

Chininsulfat für neoplastische Zellen regelmässig zutreffende Veränderungen normalisiert. So sind z.B. die Zellkerne nicht mehr aufgetrieben und ungewöhnlich lobenreich, sondern klein und kompakt (Verringerung der Kern-Plasma-Relation). Ebenso nehmen Zahl und Grösse der Nukleoli ab.

Schliesslich soll hier noch auf die Reorganisation der Mitochondrien hingewiesen werden, deren Schwellung zurückgeht und deren gleichmässige Anordnung der Cristae wiederhergestellt wird. Auch konzentrieren sie sich wieder im perinukleären Raum, während sie in der Tumorzelle regellos verstreut sind. Abweichend von der Regel ist die Zahl der Mitochondrien in den Zellen des Aalpapilloms deutlich erhöht anstatt erniedrigt, und dies ändert sich nicht durch Chinineinwirkung. Ebenso bleibt die vielfältige Gestalt der Mitochondrien (Verzweigung, Streckung), wie sie die Tumorzelle zeigt, erhalten, während sie in der Normalzelle lediglich rund bis oval erscheinen.

Zahl und Gestalt der Mitochondrien lassen so erkennen, dass die Redifferenzierung des Tumorgewebes bei Chininsulfatbehandlung nicht etwa auf Verdrängung der entarteten Zellen durch im Papillom möglicherweise vorhandene normale Epidermiszellen beruht, vielmehr gründet sich die gewebliche Restauration auf eine Reversion der einzelnen Tumorzelle. Dementsprechend geht auch das Wachstum der Geschwulst, und zwar in Abhängigkeit von der Chininsulfatkonzentration, zurück. Bei den vier tumorbefallenen Exemplaren, die mit einer Konzentration von 60 mg/l behandelt wurden, war von Beginn der Behandlung an kaum eine bzw. gar keine Grössenzunahme der Geschwulst mehr festzustellen. Die Neubildung von Schleim- und Kolbenzellen erfolgt, nach den Verhältnissen in der unbeeinträchtigten Epidermis zu urteilen, durch Umwandlung einfacher Zellen. Lichtmikroskopische Untersuchungen deuten an, dass das Grössenwachstum dieser primären Schleim- und Kolbenzellen möglicherweise durch Zellfusion unterstützt wird, d.h. durch andauernde Aufnahme und Angleichung indifferenter Zellen⁵. Dies würde erklären, dass die Ausbildung extrem grosser Zellelemente keinerlei Wachstum des sich redifferenzierenden Gewebes zur Folge hat.

Die Einwirkung von Chininsulfat führt, wie aus dem Vorstehenden hervorgeht, insbesondere zu einer eindrucksvollen Restauration der äusseren Zellmembran. Im Hinblick auf die Tatsache, dass Kulturen tierischer Zellen durch schwache Einwirkung von Trypsin zu unkontrollierter Vermehrung stimuliert werden⁶ und dass andererseits das Wachstum von trypsinisierten oder virus-transformierten Zellen durch Behandlung mit monovalentem

pflanzlichem Agglutinin sich wieder normalisieren lässt⁷, ist dem Zustand der äusseren Zellmembran eine entscheidende Bedeutung für die mitotische Aktivität der Zelle beizumessen. Als integrierter Bestandteil des Zellganzen ist der Zustand der Zellmembran abhängig von der Fähigkeit der Zelle, ihre Spezialisierungen wie auch ihre grundsätzlichen Strukturen aufrechtzuerhalten. Dementsprechend weisen die Zellen schneller wachsender Tumoren eine stärkere Dedifferenzierung und darüber hinaus auch eine deutlichere Veränderung ihrer allgemeinen Organellen auf⁸. Chininsulfat scheint der Papillomzelle zu ermöglichen, sich zu restaurieren und sich wieder zu spezialisieren. In Abhängigkeit davon wird das gewebliche Wachstum herabgemindert. Über den Mechanismus lohnt es sich erst Vermutungen zu äussern, wenn weitere Untersuchungsergebnisse, insbesondere biochemischer Art, vorliegen.

Summary. European eels with fast growing epidermal papillomas ('cauliflower disease') were treated with quinine-sulphate. At concentrations of 15 to 60 mg/l and after 8 weeks of treatment, there occurred newly formed mucous cells and club cells in the tumor tissue. Tight contact between all cells was reestablished. The nucleus-plasma-relation had evidently decreased. Electron microscopical studies showed a restauration of degenerated cell organelles, especially of the outer membrane. Growth rate of the tumors was reduced, and at a concentration of 60 mg/l the tumor tissue ceased growing from the beginning of treatment.

N. PETERS und K. H. FRÖHLICH
unter Mitarbeit von G. BRESCHING

*Institut für Hydrobiologie und Fischereiwissenschaft
der Universität,
Olbersweg 24, D-2 Hamburg-Altona (Deutschland), und
Anatomisches Institut der Universität Hamburg
(Deutschland), 15. Oktober 1971.*

⁵ H. WILKE, unveröffentlichte Diplomarbeit, Universität Hamburg, Fachbereich Biologie (1971).

⁶ M. BURGER, *Nature*, Lond. 227, 170 (1970).

⁷ M. BURGER und K. D. NOONAN, *Nature*, Lond. 228, 512 (1970).

⁸ A. J. DALTON. An electron microscopical study of a series of chemically induced hepatomas. In: *Cellular control mechanisms and cancer*. Ed. by P. Emmelot and O. Mühlbock (Elsevier Publ. Comp., Amsterdam, London, New York 1964), p. 211.

Rudimentary Pigmentgenesis in the Pineal Organ of the Chick Embryo¹

We have previously found that, in the chick embryo, the appearance of microscopically visible, melanized pigment granules in the pigment epithelium of the eye is preceded by the formation in the Golgi zone² of granules which become melanized during incubation of formalin-fixed specimens with dopa (dihydroxyphenylalanine) in vitro. We report in the following the presence of dopa-positive granules in the developing pineal organ. These granules appear at the same time as the dopa-positive granules in the eye, but, unlike these, they are not replaced by pigment.

Fertilized eggs (white Leghorn) were incubated for periods of between 72 h and 9 days. For the dopa reaction², the embryos were fixed with formalin (dilution 1:4,

neutralized with CaCO₃). After thorough washing with running tap water, whole heads were incubated with DL-dihydroxyphenylalanine for 2 h and post-fixed with formalin. Other embryos were fixed with Ciaccio's³ fixative. The fixed specimens were embedded in paraffine (paraplast, m.p. 56–59°C). Sections from embryos fixed with Ciaccio's fixative were stained with hematoxylin according to

¹ This work was supported by U.S. Public Health Service Grant No. GM 11949.

² E. GUTTES und S. M. BRANDT, *J. Histochem. Cytochem.* 9, 457 (1961).

Heidenhain³, and the sections from the formalin-fixed embryos were stained with light green.

Figure 1, A shows a cross-section through the roof of the diencephalon of an embryo after 75 h of incubation, and Figure 1, B shows part of a longitudinal section through the developing eye in another embryo at the same stage of development. In both organs dopa-positive granules are present in comparable regions of the cells, i.e., at the side toward the prospective pineal lumen and at the side toward the retinal layer in the eye. At this time, only a few scattered pigment granules were present in the pigment epithelium of the eye, and none in the pineal gland. During the next few hours, formation of pigment proceeds at a fast rate in the eye, as known from previous work⁴. This, however, is not the case in the epiphysis cerebri. Figure 2, A shows a cross section through the epiphysis cerebri of a 5-day-old embryo. The pineal lumen as well as the cells which show a follicular arrangement, contain numerous dopa-positive granules, although there is hardly any pigment present. After 7 days of incubation, the pineal gland begins to subdivide into lobes (Fig. 2, B). There were

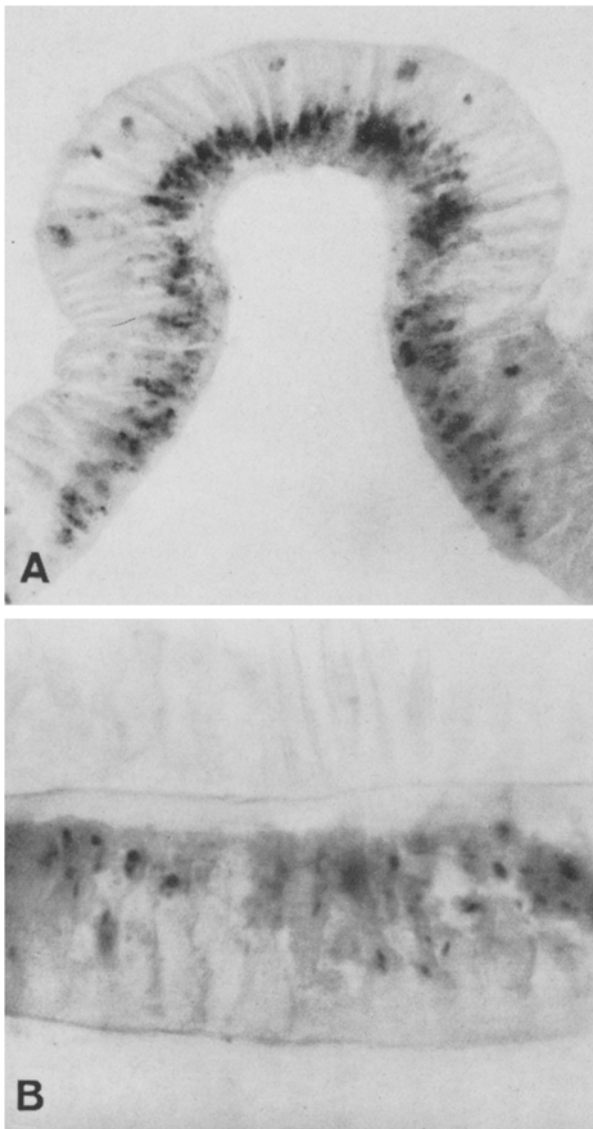


Fig. 1. Dopa reaction. Incubation of embryo: 75 h. A, epiphysis cerebri; B, pigment epithelium of the eye. $\times 1370$.

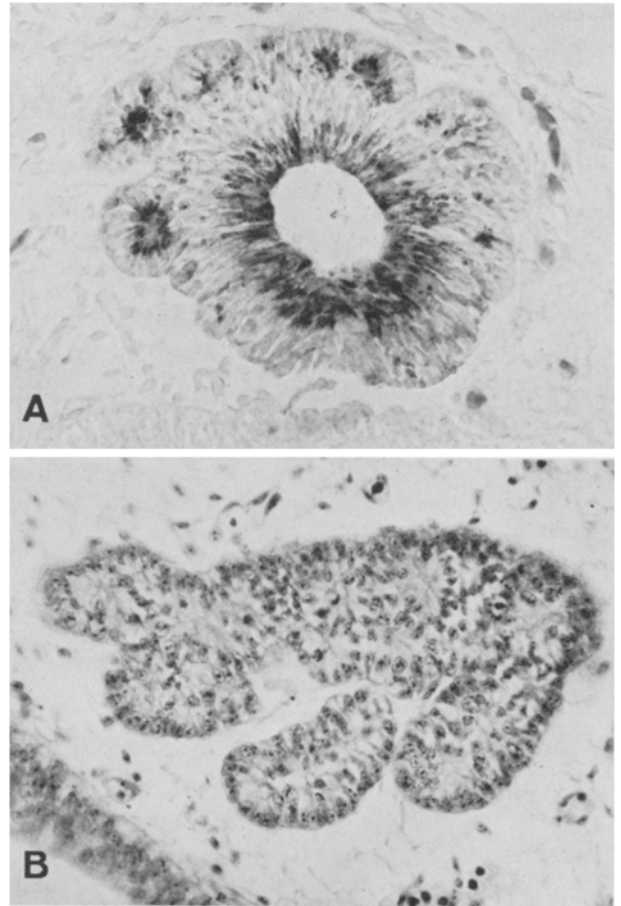


Fig. 2. Epiphysis cerebri after 4 (A) and 7 (B) days of incubation. A, cross section, dopa reaction; B, longitudinal section, fixed with Ciaccio's fixative and stained with hematoxylin (Heidenhain). $\times 440$.

only a few scattered pigment granules present at this stage of development.

The simultaneous appearance of dopa-positive granules in the eye and in the pineal organ suggests the presence of a factor inducing the formation of 'dopa oxidase'², and supports the view that the pineal organ in birds has been formed by fusion of the parietal eye with the pineal organ proper during evolution^{5,6}.

Zusammenfassung. In der Epiphyse des Hühnerembryos werden, zur gleichen Zeit wie im Pigmentepithel des Auges, zahlreiche unmelanisierte, dopa-positive Grana gebildet. In der Epiphyse bleibt die Pigmentbildung auf dieser Stufe stehen, während im Pigmentepithel des Auges eine Periode intensiver Pigmentierung folgt.

E. GUTTES

Division of Biology, University of Texas at Dallas,
Box 30365, Dallas (Texas 75230, USA),
30 August 1971.

³ B. ROMEIS, *Mikroskopische Technik* (R. Oldenbourg, München 1948).

⁴ E. GUTTES, *Z. Zellforsch.* 39, 260 (1953).

⁵ R. J. WURTMAN, J. AXELROD and D. E. KELLY, *The Pineal* (Academic Press, Inc., New York 1968).

⁶ W. BARGMANN, in *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen* (Ed. W. BARGMANN; Springer, Berlin 1943), vol. 6, p. 307.