

*Von der Zelle
zur Zellulärtherapie*

von

PROF. DR. MED. PAUL NIEHANS

Burier / La Tour-de-Peilz (Schweiz)



VERLAG HANS HUBER BERN
UND STUTTGART

PROF. DR. MED. PAUL NIEHANS

Burier / La Tour-de-Peilz (Schweiz)

*Von der Zelle
zur Zellulärtherapie*



VERLAG HANS HUBER BERN
UND STUTTGART

Inhaltsverzeichnis

<i>Einleitung</i>	9
<i>Zellbiologie</i>	12
Protoplasma	13
Zellmembran	13
Zellkern	16
Ergastoplasma	19
Mitochondrien	21
Mikrosomen	24
Golgi-Apparat	27
Centrosom	28
Hyaloplasma	29
Vakuolen	30
<i>Zellpathologie</i>	32
Ergastoplasma	33
Mitochondrien	35
Geschwulstproblem - Tumorzellen	44
<i>Zellulärtherapie</i>	48
<i>Schlußbetrachtungen</i>	65
<i>Literaturnachweis</i>	67

PAUL NIEHANS
VON DER ZELLE ZUR ZELLULARTHERAPIE

PROF. DR. MED. PAUL NIEHANS

Burier / La Tour-de-Peilz (Schweiz)

*Von der Zelle
zur Zellulärtherapie*



VERLAG HANS HUBER BERN
UND STUTTGART

© 1962 by Verlag Hans Huber Bern
Satz, Druck und Einband: Buchdruckerei Ott Thun
Printed in Switzerland

HERRN PROF. DR. A. KMENT, WIEN,
meinen aufrichtigsten Dank
für seine Beratung und Zusammenstellung
der grundlegenden Literatur.

Inhaltsverzeichnis

<i>Einleitung</i>	9
<i>Zellbiologie</i>	12
Protoplasma	13
Zellmembran	13
Zellkern	16
Ergastoplasma	19
Mitochondrien	21
Mikrosomen	24
Golgi-Apparat	27
Centrosom	28
Hyaloplasma	29
Vakuolen	30
<i>Zellpathologie</i>	32
Ergastoplasma	33
Mitochondrien	35
Geschwulstproblem - Tumorzellen	44
<i>Zellulärtherapie</i>	48
<i>Schlußbetrachtungen</i>	65
<i>Literaturnachweis</i>	67

Einleitung

Als vor nahezu 300 Jahren der Engländer HOOKE die Pflanzenzelle durch ein primitives Mikroskop blickte, schlug für die gesamte Biologie und Medizin die Geburtsstunde einer neuen Zeit. Dargestellt in seiner «Micrographia» (1667), gab er diesem neuen Gebilde den Namen «Cellula». MALPIGHI (1671) studierte in den nächsten Jahren genauer Wesen und Form, und LEEUWENHOCK (1673) sah als erster im zusammengesetzten Mikroskop einzellige Lebewesen. Sein Schüler HAM (1677) beobachtete im Mikroskop zum erstenmal Spermien. Das wissenschaftliche Neuland beschenkte die Forscher mit stets neuen Erkenntnissen: PURKINJE (1825) und BAER (1827) entdecken das Keimbläschen und das Säugetierei, BROWN (1831) veröffentlicht seine Theorie über die Zellstruktur der Pflanzen. Der Zoologe SCHWANN versucht, in dem Werk «Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und im Wachstum der Thiere und Pflanzen» (1839), diese Theorie auf den tierischen Organismus anzuwenden. SCHWANN'S Lehre wird durch weitere Forschungen ausgebaut und korrigiert. MOHL (1835) weist auf die Lebensbedeutung des Protoplasmas, SCHULTZE (1861) beginnt mit der Erstellung seiner Plasmatheorie. KOELLIKER (1863) erkennt die bläschenförmige Natur des Zellkerns und beschreibt die Kernkörperchen. REMAK (1850) beobachtet beim Tier die Zellvermehrung durch Zellteilung. Eine feste wissenschaftliche Basis und Krönung erfahren alle diese Beobachtungen, Erkenntnisse und Theorien über die Zelle durch die bahnbrechenden Arbeiten VIRCHOWS in

dem bekannten Satz «Omnis cellula e cellula» (1855). VIRCHOW ist es auch, der die konsequente Anwendung der Zellenlehre auf die Pathologie durchführt, wie er es in klassischer Weise in seiner Zellulärpathologie (1858) darlegt. Die nächsten Jahrzehnte dienen vor allem dem planmäßigen Ausbau der neuen Wissenschaft.

Überblicken wir die Fortschritte auf dem Gebiete der Zellforschung ungefähr ab 1900 bis heute, so sind wir zutiefst beeindruckt von der enormen Ausweitung und Vertiefung. Fast alle Zweige der Naturwissenschaften steuern neue Erkenntnisse bei, die Methoden der Wissenschaftler werden immer subtiler, die Zahl der Veröffentlichungen wächst ständig; anstelle des Einzelforschers tritt immer mehr das wissenschaftliche Team. Einige markante Entwicklungsgebiete seien aufgezeigt: Ultramikroskop (SIEDENTOPF und ZSIGMONDY, 1903), Polarisationsmikroskop (W. J. SCHMIDT, 1924), Phasenkontrastmikroskop (ZERNIKE, 1934), Elektronenmikroskopie (v. BORIES, v. ARDENNE, RUSKA, BRÜCHE, ab 1930), Fluoreszenzmikroskopie (ELLINGER, 1940), Ultraviolett-spektrophotometrie (CASPERSSON, 1950), Autoradiographie (HARBER, 1958). Dazu kommen, als wesentliche Bereicherung, in den letzten Jahren die Histochemie und Histotopochemie, die eine Strukturlokalisierung von Enzymen (Fermenthistochemie) erlauben und zugleich vom Qualitativen zum Quantitativen vorzudringen versuchen.

Die erste Gewebezüchtung stammt von HARRISON (1907), CARREL setzt die wissenschaftliche Welt durch seine epochalen Forschungen auf dem Gebiet der Zellbiologie, vor allem der Organtransplantation, in Erstaunen; er erhält dafür 1912 den Nobelpreis. WARBURG vollzieht mit seinen zellbiologisch-chemischen Untersuchun-

gen über die Atmung der Zelle einen wesentlichen Schritt in den Lebensbereich, in dem Struktur und Funktion zusammenfallen. Auch sein Werk wird durch die Verleihung des Nobelpreises 1931 gekrönt. In den letzten Jahren ist es vor allem P. WEISS, der mit seinen Mitarbeitern in geradezu unverkennbarer Art immer wieder die lebende Zelle in ihren verschiedenen Lebensäußerungen studiert und uns daraus erkennen läßt, wie wenig eigentlich erst vom Leben der Zelle bekannt ist. Durch ihn ahnen wir, daß auf dem Gebiete der Zelldynamik die reiche wissenschaftliche Zukunft erst begonnen hat. Seine undogmatische Weise, zu schauen, zu forschen, zu denken und zu lehren, kann als Brücke zwischen allen Wissenschaften des Lebendigen dienen.

Ab 1931 entwickelte sich schließlich, bewußt und planmäßig, die parenterale Verabreichung tierischer Zellen zu Heilzwecken, die sogenannte Zellulartherapie. In dieser kleinen Broschüre, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, soll nun versucht werden, in großen Zügen die folgerichtige Zusammengehörigkeit und Entwicklung von Zellbiologie – Zellpathologie – Zellulartherapie aufzuzeigen. Die Forschungen der letzten Zeit erbringen immer zahlreichere Hinweise, daß zwischen diesen drei Gebieten mehr Zusammenhänge bestehen, als bisher meistens angenommen wurde.

Zellbiologie

Der Weg der modernen Physiologie ist geradlinig und klar, und es wird nicht mehr lange dauern, bis wir zu einem völligen Verständnis des Lebens als einer Verbindung von Organen gelangen. Das Organ aber ist eine Ansammlung von Zellen, und seine Eigenschaften und Tätigkeiten hängen von den Eigenschaften und Tätigkeiten der Zellen ab, aus denen es sich zusammensetzt. Deshalb hat die Physiologie der Organe sozusagen mitten im Leben begonnen; der Anfang, die Grundlage des Lebens, liegt in der Zelle. PAWLOW (1849–1936)

In den letzten Jahren hat man sich, vor allem unter Verwendung moderner Untersuchungsmethoden, wie Elektronenmikroskopie, Bio- und Histochemie und Isotopenforschung, bemüht, die Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion der Zelle, als der kleinsten Lebenseinheit, zu erforschen. Alle diese Methoden tragen dazu bei, aus den allgemeinen Lebensvorgängen der Einzelzelle in zunehmendem Maß die Lebensprozesse auch der Makroorganismen besser zu verstehen.

Zellen zeigen wohl die verschiedensten Formen, sind aber im wesentlichen nach dem gleichen Prinzip aufgebaut. Allgemein enthalten sie, von der Zellmembran umschlossen, einen Kern, Zellorganellen und Zelleinschlüsse. Unter Zellorganellen versteht man Zellstrukturen mit bestimmten Funktionen, wogegen unter Zelleinschlüssen Strukturen zusammengefaßt werden, von denen spezifische Leistungen bisher nicht bekannt oder für die Zelle nicht lebenswichtig sind. Unter dem Begriff Protoplasma werden die «aktiv tätigen Strukturen» verstanden.

PROTOPLASMA

Die chemische Zusammensetzung zeigt ungefähr 80 % Wasser, 15 % Proteine, 3 % Lipide, 1 % Kohlehydrate und 1 % Salze. Die intrazellulären pH-Werte fanden sich für die verschiedenen Zellen von 5,8 bis 8,5 und sind in der lebenden Zelle durchschnittlich bei 7,0. Das Protoplasma existiert in der lebenden Zelle sowohl im Sol- als im Gelzustand, die unter verschiedenen Einflüssen ineinander übergehen können. Vielfach zeigt das Protoplasma im Zentrum ausgesprochene Soleigenschaften, die gegen die Peripherie zu immer mehr in einen gelähnlichen Zustand übergehen. In solchen Fällen ist die Zellmembran dann schwer vom sogenannten Rinden-Gel zu unterscheiden, nachdem sie selbst den Gelzustand aufweist. Die Viskosität dieses peripheren Protoplasma bezirkes ist dem dort anzutreffenden Kalziumgehalt direkt proportional. Durch Sol-Gel-Umwandlungen, und umgekehrt, können die intrazellulären Zelleistungen verschieden beeinflußt werden. Diese Änderungen des kolloidalen Zustandes treten sehr augenscheinlich bei der sogenannten Oberflächenpräzipitationreaktion auf. Wird nämlich die Zellmembran verletzt, so kann, unter Verwendung dieser Reaktion, bei Anwesenheit von Kalziumionen, die Schadenstelle in der Zellmembran geschlossen werden.

ZELLMEMBRAN

Die Zellmembran ist ein spezialisierter Teil des Protoplasmas, sie ist ungemein dünn und in ungefärbten Zellen schwer zu erkennen. Die Zellmembran zeigt Elasti-

zität und ist in der Lage, Schädigungen nicht zu großen Ausmaßes wieder auszugleichen. Der Übergang vom Gel- in den Solzustand, und umgekehrt, erfolgt verhältnismäßig leicht. Eine autonome Kontraktilität dürfte bestehen. Die ruhende, unverletzte Zellmembran besitzt an ihrer Oberfläche eine elektrische positive Ladung. Die Oberflächenspannung ist sehr gering, sie beträgt meistens ungefähr 1 Dyn. Die Zellmembran baut sich allgemein aus einer osmiophilen-osmiophoben Schicht (ca. 70 Å) auf. Genauere Untersuchungen lassen eine hellere (osmiophobe) Mittelschicht und zwei dunklere (osmiophile) Außenschichten zu je 25 Å Dicke erkennen. Es gibt aber Hinweise, die für den umgekehrten Aufbau sprechen. Poren scheinen ständig oder zeitweise vorhanden zu sein. Elektronenmikroskopisch zeigt die Zellmembran häufig Fortsätze und intrazelluläre Einstülpungen (Nierenzellen, Ciliarepithel, Submaxillardrüsen). An der Niere werden dadurch die basalen Zellabschnitte in einzelne Abteilungen gegliedert. In diesem Bereich findet sich eine Parallelanordnung der Mitochondrien. Die Einbuchtungen der Zellmembran im Basalbereich finden sich meistens bei Zellen mit höherer sekretorischer oder resorptiver Funktion. Die verschieden entwickelten Strukturen der Zellmembranen stellen «echte Zellgrenzen» dar. Die Elektronenmikroskopie hat bisher keinerlei Hinweise dafür gefunden, daß Syncytien existieren.

Die biochemische Untersuchung der Zellmembran gibt über deren wesentliche Zusammensetzung aus Proteinen, Lipiden und verschiedenen anorganischen Substanzen, vor allem Kalzium, Aufschluß, aber auch verschiedene Enzyme wurden festgestellt. Die Zellmembran ist wesentlich an so entscheidenden Lebensvorgängen