

HANDBUCH DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

SECHSTER BAND/ZWEITER TEIL

ENTWICKLUNG · WACHSTUM

II



**SPRINGER-VERLAG
BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK**

ENTWICKLUNG · WACHSTUM

II

REGENERATION · HYPERPLASIE CANCERISIERUNG

BEARBEITET VON

W. CALVO · H. COTTIER · T. M. FLIEDNER · P. A. GRÉTILLAT
E. GRUNDMANN · M. W. HESS · W. OEHLERT · B. ROOS
R. SCHINDLER · H. J. SEIDEL

REDIGIERT VON

F. BÜCHNER

MIT 314 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK

1969

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funk-
sendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der
Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser
Verwertung, vorbehalten.

Bei Vervielfältigungen für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung
an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist.

© by Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1969

Library of Congress Catalog Card Number 56-2297

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in
diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme,
daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung
als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Titel-Nr. 5650

HANDBUCH DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

H.-W. ALTMANN · F. BÜCHNER · H. COTTIER · E. GRUNDMANN
G. HOLLE · E. LETTERER · W. MASSHOFF · H. MEESSEN
F. ROULET · G. SEIFERT · G. SIEBERT · A. STUDER

SECHSTER BAND

ENTWICKLUNG · WACHSTUM
GESCHWÜLSTE

ZWEITER TEIL



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK

1969

Vorwort

Die Orthologie und Pathologie des Wachstums und der Differenzierung waren schon Gegenstand des 1955 erschienenen Bandes VI/1 dieses Handbuches. Seine von Biologen und Pathologen verfaßten Kapitel stützten sich auf die Ergebnisse der klassischen Morphologie. Die morphologischen Probleme des Wachstums standen dabei ganz im Mittelpunkt.

Mit der systematischen Anwendung biochemischer Methoden, der Histoautoradiographie zur Markierung der Reduplikationsphase der DNS sowie der RNS- und Protein-Synthese, der Cytophotometrie zur quantitativen Messung der Nucleinsäuren und schließlich der elektronenmikroskopischen Cytologie standen in der Erforschung der Orthologie und Pathologie des Wachstums seit einem Jahrzehnt Methoden von vorher ungeahnter Aussagekraft zur Verfügung.

So wird jeder, der sich in den vorliegenden Band vertieft, feststellen, daß der Einsatz dieser Methoden zu einer stürmischen Entfaltung der Erforschung von Wachstum und Differenzierung geführt hat. In der Konfrontierung dieses Bandes mit dem 1955 erschienenen wird er zugleich voller Respekt erkennen, wieviele schon in der klassischen Biologie und Pathologie zu diesem Thema grundgelegt war und bis heute fortwirkt.

Im ersten Beitrag des vorliegenden Bandes vermittelt R. SCHINDLER-Bern einen Überblick über „die Biochemie der Regeneration“. Er berichtet über Struktur und Synthese der DNS, deren Störungen durch chemische Faktoren und strahlende Energie, erörtert die RNS-Synthese sowie die Synthese der Proteine und ihre Störungen. Ausführlich stellt er dann die Regulation und den Ablauf der biochemischen Vorgänge während der Regenerationsprozesse am Beispiel der Oberflächenepithelien, der Zellkulturen und bei der Leberregeneration dar und behandelt schließlich die Frage nach den Proliferations-auslösenden biochemischen Faktoren.

Im zweiten Beitrag konzentrieren sich E. GRUNDMANN und H. J. SEIDEL, Wuppertal-Elberfeld, auf „die reparative Parenchymregeneration am Beispiel der Leber nach Teilhepatektomie“. Anhand lichtmikroskopischer und vor allem elektronenmikroskopischer Untersuchungen behandeln sie die präproliferative Phase, die Initialproliferation und die Phase der Restitution. Anschließend erörtern sie die Beeinflussung der Regeneration durch exogene Faktoren und endokrine Einflüsse. Sie beschließen ihr Kapitel mit der Untersuchung des Problems der Auslösung und Regulation der Regeneration.

„Die Regeneration, Hyperplasie und Cancerisierung am Beispiel der epithelialen Wechselgewebe“ ist Gegenstand des Beitrages von W. OEHLERT-Freiburg i. Br. Jeweils behandelt er, vor allem aufgrund autoradiographischer und z. T. elektronenmikroskopischer Untersuchungen, die Proliferationskinetik bei physiologischer und Defektregeneration, Hyperplasie und z. T. bei der Cancerisierung am mehrschichtigen Plattenepithel, am Tracheobronchialepithel, an der Drüsenschleimhaut des Magen-Darmtractus sowie am Urothel der Harnblase.

Nach diesen Kapiteln über die Wachstumsphänomene an den epithelialen Organen wenden sich die beiden letzten Beiträge den Problemen der Blut- und Lymphzellenregeneration zu. „Die Orthologie und Pathologie der Knochenmark-

regeneration“ wird von T. M. FLIEDNER und W. CALVO-Ulm abgehandelt. Nach Vorbemerkungen über die Phylogenese, Ontogenese und Orthologie des Knochenmarks stellen sie die physiologische Regeneration des Knochenmarks für die hämopoetischen Stammzellen, die Granuloeyten, Erythroeyten, Megakaryocyten und Monocyten sowie das Knochenmarkstroma dar. Ausführlich behandeln sie die Knochenmarksregeneration nach Einwirkung strahlender Energie bei Ganz- und Teilkörperbestrahlung und nach Transfusion von Knochenmarkszellen. Sie erörtern sodann die Hyperplasie des Knochenmarks für die einzelnen Markkomponenten und zuletzt die Beziehungen zwischen Neoplasien des Knochenmarks und Regeneration.

Abgeschlossen wird der Band mit einem Beitrag von H. COTTIER, M. W. HESS, B. ROOS und P. A. GRÉTILLAT-Bern über „Regeneration, Hyperplasie und Onkogenese der lymphoretikulären Organe.“ Wiederum nach einleitenden Ausführungen über die Phylogenese, Ontogenese und Orthologie, vor allem auch die Cytologie des lymphoretikulären Systems, behandeln sie die physiologische Regeneration, besonders auch die Differenzierungsvorgänge am lymphoretikulären System, die pathologische Regeneration des Systems nach seiner mechanischen Entfernung, nach ionisierenden Strahlen, nach Antilymphocytenserum, nach Cytostatica und anderen Hemmstoffen, bei verschiedenen Krankheitszuständen, im Alter und bei Immuntoleranz. Es folgt die Auseinandersetzung mit der Hyperplasie des Systems, besonders während immunbiologischer Reizbeantwortung und bei Überempfindlichkeitsreaktionen. Der Beitrag schließt mit einer Erörterung der Onkogenese des lymphoretikulären Systems an den Beispielen der virusbedingten Leukämien und der Neoplasien durch strahlende Energie und chemische Faktoren. An einigen Krankheitsbildern werden die Wachstumseigentümlichkeiten und Wachstumsformen von Neoplasien des Systems veranschaulicht.

Die Beiträge dieses Bandes veranschaulichen umso eindrucksvoller die heute erkennbaren Gesetzmäßigkeiten des zellvermehrenden Wachstums bei Regeneration und Hyperplasie und die Beziehungen zwischen diesen Wachstumsvorgängen und der Cancerisierung, als die Mitarbeiter des Bandes ihre Darstellung untereinander abgestimmt haben, jeder Beitrag aber sein eigenes wissenschaftliches Antlitz erkennen läßt.

November 1969

FRANZ BÜCHNER

Inhaltsverzeichnis

Biochemie der Regeneration. Von Professor Dr. R. SCHINDLER, Bern. Mit 29 Abbildungen	1
I. Einleitung	1
II. Biochemische Grundlagen	2
A. Struktur und Synthese der DNS, ihre Störungen und ihre Regulation	3
1. Struktur und Synthese der DNS	3
a) Struktur und metabolische Stabilität der DNS	3
b) Synthese der DNS-Vorläufer	5
c) Enzymatische DNS-Synthese in zellfreien Systemen	11
d) DNS-Synthese in Viren und Mikroorganismen	12
e) DNS-Synthese in Eukaryoten	14
2. Störungen der Struktur und der Synthese der DNS	16
a) Einbau von unnatürlichen Pyrimidinen in die DNS	16
b) Hemmstoffe für die Synthese der DNS und ihrer Vorläufer	18
α) Hemmstoffe für die Synthese der DNS-Vorläufer	18
α .1. Hemmstoffe für die Synthese von Thymidinphosphat	18
α .2. Hemmung der Synthese von Desoxycytidin-diphosphat	20
α .3. Hemmstoffe für die Synthese des Puringerüsts	21
β) Hemmstoffe für die DNS-Replikation: biologische Alkylierungsmittel	22
c) Der Thyminmangel-Tod	25
d) Wirkungen ionisierender und ultravioletter Strahlen	26
α) Verlust der Proliferationsfähigkeit und Zelltod	26
β) Veränderungen des Genoms und der Chromosomen	28
γ) Latenter Schaden in nicht proliferierenden Zellen	29
δ) Hemmung der DNS-Synthese	30
ϵ) Reversible Verzögerung der Mitose	30
ζ) Erholungs- und Reparationsvorgänge	31
η) Die Bedeutung der Phase im Teilungszyklus für das Ausmaß der Strahlenwirkung	33
e) Störungen durch Viren	34
α) Veränderungen der Chromosomenkonstitution	34
β) Hemmung und Induktion der DNS-Synthese	35
f) Molekulare Grundlagen der Mutationen	37
3. Regulation der DNS-Synthese	38
a) Regulation der DNS-Synthese in Bakterien	38
b) DNS-Vorläufer und die Regulation der DNS-Synthese	39
c) Enzyme und die Regulation der DNS-Synthese	39
d) Weitere biochemische und celluläre Parameter und die Regulation der DNS-Synthese	41
e) Physikalisch-chemische Eigenschaften der DNS und die Regulation der DNS-Synthese	43
B. Die Synthese der RNS und ihre Störungen	44
1. Die Synthese der RNS	44
a) Die enzymatische RNS-Synthese in zellfreien Systemen	45
b) Die „Asymmetrie“ der RNS-Synthese	45
c) Der Zellkern als Ort der RNS-Synthese	46
d) Die Rolle des Nucleolus in der Synthese der Ribosomen	46
2. Störungen der RNS-Synthese	47
a) Die Wirkung von Actinomycin D	47
b) Hemmung der RNS-Synthese durch Viren und weitere Agentien	49
C. Die Proteinsynthese und ihre Störungen	49
1. Die Proteinsynthese	49

2. Störungen der Proteinsynthese	50
a) Hemmstoffe für die Proteinsynthese	50
b) Hemmung der Proteinsynthese durch Viren	52
D. Die Regulation der RNS- und Proteinsynthese und der Aktivität von Enzymen	52
1. Reversible und irreversible Regulationsprozesse	52
2. Eigenschaften von aktivem und inaktivem genetischem Material	53
a) Chemische Eigenschaften	53
b) Ultrastruktur	54
c) Lichtoptische Eigenschaften und Verhalten im Teilungszyklus	55
3. Die Regulation von Enzymaktivitäten	56
a) Die Regulation der Synthese spezifischer m-RNS	56
b) Die Regulation von Enzymaktivitäten durch die Abbaugeschwindigkeit von m-RNS	59
c) Die Regulation der ribosomalen Peptidsynthese	59
d) Die Regulation von Enzymaktivitäten durch die Abbaugeschwindigkeit der Enzymproteine	60
e) Die Regulation von Enzymaktivitäten durch „Feedback“-Hemmung	60
E. Beziehung zwischen Zellfunktion und Zellproliferation	61
1. Pigmentproduktion durch proliferierende Zellen	62
2. Synthese von Mucopolysacchariden und Kollagen durch proliferierende Bindegewebszellen	62
3. Rhythmische Kontraktion von Herzmuskelzellen in Kultur	64
F. Biochemische Vorgänge während des Zellteilungszyklus	64
III. Regulation und Ablauf biochemischer und cellularer Vorgänge während Regenerationsprozessen	66
A. Die Regeneration von Oberflächenepithelien	67
B. Die proliferative und stationäre Phase von Zellkulturen	69
1. Kontaktinhibition der Zellvermehrung und Kontaktinhibition der Zellbewegung	69
2. Wechselwirkung zwischen verschiedenen Zelltypen	70
3. Biochemische Vorgänge in Zellkulturen beim Ein- und Austritt aus der stationären Phase	70
C. Die Regeneration der Leber	72
1. Vergleich der Regeneration mit der Carcinogenese	73
2. Die Wirkung verschiedener Regenerationsstimuli auf die Leber	74
3. Humorale Faktoren als auslösende Agentien für die Leberregeneration	75
4. Der Tagesrhythmus der Mitosetätigkeit in der Leber	80
5. Die Beeinflussung der Leberregeneration durch Hormone und weitere Faktoren	81
6. Die RNS-Synthese während der Regeneration der Leber	82
7. Die Protein- und Enzymsynthese während der Regeneration der Leber	84
8. Die DNS-Synthese während der Regeneration der Leber	86
9. Weitere biochemische und celluläre Veränderungen während der Regeneration der Leber	87
10. Die Bedeutung der Portaldurchblutung für die Auslösung früher biochemischer Veränderungen nach partieller Hepatektomie	87
11. Zusammenfassung der Biochemie der Leberregeneration	89
D. Die Regeneration der Niere	89
1. Die Wirkung verschiedener Proliferationsstimuli auf die Niere	89
2. Humorale Faktoren als auslösende Agentien für die kompensatorische Hyperplasie der Niere	90
3. Die Beeinflussung der kompensatorischen Hyperplasie der Niere durch Hormone und weitere Faktoren	91
4. Die Synthese von Nucleinsäuren während der kompensatorischen Hyperplasie der Niere	91
E. Die Zellproliferation in Primärkulturen von Nierenzellen	92
IV. Schlußfolgerungen und Ausblick	93
A. Das proliferationsauslösende „Signal“ und sein Receptor	93
B. Vorbereitende biochemische Prozesse	95

C. DNS-Synthese und Mitose	95
D. Modulierende Faktoren	96
E. Biochemische Regulationsmechanismen bei Regenerationsprozessen	97
Literatur	97

Die reparative Parenchymregeneration am Beispiel der Leber nach Teilhepatektomie.

Von Professor Dr. E. GRUNDMANN, Wuppertal-Elberfeld, und Dr. H. J. SEIDEL, Ulm.

Mit 58 Abbildungen 129

I. Einführung	129
1. Die cellüäre Regeneration	129
2. Die Geweberegeneration	131
3. Die Organregeneration	133
4. Regeneration als Wachstum und als Heilung	134
5. Die Leberregeneration als Sonderfall und als Beispiel	135
6. Regeneration nach experimenteller Teilhepatektomie	137
II. Die präproliferative Phase	139
1. Glykogen	140
2. Mitochondrien	144
3. Microbodies	146
4. Lysosomen	148
5. Lipide	152
6. Golgi-Apparat	155
7. Glattes endoplasmatisches Reticulum	157
8. Rauhes endoplasmatisches Reticulum (Ergastoplasma) und Ribosomen	159
9. RNS- und Proteinsynthese	161
10. Kern und Kernkörperchen	166
III. Die Phase der Initialproliferation	168
1. Bemerkungen zum physiologischen Wachstum der Leber	168
a) Postnatales Organwachstum	169
b) Polyploidisierung	169
2. Die regeneratorsche DNS-Synthese	173
3. Die erste Mitosewelle	177
4. Altersabhängigkeit	178
5. Bedeutung der Menge des resezierten Lebergewebes	179
6. Topographie innerhalb der Leberläppchen	180
7. Ploidieänderungen	184
IV. Die Phase der Restitution	186
1. Die weitere mitotische Regeneration	186
2. Die Polyploidisierung	187
3. Die Proliferation der nicht-parenchymatösen Leberzellen	188
4. Die Histologie des Regenerates	189
V. Beeinflussung der Regeneration durch exogene Faktoren	194
1. Allgemeine Umweltfaktoren	194
2. Ernährung	194
3. Cytostatica	196
a) Antimetaboliten	196
b) Antibiotica	197
c) Andere Cytostatica	197
4. Spezifische Lebergifte usw.	198
5. Regeneration der vorgeschädigten Leber	200
6. Teilresektion der präcancerösen Leber	201
7. Röntgenstrahlen	201
a) Bestrahlung in größerem Abstand vor der Teilhepatektomie	201
b) Bestrahlung unmittelbar vor der Teilhepatektomie	202
c) Bestrahlung während der präproliferativen Phase	203
VI. Steuerung durch endokrine Organe	204
1. Hypophyse	204
2. Schilddrüse	206
3. Nebennieren	207
4. Gonaden	208
5. Milz und Thymus	208

VII. Auslösung und Regulation der Regeneration	209
1. Hämodynamische Faktoren	209
2. Bedeutung des Galleabflusses	210
3. Parabioseexperimente	212
4. Seruminjektionen und Austauschtransfusionen	214
5. Autotransplantate und Explantate	218
6. Injektion von Gewebshomogenaten	221
7. Zur Natur der Regulationen	222
Literatur	224

Regeneration, Hyperplasie und Cancerisierung am Beispiel der epithelialen Wechselgewebe.

Von Professor Dr. W. OEHLERT, Freiburg i. Br. Mit 79 Abbildungen	244
Einleitung	244
A. Regeneration, Hyperplasie und Cancerisierung am mehrschichtigen Plattenepithel	246
I. Die physiologische Regeneration am mehrschichtigen Plattenepithel unterschiedlicher Lokalisation	246
a) Zeitlicher Ablauf der Zellneubildung und Zellabstoßung im mehrschichtigen Plattenepithel	246
b) Mechanismus der Zellteilung im Stratum basale	255
c) Die feinstrukturellen Veränderungen der Zellen des mehrschichtigen Plattenepithels während der Zellmauserung	263
II. Die reparative Regeneration am mehrschichtigen Plattenepithel	270
a) Ausgleich von Zellverlusten ohne Kontinuitätstrennung	270
b) Ausgleich von Zellverlusten mit Kontinuitätstrennung	279
III. Die pathologische Regeneration am mehrschichtigen Plattenepithel (Hyperplasie und Cancerisierung)	284
a) Die Aufnahme carcinogener Substanzen in das mehrschichtige Plattenepithel	284
b) Histologische, cytologische und Stoffwechseleränderungen der Zellen des mehrschichtigen Plattenepithels unter der Einwirkung carcinogener und hyperplasiogener Substanzen	290
c) Die Proliferationskinetik des mehrschichtigen Plattenepithels unter der Einwirkung carcinogener und hyperplasiogener Substanzen	291
IV. Die innergeweblichen Kontrollmechanismen der Zellneubildung im mehrschichtigen Plattenepithel (Die Basisregulation der Zellneubildung)	299
V. Übergeordnete Regulationsmechanismen der Zellneubildung im mehrschichtigen Plattenepithel	306
a) Der tageszeitliche Regenerationsrhythmus des mehrschichtigen Plattenepithels	306
b) Der Einfluß von Hormonen auf die Zellneubildung im mehrschichtigen Plattenepithel	309
c) Die Zellproliferation stimulierende Einflüsse am mehrschichtigen Plattenepithel	311
B. Regeneration, Hyperplasie und Cancerisierung am Epithel des Tracheobronchialtraktes	315
I. Die physiologische Regeneration im Tracheobronchialepithel	315
II. Die reparatorische Regeneration am Tracheobronchialepithel	318
III. Hyperplasie, Metaplasie und Cancerisierung im Tracheobronchialepithel	319
C. Regeneration, Hyperplasie und Cancerisierung in der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes	330
I. Die physiologische und pathologische Regeneration der Magenschleimhaut	332
a) Die physiologische Zellerneuerung in der Schleimhaut des Magens	332
b) Reporative Regeneration, Hyperplasie und Cancerisierung an der Magenschleimhaut	334
II. Die physiologische und reparative Regeneration im Dünndarm	337
a) Die physiologische Regeneration in der Dünndarmschleimhaut	337
b) Die reparative Regeneration und die Atrophie der Dünndarmschleimhaut	344
c) Hyperplasie und Cancerisierung an der Dünndarmschleimhaut	348
d) Regulationsmechanismen des Zellersatzes in der Dünndarmschleimhaut	349
III. Die physiologische und pathologische Regeneration am Dickdarm	351
a) Die physiologische Regeneration der Dickdarmschleimhaut	351
b) Die reparative Regeneration und die Cancerisierung der Dickdarmschleimhaut	354

D. Regeneration, Hyperplasie und Cancerisierung am Urothel der Harnblase	357
I. Die physiologische Regeneration am Urothel der Harnblase	357
II. Reparative Regeneration, Hyperplasie und Neoplasie am Urothel der Harnblase	361
Literatur	363

Orthologie und Pathologie der Knochenmarkregeneration. Von Professor Dr. T. M. FLIEDNER und Professor Dr. W. CALVO, Ulm. Mit 49 Abbildungen	375
I. Vorbemerkungen über die Phylogenese, Ontogenese, Verteilung und Struktur des normalen Knochenmarkes	375
1. Phylogenese und Ontogenese	375
2. Die räumliche Verteilung des blutzellbildenden Knochenmarkes im jugendlichen und erwachsenen Organismus	381
3. Die Struktur des normalen Knochenmarkes	383
II. Die physiologische Regeneration des Knochenmarkes	386
1. Über die hämopoetischen Stammzellen und ihre Funktion im Rahmen der Zellerneuerungssysteme	388
2. Das granulocytäre Zellerneuerungssystem	391
3. Das erythrocytäre Zellerneuerungssystem	396
4. Zur physiologischen Regeneration des Megakaryocytensystems	399
5. Zur physiologischen Regeneration des Monocytensystems	402
6. Zur physiologischen Regeneration des Knochenmarkstromas	404
7. Die Regulation der Regeneration durch übergeordnete nervale und humorale Mechanismen	405
8. Über die Leistungsfähigkeit und Regenerationskraft des Knochenmarkes im Alter	409
III. Zur Regeneration des Knochenmarkes nach verschiedenen Noxen	410
1. Allgemeine Vorbemerkung	410
2. Regeneration nach Einwirkung ionisierender Strahlen als Modell von reproduzierbaren Regenerationsabläufen	411
a) Die Regenerationsvorgänge des Knochenmarkes nach kontinuierlicher Strahlenbelastung	411
b) Die Regenerationsvorgänge des Knochenmarkes nach einmaliger Strahlenbelastung	419
α) Blutbildveränderungen nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung	421
β) Zur Histologie von Destruktion und Regeneration nach einmaliger Ganzkörperbestrahlung	429
γ) Zur quantitativen Charakterisierung der Zellregeneration nach Ganzkörperbestrahlung	438
c) Regeneration des Knochenmarkes nach Teilkörperbestrahlung	445
d) Knochenmarkregeneration durch Transfusion von Knochenmarkzellen	449
e) Knochenmarkregeneration nach chemischen Noxen	453
f) Die Regeneration des Knochenmarkes als Funktionsleistung des Stammzellenspeichers	456
3. Regeneration des Knochenmarkes nach mechanischen Traumen	459
IV. Über die Hyperplasie des Knochenmarkes	461
1. Allgemeine Vorbemerkungen	461
2. Allgemeine Markhyperplasie	463
a) Hyperplasie mit Ineffektivität der Blutzellbildung bei megaloblastischen Anämien	463
b) Hyperplasie des Markes bei Polycythaemia vera	466
3. Hyperplasie des erythropoetischen Systems	466
4. Hyperplasie der nicht-erythropoetischen Parenchyme des Markes	468
5. Zur Hyperplasie des Knochenmarkstromas	469
V. Neoplasien des Knochenmarkes	473
1. Allgemeine Vorbemerkungen	473
2. Regenerationsprobleme bei tierexperimentellen Hämoblastosen und bei leukämischen Blastenkrisen des Menschen	476
3. Das Regenerationsproblem der menschlichen Leukosen aus der Sicht der natürlichen Entwicklung und der strahlenbiologischen Erfahrungen	478

4. Methoden und Ergebnisse der zellphysiologischen Erforschung der leukotischen Regeneration.	480
a) Methoden der Erforschung der Markregeneration bei Neoplasien	480
b) Ergebnisse der in vivo-Markierung bei Leukosen mit Thymidin- ³ H	482
Literatur	486
 Regeneration, Hyperplasie und Onkogenese der lymphoretikulären Organe. Von Professor Dr. H. COTTIER, Privatdozent Dr. M. W. HESS, Privatdozent Dr. B. ROOS und Dr. P. A. GRÉTILLAT, Bern. Mit 99 Abbildungen	
Einleitung	496
A. Die phylogenetische Entwicklung des lymphoretikulären Systems.	498
B. Die ontogenetische Entwicklung des lymphoretikulären Gewebes bei Säugetieren und beim Menschen	504
C. Die räumliche Verteilung des lymphoretikulären Systems im jugendlichen und alternden Säugetierorganismus	514
I. Die verschiedenen Arten lymphoretikulärer Organe und Gewebe	515
II. Selbsthafte und wandernde Zellen des lymphoretikulären Systems	517
III. Die räumliche Verteilung der Zellteilungs- und Differenzierungsvorgänge im lymphoretikulären System	518
IV. Zusammensetzung, Verteilung und Leistungsfähigkeit des lymphoretikulären Systems in Abhängigkeit vom Alter des Säugetierorganismus	524
D. Die zum lymphoretikulären und plasmacellulären System gehörenden Gewebestruk- turen und Zellarten	526
I. Die Zellarten des lymphatischen Parenchyms im engeren Sinn und der Plasma- zellreihen	528
II. Die Zellarten des reticuloendothelialen und histiocytären Systems im engeren Sinn	535
E. Die physiologische Regeneration des lymphoretikulären Systems	537
I. Stammzellprobleme	537
II. Die Proliferationseigenschaften der lymphoretikulären Zelllinien	544
III. Differenzierungsvorgänge am lymphoretikulären System	554
IV. Wanderung und Rezirkulation von Zellen des lymphoretikulären Systems im Organismus	563
V. Sogenannte G ₀ -Zeit der proliferationsfähigen Zellen und Lebensdauer der End- zellen des lymphoretikulären Systems	571
VI. Reutilisation von Zellabbauprodukten nach Untergang lymphoretikulärer Einzelelemente	576
VII. Die dem lymphoretikulären System innewohnenden und übergeordneten Regu- lationsmechanismen	578
F. Die pathologische Regeneration des lymphoretikulären Systems	583
I. Regeneration nach mechanischer Entfernung von Organen, Organanteilen oder Zellen des lymphoretikulären Systems	583
1. Thymektomie	583
2. Splenektomie	586
3. Entfernung von Lymphknoten	587
4. Entfernung lymphoretikulären Gewebes des Magendarmtraktes	587
5. Operative Entfernung großer Teile des lymphoretikulären Systems	588
6. Entfernung zirkulierender lymphoider Zellen durch fortgesetzte Drainage des Ductus thoracicus	588
7. Weitere Beobachtungen	588
II. Regenerative Vorgänge im lymphoretikulären System nach Einwirkung ionis- ierender Strahlen	588
1. Regeneration des lymphoretikulären Gewebes nach ionisierender Ganz- körperbestrahlung	590
2. Regeneration des lymphoretikulären Gewebes nach ionisierender Teilkörper- und Organbestrahlung	599

3. Regeneration des lymphoretikulären Gewebes nach extrakorporaler Bestrahlung des zirkulierenden Bluts und der Lymphe	600
4. Regeneration in vitro bestrahlter Zellen des lymphoretikulären Systems	600
III. Regeneration des lymphoretikulären Systems nach Behandlung mit sog. Anti-lymphocyterserum (ALS)	600
IV. Regeneration des lymphoretikulären Gewebes nach Behandlung mit hohen Dosen von Corticosteroiden und anderen lymphopenisch wirkenden Hormonen	602
V. Regeneration des lymphoretikulären Gewebes nach Einwirkung von Cytostatica und anderen Hemmstoffen	605
VI. Regeneration des lymphoretikulären Gewebes bei verschiedenartigen Krankheitszuständen	608
VII. Die Leistungsfähigkeit und Regenerationskraft des lymphoretikulären Gewebes im Alter	610
VIII. Regeneration des lymphoretikulären Gewebes bei Zuständen von Immuntoleranz	612
IX. Immunbiologische Defektkrankheiten als Beispiele einer gestörten Regenerationsweise des lymphoretikulären Systems	615
X. Regeneratorische Vorgänge nach sog. „Blockade“ des reticuloendothelialen Systems	619
XI. Pathologische Regeneration und Pseudoregeneration nach Transplantation von Zellen, Geweben und Organen des lymphoretikulären Systems	621
XII. Regeneration geschädigter Blut- und Lymphgefäße	624
G. Die Hyperplasie des lymphoretikulären Systems	625
I. Hyperplasie des lymphoretikulären Gewebes im Verlauf einer zur Bildung humoraler Antikörper führenden immunbiologischen Reizbeantwortung	625
II. Hyperplasie des lymphoretikulären Gewebes im Verlauf der Überempfindlichkeitsreaktionen vom Spätpyrr sowie nach Homo- und Heterotransplantation („zellgebundene Immunität“)	635
III. Hyperplasie von Zellen des lymphoretikulären Systems nach Einwirkung sog. mitogener Substanzen	639
1. Die mitogene Wirkung von Phythämagglutinin aus Phaseolus vulgaris	639
2. Weitere mitogen wirksame Substanzen	644
3. Die mitogene Wirkung von Fremdzellen	645
IV. Hyperplasie des lymphoretikulären Systems im Verlauf von Infektionskrankheiten	645
V. Hyperplasie des lymphoretikulären Gewebes im Rahmen sog. Autosensibilisierungsvorgänge	649
VI. Hyperplasie des lymphoretikulären Gewebes als Reaktion auf neoplastische Prozesse	653
VII. Hyperplasie von Teilen des lymphoretikulären Systems als Reaktion auf Fremdmaterial ohne nachweisbare Antigeneigenschaften	656
VIII. Hyperplasie des lymphoretikulären Systems infolge hormonaler Einwirkungen	659
IX. Weitere humorale Faktoren, denen eine stimulierende Wirkung auf das lymphoretikuläre Gewebe zugeschrieben wurde	661
X. Kompensatorische Hyperplasie des lymphoretikulären Gewebes	661
H. Onkogenese des lymphoretikulären Gewebes	662
I. Hereditäre Faktoren bei der Onkogenese des lymphoretikulären Gewebes	663
II. Die Bedeutung onkogener und leukämogener Agentien bei der Entstehung maligner Neoplasien des lymphoretikulären Systems	663
1. Onkogene und leukämogene Viren	663
a) Beobachtungen in vitro	663
b) Beobachtungen in vivo	667
z) Tierexperimentelle Befunde zur Frage der Virusätiologie lymphoretikulärer Neoplasien	667

β) Das Problem der Virusätiologie lymphoretikulärer Neoplasien beim Menschen	672
2. Mycoplasmen und Neoplasien des lymphoretikulären Systems	674
3. Radiogene Einflüsse bei der Entstehung lymphoretikulärer Neoplasien	674
a) Tierexperimentelle Befunde	674
b) Beobachtungen am Menschen	678
4. Einflüsse von Chemikalien auf die Onkogenese und Leukämogenese am lymphoretikulären System.	679
5. Weitere ätiologische und pathogenetische Möglichkeiten bei der Entstehung lymphoretikulärer Neoplasien	681
III. Die Bedeutung der Homöostase und der Resistenz des Organismus für die Entwicklung lymphoretikulärer Neoplasien	682
IV. Metabolische Eigenschaften der Zellen lymphoretikulärer Neoplasien	683
V. Wachstumseigenschaften lymphoretikulärer Neoplasien	685
VI. Besonderheiten lymphoretikulärer Wucherungsformen und Neoplasien	690
1. Lymphoma malignum Hodgkin und verwandte Prozesse	690
2. Thymome	693
3. Das großfollikuläre Lymphoblastom (Brill-Symmers)	695
4. Lymphosarkome	695
5. Lymphatische Leukämien (Lymphadenosen)	696
a) Akute lymphatische Leukämien (akute Lymphadenosen)	696
b) Chronische lymphatische Leukämien (chronische Lymphadenosen)	698
6. Die plasmocytoiden Myelome und die Makroglobulinämie Waldenström	701
7. Die Reticulosarkome, malignen Retikulosen und verwandten Krankheitsbilder	707
8. Angioendotheliome	709
Literatur	710
Namenverzeichnis	767
Sachverzeichnis	839

Biochemie der Regeneration

Von

R. SCHINDLER, Bern*

Mit 29 Abbildungen

I. Einleitung

Der Begriff der Regeneration umfaßt den Ersatz von verloren gegangenen, experimentell entfernten oder funktionsuntüchtig gewordenen Organen, Geweben, Zellen oder Zellbestandteilen. Im erwachsenen Organismus erlauben Regenerationsvorgänge eine Normalisierung von Funktionen, die durch physiologische oder pathologische Prozesse gestört oder gefährdet sind. Im allgemeinen wird dabei in funktioneller und morphologischer Hinsicht eine Rückkehr zum Status quo ante angestrebt. Bei der Analyse von Regenerationsvorgängen erhebt sich deshalb die Frage nach den Regulationsmechanismen, die die Zunahme lebender Masse auslösen und ihr Ausmaß bestimmen, so daß das funktionelle Gleichgewicht innerhalb des Gesamtorganismus wiederhergestellt wird (BULLOUGH 1962, TEIR und RYTÖMAA 1967, F. F. BECKER 1969). Diese Regulationsmechanismen sind offensichtlich im molekularen Geschehen verankert, und zu ihrer Aufklärung werden wohl vor allem biochemische Untersuchungsmethoden herangezogen werden müssen. Biochemische Prozesse während Regenerationsvorgängen sind deshalb in erster Linie hinsichtlich der beteiligten Regulationsmechanismen von Interesse.

Der Zelle, als biologischer Einheit, kommt offenbar bei vielen regenerativen Vorgängen eine große Bedeutung zu. Wird beispielsweise ein Teil eines Organs entfernt, ist eine Regeneration theoretisch denkbar einerseits durch Vergrößerung, andererseits aber durch Vermehrung der cellulären Elemente im verbleibenden Organteil; der Mechanismus der Zellproliferation erlaubt regenerative Prozesse größeren Ausmaßes und ist damit leistungsfähiger als derjenige der Hypertrophie. Eine Zellproliferation ist daher auch an den meisten Regenerationsvorgängen maßgeblich beteiligt. Allerdings vermindert sich die Fähigkeit zur Hyperplasie bei gewissen Organen und Geweben während der Ontogenese mit zunehmendem Alter des Organismus¹.

Für den geordneten Ablauf regenerativer Vorgänge spielen neben der Zellproliferation auch morphogenetische Prozesse eine wichtige Rolle. Diese entziehen sich indessen einer biochemischen Analyse noch fast vollständig, während die Kenntnisse über die biochemischen Grundlagen der Zellproliferation schon wesentlich weiter fortgeschritten sind. In der vorliegenden Arbeit werden daher vor allem biochemische Vorgänge besprochen, die sich beim Eintritt und Ablauf der Zellproliferation sowie bei der Rückkehr in die Proliferationsruhe erkennen lassen. Dabei sollen die beteiligten Prozesse besonders hinsichtlich der für die Steuerung der Zellproliferation verantwortlichen Regulationsmechanismen betrachtet werden.

* Pathologisches Institut der Universität Bern.

¹ Goss 1966.

Die Erforschung der molekularen Grundlagen von Kontrollmechanismen für die Zellproliferation steht heute noch am Anfang. Für unsere spärlichen Kenntnisse ist es bezeichnend, daß eine kürzlich erschienene Übersicht über diese Fragen vom Autor selbst „spekulativ“ genannt wurde². In der vorliegenden Darstellung wird es deshalb oft nötig sein, die Verhältnisse an einigen dafür besonders geeigneten Modellsystemen darzustellen, da diese häufig viel übersichtlicher sind und die gewonnenen Ergebnisse leichter interpretiert werden können. So sollen auch die Resultate von Versuchen an Kulturen tierischer Zellen und gelegentlich auch an Mikroorganismen herangezogen werden. Auf Vollständigkeit in der Darstellung des heute Bekannten wurde verzichtet. Vielmehr wurde versucht aufzuzeigen, wo die Schwerpunkte der modernen Forschung liegen und in welcher Richtung die noch offenen Fragen vermutlich anzugehen sind.

Die Aufklärung der Regulationsmechanismen für die normale Zellproliferation ist nicht nur eine Voraussetzung für das vertiefte Verständnis von Regenerationsvorgängen, sondern auch für die Analyse der pathologischen Zellvermehrung, insbesondere der molekularen Grundlagen neoplastischer Prozesse. Das maligne Wachstum ist ja unter anderem dadurch charakterisiert, daß die neoplastische Zelle den Kontrollmechanismen, die die Proliferation normaler Zellen regulieren, nicht oder zum mindesten in ungenügendem Ausmaß unterworfen ist. Eine Darstellung der biochemischen Grundlagen des neoplastischen Wachstums würde jedoch den Rahmen der vorliegenden Übersicht sprengen, so daß die Probleme der biochemischen Läsionen in neoplastischen Zellen nur gelegentlich gestreift werden können.

II. Biochemische Grundlagen

Die Desoxyribonucleinsäure (DNS) als Träger der genetischen Information einer Zelle übt, wie in Abb. 1 schematisch dargestellt, zwei Funktionen aus: Einerseits durchläuft sie vor jeder Zellteilung eine vollständige Replikation ihrer selbst. Dieser Prozeß gewährleistet, daß jede der beiden Tochterzellen qualitativ und quantitativ mit derselben genetischen Information ausgestattet wird, die die Mutterzelle besessen hat.

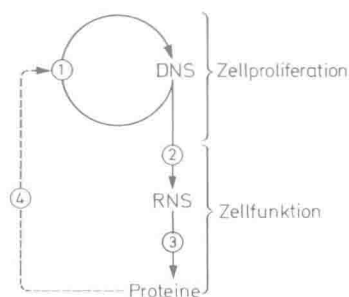


Abb. 1. Die Übertragung der genetischen Information. 1 DNS-Replikation, 2 RNS-Synthese, 3 Protein-Synthese, 4 Mitwirkung von Proteinen bei der DNS-Replikation und Zellteilung

Damit stellt die DNS-Synthese das wichtigste biochemische Korrelat zur Zellproliferation dar. Andererseits wird mindestens ein Teil der genetischen Information in jeder Zelle von der DNS auf die Ribonucleinsäure (RNS) und von dieser auf die Proteine übertragen. Durch die Synthese spezifischer Proteine, wie z. B. der Enzyme, wird eine Zelle befähigt, bestimmte Funktionen auszuüben, die in ihrer Gesamtheit die „Differenzierung“ der betreffenden Zelle widerspiegeln. RNS- und Proteinsynthese stellen somit eine wichtige biochemische Voraussetzung für die Übernahme einer Zellfunktion dar. Auch vor einer Zellproliferation ist indessen neben der

Verdoppelung der DNS eine Synthese bestimmter Enzyme und vermutlich weiterer Proteine erforderlich. Bevor nämlich die DNS einer Zelle als Vorbereitung auf eine Zellteilung verdoppelt wird, muß ein Teil der genetischen Information

² BULLOUGH 1965.

der DNS zur Synthese von RNS und bestimmten Proteinen dienen, die erst die Replikation des genetischen Materials und die Zellteilung erlauben.

Im folgenden soll die Biochemie der DNS-Replikation sowie der Übertragung der genetischen Information von der DNS auf RNS und Proteine in ihren Grundzügen dargestellt werden. Neben den biochemischen Vorgängen an sich werden vor allem auch die Probleme ihrer Steuerung und schließlich, neben der „Orthologie“ dieser Prozesse, auch ihre „Pathologie“ berücksichtigt.

A. Struktur und Synthese der DNS, ihre Störungen und ihre Regulation

1. Struktur und Synthese der DNS

a) Struktur und metabolische Stabilität der DNS

Der Aufbau der DNS zeigt eine primäre, sekundäre und tertiäre Struktur. In ihrer primären Struktur stellt sich die DNS als langes Kettenmolekül dar. Sein Rückgrat bilden Moleküle von Desoxyribose, die durch Phosphorsäurediester-Brücken miteinander verbunden sind. Jede Phosphatgruppe verknüpft durch Esterbindungen das Kohlenstoffatom 5 des einen mit dem Kohlenstoffatom 3 des benachbarten Desoxyribosemoleküls. Dies bedeutet, daß jede DNS-Kette eine Richtung aufweist, die die Richtung für die „Lektüre“ der genetischen Information weist. Jedes Desoxyribosemolekül trägt ferner eine Purin- oder Pyrimidinbase. An Purinen finden sich in der DNS Adenin und Guanin, an Pyrimidinen Cytosin und Thymin. Die Pyrimidinbase Thymin kommt ausschließlich in der DNS vor, wird also in RNS nicht gefunden. Dies hat die Möglichkeit eröffnet, Thyminderivate als spezifische Vorläufer der DNS zu verwenden.

Die prozentuale Basenzusammensetzung und die physikalisch-chemischen Eigenschaften der DNS (KIR 1960 a, b, 1961) sind in allen Zellen eines Organismus, innerhalb der Fehlergrenze der verwendeten Methoden, gleich. Andererseits variieren sie von Species zu Species. Mit Hilfe der DNS-Hybridisierung (s. u.) konnte gezeigt werden, daß auch die Basensequenz der DNS — innerhalb der Genauigkeit der Methode — für alle Zellen eines Organismus und einer Species die gleiche, dagegen von Species zu Species verschieden ist (McCARTHY und HOYER 1964). Ferner ist die Gesamtmenge an DNS pro Zelle in allen nicht proliferierenden, diploiden Zellen einer Species in hohem Maß konstant (SWIFT 1950, VENDRELY 1955). So läßt sich beispielsweise für diploide menschliche Zellen ein DNS-Gehalt von ca. 6×10^{-12} g berechnen (MIRSKY und RIS 1951, VOGEL 1964).

In ihrer Sekundärstruktur bildet die DNS eine Doppelhelix, die aus zwei einzelnen DNS-Ketten besteht (WATSON und CRICK 1953 a—c). Die Purine und Pyrimidine befinden sich im Inneren der Doppelspirale; ein Thymin- und ein Adeninmolekül, bzw. ein Cytosin- und ein Guaninmolekül liegen einander immer gegenüber und sind durch Wasserstoffbindungen miteinander verknüpft (Abb. 2 u. 12) (PAULING und COREY 1956, WILKINS 1963, PRINTZ und v. HIPPEL 1965). Die Bedeutung

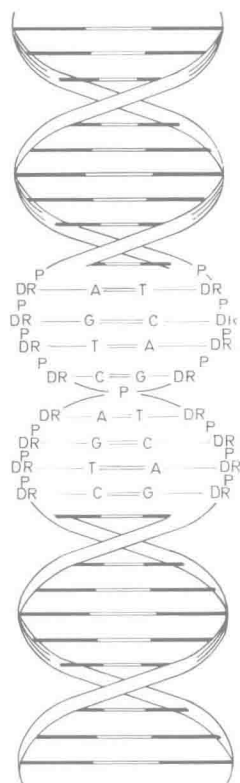


Abb. 2. Doppelhelix der Desoxyribonucleinsäure. (Nach DELLWEG 1967.)
DR = Desoxyribose,
P = Phosphat, T = Thymin, C = Cytosin,
A = Adenin, G = Guanin