-Molekül bedingt ist. Nach *Roskin, Chlopin* und *Kedrowskij* sind kleine Mengen von Ribonucleinsäure in allen reifen Geweben enthalten, grössere Mengen hingegen in embryonalen Geweben und in der Hefe (*Brachet*). Ribonucleinsäure ist auch in den Mitochondrien enthalten (*Claude, Schneider*) und sie steht auch mit dem Golgi'schen Apparat in engen Beziehungen (*Chlopin, Kedrowskij*).

In den Mitochondrien ist von *Kennedy* und *Lehminger* (1939) auch Desoxyribonucleinsäure nachgewiesen worden, doch handelt es sich hierbei eher um Verunreinigungen, da die Hauptmasse aus Ribonucleinsäure besteht.

Es existiert auch Ribonucleinsäure ohne an Granula gebunden zu sein, doch spielt diese in Wachstum- und Vermehrungsprozess der Zellen keinerlei Rolle.

Ist zum Kulturmedium zur Züchtung von Hefezellen anorganischer Phosphor zugesetzt worden, so wurde die Basophilie der Hefezellen verstärkt, aber lediglich diejenige, die nicht an das Vorhandensein von Granula gebunden war. Zwischen der Geschwindigkeit der Vermehrung der Kultur und der Menge der in Granula konzentrierten Ribonucleinsäure, d. h. der Grösse der Granula ist ein Parallelismus festzustellen. Die freie Ribonucleinsäure scheint die Substanz zu sein, die zum raschen Aufbau des Kernes verwendet wird.

Aus *Kedrowskij's* Untersuchungen ist es bekannt, dass der Ribonucleinsäure-Gehalt der Bakterien zunimmt und erst als er einen bestimmten Schwellenwert erreicht hat, die Teilung der Bakterien beginnt. In Bindegewebskulturen hat *Davidson* bemerkt, dass deren Gehalt an Ribonucleinsäure abnimmt, aber nach Zusatz von wachstumsfördernden Embryonalextrakten wieder zunimmt. Seiner Beobachtung nach nimmt während der Zellteilung in der Metaphase die Menge der Ribonucleinsäure im Plasma ab, da sie in diesem Stadium in die Chromosomen eingebaut und zu Desoxyribonucleinsäure umgewandelt wird. Im Rahmen des Zellstoffwechsels können Ribo- und Desoxyribonucleinsäure ineinander verwandelt werden.

Anlässlich der amitotischen Zellteilung weist der Gehalt an Ribonucleinsäure keinerlei Änderungen auf.

Im Zellwachstum spielt nach unseren heutigen Kenntnissen die Konzentration des Proteins und der Nucleinsäure die wichtigste Rolle. An diese bindet auch *Lepeschinskaja* die Kennzeichen der lebenden Substanz und die Bildung zelliger Formen. Während der Zellteilung erfolgt eine wesentliche Verschiebung im gegenseitigen Verhältnis der Konzentration und Verteilung der beiden Nucleinsäuren. Wie bereits erwähnt, erfolgt in der Metaphase eine Konzentrierung der Ribonucleinsäure in den Chromosomen und sie wird in jene eingebaut. Nach Vollendung der Teilung, zu Beginn der Wiederherstellung des Ruhezustandes im Kern wird die Desoxyribonucleinsäure wieder in Ribonucleinsäure zurückverwandelt und tritt in das Protoplasma zurück. Anderweitige Untersuchungen haben gezeigt, dass eine intensive Proteinvermehrung im Zytoplasma immer mit dem ansteigenden Gehalt an Ribonucleinsäure im Plasma verbunden ist.

Auf Grund der besprochenen Daten der Literatur lässt sich die Proteinsynthese der Zelle etwa folgendermassen vorstellen: Im Nucleolus ist Ribonucleinsäure und an Diaminosäure gebundenes Protein enthalten. Das an Diaminosäure reiche Protein wandert vom Nucleolus durch die flüssige Phase des Zellkerns in die Kernmembran, wo die Ribonucleinsäure gebildet wird, welche von da in das Zellprotoplasma gelangt. Nach der Schule *Caspersson's* befindet sich um den Nucleolus das sog. an den Nucleolus gebundene Chromatin, von wo die Nucleinsynthese ihren Ausgang nimmt, wo also die Bildung der Kernsubstanz, aber auch der Ribonucleinsäure des Plasmas beginnt. Wie zuvor erwähnt, wurde die Umwandlung von Ribonucleinsäure in Desoxyribonucleinsäure ebenfalls bestätigt, wodurch die Wichtigkeit des Nucleinsäurestoffwechsels auf den Stoffwechsel des Kerns und auf sein weiteres Schicksal bewiesen ist, zugleich auch die Bedeutung der Kernsubstanz in bezug auf das Protoplasma. Das dynamisch veränderliche Gleichgewicht der beiden Nucleinsäuren ermöglicht eine entsprechende Reaktion der Zelle auf verschiedene Milieuänderungen.

Diese Kenntnisse ermöglichen die Deutung und Bewertung der von uns erhobenen Befunde. Die hochgradige Veränderung des Nucleolus und die darin entstehende Vakuole sind demnach als Zeichen der von da ausgehenden Proteinsynthese der Zelle zu werten; hiermit hängt die hochgradige Form und Zahländerung des Nucleolus zusammen. Der paranucleäre basophile Ring zeugt dafür, dass die Quelle der Nucleinsäuren des Plasmas entweder im Kern liegt, oder aber dass die im Plasma sich abspielenden synthetischen Prozesse hier am lebhaftesten sind. Die im Rahmen der beobachteten Zellveränderungen deutlich werdende Basophilie ist in Bezug auf den Nucleinsäurestoffwechsel besonders zu bewerten.

Durch die Wanderung der Nucleinsäure und durch die gegenseitige Verwandlung der beiden Nucleinsäuren ineinander lässt sich das beobachtete Phänomen der Zellentbindung erklären. Der Prozess besteht aus folgenden Phasen :

1. Die Phase des Nucleolus, in der im Nucleolus Grössen- und Formveränderungen stattfinden oder Vakuolen auftreten ;
2. Die Phase der flüssigkeitgefüllten Vakuole, in der neben dem Kern eine stark lichtbrechende Vakuole entsteht, wobei der Kern keine sichtbare Veränderung erleidet ;
3. Die Phase der basophilen Vakuole, in der eine Basophilie der zuvor schon existierenden Vakuole zu beobachten ist ;
4. Die Phase des granulierten Kernes, in welcher in der Vakuole basophile Schollen auftreten, die sich an die Vakuolenmembran anlegen ; durch Koagulation der basophilen Granula entsteht der neue Kern ;
5. Die Zellentbindung, als das Plasma perinukleär immer stärker lichtbrechend wird, zugleich auch mehr azidophil, wo dann der auf diese Art gebildete Kern mit den anschliessenden Plasmateilen auf die Peripherie der Zelle gelangt, von wo er durch die Zellmembran von der Mutterzelle austritt.

Die Mutterzelle wird dann kugelförmig. Ihr Kern liegt diesfalls an der Peripherie und ihr Protoplasma weist eine Azidophilie auf (Abb. 22).

Der wesentlichste Punkt des Vorganges ist der, dass im Protoplasma ohne Zutun des Kernes der Mutterzelle, durch eine chemische Umwandlung der im Plasma enthaltenen Nucleinsäuren sich ein neuer Zellkern bildet. Der beobachtete neue Modus der Zellvermehrung, die Zellentbindung liesse sich — im Vergleich zu den anderen Typen — als eine *neonukleäre Zellteilung*, oder richtiger als Neokaryogenese bezeichnen. Das beobachtete Phänomen ist ein Beweis der Behauptungen *Lepeschinskaja's*, wonach zur Bildung einer neuen Zelle die Teilnahme des alten Kernes nicht erforderlich ist. Entscheidend ist lediglich die Anwesenheit der Nucleinsäuren, da deren Synthese die Bildung neuer Zellen bedingen kann. Nach *Lepeschinskaja's* Beschreibung bildet sich der Zellkern in der Philogenese der lebenden Substanz erst in einem späten Stadium aus den im Protoplasma diffus enthaltenen Nucleoproteiden.

Anlässlich des von uns beobachteten Phänomens in dem Thymus entsteht der neue Zellkern aus den zerstreut im Plasma der Thymus-Reticulumzellen gebildeten Thymonucleinsäure-Molekeln. Aus diesem Grunde ist dieser Kern ganz anders als der Kern der Reticulumzellen : auf diese Weise ist es verständlich, dass aus dem Epithelreticulum bzw. aus dem von diesem stammenden Makrophagen keine Epithelzelle, sondern ein Thymozyt entsteht. Anlässlich der Neokaryogenese entstehen nicht zwei Tochterzellen, sondern es entsteht eine Mutterzelle und eine Tochterzelle als das Ergebnis der im Protoplasma der Mutterzelle vor sich gehenden Nucleoproteid-Synthese. — Bekanntlich ist der Thymus

das an Nucleinsäuren am meisten reiche Gewebe; daher ist es verständlich, dass das beschriebene Phänomen gerade in dem Thymus beobachtet worden ist.

Das beobachtete Phänomen gestattet aber das allgemeingültige biologische Gesetz zu konstatieren, wonach das Protoplasma der Zellen auch ohne Beteiligung des Kernes fähig ist neue Zellen zu produzieren, wenn sein Nucleinsäuregehalt den zur Bildung eines neuen Kernes erforderlichen Schwellenwert erreicht.

Dadurch ist es aber auch möglich, die Bedeutung der Abschnürung kernloser Plasmateile, der Clasmatose zu untersuchen. In unserem Institut wird zur Zeit die Clasmatose näher untersucht, deren wirkliche Bedeutung ebenfalls eine Zell- (d. h. Protoplasma-) Vermehrung sein mag.

Es gelang uns daweilen nicht die neuen Zellen in den Kulturen über längere Zeitspannen zu verfolgen, wodurch unsere Untersuchungen abgeschlossen werden könnten. Aller Wahrscheinlichkeit nach spielen hier unbekannte Faktoren des Nährmediums eine Rolle, welche jenes optimale Milieu sichern, das zum Weiterwachstum der neugebildeten, jungen Zellen erforderlich ist.

Der beschriebene Modus der Zellvermehrung weist nicht nur in der Erforschung der Funktion des Thymus einen neuen Weg und zeigt neue Aspekte des Problems der Lymphozyten auf, sondern eröffnet eine neue Phase der Ontogenese obgenannter Zellen, welche erwiesenermassen in dem Thymus, aber wahrscheinlicherweise auch in den anderen zytogenen Organen eine beachtliche Rolle spielt, welcher Modus bis jetzt infolge der delikaten Natur des Prozesses nicht beobachtet worden ist.

Im Zusammenhang mit den vorangehenden Erörterungen sind noch zwei Fragen zu klären. Die erste ist, wie die Neokaryogenese sich in den Rahmen der übrigen, bisher bekannten Formen der Zellteilung einfügen lässt, die zweite Frage, ob diese Form der Zellvermehrung nicht eine pathologische Erscheinung ist.

Im Vergleich der Neokaryogenese mit den bekannten Teilungsformen konnten wir folgendes feststellen:

Bei der *Mitose* löst sich die Kernmembran aus, es bilden sich Chromosomen; das Kernplasma mischt sich mit dem Protoplasma und es bildet sich das Mixoplasma. In der Teilung der Zelle spielt das Plasma ebenso eine Rolle wie der Kern.

Anlässlich der Mitose entstehen aus der Mutterzelle zwei Tochterzellen. Dass diese aber nicht immer gleich sind, wurde von uns in einigen Fällen beobachtet. Anlässlich der Filmaufnahme von Fibroblastenkulturen hat mein Mitarbeiter, J. Vadász, bei manchen Teilungen eine bestimmte Polarität beobachtet. Die bei dem Altern der Fibroblasten in grosser Zahl auftretenden Vakuolen sammeln sich bei der Teilung in der einen Tochterzelle, während die andere Tochterzelle frei von Vakuolen aus der Teilung hervorgeht. Hierbei ist es klar, dass die vakuolenhaltige, kürzer lebende, geringere Lebensfunktionen aufweisende

Zelle die Mutterzelle sein wird, wogegen die vakuolenfreie neue Zelle die Tochterzelle, deren Freisein von Vakuolen ihr eine längere Lebensdauer sichert.

Bei der Mitose können aus beiden Tochterzellen durch Differenzierung von der Mutterzelle abweichende Zellarten sich bilden. Diesfalls ist die Zellteilung, wenn auch nicht immer, doch zumeist mit einem Differenzierungsvorgang vergesellschaftet.

Bei der *Amitose* ist die Rolle des Plasmas in der Zellteilung nicht so auffallend. Der Prozess erscheint als eine einfache Zweiteilung des Kernes: er beginnt sicherlich nicht morphologisch, sondern als eine chemische Änderung. Bei der Amitose können die Tochterzellen der Mutterzelle gleichen. Dieser Typus der Zellteilung wird von nach bestimmter Richtung bereits differenzierten Zellformen aufgewiesen, obzwar die Amitose nach neueren Daten auch im Embryo vorkommt.

Während also die Mitose beim Zustandebringen neuer Gewebsarten eine wichtige Rolle spielt, also eine qualitative Änderung bewirkt, dient die Amitose vor allem dem quantitativen Wachstum der Gewebe.

Im von uns beschriebenen Prozess der Neokaryogenese spielt die Hauptrolle nicht so sehr der Kern, als eher das Plasma der Mutterzelle. Die chemische Umgestaltung, die Änderung des Stoffwechsels in der Mutterzelle produziert den neuen Kern, der dann selbstständig werden kann. In den übrigen Formen der Zellteilung spielt sich die Synthese der Kernsubstanz vorwiegend im Kern selbst ab, während das Schwergewicht derselben in der Neokaryogenese auf die Ribonucleinsäure des Protoplasmas verlegt wird. Bei der Neokaryogenese hat die Tochterzelle ganz andere Eigenschaften als die Mutterzelle und sie produziert keine der Mutterzelle ähnlichen Abkömmlinge.

Im Reticulumepithel des Thymus können mitotische und amitotische Zellteilungen vor sich gehen, wodurch neue Epithelzellen entstehen. Dieselben produzieren durch die Neokaryogenese eine ganz neue Zellart, uzw. die Thymozyten.

Nun ist die Frage zu klären, ob es sich hierbei nicht etwa um pathologische Teilungsformen handelt. Diese Frage war ernst in Erwägung zu ziehen, solange wir diesen Teilungstypus nur in Gewebekulturen gesehen haben. Nachdem wir jetzt die einzelnen Phasen des in der Kultur beobachteten Prozesses auch in Schnitten des Rattenthymus nachweisen konnten, glaube ich nicht mehr, dass derartige Zweifel angebracht wären. Ich bin eher geneigt zu glauben, dass nicht der Thymus die einzige Stätte ist, wo ein solcher Prozess stattfindet.

Die beschriebene Neokaryogenese hat nichts mit pathologischen Zellteilungen zu tun. Die auf Röntgenbestrahlung entstehenden pathologischen Zellteilungsformen sind von *Alberti* und *Politzer* untersucht worden. Die genannten Autoren haben — mir gleich — auf die Einwirkung von Colchicin auf Verkümmern von Chromosomen zurückführbare verzerrte Kernformen beobachtet. Eine solche Verzerrungsform stellt auch die sog. Pseudo-

amitose dar, wobei gleichzeitig mit der Kerneinschnürung auch Chromosomen gebildet werden, der Kern sich aber nicht als Ganzes teilt und keine Auflösung der Kernmembran erfolgt. Eine solche ist auch die Endomitose, die nach den Beschreibungen in einzelnen Geweben, wie z. B. im Lebergewebe auch normalerweise vorkommt, wobei der Kern keine Einschnürungen aufweist, in seinem Inneren sich Chromosomen bilden und eine Chromatinsynthese stattfindet. In all diesen Formen handelt es sich um eine Verzerrung der mitotischen Zellteilung, wobei die Teilung der Zelle entweder gar nicht beginnt oder aber nicht bis zum Ende läuft. Die sog. Teilkern, welche von *Politzer* nach Röntgenbestrahlungen beschrieben wurden, weisen auf eine Läsion der Chromosomen hin.

Zusammenfassung

Wir haben in dem Thymus, zum Ersatz der Thymozyten in den Epithelzellen des Reticulum einen neuen Modus der Zellvermehrung, die Neokaryogenese beobachtet, wobei ein Teil des Zellprotoplasmas, sich absondernd, einen Kern bilden und sich zu einer neuen und kompletten Zelle ergänzen kann. Viele Teilphasen des obigen Mechanismus sind einstweilen nicht geklärt, u. a. auch die Frage nicht, wo ein ähnlicher Modus der Zellvermehrung im Organismus noch vorkommt. Es ist nicht unmöglich, dass es sich hierbei um ein allgemein vorkommendes Phänomen handelt, welches bis jetzt infolge seiner Subtilität der Beobachtung entgangen ist, dessen Kenntnis aber eine Änderung vieler unserer bisherigen Vorstellungen bewirkt und eine Erklärung bisher unerklärbarer Erscheinungen bietet.

Unsere Ergebnisse bestätigen den zellularpathologischen Anschauungen gegenüber die Versuche von *Lepeschinskaja*. Unsere Befunde stellen den epithelialen Ursprung der Thymozyten fest, wodurch deren Absonderung von den Lymphozyten gegeben ist. Diese Untersuchungen eröffnen einen neuen Weg zur Klärung der Rolle des Thymus, sie bieten aber anlässlich der Bewertung der Blutbilder neue Möglichkeiten zur pathogenetischen Analyse verschiedener krankhafter Zustandsbilder. Wenn es uns gelänge, im Blutbild die Thymo- und Lymphozyten leicht voneinander zu unterscheiden, würden wir ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel der Klinik zur Verfügung stellen, worin ich die praktische Bedeutung unserer Untersuchungen perspektivisch erblicke.

Zum Schlusse meiner Ausführungen will ich darauf hinweisen, welche grosse Bedeutung der Anschauung zukommt, auf deren Grund der Forscher die vor ihm abspielenden Geschehnisse beurteilt und wertet. Die Zellularpathologie, die einst im Dienste des Fortschrittes stand und zu beachtlichen Erfolgen geführt hat, steht heute im Wege der weiteren Entwicklung, wie dies aus den demonstrierten Versuchen hervorgeht. Durch die zellularpathologische Anschauung können die beobachteten Phänomene nicht geklärt werden, eine Erklärung für die beobachtete Entstehung von Thymozyten aus Makrophagen zu geben.

Wie einst die Forschung durch Einführung der zellularpathologischen Anschauung und durch deren Gebrauch Schwung gewann, gewinnt sie heute einen weiteren Antrieb, wenn wir uns von den Einschränkungen der Zellularpathologie, da der Fortschritt diese Anschauung überholt hat, befreien und nicht wortlos neben Phänomenen vorbeigehen nur darum, weil sie unter Heranziehung der geltenden Anschauungen nicht erklärt werden können.

LITERATUR

1. *Brachet, J.* : (1945) Embryologie Chimique. Liège.
2. *Caspersson, T.* : (1936) Cit. Kedrowszkij, B. V. & Thorell, Bo. Skand. Arch. Physiol. 73. Suppl. 8. 1940. J. Roy. Micr. Soc. 6081 8., 1947. Symp. of the Soc. for Exp. Biol. 1.
3. *Davidson, J. N.* und *C. Waymouth* : (1944) Cit. Kedrowszkij, B. V. & Thorell, Bo. Nutr. Abstr. und Rev. 14. 1.
4. *Downey, H.* : (1948) Cytology of rabbit thymus and regeneration of its thymocytes after irradiation; with some notes on the human thymus. The Journal of Hematology. Vol. III. N. 12.

5. *Duran—Jordan* : (1948) The eosinophil cell studies in horse and camel. The Lancet Sept. 18. 1950. Nature 165. (1950) Secretion of red blood corpuscles as seen in the camel. Acta Medica Scandinavica Vo. CXXXVI. Fasc. IV.
6. *Fulci, F.* : (1913) Die Natur der Thymusdrüse nach Untersuchungen über ihre Regenerationsfähigkeit bei den Säugetieren. Deutsch. Med. Wochenschr. 39.
7. *Halusztjan, S. D.* : Der Aufbau des Thymus in dem Spiegel der experimentalen Analyse. (Russ.) (1949) A. M. A. CCCP. 2.
8. *Hammar, J. A.* : (1905) Zur Histogenese und Involution der Thymusdrüse. Anat. Anz. 27.
9. *Hoszin, R. V.* : (1951) Die Trennung der protoplasmatischen Körnchen, deren Bau und Rolle im Zellstoffwechsel. (Russ.) Успехи современной биологии, XXXI. 56.
10. *Hydén, H.* : (1943) Z. mikr. anat. Forsch. 54. 96. cit. Thorell.
11. *Kedrowskij, B. V.* : (1951) Die Ribonucleinsäure und deren Rolle in der Entwicklung und Tätigkeit der Zelle. (Rus.) Успехи современной биологии,
12. *Kolouch, Jr. F.* : (1939) The Lymphocyte in acute inflammation. Amer. J. Path. 15.
13. *Lepeschinskaja, O. B.* : (1950) Происхождение клеток из живого вещества и роль живого вещества в организме. Москва
14. *Maximow, A. A.* : (1932) Untersuchungen über Blut und Bindegewebe über die embryonale Entwicklung des Thymus bei Selachieren. 1912. Arch. f. Mikr. Anat. 80.
15. *Murray, R. G.* : (1947) Pure cultures of rabbit thymus epithelium. Amer. Journal. of. Anat. V. 81. No. 9.
16. *Pinner, M.* : (1915) Zytologische Untersuchungen über die Natur der kleinen Thymuszellen. Fol. Haemat. Archiv. 19.
17. *Politzer, G.* : (1934) Pathologie der Mitose. Protoplasma Monographien, Berlin, Gebr. Bornträger.
18. *Popoff, N.* : (1928) The histogenesis of the thymus as shown by tissue cultures. Arch. f. exper. Zellforsch. 4.
19. *Sysojew, T.* : (1924) Über die Rolle der reticulären Zellen des Thymus bei seiner pathologischen Rückbildung in ihm bei Infektionskrankheiten. Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol. 250.
20. *Thorell, Bo.* : (1947) Studies on the formation of cellular substances during blood cell production. London.
21. *Tschassounikow, N.* : (1927) Über die in vitro-Kulturen des Thymus. Arch. f. exper. Zellforsch. 3. — (1929) Über in vitro-Züchtung von röntgenisiertem Thymus. Arch. f. exper. Zellforsch. 8.
22. *Vadász, J.* : (1952) Rejuvenation of cell-generations in tissue culture. Acta Morph. Hung. I. 3. 327.
23. *Wassen, A. L.* : (1915) Beobachtung an Thymuskulturen in Vitro. Anat. Hefte 52.
24. *Winwartter, H.* : (1924) Dc. I. Le thymus est il un organe lymphopoïde?

О НОВОЙ ФОРМЕ МЕХАНИЗМА РАЗМНОЖЕНИЯ КЛЕТОК

И. Тэрэ

Резюме

Мы наблюдали в зубной железе — в ходе регенерации тимоцитов в эпителиальных клетках ретикулярной сети новый способ размножения клеток, названный нами «неокариогенез»-ом. При этом часть протоплазмы клетки — отделяясь — образует новое ядро и дополняется к новой, полной клетке. Многие частные фазы данного механизма еще не выяснены; далее нерешенным возникает и вопрос о том, на каких иных местах в организме встречается еще подобный способ размножения клеток. Не исключена возможность, что здесь речь идет об общем явлении, которое до сих пор из-за тонкости изменений не наблюдалось, но знание которого ведет к изменению наших прежних представлений и объясняет много не объясняемых до сих пор явлений.

Наши результаты — напротив воззрениям целлюлярной патологии — подтверждают опыты О. Б. Лепешинской. Наши данные устанавливают эпителиальное происхождение тимоцитов, и таким образом различает последние от лимфоцитов. Эти исследования открывают новый путь к выяснению роли зубной железы, и предоставляют новые возможности при оценке картин крови, к патогенетическому анализу разных патологических состояний.

Если бы нам удалось легко различить в картине крови тимоциты и лимфоциты, мы тем самым предоставили бы клинике ценное диагностическое средство. В этом я рассматриваю с точки зрения перспектива практическое значение наших исследований.

К концу своего сообщения я хочу указывать на то большое значение воззрения, на основе которого исследователь оценивает явления, разыграющиеся перед его глазами. Целлюлярная патология служившая когда-то прогрессу и ведущая к значительным результатам, сегодня является препятствием на пути к дальнейшей развитию, как это явствует из выше демонстрированных опытов. — На основе воззрений целлюлярной патологии, нельзя объяснить наблюдаемые явления, как и Меррей (Murray) не смог объяснить наблюдаемое им возникновение тимоцитов из макрофагов.

Когда-то наука сделала шаг вперед, введя и употребляя воззрения целлюлярной патологии. Точно также оно сделает сегодня новый шаг вперед, если она освобождается от ограничений целлюлярной патологии, раз это воззрение отстало от прогресса, и если она не умалчивает явления лишь потому что их нельзя объяснить на основе старых «общепризнанных» представлений.