

Die Zytogenetik der menschlichen Tumoren^[**]

VON K. D. ZANG UND H. SINGER^[*]

In vielen Tumoren lassen sich Chromosomenveränderungen beobachten. Dies legt die Annahme nahe, daß zwischen den Chromosomenaberrationen und der Bildung von Tumoren ein Zusammenhang besteht. Nach einer allgemeinen Einführung in Methodik und Untersuchungsobjekt der Zytogenetik werden die modernen Theorien der Tumorentstehung diskutiert, und zwar am Beispiel der Meningiome des Menschen. Meningiome sind relativ gutartige, langsam wachsende Tumoren der Hirnhaut.

1. Einleitung

Die Arbeitsrichtung der Zytogenetik ist nach Methodik und Untersuchungsobjekt zwischen der des Chemikers und Molekularbiologen einerseits und der des Pathologen und Anatomen andererseits einzuordnen. Der Zytogenetiker arbeitet noch mit morphologischen Strukturen; er gewinnt dabei jedoch Informationen über die Feinstruktur des genetischen Materials, die dem reinen Histomorphologen nicht zugänglich sind. Sie erlauben ihm allerdings keine Aussage über die Funktion der Strukturen. Ziel der Genetik ist es, Korrelationen zwischen Funktionen und Strukturen zu entdecken. Dies ist nur durch den Vergleich der zytogenetischen Befunde mit denen des Morphologen, Physiologen und Chemikers möglich.

Im folgenden soll ein kurzer Abriss über Methodik und Untersuchungsobjekt des Zytogenetikers gegeben werden. Als Beispiel sind die Chromosomenbefunde bei menschlichen Tumoren gewählt. Besonders berücksichtigt wurden hierbei die Meningiome, weil bei ihnen die Veränderungen der Chromosomen noch überschaubar und definierbar sind und sich deshalb besonders zu einer Demonstration eignen.

2. Präparation der menschlichen Chromosomen

Die Chromosomen als Träger der genetischen Information der Zelle liegen im ruhenden Kern in einer stark entspiralisierten Form vor, deren Struktur das Lichtmikroskop nicht mehr auflösen kann. Während der Zellteilung verdichten sie sich beim Säuger zu 1 bis 10 µm langen Gebilden. Sie sind dabei in einem dreidimensionalen System angeordnet. Dies führt bei der Präparation der Zellen zu starken Überlagerungen (vgl. Abb. 1). Es war deshalb bis vor wenigen Jahren nicht möglich, die einzelnen Chromosomen-Individuen sicher zu identifizieren und zu zählen. So wurde

bis 1956 die Chromosomenzahl des Menschen mit „etwa 48“ angegeben^[1].

Drei wesentliche Punkte waren es, die die heutige Form routinemäßiger Chromosomensanalyse ermög-

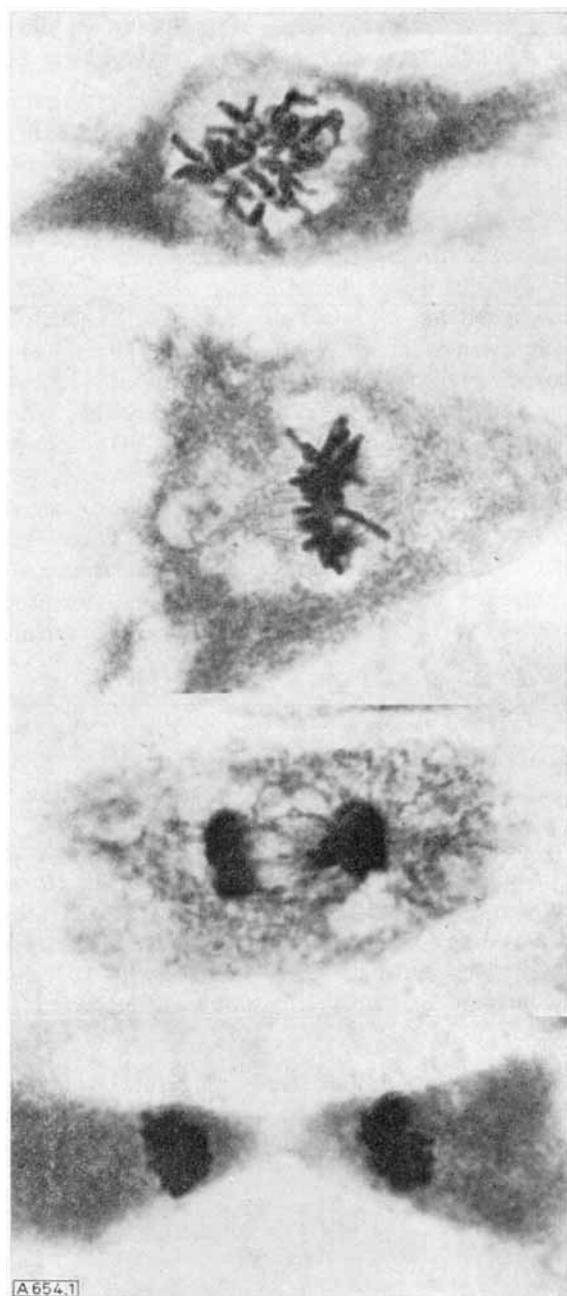


Abb. 1. Teilungsablauf einer Hirntumorzelle (Meningiom) beim Menschen. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergrößerung 1200×.

[*] Dr. K. D. Zang und Dr. H. Singer
Max-Planck-Institut für Psychiatrie,
Neuropathologische Abteilung
8 München 23, Kraepelinstraße 2

[**] Die in der Arbeit angeführten eigenen experimentellen Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

[1] Literatur bei G. Heberer: Handbuch der Humangenetik. Thieme-Verlag, Stuttgart 1968, Bd. I/1, S. 145 ff.

licht haben. Nowell entdeckte 1960^[2], daß Lymphocyten des strömenden Blutes, die sich normalerweise nicht mehr teilen, nach Zugabe eines Extraktes aus *Phaseolus vulgaris* in Lymphoblasten umgewandelt werden und sich teilen. (Für die Untersuchung von Tumorzellen ist dieser Befund jedoch von untergeordneter Bedeutung, da Tumorzellen sich spontan teilen.) Ein wichtiger methodischer Kunstgriff war die Vorbehandlung der Zellen in einer hypotonischen Lösung. Sie führt zu einer Überdehnung der Zelle und damit zu einem weiteren Auseinanderrücken der Chromosomen^[3]. Der dritte entscheidende methodische Fortschritt beruhte auf der Behandlung der Zellen mit Colchicin-Derivaten. Er erlaubte die endgültige Festlegung der menschlichen Chromosomenzahl auf 46^[4, 5].

Colchicin hat eine mehrfache Wirkung: Einmal wird der Spindelapparat (siehe Abschnitt 4), mit dem die Chromosomen fixiert sind, zerstört und damit den Chromosomen eine bessere Möglichkeit gegeben, sich auszubreiten. Weiterhin kontrahieren sich die Chromosomen stärker; dadurch erlangen sie klarere Konturen und können leichter unter dem Mikroskop identifiziert werden. Sehr willkommen ist die zytostatische Wirkung des Colchicins; durch Blockierung der Mitose werden die Teilungsfiguren angereichert und stehen in großer Anzahl zur Verfügung. (Weitere Einzelheiten der Präparation siehe [6–8].)

Im Gegensatz zu den früher verwendeten Schnittpräparaten arbeitet die heutige Zytogenetik mit Zell-Suspensionen oder als Monoschicht gewachsenen Gewebekulturen. Eine der Hypotonie-Behandlung folgende Lufttrocknung verbessert die Spreitung der Chromosomen weiter. Ihr folgt eine Fixierung in üb-

licher Weise (z. B. Essigsäure/Alkohol oder Formalin) mit anschließender Färbung mit einem für Chromatinstrukturen möglichst spezifischen Farbstoff (z. B. Feulgen oder Orcein). Bei den in dieser Weise vorbereiteten Zellen liegen die Chromosomen weitgehend in einer optischen Ebene, wodurch die mikrophotographische Darstellung und weitere Analyse wesentlich erleichtert werden (Abb. 2). Bei den meisten angewandten Präparationsverfahren handelt es sich um Modifikationen der Methode von Moorhead et al.^[9]

3. Vorbereitung und Züchtung von Tumorgewebe

Der geschilderten Zellpräparation geht eine je nach Material und Untersuchungszweck unterschiedliche Vorbereitung des Gewebes voraus. Bei der zytogenetischen Untersuchung von menschlichen Tumoren unterscheidet man drei Präparationsweisen: 1. Direktpräparation, 2. Kurzzeitzüchtung, 3. Langzeitzüchtung des Biopsiematerials.

Bei der Direktpräparation ist am besten garantiert, daß die gefundenen Chromosomensätze für das entnommene Tumormaterial repräsentativ sind. Diese Direktpräparation eignet sich in erster Linie für maligne Tumoren, die zu jedem Zeitpunkt einen relativ hohen Prozentsatz in Teilung befindlicher Zellen enthalten. Durch den Sprung von der Körpertemperatur zur Umgebungstemperatur wird der Stoffwechsel der Zellen und damit auch der weitere Ablauf begonnener Zellteilungen erheblich abgebremst. Zusätzlich geraten keine Zellen mehr in Teilung. Für die Analyse wird das Gewebe mechanisch zerkleinert und anschließend enzymatisch behandelt (Trypsin). Dabei sollen die Zellverbände möglichst weitgehend in eine Zellsuspension übergehen. Die Chromosomen werden, wie in Abschnitt 2 geschildert, präpariert.

Vielfach genügt die vorhandene Anzahl von Teilungsfiguren nicht für eine Auswertung. Man brüütet in diesem Fall die Zellsuspension einige Stunden in einem Nährmedium. Es besteht aus einer isotonischen Salzlösung, welche mit Zusätzen angereichert wird, deren Notwendigkeit für das Wachstum des jeweiligen Gewebes empirisch ermittelt ist. Neben Aminosäuren, Vitaminen, Spurenelementen usw. empfiehlt sich in vielen Fällen die Beigabe von 10–30% eines homologen oder heterologen Serums. Durch Zusatz einer geringen Menge Colcemid (Desacetyl-methyl-colchicin, 0,1–1,0 µg/ml Nährmedium, 2–16 Std.) reichern sich die während dieses Zeitraums in Teilung geratenen Zellen an. Die Chromosomen werden ebenfalls in der geschilderten Weise (Abschnitt 2) präpariert.

Eine Langzeitzüchtung des Tumorbiospiematerials bringt für die Chromosomenanalyse Vorteile, aber auch Nachteile. Hierbei wird versucht, den Tumor *in vitro* weiterzuzüchten. Man pflanzt entweder kleine Tumorstückchen in einem Glasgefäß in einen „Plas-



Abb. 2. Normale menschliche Metaphase-Chromosomen. Orceinfärbung, Vergrößerung 1300×.

- [2] P. C. Nowell, Cancer Res. 20, 462 (1960).
- [3] T. C. Hsu, J. Heredity 43, 167 (1952).
- [4] J. Tjio u. H. Levan, Hereditas 42, 1 (1956).
- [5] C. E. Ford u. J. L. Hamerton, Nature (London) 178, 1020 (1956).
- [6] J. J. Yunis: Human Chromosome Methodology. Academic Press, New York 1965.
- [7] R. Turpin u. J. Lejeune: Les Chromosomes Humains. Gauthier-Villars, Paris 1965.
- [8] R. A. Pfeiffer: Karyotyp und Phänotyp der autosomalen Chromosomenaberrationen des Menschen. G. Fischer-Verlag, Stuttgart 1968.

[9] P. S. Moorhead, P. C. Nowell, W. J. Mellman, D. M. Battips u. D. A. Hungerford, Exper. Cell Res. 20, 613 (1960).

ma-Clot“ (ein Gerinnsel aus Plasma und einem homologen Embryonalextrakt, im allgemeinen Hahnplasma und Hühnerembryonalextrakt), der mit Nährmedium überschichtet wird, oder man läßt eine Zellsuspension sich auf dem Boden des Gefäßes ansiedeln. Im ersten Fall wächst der Tumor gleichmäßig radiär aus dem „Mutterstück“, das durch den Clot sowohl fixiert als auch ernährt wird; im zweiten Fall entsteht ein gleichmäßiger Zellrasen. Bei beiden Verfahren wird das überstehende Nährmedium regelmäßig ein- bis zweimal wöchentlich erneuert und auf einem gleichmäßigen physiologischen pH-Wert gehalten. Haben sich die Zellen genügend vermehrt, werden sie enzymatisch vom Boden der Flasche gelöst. Ein Teil gelangt zur Chromosomenanalyse, der andere wird erneut ausgesät (Subkultivierung).

Der Vorteil des Verfahrens besteht darin, daß die Chromosomenanalyse beliebig oft wiederholt werden kann, der Nachteil darin, daß bei länger dauernder Züchtung eine Selektionierung oder Evolution bestimmter Zelltypen eintreten kann. In diesem Fall müssen die gefundenen Chromosomensätze nicht mehr unbedingt denen des ursprünglichen Tumors entsprechen.

Da im folgenden die Veränderungen der Chromosomensätze von menschlichen Tumoren im wesentlichen an Hirntumoren demonstriert werden, soll auf einige

agensgläsern befinden. Durch die Rotation wird eine optimale Sauerstoffkonzentration des Gewebes garantiert [10]. Die Chromosomen werden ohne vorherige Ablösung der Zellen direkt auf den Deckgläsern präpariert. Auf diese Weise bleibt der Zellverband erhalten, und fast alle vorhandenen Zellteilungsfiguren können für die Untersuchung gewonnen werden [11].

4. Die Zellteilung und Möglichkeiten ihrer Störung

Körperzellen vermehren sich unter normalen Umständen in stets gleichbleibender Weise. Abbildung 3 zeigt den Zellzyklus in schematischer Darstellung. In der Prophase kondensieren sich die fädigen Chromatinstrukturen zu „Chromosomen“ mit jeweils zwei genetisch identischen Chromatiden. In der darauffolgenden Metaphase ordnen sich die Chromosomen unter weiterer Verkürzung in der „Äquatorialebene“ an, einer scheibenförmigen Struktur in der Mittel ebene der Zelle. Die Kernmembran hat sich aufgelöst. Jedes Chromosom ist zwischen zwei Spindelfasern eingespannt, die an den Zentriolen endigen. In der Anaphase trennen sich die beiden Chromatiden jedes Chromosoms an ihrer Verbindungsstelle, dem Zentromer, und wandern unter zunehmender Verkürzung der Spindelfasern zu den jeweiligen Zellpolen. In der

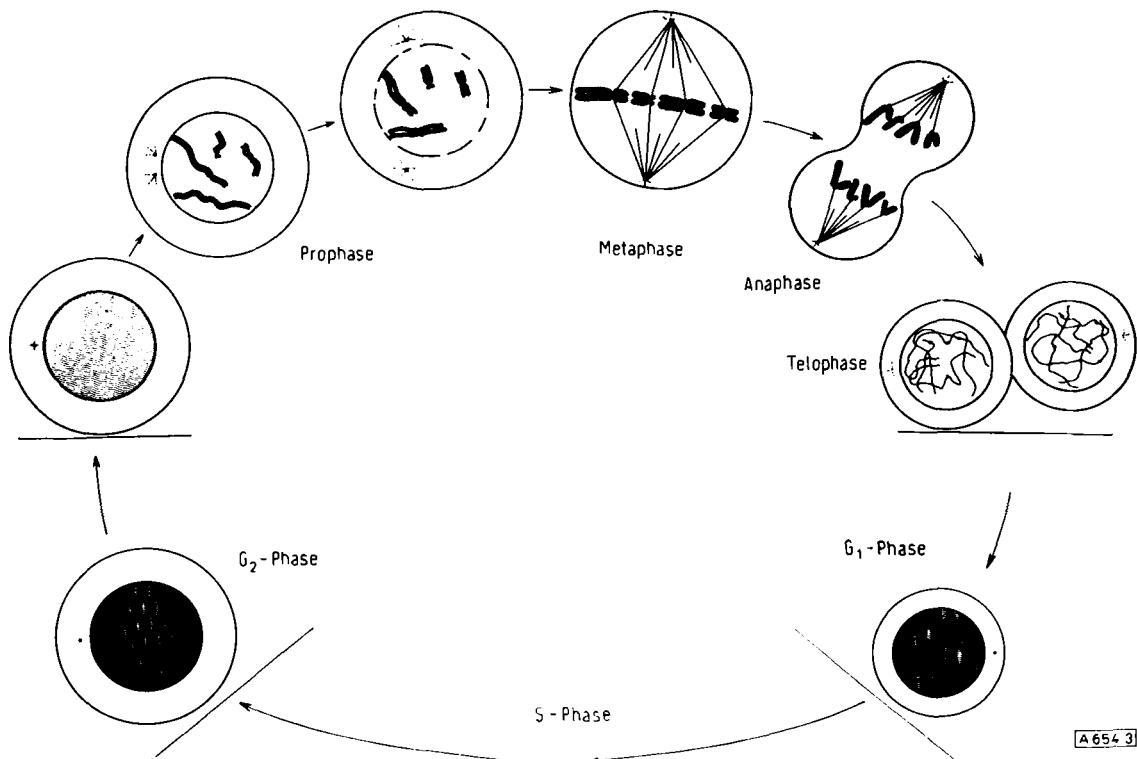


Abb. 3. Schematische Darstellung eines normalen Zellteilungszyklus. Oberer Bildteil: Mitose, unterer Bildteil: Interphase. Einzelheiten vgl. Text.

Besonderheiten bei deren Züchtung eingegangen werden. Wir legen Partikelkulturen an (entsprechend Verfahren drei), bei denen jedoch bereits nach wenigen Züchtungstagen die Chromosomen der Primärkulturnen analysiert werden. Die Tumorteilchen werden auf Deckgläsern zum Weiterwachsen gebracht, die sich in langsam rotierenden, mit Medium gefüllten Re-

Telophase entsteht eine neue Kernmembran um den halbierten Chromosomensatz; die Chromosomen entspiralisieren sich wieder.

[10] G. Kersting: Die Gewebezüchtung menschlicher Hirngeschwülste. Springer, Berlin 1961.

[11] J. Lejeune, R. Turpin u. M. Gautier, Rev. franç. Études clin. biol. 5, 406 (1960).

Die nun folgende G₁-Phase (abgeleitet von „Growth“) ist ein Zeitraum hoher Stoffwechselaktivität ohne sichtbare Veränderungen an der Zelle. In dieser Phase befinden sich die meisten Körperzellen. Sie kann Tage, aber auch Monate und Jahre dauern, sofern die Zelle sich nicht auf eine neue Teilung vorbereitet. In diesem Falle beginnt die S-Phase (abgeleitet von „Synthesis“), in der der Kern zytophotometrisch feststellbar seine DNS-Masse verdoppelt. Es handelt sich dabei bekanntermaßen um eine Verdoppelung jedes einzelnen Chromosoms (d.h. jeder Chromatide). Diese Synthesephase dauert durchschnittlich 6–8 Std. Verdoppelt wird dabei die Grundstruktur, ein in einer Doppelhelix gewundener DNS-Faden, aus dem sich das Chromosom aufbaut.

Die folgende G₂-Phase ist eine kurze Zeit (im allgemeinen weniger als eine Stunde) hoher Stoffwechselaktivität, in der sich der Kern bei äußerer Ruhe auf die darauffolgende Teilung vorbereitet. In der anschließenden Prophase zeigt sich, daß nun jedes Chromosom wieder aus zwei Chromatiden statt einer Chromatide besteht. Die Teilung läuft in der geschilderten Weise in allen Körperzellen ab. Sie beansprucht durchschnittlich eine Stunde. Bei Tumorzellen ist jedoch die G₁-Phase extrem verkürzt und kann unter Umständen nur wenige Stunden betragen. Bei diesen Zellen ist die Teilung offensichtlich zum Selbstzweck geworden. Die Interphase ist auf das zeitliche Minimum begrenzt, das notwendig ist, die für eine Teilung erforderlichen Strukturen und Energien zu liefern.

Auch bei der normalen Mitose können Teilungsfehler auftreten, die zu numerischen und strukturellen Veränderungen des Kernes führen. Solchermaßen pathologisch veränderte Zellen fallen jedoch zahlenmäßig nicht ins Gewicht. Bei Tumorzellen finden sie sich aber in besonders hohem Maße (vgl. Abschnitt 6).

Abbildung 4 zeigt das Zustandekommen numerischer Chromosomenaberrationen. Infolge Nichtauftren-

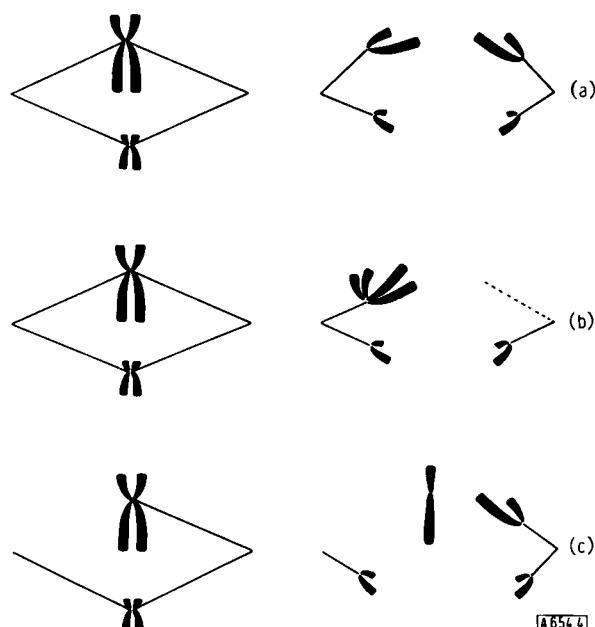


Abb. 4. Zustandekommen der häufigsten numerischen Chromosomenaberrationen. Linke Reihe: Einordnung der Chromosomen in die Metaphaseebene, rechte Reihe: Trennung in der Anaphase. (a) Normale Teilung, (b) „Non-disjunction“, (c) „Anaphase lag“.

nens eines Zentromers können beide Chromatiden in eine Tochterzelle gezogen werden, sodaß das betreffende Chromosom in der einen Tochterzelle doppelt, in der anderen nicht vorhanden ist („Non-disjunction“). Die zweite Möglichkeit ist das Fehlen der Spindelfaser auf einer Seite eines Chromosoms, sodaß eine Chromatide nicht an den entsprechenden Pol gezogen wird. Sie kann nach der anderen Seite gezogen werden oder aber liegenbleiben und zufallsbedingt in eine der beiden Tochterzellen gelangen („Lag“). Wegen des fehlenden Spindelfaseransatzes geht das betreffende Chromosom rasch verloren.

Eine andere häufige Aberration des Chromosomensatzes ist dessen Vervielfachung (Polyploidie). Sie ist eine der grundlegenden Zellteilungsstörungen bei Tumoren. Der Verdoppelungsprozeß der Chromosomen vollzieht sich hierbei mehrfach hintereinander, ohne daß es zwischenzeitlich zu einer Mitose kommt (Endoreduplikation). Der Vorgang wird erst in der darauf folgenden Zellteilung erkennbar, bei der die Chromo-

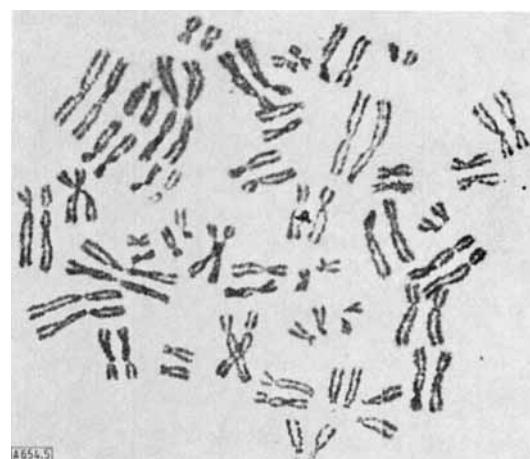


Abb. 5. Tetraploider Chromosomensatz nach Endoreduplikation (s. Text). Die homologen Chromosomen sind zu Paaren geordnet.



Abb. 6. Tetraploider Chromosomensatz nach Endomitose, einer Sonderform der Endoreduplikation (s. Text). Die Chromosomen sind zufallsverteilt.

somen dann meist in Doppelpaaren angeordnet auftauchen (vgl. Abb. 5).

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, daß die Chromosomen sich zwar prophasisch zu verdichten beginnen, jedoch infolge des Ausbleibens einer Spindelfaserbildung sich kurze Zeit später wieder entspiralisieren und ohne Teilung einen erneuten Zellzyklus durchlaufen (Endomitose). Hier sind bei der darauf folgenden Zellteilung ebenfalls doppelte Chromosomensätze zu finden, eine paarweise Anordnung der Chromosomen wird jedoch meist vermißt (Abb. 6).

Gerade bei Tumoren spielen jedoch neben diesen zahlenmäßigen Chromosomenveränderungen strukturelle Anomalien eine wesentliche Rolle. In Abbildung 7

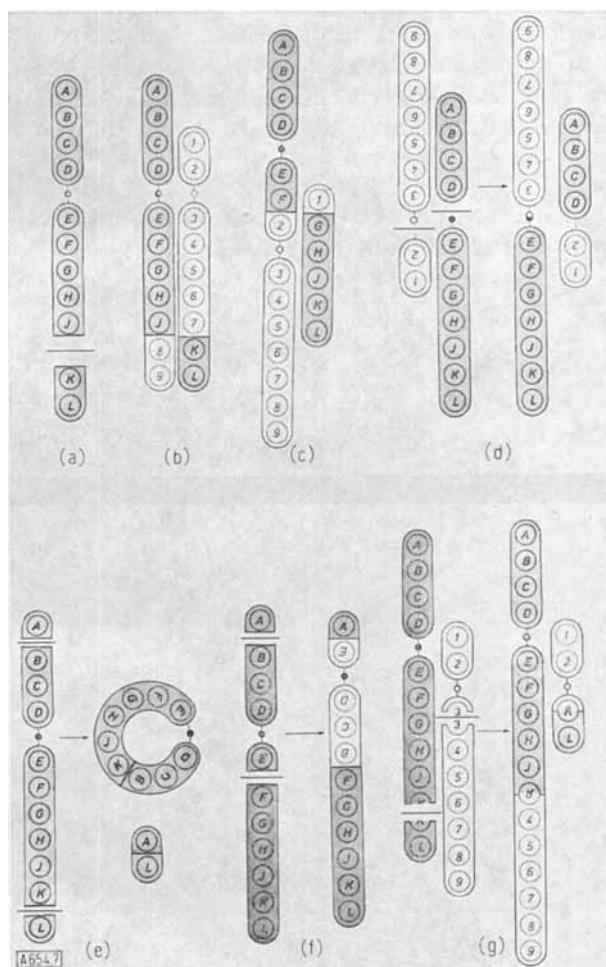


Abb. 7. Schematische Darstellung der häufigsten strukturellen Chromosomenaberrationen. (a) Bruch, (b) reziproke Translokation, meist verbunden mit einer Veränderung der Gestalt beider Partner; bei einer Translokation gleichgroßer Bruchstücke ist dagegen die Translokation morphologisch nicht erkennbar. (c) Entstehung eines dizentrischen Chromosoms durch Translokation. Die beiden rekombinierten Bruchstücke (1/GHJKL) gehen verloren, da sie kein Zentromer (—o— oder —o—) enthalten. (d) Zentrische Fusion nach Bruch beider Partner in unmittelbarer Zentromernähe; das aus den übrigen beiden Chromosomenarmen gebildete Chromosom geht wegen eines fehlenden oder unvollständigen Zentromers oft verloren. (e) Bildung eines Ringchromosoms nach Bruch an beiden Enden des Chromosoms. Die beiden Bruchstücke können rekombinieren, gehen jedoch in jedem Fall verloren. (f) Perizentrische Inversion, d.h. doppelter Bruch wie bei e); das Mittelstück wird jedoch umgekehrt wieder eingesetzt (im Schema weiß gezeichnet). (g) Telomerische oder Tandem-Fusion. Dabei zerbricht ein Chromosom am Ende eines Arms, das zweite in Zentromernähe. Bei der Rekombination wird der fast vollständige Arm des zweiten Chromosoms an das erste angehängt. Dieser Vorgang ist bei Marker-Chromosomen anzunehmen, die einen kurzen und einen überlangen Arm haben.

sind die häufigsten strukturellen Chromosomenaberrationen und ihre Entstehung schematisch wiedergegeben (Einzelheiten siehe Legende). Die möglichen Ursachen dieser strukturellen Aberrationen werden in Abschnitt 6 besprochen.

5. Morphologie der menschlichen Chromosomen

Bei der Betrachtung der nach den heutigen Methoden präparierten menschlichen Chromosomen fällt zunächst ihre unterschiedliche Gestalt auf (vgl. Abb. 2). Unabhängig von den Größenunterschieden lassen sich drei Haupttypen beobachten: 1. Mediozentrische Chromosomen (das Zentromer, der Spindelfaseransatz, befindet sich annähernd in der Mitte), 2. submediozentrische Chromosomen (das Zentromer liegt zwischen Mitte und Ende), 3. subtelozentrische oder akrozentrische Chromosomen (das Zentromer ist in unmittelbare Nähe des Chromosomenendes gerückt). Eine Einteilung der menschlichen Chromosomen nach Größen- und Formmerkmalen wurde im Jahre 1960 in der „Denver-Nomenklatur“ niedergelegt [12]. Sie wurde 1964 in London [13] und 1966 in Chicago [14] überprüft und verbessert.

In Abbildung 8 wird der normale menschliche Chromosomensatz schematisch gezeigt. In Abbildung 9 ist

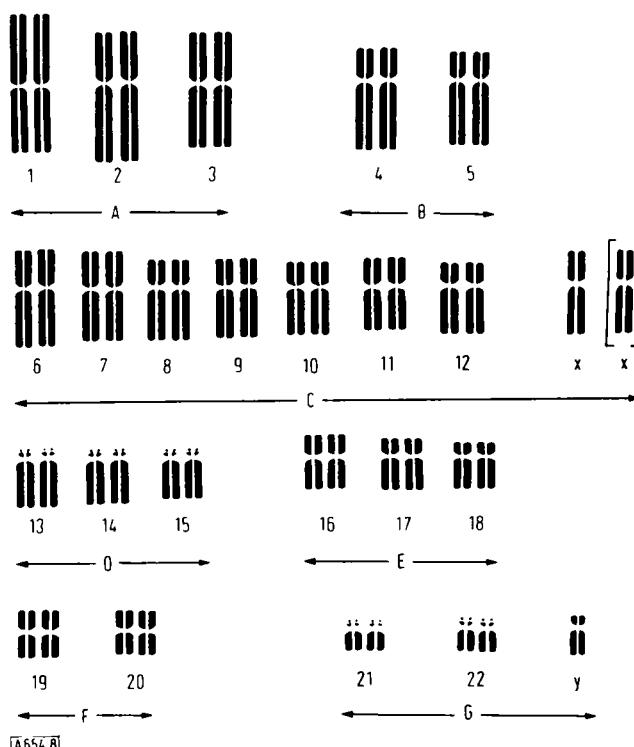


Abb. 8. Schematische Darstellung des normalen menschlichen Chromosomensatzes. Anordnung nach fallender Größe und morphologischen Merkmalen (Denver-Klassifikation).

[12] Human Chromosome Study Group: Proposed Standard System of Nomenclature of Human Mitotic Chromosomes. Lancet i, 1063 (1960).

[13] The London Conference on the Normal Human Karyotype. Cytogenetics 2, 264 (1963).

[14] Chicago Conference: Standardization in Human Cytogenetics. Birth Defects Orig. Article Series II, 2 (1966), herausgeg. von der National Foundation – March of Dimes.

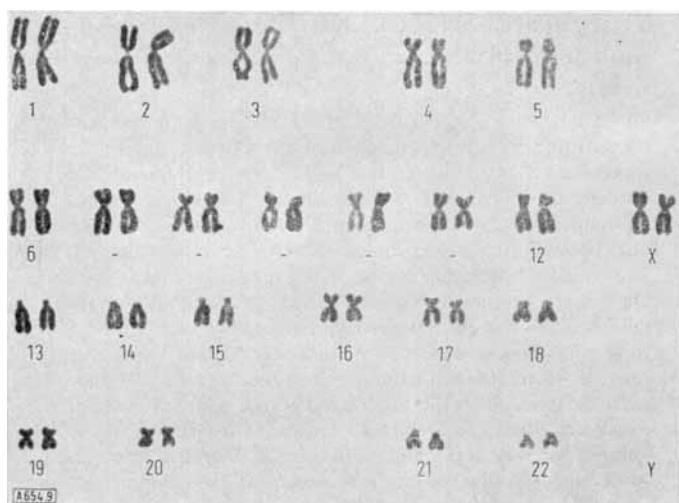


Abb. 9. Anordnung eines normalen weiblichen Chromosomensatzes (Metaphaseplatte der Abb. 2) nach der Denver-Klassifikation (Karyogramm).

ein normaler weiblicher Chromosomensatz dargestellt, wie man ihn unter standardisierten Präparationsbedingungen erhält (Karyogramm).

Die Autosomen-Paare (= Chromosomen mit rein somatischen Informationen) werden von 1–22 durchnumeriert, die Gonosomen (= Geschlechtschromosomen, die jedoch neben ihrer Information für die normale Geschlechtsentwicklung des Individiums auch somatische Gene enthalten) tragen keine Nummern. Zusätzlich zu den Nummern sind die Buch-

stabengruppen A–G eingesetzt, eine Klassifizierung nach Pätau (1960)^[15], die die Formmerkmale der Chromosomen besonders betont. Sie empfiehlt sich insbesonders bei den Chromosomengruppen C, D, F und G, bei denen es oft nicht möglich ist, die Reihenfolge der Chromosomenpaare innerhalb der Gruppe festzulegen. Diese Identifizierung sowie die Zuordnung der jeweiligen Paare (väterlicher und mütterlicher Partner) wird durch Anwendung der Autoradiographie oft wesentlich erleichtert. Man nützt hierbei die Tatsache, daß die Chromosomen während der S-Phase eine bestimmte Reihenfolge ihrer Reduplikation einhalten, zu einer Markierung mit radioaktivem Thymidin. Abbildung 10 zeigt ein derartiges Markierungsmuster in einer Metaphaseplatte^[16].

6. Chromosomenveränderungen bei menschlichen Tumoren

Die hinsichtlich ihres Chromosomensatzes am intensivsten untersuchten menschlichen Tumoren sind die Leukämien. Dies ist wohl nicht zuletzt darauf zurückzuführen, daß man sie an einem leicht und ohne Operation zugänglichen Material, nämlich Blut und Knochenmark, untersuchen kann, und daß wiederholte Untersuchungen möglich sind. Bei einer Leukämieform, der chronischen Myelose, ist eine definierte und reproduzierbare Chromosomenaberration nachzuweisen: das „Philadelphia“-Chromosom, ein deletiertes Chromosom der G-Gruppe^[17] (vgl. Abb. 11).

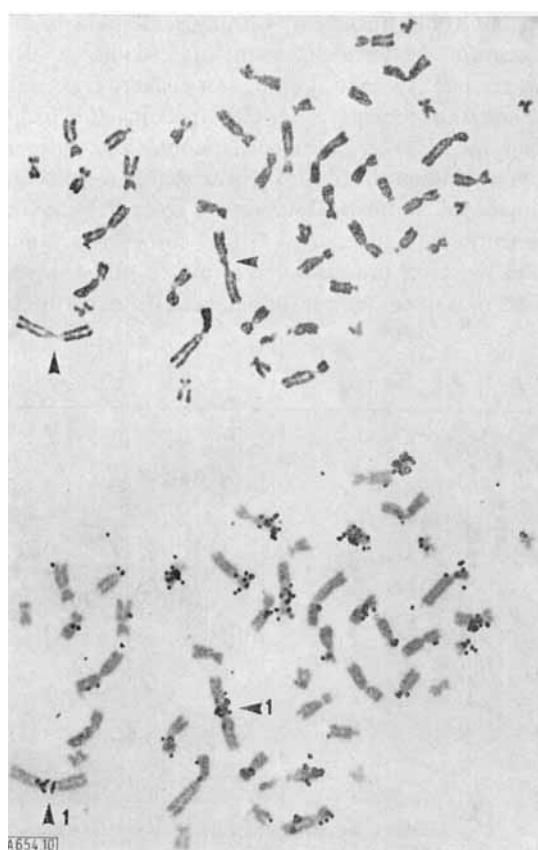


Abb. 10. Markierung der Metaphase-Chromosomen mit tritiummarkiertem Thymidin. Die Chromosomen zeigen im Moment der Fixierung ein unterschiedliches Einbaumuster, das jedoch für die homologen Partner weitgehend übereinstimmt. Obere Abb.: mikrophotographische Darstellung der Chromosomen, untere Abb.: Sichtbarmachung des eingebauten radioaktiv markierten Thymidins mit einer überschichteten Photoemulsion. Die Pfeilspitzen zeigen auf das Chromosom A1.

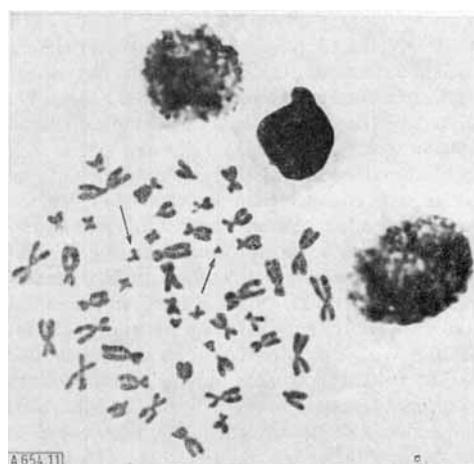


Abb. 11. Metaphase-Chromosomen bei chronischer myeloischer Leukämie. Die Pfeile weisen auf das Ph¹-Chromosom und seinen homologen Partner [17a].

Das Wesentliche dieses Befundes besteht neben seiner Konstanz darin, daß das Chromosom nur in den pathologisch veränderten Zellen, nicht jedoch in anderen Körperzellen nachzuweisen ist. Damit kann ausgeschlossen werden, daß es sich um eine angeborene Veränderung handelt. Ein solches strukturell abnormes, aber typisches und wiedererkennbares Chro-

[15] K. Pätau, Amer. J. hum. Genetics 12, 250 (1960).

[16] W. Schmid, siehe [6], dort S. 91 ff.

[17] P. C. Nowell u. D. A. Hungerford, J. nat. Cancer Inst. 25, 85 (1960).

[17a] Die Aufnahme wurde uns freundlicherweise von Dr. F. Back, Institut für Hämatologie GSF, Assoziation Euratom, München, überlassen.

mosom wird in der Zytogenetik als „Marker“-Chromosom bezeichnet.

Eine ähnliche definierte Chromosomenaberration im Sinne eines Marker-Chromosoms findet sich bei der Macroglobulinämie Waldenström^[18]. In Mosaikform (also nicht in allen Zellen) tritt ein überzähliges 47. Chromosom auf, das im allgemeinen die Größe des Chromosoms Nr. 2 und die Form des Chromosoms Nr. 5 hat. Es handelt sich hier also um eine pathologische Zell-Stammlinie, die im Blut nachweisbar ist, und ebenso wie bei der Leukämie nicht um einen „Tumor“ im strengen Sinne.

Derartige Marker-Chromosomen sind jedoch auch in den meisten soliden menschlichen Tumoren beschrieben worden. Allerdings handelt es sich dabei selten um den einzigen pathologischen Befund der Tumorchromosomensätze. In den meisten Fällen besteht eine erhebliche zahlenmäßige Verwilderung, wobei durchweg eine mäßige bis erhebliche Vermehrung der Chromosomenzahl zwischen dem diploiden (46) und tetraploiden (92) Chromosomensatz zu finden ist. Erschwert wird die Analyse in den meisten Fällen dadurch, daß die Chromosomenveränderung nicht für alle Tumorzellen gleich ist. Die Chromosomenzahl streut von Zelle zu Zelle, sodaß nur eine „Modalzahl“ angegeben werden kann, die wiederum von Stichprobe zu Stichprobe schwanken kann. Weiterhin finden sich in großer Zahl Chromosomenbrüche und alle in Abbildung 7 angegebenen Rekombinationen.

Als Beispiel wird auf die HeLa-Zellen verwiesen, einen Permanent-Zellstamm, der ursprünglich von einem Carcinom der Cervix abstammt und heute in der ganzen Welt für genetische und biochemische Untersuchungen verwendet wird. Chromosomenzahl und Morphologie dieser Zellen können von Laboratorium zu Laboratorium erheblich variieren. Die Entstehung eines solchen Permanent-Zellstamms, bei dem der Tumor über beliebig lange Zeit in Subkulturen fortgepflanzt werden kann, ist jedoch ein Sonderfall. Normalerweise ist die Teilungs- und Wachstumskapazität von Zellen *in vitro* beschränkt. Nach durchschnittlich fünfzigmaliger Subkultivierung (nach etwa ein bis eineinhalb Jahren) pflegt sich das Wachstum der Kultur zu verringern, und die Zellen sterben ab. Dies gilt nicht nur für Kulturen eines tumoralen Ursprungsgewebes, sondern auch für Fibroblastenkulturen aus normalem menschlichem Bindegewebe. Das Ende der Weiterzüchtungsmöglichkeit zeichnet sich bei normalen, bis dahin euploiden Kulturen (d.h. mit normalen diploiden Chromosomensatz) durch eine zunehmende Polyploidisierung und den Beginn struktureller Chromosomenaberrationen ab.

Es sind bis heute die Chromosomensätze von etwa 200 bösartigen menschlichen Primärtumoren beschrieben worden (u. a.^[19–23]). Die Ergebnisse sind aus dem bereits erwähnten Gründen unbefriedigend. Es ist nicht möglich, eine für einen bestimmten Tumor, z.B. den Magenkrebs, typische Kombinationen chromosomaler

Veränderungen zu finden. Ebensowenig können Übereinstimmungen zwischen den Tumorarten aufgezeigt werden.

So ist auch die gelegentlich geäußerte Vermutung mit Zurückhaltung zu betrachten, wonach das Chromosom E₁₆ in tumoralem Gewebe wesentlich stärker vermehrt sei als die übrigen Chromosomen. Deletionen am langen Arm eines Chromosomes der C-Gruppe sind erfahrungsgemäß häufig und können zu Chromosomen führen, die morphologisch von einem Chromosom Nr. 16 nicht zu unterscheiden sind. Da dieses Chromosom normalerweise nur zweimal vorhanden ist, kann auf diese Weise leicht eine erhebliche Vermehrung vorgetäuscht werden, ohne daß die relative Verminderung der sowieso schon häufigen Chromosomen der C-Gruppe zu erfassen wäre. Ein ähnlicher Befund, nämlich die relative Verminderung der Chromosomen der G-Gruppe, wurde von mehreren Autoren anhand des in der Literatur erfaßten Materials diskutiert^[24–27] (siehe Abschnitt 7).

Wir haben bei unseren Untersuchungen an Hirntumoren nach Chromosomenveränderungen bei relativ gutartigen und langsam wachsenden Tumoren gesucht. Besonderes Interesse haben wir dabei den Meningiomen gewidmet, Tumoren, die nicht vom Gehirn, sondern von den Hirnhäuten ausgehen und auch histologisch ein besonderes einheitliches System bilden. Sie wachsen in der Regel verdrängend und nicht infiltrierend und metastasierend wie bösartige Tumoren.

Die grundlegende Veränderung bei Meningiomen ist der Verlust eines Chromosoms der G-Gruppe^[28]. Er kann durchaus als isolierter Befund auftreten, ist auch verschiedentlich nur als Mosaik neben Zellen mit völlig normalem Chromosomensatz nachzuweisen und fehlt bei einzelnen Tumoren ganz. (Bei dieser kleinen Gruppe konnte möglicherweise eine Zell-Linie mit fehlendem G-Chromosom nur nicht nachgewiesen werden.) Einige Tumoren aus unserer Serie von nunmehr über 30 zytogenetisch untersuchten Meningiomen waren histologisch stärker verwildert; bei ihnen fehlten außer dem G-Chromosom noch ein bis fünf weitere Chromosomen (Abb. 12 und 13). Jeder Chromosomensatz war für den betreffenden Tumor

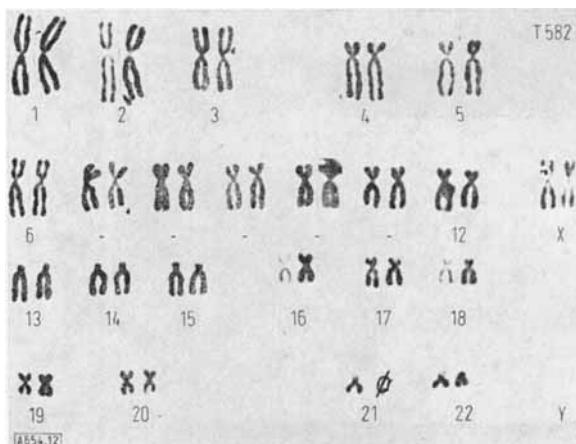


Abb. 12. Karyogramm einer Meningiomzelle. Verlust eines Chromosoms der G-Gruppe (einheitliche Stammlinie für den gesamten Tumor).

- [18] C. Bottura, J. Ferrari u. A. A. Veiga, Lancet i, 1170 (1961).
[19] T. Ishihara, Y. Kikuchi u. A. A. Sandberg, J. nat. Cancer Inst. 30, 1303 (1963).
[20] S. Makino, M. S. Sasaki u. A. Tonomura, J. nat. Cancer Inst. 32, 741 (1964).
[21] A. A. Sandberg, T. Ishihara, T. Miwa u. T. S. Hauschka, Cancer Res. 21, 678 (1961).
[22] A. J. Spriggs, Brit. J. Radiol. 37, 210 (1964).
[23] H. J. Lubs u. J. H. Salmon, J. Neurosurg. 22, 160 (1965).

- [24] H. van Steenis, Nature (London) 209, 819 (1966).
[25] J. W. I. M. Simons, Nature (London) 209, 818 (1966).
[26] N. S. Kiseleva, Lancet i, 616 (1964).
[27] A. Levan, Hereditas 55, 28 (1966).
[28] K. D. Zang u. H. Singer, Nature (London) 216, 84 (1967).

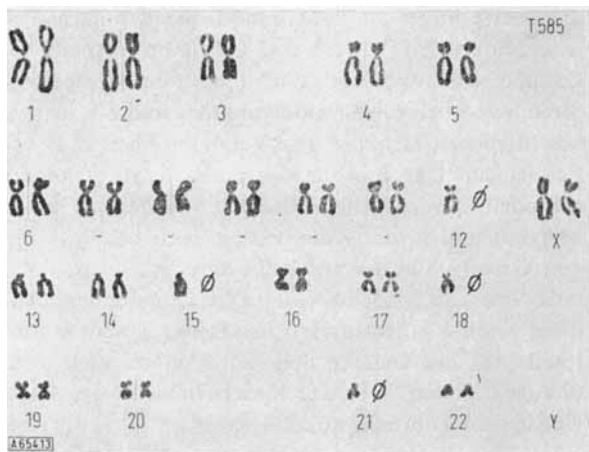


Abb. 13. Karyogramm einer Meningiomzelle. Verlust eines Chromosoms der G-Gruppe und dreier weiterer Chromosomen aus anderen Gruppen (einheitliche Stammlinie für den gesamten Tumor).

charakteristisch und einheitlich. Starke Streuungen von Zelle zu Zelle, wie sie bei den bösartigen Tumoren beschrieben sind, waren in keinem der Fälle nachzuweisen.

An einigen Tumoren, auch hier nur an einzelnen Zellen, fanden sich darüber hinaus Verdopplungen des Chromosomensatzes und geringe strukturelle Veränderungen, wie sie in Abbildung 7 gezeigt worden sind. In den Abbildungen 14 und 15 sind diese Varianten zusammengestellt. Es soll jedoch noch einmal betont

hier der Verlust des G-Chromosoms das primäre Ereignis und die Verdoppelung des Chromosomensatzes das sekundäre, eventuell erst in vitro entstandene war.

Es läßt sich nicht mit Sicherheit ausschließen, daß die von uns gefundenen Chromosomenveränderungen durch einen Clonierungseffekt während der Kultivationszeit beeinflußt sind. Es konnte jedoch an bereits über tausend Hirntumoren, die am Neuropathologischen Institut der Universität Bonn und an unserem Institut gezüchtet worden sind, gezeigt werden, daß das von uns verwendete Nährmedium besonders geeignet ist, die Primärstruktur dieser Tumoren, wenn auch in einem zweidimensionalen System, weiter zu propagieren. Es zeigen sich weder ein verstärktes Auswachsen von Bindegewebszellen noch eine stärkere Entdifferenzierung der Kernstrukturen. Aufschlußreich waren Vergleiche mit der Züchtung der gleichen Tumoren in einem typischen Nährmedium für Fibroblastenkulturen (McCoy 5A). Die Kulturen wuchsen langsamer, die Morphologie des Zellverbandes war deutlich verändert und die Chromosomenanalyse zeigte fast nur normale Chromosomensätze^[29].

Dieses Beispiel zeigt, wie groß die Gefahr ist, infolge einer ungeeigneten Methodik elektiv Tumorbinegewebe zu züchten und die gefundenen normalen Chromosomensätze als Beweis für die Gutartigkeit des untersuchten Tumors zu interpretieren. Auf der anderen Seite finden wir bei der Züchtung von Glioblastomen, den eigentlichen Carcinomen des Gehirns, die gleiche Vielfalt numerischer und struktureller Veränderungen der Chromosomen wie bei bösartigen Tumoren^[29].

7. Zusammenhänge zwischen Chromosomenaberrationen und Tumorentstehung

Boveri hat 1914^[30] in seiner Krebstheorie zum erstenmal einen Zusammenhang zwischen Chromosomenaberrationen und Tumorentstehung angenommen. Die in den letzten zehn Jahren an Tumoren des Menschen gefundenen Chromosomenaberrationen haben seine Annahme bestätigt. Über die Art des Zusammenhangs werden zur Zeit drei Möglichkeiten diskutiert: 1. Es wird angenommen, daß Tumoren durch Chromosomenveränderungen verursacht werden, denn bei vielen Tumoren lassen sich Chromosomenveränderungen nachweisen und in den anderen Fällen könnten die morphologischen Veränderungen in einer Größenordnung sein, die mit dem Lichtmikroskop nicht erfassbar ist. 2. Chromosomenveränderungen haben primär mit der Tumorentstehung nichts zu tun, sondern sind deren Folge. Sie können vorhanden sein, aber auch fehlen, und variieren bei den meisten Tumorenarten von Stichprobe zu Stichprobe. 3. Morphologische Chromosomenveränderungen können einer der möglichen Wege der Tumorentstehung sein; eine Umwandlung von normalem Gewebe in Tumorgewebe (tumorale Transformation) kann jedoch auch auf einem anderen Wege ohne morphologisch faßbare Chromosomenveränderung erfolgen.

Als Gemeinsamkeit dieser drei sich zunächst widersprechenden Ansichten ergibt sich: Die Behauptung, daß Tumoren ohne Veränderungen in genetischem Gefüge der Zellen entstehen, ist heute nicht mehr ver-

[29] K. D. Zang, unveröffentlicht.

[30] T. Boveri: Zur Frage der Entwicklung maligner Tumoren. Fischer-Verlag, Jena 1914.



Abb. 14. Dizentrische Chromosomen bei einem Meningiom.



Abb. 15. Ringchromosomen und multiradiale Rekombinationsfiguren bei einem Meningiom.

werden, daß die abgebildeten strukturellen Aberrationen an den von uns untersuchten gutartigen Meningiomen nur als Nebenbefund eine geringe Bedeutung haben. Auch bei der in Abbildung 5 gezeigten endoreduzierten Zelle fehlen zwei Chromosomen der G-Gruppe. Es darf deshalb angenommen werden, daß

tretbar. Somit müssen auch Chromosomenveränderungen im weitesten Sinne vorhanden sein. Es ist dabei jedoch nicht erforderlich, daß diese mikroskopisch erfassbar sind.

In der Diskussion muß zunächst offenbleiben, ob gefundene Chromosomenaberrationen (immer) sichtbarer Ausdruck dieser genetischen Veränderungen sind, oder aber, ob sie auch lediglich als der Ausdruck einer unkontrollierten Zellvermehrung interpretiert werden können [31]. Zu diesem Punkt gibt auch das Auftreten von Marker-Chromosomen keinen schlüssigen Hinweis; es darf vorerst lediglich als Beweis für eine unizelluläre und nicht multizelluläre Entstehung einer bestimmten Tumorpopsulation gedeutet werden [32]. Bei der chronischen myeloischen Leukämie findet sich eine Deletion des langen Arms eines G-Chromosoms, wobei etwa 40% seiner DNS-Menge verlorengehen. Bei den Meningiomen fehlt ein ganzes Chromosom dieser Gruppe, und bei vielen malignen Tumoren mit starker Vermehrung der Chromosomenzahl scheinen die Chromosomen der G-Gruppe relativ vermindert zu sein. Die Annahme liegt also nahe, daß zwischen dieser stereotypen Chromosomenaberration und der Tumorentstehung ein Zusammenhang besteht. Damit sollen andere Möglichkeiten nicht abgelehnt werden. Es soll auch nicht die Tatsache unterschlagen werden, daß während der Progredienz (börsartiger) Tumoren eine zunehmende Verwilderung des Chromosomensatzes auftritt, dem keine spezifische Korrelation zur Malignität zukommt. So findet sich bei der chronischen myeloischen Leukämie in späten Stadien neben dem Philadelphia-Chromosom eine Vielfalt an numerischen und strukturellen Veränderungen. Es ist vielmehr anzunehmen, daß im wachsenden Tumor Zellen mit einem solchen Chromosomensatz sich bevorzugt vermehren, dessen genetische Konstellation sie in ihrem Stoffwechsel und ihrer Vermehrungsfähigkeit unter den jeweiligen Bedingungen *in vivo* oder *in vitro* begünstigt. Dabei ist durchaus zu diskutieren, daß infolge mehrfacher Deletionen und Translokationen morphologisch und numerisch unterschiedliche Chromosomensätze genetisch identisch sind. Wir versuchen lediglich aufgrund unserer Befunde die Annahme zu stützen, daß der Verlust von G-Chromosomenmaterial den Charakter eines Auslösers für unkontrollierte Zellvermehrung haben könnte (vgl. Abschnitt 7.1.)

7.1. Chromosomenveränderungen und Tumorentstehung durch exogene Einflüsse

Es sind im wesentlichen drei Gruppen exogener Faktoren, die bekanntermaßen Tumoren induzieren: 1. ionisierende Strahlen, 2. onkogene Viren und 3. mutagene Chemikalien. Von allen drei Gruppen ist bekannt, daß sie auch in der Lage sind, Chromosomenaberrationen auszulösen. Bei menschlichen Zellen stellten Koprowski et al. 1962 [33] erstmals fest, daß durch SV40-Viren in der Gewebekultur Chromoso-

[31] K. Bayreuther, Nature (London) 186, 6 (1960).

[32] C. E. Ford, J. C. Hamerton u. R. H. Mole, J. cellular comparat. Physiol. 52, 235 (1958).

[33] H. Koprowski, J. A. Pontén, F. Jensen, R. G. Radwin, P. S. Moorhead u. E. Saksela, J. cellular comparat. Physiol. 59, 281 (1962).

menaberrationen auszulösen sind. Sie wurden eingeleitet durch den Verlust von Chromosomen der G-Gruppe. Bei weiterer Züchtung traten erhebliche Streuungen der Chromosomenzahlen und alle bereits beschriebenen strukturellen Veränderungen auf, wie sie bei den Chromosomensätzen maligner Tumoren gefunden werden. Diese Befunde wurden mehrfach bestätigt und in der Zwischenzeit auch bei Infektion von Gewebekulturen mit Rous-Sarcoma-Virus, Polyoma-Virus und Adeno-Virus Typ 12 gefunden. Alle diese Viren können *in vivo* bei Tieren Tumoren auslösen. Auf der anderen Seite sind jedoch auch nicht onkogene Viren, z. B. das Masernvirus, in der Lage, Chromosomenbrüche auszulösen [34].

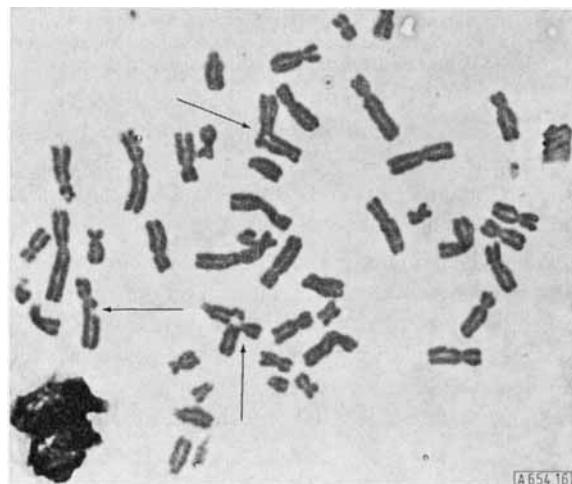


Abb. 16. Chromatidbruch und Rekombinationsfiguren an den Chromosomen eines peripheren Lymphocyt nach Cyclophosphamid-Therapie [34a].

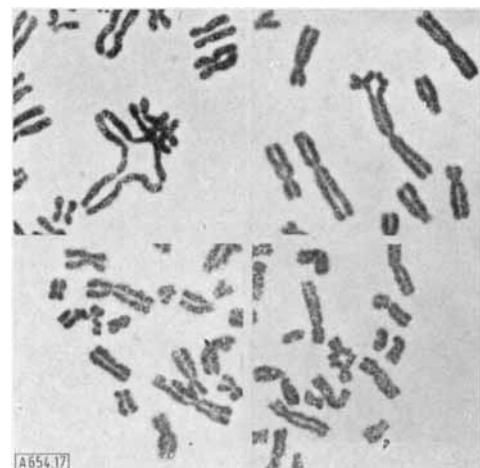


Abb. 17. Chromosomenbrüche und multiradiale Rekombinationsfiguren an Chromosomen peripherer Lymphocyt nach Radium- und Röntgentherapie [34a].

Es ist ebenso bekannt, daß ionisierende Strahlen Chromosomenveränderungen *in vivo* und *in vitro* verursachen (vgl. Abb. 16) und daß durch Röntgenbestrahlung auch Tumoren induziert werden können. Ein interessantes Beispiel ist der von Engel [35] be-

[34] W. W. Nichols, Hereditas 50, 53 (1963).

[34a] Die Aufnahmen wurden uns freundlicherweise von Dr. M. Bauchinger, Strahlenbiologisches Institut der Universität München, überlassen.

[35] E. Engel, Lancet ii, 291 (1965).

richtete Fall, daß bei einem Patienten mehrere Jahre nach Röntgenbestrahlung eines Bronchialcarcinoms eine chronische myeloische Leukämie mit typischem Philadelphia-Chromosom auftrat.

Dem Chemiker wohl am vertrautesten ist die Erzeugung von Tumoren durch die Applikation mutagener Chemikalien. Bei den meisten Substanzen ist die verursachte Transformation der Zellen mit einer Veränderung der Chromosomen verbunden. Zuerst wurde die chromosomenmutagene Wirkung des Urethans^[36] und des Senfgases^[37] beschrieben. Inzwischen wurde entdeckt, daß eine Fülle alkylierender Agentien in der Lage ist, Chromosomenaberrationen auszulösen (vgl. Abb. 16). Das gleiche gilt auch für viele Purin- und Pyrimidin-Derivate^[38]. Die meisten DNS-Basenanalogen Substanzen wirken mutagen; es ist anzunehmen, daß sie direkt auf die DNS des Zellkerns einwirken und die Chromosomenstruktur verändern. So läßt sich beispielsweise die Wirkung des Urethans teilweise durch Thymin aufheben^[39]. Andere Chemikalien wie Coffein und Colchicin sowie manche Zytostatika greifen nicht die DNS an, sondern verändern oder behindern die Wirkung der Spindelfasern^[38]. Auf diese Weise kommt es ebenfalls zu erheblichen chromosomal Veränderungen.

Die sichtbare Wirkung aller chemischen, radiologischen und viralen Einflüsse, die zur Induktion von Tumoren und Chromosomenaberrationen in der Lage sind, stimmt weitgehend überein: Es handelt sich in erster Linie um Chromosomenverteilungsstörungen und Chromosomenbrüche. Offensichtlich haben diese exogenen Einflüsse bestimmte und gleichbleibende Vorzugsstellen für die Induktion von Brüchen. Chromosomenbruchstellen neigen zur Rekombination, d.h. zur Vereinigung mit anderen Bruchstellen. Bei gleichzeitigem Bruch mehrerer Chromosomen in gleichem Zellzyklus ergeben sich zahlreiche Rekombinationsmöglichkeiten. Auch auf diese Weise können chromosomen-morphologisch unterschiedliche, jedoch genetisch identische Zellstämme entstehen.

7.2. Chromosomenveränderungen und Tumorentstehung durch endogene Faktoren

Es gibt Anhaltspunkte für die Annahme, daß außer den geschilderten exogenen auch endogene Faktoren eine Rolle bei der Tumorentstehung und beim vermehrten Auftreten von veränderten Chromosomen spielen können.

Es darf hier z.B. an das Vorhandensein von „Tumorfamilien“ erinnert werden, bei denen über mehrere Generationen hinweg gehäuft meist bösartige Tumoren auftreten, die gleichbleibende, aber auch unterschiedliche Lokalisation und Morphologie aufweisen können^[39, 40]. Man spricht bei diesen Fällen vom Vorhandensein eines „prädisponierenden

[36] F. Oehlkers, Z. Vererbungsl. 81, 313 (1943).

[37] C. Auerbach, Proc. Roy. Soc. Edinburgh, Sect. B 62, 284 (1947).

[38] Literatur bei E. Grundmann: Allgemeine Cytologie. Thieme, Stuttgart 1964.

[39] O. v. Verschuer: Handbuch der Humangenetik. Thieme, Stuttgart 1964, Bd. III/1, S. 671ff.

[40] P. C. Koller, Europ. J. Cancer 3, 279 (1967).

Faktors“; sichere ätiologische oder pathogenetische Informationen liegen jedoch nicht vor.

Weiterführen könnten die Befunde über eine Korrelation zwischen Chromosomenanomalien und immunologischen Erkrankungen. So gibt es viele Kombinationen zwischen Autoimmunerkrankungen und Tumoren, z. B. die Verbindung zwischen perniziöser Anämie und Magencarcinom sowie zwischen Thyreoiditis Hashimoto und Schilddrüsenkrebs^[41]. Auf der anderen Seite haben Mütter, bei denen Schilddrüsenantikörper nachzuweisen sind (Thyreoiditis Hashimoto), häufiger Kinder mit Chromosomenanomalien, insbesondere mit einer G-Trisomie (Down-Syndrom), als gesunde Mütter. Und weiterhin neigen Patienten mit einer numerischen oder strukturellen Chromosomenanomalie stärker als die Allgemeinbevölkerung zum Auftreten maligner Tumoren^[42].

In vitro lassen sich in primär normalen Fibroblastenkulturen Chromosomenaberrationen auslösen, wenn man ihnen Extrakte genetisch fremder Lymphocyten zusetzt. Es ist noch nicht geklärt, ob es sich dabei um einen klassischen Immunmechanismus handelt oder etwas anderes^[43]. – Nach Aktivierung lysosomaler Enzyme treten in normalen Gewebekulturen Chromosomenveränderungen auf^[44]; ein tumorerzeugender Faktor könnte also auch z. B. auf dem Wege einer Zerstörung der Lysosomen wirken, deren freigesetzte Enzyme die Chromosomen in einer Weise zerbrechen und rekombinieren lassen, die zu einer Tumorentstehung führt.

Wir dürfen annehmen, daß ein Großteil der möglichen morphologischen Chromosomenveränderungen nicht mit dem Leben der Zelle vereinbar ist. Viele Befunde sprechen weiter dafür, daß immunologische Mechanismen zu Chromosomenveränderungen führen. Es darf deshalb diskutiert werden, daß solche Immunreaktionen eine Art Selbstschutzfunktion des Organismus ausüben, bei der „abnorme“ Zellen über eine Änderung der Chromosomenstruktur ausgeschaltet werden. Eine Fehlermöglichkeit dieses Selbstschutzes bestünde darin, daß nicht alle Zellen in letaler Weise chromosomal geschädigt würden, sondern daß einige dabei so verändert werden, daß sie im Gegenteil unkontrolliert wachsen^[41, 45].

8. Ausblick

Für viele Fragestellungen der Genetik, insbesondere der biochemischen Genetik, sind die menschlichen Chromosomen weitgehend ungeeignet. Es liegt dies in erster Linie an ihrer geringen Größe. Durch eine stärkere Zusammenarbeit zwischen den benachbarten morphologischen, virologischen und biochemischen Forschungsrichtungen könnte jedoch ein Teil dieser Schwierigkeiten behoben werden. So besteht die Mög-

[41] Literatur bei Ph. J. Fialkow, Blood 30, 388 (1967).

[42] R. W. Miller, New England J. Med. 275, 1966.

[43] Ph. J. Fialkow u. S. M. Gartner, Nature (London) 211, 713 (1966).

[44] A. C. Allison u. G. R. Patton, Nature (London) 207, 1170 (1965).

[45] K. H. Bauer: Das Krebsproblem. Springer, Berlin 1963.

lichkeit, in Teilung befindliche Zellen zu fraktionieren und deren Chromosomen anzureichern^[46]. Die Abtrennung von Chromosomen oder Chromosomengruppen mit physikalischen Mitteln könnte weitere Erkenntnisse über die Chromosomenstruktur liefern. Ein „in-vitro-System“ angereicherter Chromosomen bestimmter Morphologie könnte funktionelle Unterschiede zwischen den einzelnen Chromosomen erkennen lassen. Von zytogenetischer Seite werden bereits Versuche unternommen, Stämme mit definierter Chromosomenaberration zu züchten. Mit biochemischen Methoden kann versucht werden, strukturelle oder funktionelle Unterschiede dieser Zellen gegenüber normalen Zellen zu finden. Bereits jetzt weist z.B.

[46] J. Mendelsohn, D. Moore u. N. Salzman, J. molecular Biol. 32, 101 (1968).

eine Reihe von Beobachtungen darauf hin, daß bei der chronischen myeloischen Leukämie die Aktivität der alkalischen Leukocyten-Phosphatase vermindert ist, während sie bei Patienten mit Down-Syndrom erhöht ist.

Das Ziel, eine Genkarte der Chromosomen des Menschen aufzustellen, ist noch sehr weit entfernt und wird wohl nie im gleichen Maße zu erreichen sein wie es bei den Riesenchromosomen aus der Speicheldrüse von *Drosophila melanogaster* der Fall ist. Daß der Versuch jedoch nicht völlig sinnlos ist, beweist die Tatsache, daß z. B. auf das menschliche X-Chromosom bereits eine größere Anzahl von Genen lokalisiert und in ihrer Reihenfolge und ungefähren Entfernung von einander festgelegt werden konnte.

Eingegangen am 5. Juli 1968 [A 654]

Aus der Chemie des Tons^[**]

VON U. HOFMANN^[*]

Zu den wichtigsten Tonmineralen gehören Kaolinit, Illit, Chlorit, Montmorillonit und Vermiculit. Zwischen ihren Silicatschichten sowie an den Basisflächen der Kristalle sind Kationen eingebettet. Während bei den drei erstgenannten Mineralen nur die Kationen an den Außenflächen ausgetauscht werden können, lassen sich bei Montmorillonit und Vermiculit auch die Kationen zwischen den Schichten durch andere ersetzen. Diese Besonderheiten sowie die Fähigkeit des Montmorillonits und Vermiculits zur innerkristallinen Quellung und die Bildung von Einschlußverbindungen sind für die technisch wertvollen Eigenschaften von Kaolin und Ton verantwortlich. Eine besonders merkwürdige Struktur hat der Halloysit: bei diesem Mineral sind die Silicatschichten zu Rohren aufgerollt. Die mögliche Rolle der Tonminerale als Katalysatoren bei der Erdölbildung und der Entstehung des Lebens wird zum Schluß diskutiert.

1. Gestalt und Kristallstruktur einiger Tonminerale

Vor 40 Jahren wußte man fast nichts von den Tonmineralen. Der Grund lag darin, daß ihre Kristalle so klein sind, daß sie mit dem Auge und mit dem Lichtmikroskop nicht erkannt werden können, und daß ein Ton oder Kaolin meist ein Gemenge mehrerer Minerale ist. Erst die Röntgeninterferenzen ermöglichen die Entdeckung der Tonminerale, deren Kristalle bald darauf im Elektronenmikroskop sichtbar gemacht werden konnten. Es gibt sehr viele Tonminerale; von diesen sollen aber hier nur einige wichtige behandelt werden.

1.1. Elektronenbilder

Abbildung 1 zeigt das Elektronenbild eines gut ausgebildeten Kaolinit. Kaolinit ist das bevorzugte Tonmineral der Kaoline. Die oft sechseckig begrenzten

Kristallplättchen messen etwa 5000 Å im Durchmesser und etwa 500 Å in der Dicke.

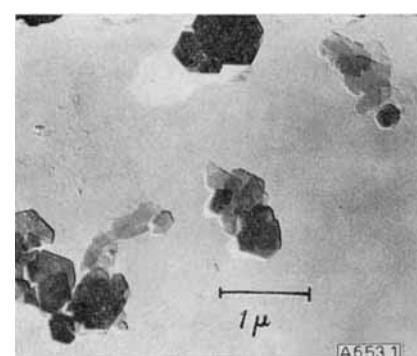


Abb. 1. Elektronenbild eines Kaolinit, unter einem Winkel von 20° mit Chrom bedampft.

Das Elektronenbild eines kaolinitischen Tons ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Kristalle sind meist nicht mehr sechseckig begrenzt. Ihr mittlerer Durchmesser beträgt 1200 Å und ihre mittlere Dicke 250 Å. Charakteristisch für den Ton ist vor allem der Gehalt an sehr kleinen und sehr dünnen Kristallplättchen.

[*] Prof. Dr. U. Hofmann
Anorganisch-Chemisches Institut der Universität
69 Heidelberg, Tiergartenstraße

[**] Nach einem Plenarvortrag auf der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker im September 1967 in Berlin.