

XVII.

Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung.

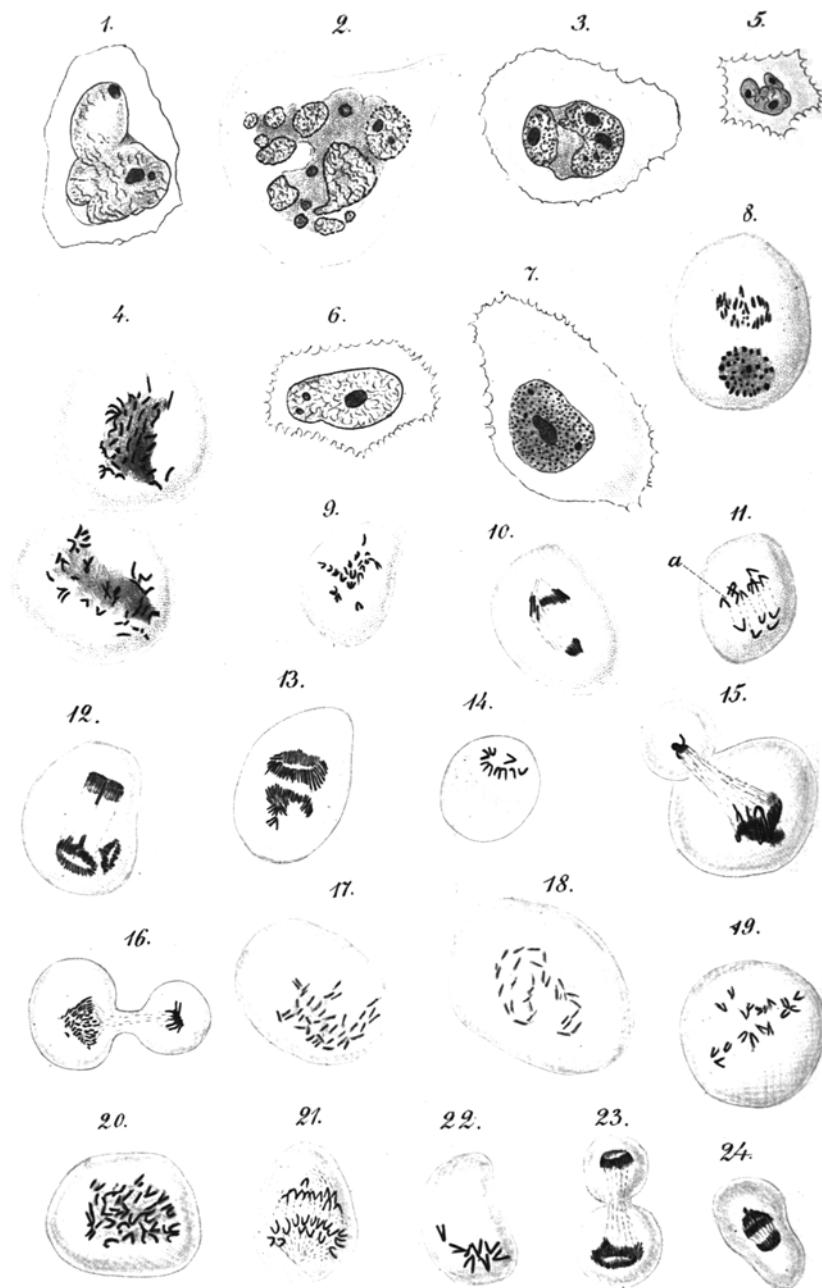
Von Dr. David Hansemann,

drittem anatomischen Assistenten am Pathologischen Institut zu Berlin.

(Hierzu Taf. IX.)

Seit die ersten mikroskopischen Untersuchungen über die Krebszellen angestellt wurden, ist man auf die verschiedene Grösse und Form derselben, sowie ihrer Kerne aufmerksam geworden. Schon von Johannes Müller (über den feineren Bau der krankh. Geschwülste) ist diese Eigenschaft der Zellen und ihrer Kerne in charakteristischer Weise wiedergegeben in den Figuren 14 auf Taf. I und 2 auf Taf. II. Gerade die Polymorphie dieser Gebilde hat den heftigen Streit hervorgerufen, ob es eine specifische Krebszelle gäbe, oder nicht, der bekanntlich unter Virchow's Führung (vergl. aus dieser Zeit auch Bruch, „die Diagnose d. bösartigen Geschwülste“, Mainz 1847) dahin entschieden wurde, dass dies nicht der Fall sei, d. h. dass man der einzelnen Zelle nicht ansehen kann, ob sie einer Krebsgeschwulst entstamme, oder nicht.

Obgleich man nun zu dieser Einsicht gekommen war, so hat man doch nicht aufgehört die Morphologie der Krebszellen mit jeder neu auftauchenden Methode zu studiren, weil man immer wieder hoffte, eine specifische Eigenschaft der Zellen zu finden. So gaben denn die Färbemethoden neue Gelegenheit zur Prüfung des Chromatingehaltes der Kerne und seiner Vertheilung in denselben. Indess auch hier erwies sich gerade die Principlosigkeit als Princip der Krebszellen. In ein und derselben Geschwulst fanden sich grosse, wie kleine Kerne mit viel, oder wenig Chromatin. Das Chromatin war bald in feinen Fäden angeordnet, bald in zahlreichen Körnern; häufig fanden sich grosse Kernkörperchen vereinzelt, oder zu mehreren in einer Zelle, bald



fehlten die Nucleoli ganz, oder waren doch so klein, dass sie nicht besonders hervortraten.

Die grosse Entdeckung der Karyokinese brachte neuen Fluss in diese Untersuchungen, die um so mehr Aussicht auf Erfolg versprachen, als hier neben einer charakteristischen Vertheilung und Anordnung wichtiger Zellbestandtheile ein neues diagnostisches Moment der reinen Morphologie hinzugefügt wurde, nehmlich die Bewegung. Unter Arnold's Führung entstand eine ziemlich grosse Literatur über diesen Gegenstand. Es wurde zunächst gezeigt, dass die Geschwulstzellen sich mitotisch fortpflanzten (Arnold, Beobachtungen über Kerntheilungen in den Zellen der Geschwülste. Dieses Archiv Bd. 78. S. 279) und es konnte festgestellt werden (ebenda S. 289), „dass in den Zellen der Geschwülste bei der Kerntheilung dieselben und ähnliche Figuren entstehen, wie sie bei den Theilungsvorgängen in pflanzlichen und thierischen Eiern, bei der embryonalen Entwicklung pflanzlicher und thierischer Gewebe und endlich bei der Entzündung und Regeneration epithelialer, endothelialer und bindegewebiger Zellen — unter den letzteren Verhältnissen in allerdings sehr vereinzelter Weise — beobachtet worden sind“. Auch die folgenden Worte Arnold's sind so wichtig, dass sie ausführlich angeführt werden sollen: „Eine besondere Betonung verdient ferner die Erfahrung, dass in den Zellen der Geschwülste nicht nur die eine oder andere Art der Kerntheilung vorkommt, dass wir vielmehr bei unseren Untersuchungen allen wichtigeren Formen begegneten, welche an verschiedenen Objecten von anderen Beobachtern wahrgenommen worden sind. Es waltet wie bei den Theilungsvorgängen in pflanzlichen und thierischen Eiern, so auch bei der Entwicklung embryonaler und pathologischer Gewebe in vielen Punkten eine wesentliche Uebereinstimmung ob, wenn auch in manchen Beziehungen Verschiedenheiten vorkommen mögen. Der Befund der verschiedenartigsten Kerntheilungsfiguren bei den Tumoren überhaupt und in den Zellen derselben Geschwulst insbesondere lässt mich daran zweifeln, dass diese Differenzen von principieller Bedeutung sind.“ Gerade den letzten Punkt weiter zu erforschen, d. h. wie weit die Differenzen von principieller Bedeutung für die Geschwulstbildung seien, scheint mir der Zweck einer Anzahl von Arbeiten

über diesen Punkt zu sein, die zum grossen Theil unter Arnold's eigener Leitung ausgeführt wurden. Dahin gehört zunächst der Nachweis von Mehrtheilungen (1881), wie sie aus der normalen Karyokinese nur vereinzelt bekannt geworden waren (W. A. Martin, Zur Kenntniß der indirekten Kerntheilung. Dieses Archiv Bd. 86. S. 57). Dass dieser Vorgang durchaus nicht so selten bei Regenerationen, bei Tumorenbildung, überhaupt bei lebhaftem Wachsthum vorkommt, wie man anfangs anzunehmen geneigt war, beweisen die zahlreichen Mittheilungen über solche Befunde von Martin, Rabl, Hegelmeier, Strassburger, Soltwedel, Mayzel, Waldstein u. A. In Bezug auf die Literaturangaben über diesen Punkt verweise ich auf Martin (a. a. O.) und auf Schottländer (über Kern- und Zelltheilungsvorgänge in den Endothelien der entzündeten Hornhaut. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 31. S. 424). Besonders in letzterer Arbeit ist Alles, was bis 1888 über diesen Punkt erschienen ist, sorgfältig zusammengetragen.

Bei weiterer Untersuchung fand sich dann eine Anzahl grösserer und kleinerer Abweichungen von der „normalen“ Mitose, denen je nach der Anschauung des betreffenden Forschers mehr oder weniger selbständige Bedeutung zukam, so dass sich augenblicklich in den karyokinetischen Vorgängen in Geschwülsten eine gewisse „Unordnung“ bemerkbar macht, die nicht an dem mangelnden Ordnungssinn der Forscher liegt, sondern an einem anscheinend wirklich vorhandenen Durcheinander der mitotischen Vorgänge in malignen Epithelialgeschwülsten.

Diese Dinge näher zu studiren, war der ursprüngliche Zweck der vorliegenden Arbeit. Zwei Einflüsse haben indessen eine gewisse Aenderung darin hervorgebracht. Der erste, in Bezug auf den Inhalt, war ein überraschendes Resultat, das sich ergab. Das zweite, in Bezug auf die Form, war das Erscheinen der Klebs'schen „Allgemeinen pathologischen Morphologie“ (Bd. 2. 1889. Bei G. Fischer), worin einzelne meiner Befunde schon gestreift wurden.

Es soll hier zunächst nicht auf alle die neuen Gedanken über Geschwulstbildung eingegangen werden, die Klebs anregt, nur muss hervorgehoben werden, dass in dem Klebs'schen Werke vielleicht zum 1. Mal der verschiedene Chromatingehalt als ein ganz besonders wichtiger Zustand für die biologischen Eigen-

schaften der Krebszelle betrachtet wird. Klebs spricht von einem Schwund der Chromatinsubstanz, der sich besonders bei der „unvollkommenen Theilung“ documentirt und in den verschiedenen Theilen unabhängig von einander verlaufen kann, so dass „gar nicht selten sehr chromatinreiche neben chromatinarmen Theilstücken in derselben Zelle gefunden werden“. Vor Klebs hat Pfitzner (dieses Archiv Bd. 103. S. 281) bereits den verschiedenen Chromatingehalt der Geschwulstzellen hervorgehoben und dadurch den embryonalen Charakter der Krebszellen nachzuweisen gesucht, er fand aber dieselbe relative Chromatinarmuth bei gutartigen Geschwülsten und bei einfachen Regenerationen nach Verletzungen („unter bestimmten Bedingungen“). Pfitzner stellt in Bezug auf den Chromatingehalt zwei Sätze auf: 1) Die Entwicklung des Chromatins ist ein Maassstab für die Entwickelungsstufe der Zelle. Er verfällt dabei aber in den Fehler, „Entwickelungsstufe“ und „Alter“ zu identificiren; wie aus dem unmittelbar darauf folgenden Satz hervorgeht: „Wenn wir nehmlich den Zellkern einer und derselben Gewebsart bei jungen und bei ausgewachsenen Thieren mit einander vergleichen, so finden wir durchgängig ausgesprochen, dass je jünger das Thier, desto chromatinärmer der Kern ist.“ 2) „Die Chromatinarmuth des Kerns ist ein Kennzeichen für den embryonalen Charakter der Zelle.“ Dass dies zuweilen, aber nicht immer richtig ist, hat schon Flemming (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 29) nachgewiesen; dass aber der Ausdruck „embryonal“ hier überhaupt nicht am Platze ist, werde ich später noch weiter besprechen.

Dass die Zellen in einem Epithelkrebs verschiedenen Chromatingehalt haben, davon ist es nicht schwer sich zu überzeugen; es fragte sich nur, entstehen die chromatinreichen Zellen einfach durch Wachsthum ihres ursprünglich vorhandenen Chromatins, oder durch Aufnahme neuen Chromatins. Klebs glaubt für gewisse Verhältnisse das letztere annehmen zu dürfen. Weiter aber drängte sich die Frage auf, entsteht die Chromatinarmuth einzelner Geschwulstzellen durch einen Inanitionszustand, oder durch eine Verringerung ihrer biologischen Einheiten¹⁾, d. h. handelt es sich dabei um die pathologische Veränderung eines einzelnen Individuum, oder um einen den Charakter einer Zelle

¹⁾ Siehe weiter unten.

und ihrer Nachkommen vollkommen ändernden Vorgang. Bei diesen Fragen ist zu beachten, dass der Chromatingehalt sich zwiefach darstellen kann: erstens in der Dicke und zweitens in der Zahl der Kernfadensegmente. Für die verschiedene Dicke der Segmente (natürlich immer dieselben Phasen mit einander verglichen) dürfte vielleicht als Erklärung ein verschiedener Ernährungszustand genügen, was ich übrigens nicht als sicher gestellt betrachten möchte. Für eine verschiedene Zahl der Segmente aber muss man dies mit Sicherheit ausschliessen. Dass das Chromatin für die Vererbung der specifischen Zelleigenschaften von grösster Wichtigkeit ist und dass gerade der Zahl der Segmente eine hohe biologische Bedeutung zugeschrieben werden muss, beweist die Constanz dieser Zahl bei verschiedenen Geweben und Thierarten, die durch die Arbeiten von Flemming, van Beneden, Rabl, Strassburger, Platner, Boveri, Schewiakoff u. A. nachgewiesen wurde. Die Vermehrung des Chromatins glaubt Klebs (seine Abbildungen deuten auf Vermehrung der Segmente) auf eine Befruchtung durch Leukocyten zurückführen zu können. Auch Virchow hat verschiedentlich auf die Möglichkeit einer Befruchtung hingewiesen („Krankheitswesen und Krankheitsursachen“, dieses Archiv Bd. 79). Diese Frage soll hier nicht discutirt werden; ich möchte nur bemerken, dass die Aufnahme von Leukocyten durch die Epithelzellen allein noch nicht den Beweis liefert, dass es sich hier um eine Befruchtung handelt. Seit den Untersuchungen O. Hertwig's muss man verlangen, dass die Verbindung zweier lebender Kerne in bestimmter Weise erfolgt, ehe man von einer „Befruchtung“ reden darf. Es liegt aber ferner kein biologisches Bedürfniss vor, für die Vermehrung der Segmente eine Neuaufnahme von vitaler Chromatinsubstanz zu fordern. Die vergleichende Ontogenie und ich möchte geradezu sagen die Phylogenie giebt Beispiele genug für einen solchen Vorgang. Auch hat Flemming die Vermehrung der Segmente auf das Doppelte durch eine Längsspaltung in der Anaphase der Spermatocyten von Salamander unzweifelhaft nachgewiesen (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 29). Endlich kann man daran zweifeln, ob die Kerne von Leukocyten wirklich vitale Substanz in dem Sinne eines befruchtenden Körpers enthalten. Was aber die Verminderung der Zahl der Seg-

mente betrifft, so ist es bei der schon erwähnten hohen biologischen Bedeutung, die ihr zukommt, undenkbar, dass diese Veränderung durch einen einfachen Schwund entstehen sollte, fast so undenkbar, als es unmöglich ist, durch Hunger aus einer Ratte eine Maus zu machen.

Aufklärung musste man über diese Fragen am leichtesten an einem Epithelkrebs bekommen, dessen Kerne möglichste Extreme an Chromatingehalt zeigten. Einen solchen verdanke ich Herrn Professor Krause, der ein Stück einer Geschwulst des Kehlkopfs behufs Feststellung der anatomischen Diagnose entfernte und mir zur Untersuchung in Alkohol übersandte. Trotz der Fixation in Alkohol waren die Mitosen auf's Prachtvollste erhalten, und so war die Untersuchung, da es sich zu dem um einen im Allgemeinen ausserordentlich grosszelligen Krebs handelte, ganz besonders erleichtert. Wie verschieden Form, Grösse und Chromatingehalt der Kerne waren, zeigen die Fig. 1, 2, 3, 5, 6, 7 (Taf. IX), die alle bei derselben Vergrösserung (Zeiss, Apochr. Imm. 2,0, Ocular 8) gezeichnet wurden. Die meisten Kerne sind wie in Fig. 7 nicht gelappt, andere selbst kleine (Fig. 5) mit Einschnürungen versehen, die in einer Beziehung zur Existenz der Nucleoli zu stehen scheinen und zwar so, dass fast jeder Lappen mindestens einen Nucleolus enthält. In Fig. 2 sieht man einen förmlichen Riesenkern. Die schärfer gezeichneten Partien stellen die optischen Querschnitte von einzelnen Fortsätzen dar. Die Hauptmasse des Kerns schimmert als dunkler Körper durch.

Jedes Präparat wimmelt von karyokinetischen Figuren. Die meisten entsprechen vollkommen dem normalen Typus, nur dass die einzelnen Schleifen, wegen ihrer grossen Anzahl, wie das gewöhnlich bei den Mitosen höherer Thiere der Fall ist, nicht gezählt werden können. Ich unterlasse es Abbildungen davon zu geben, da dem längst Bekannten dadurch nichts Neues hinzuzufügen ist. Es finden sich alle Stadien von der ersten Knäuelform bis zu den getrennten Tochterzellen. Die achromatischen Figuren sind stellenweise sehr deutlich, vielfach aber ganz unsichtbar. Von Polkörperchen ist nirgends etwas zu sehen.

Neben den normalen Mitosen findet sich nun zunächst eine grosse Anzahl Drei- und Mehrtheilungen, die ebenfalls mit schon

bekannten Formen übereinstimmen. Nur eine abweichende Form war zu finden. Sie ist in Fig. 12 wiedergegeben. Die Schleifen sind etwas zusammengebacken, die Figur befindet sich aber wohl im Stadium der Tochtersterne, vielleicht im Uebergang zum Tochterknäuel. Die beiden Hauptsterne sind durch feinste Fäden mit einander verbunden, sonst ist von einer achromatischen Figur nichts sichtbar. An dem einen Stern befindet sich noch ein Appendix, der offenbar noch einen vollständigen Stern darstellt. Die Figur bildet also einen Triaster mit Uebergang zum Trispirem mit unregelmässiger Stellung des dritten Theiles. Ueber das muthmaassliche Zustandekommen dieser Figur wird später noch zu sprechen sein.

Es finden sich dann mehrfach Zweitheilungen, die durch einen chromatischen Faden in Verbindung stehen (vgl. Schottländer a. a. O., Flemming a. a. O. u. A.), ferner Sternfiguren, in denen die Schleifen ganz kurz und dick sind, ähnlich wie sie Flemming (a. a. O. Taf. 25, Fig. 45—47) abbildet. Endlich noch eine grosse Zahl anderer einzelner Abweichungen, von denen hier nicht weiter die Rede sein soll, die aber nach den Befunden anderer Autoren an anderen Objecten nichts wesentlich Pathologisches darstellen.

Weiter finden sich zahlreiche hyperchromatische Mitosen, die sich ungezwungen als Vorstadien der Riesenkerne mit grossen Kernkörperchen und massenhaften Chromatinfäden und Pünktchen deuten lassen. Dann aber sieht man wiederum viele äusserst chromatinarme Mitosen, deren Herkunft und deren Ausgänge zunächst unklar blieb. Und zwar beruhte die Chromatinarmuth nicht nur auf der Dünneit der Fäden, Schleifen u. s. w., sondern auf ihrer Zahl. Ein Extrem einer solchen Figur ist in Fig. 14 wiedergegeben. Es ist dies ein Monaster mit 9 deutlichen Schleifen, einer Zahl, wie sie sich gewiss sonst bei höheren Thieren nicht finden wird. Die Zelle maass $18\mu:16\mu$. Es fragte sich nun: wo stammen diese „hypochromatischen“ Zellen her, und wie entstehen sie?

Bei genauem Durchmustern der Präparate fand sich zufällig die Zelle, die in Fig. 11 gezeichnet ist. Man sieht hier zwei Gruppen von Schleifen; die eine Gruppe enthält mit Sicherheit 5 Segmente, die andere 8 oder 9. In der Zeichnung finden sich

8, wie es mir am wahrscheinlichsten schien. Indessen war die eine Stelle (bei a) nicht ganz deutlich, so dass es auch 9 Segmente sein können. Zu bemerken ist, dass die Schleifen nicht wie es die Fig. 11 darstellt genau in einer Ebene lagen und dass man, um sie alle zu Gesicht zu bringen, die Mikrometer-schraube ein wenig spielen lassen musste. Zwischen den Segmenten, die sich die offenen Seiten ihrer Winkel zukehren und von verschiedener Dicke sind, sieht man feinste achromatische Verbindungsäden. Spindel- und Polstrahlung ist nicht zu sehen. Die Deutung der Mitose ist, wie mir scheint, unzweifelhaft. Die Figur steht im Beginn der Anaphase. Dass die Metakinese bereits vorüber ist, zeigt die Stellung der Schenkel mit den Spitzen von einander abgewandt, mit den offenen Winkeln einander zugekehrt. Es ist aus diesem Grunde eine Verwechselung nicht möglich, auch nicht mit der von Flemming (a. a. O. Fig. 38—40) abgebildeten und im Text beschriebenen abweichenden Metaphase seiner sogen. homöotypischen Form. Aber die Anzahl der Schleifen ist in beiden Theilen nicht dieselbe. Wir haben also hier einen Vorgang vor uns, der gegen das von v. Beneden, Rabl, Heuser, Roux u. s. w. aufgestellte und wohl allgemein anerkannte Gesetz verstößt, dass die „chromatische Kernsubstanz mit mathematischer Regelmässigkeit immer in zwei gleiche Hälften getheilt wird“. So viel mir bekannt, ist dies mit Ausnahme eines später zu erwähnenden Befundes von Boveri der erste sichere Nachweis eines solchen Vorkommens. Es bleibt nur zweifelhaft, ob sich die Segmente nicht alle gespalten, oder ob die gespaltenen Segmente eine unsymmetrische Wanderung angetreten hatten. An einen Untergang einzelner Schleifen zu denken, lag weder hier, noch in den später zu beschreibenden Formen irgend welche Veranlassung vor. Die Schleifen waren alle durchaus intact, färbten sich überall gut, nirgends war etwas von Auflösung oder dergleichen zu bemerken¹).

¹) Es wäre noch die Möglichkeit, dass ein Stück der Zelle durch das Mikrotommesser abgeschnitten wäre, was in der That zuweilen vorkommt. Solche durchschnittenen Zellen lassen sich aber stets als solche erkennen, und bilden niemals einen so abgeschlossenen Körper, wie die vorliegenden Zellen.

Nachdem ich einmal diesen Befund gemacht hatte und ich die Ueberzeugung gewonnen hatte, dass es sich hier nicht um ein Kunstproduct handelte, suchte ich nach ähnlichen Mitosen in Epithelkrebsen und anderen epithelialen Tumoren und Hyperplasien und fand bald eine ganze Anzahl hierher gehöriger Formen, die ich in der Reihenfolge der mitotischen Phasen schildern werde.

Es kamen zur Untersuchung 13 Epithelkrebs, deren Diagnose als solche durch das Mikroskop, zum Theil auch durch den klinischen Ausgang absolut sicher gestellt war. Davon waren 5 Krebs der Stimmbänder, ein Ulcus rodens der rechten Schläfe eines etwa 55jährigen Mannes, ein Hautdrüsencarzinom (seborrhagisches Hautcarzinom, v. Volkmann), ein Mammacareinom, ein Cylinderzellenkrebs des Colon descendens eines 45jährigen Mannes, ein Lippenkrebs eines 73jährigen Mannes, ein Carcinom von der Wange einer 60jährigen Frau, ein Hautkrebs von der Nase eines 70jährigen Mannes, eine Lebermetastase nach Magenkrebs. Ausserdem wurden zum Vergleich untersucht: eine Pachydermia verrucosa von der hinteren Larynxwand, durch Tuberkulose entstanden; eine Warze von der hinteren Wand der Uvula; ein Naevus pilorus von einem 2½jährigen Kinde; eine Warze von der Spitze der Uvula; 2 gleiche vom Stimmband; ein Cornu cutaneum von der Nase eines 4jährigen Mädchens; eine gewöhnliche Hautwarze; eine glatte Pachydermie vom Stimmband; eine gleiche aus der Nachbarschaft eines Krebses; ein spitzes Condylom vom Penis. Die im Folgenden mitgetheilten Befunde sind lediglich den 11 bösartigen Geschwülsten entnommen, während die übrigen Tumoren und Hyperplasien nicht den geringsten Anhaltspunkt für ähnliche Verhältnisse erkennen lassen.

In der Anaphase ist von einer prinzipiell wichtigen Unregelmässigkeit nichts zu entdecken. Es schien mir von Bedeutung festzustellen, zu welcher Zeit die Längsspaltung stattfand; bei der Kleinheit der Objecte aber war dies nur in wenigen Tumoren, und in diesen wieder nur bei wenigen Mitosen mit einiger Deutlichkeit möglich. Die sichersten Befunde über diese Frage ergaben sich aus demselben Tumor, dem die Fig. 11 entstammt. Hier konnte ich häufig noch im Monasterstadium, vereinzelt sogar in der Metakinese, dicht bei einander liegende

Schleifen mit parallelen Schenkeln constatiren. Es ist also wohl möglich, dass stellenweise eine Verzögerung der Längsspaltung eingetreten war.

Eine ungleiche Theilung der Segmente kommt naturgemäss erst in der Anaphase zur Geltung. Zunächst habe ich noch von einem Fall aus der ersten Zeit dieses Stadiums zu berichten, wo sich die ungleiche Theilung zahlengemäss nachweisen liess. Die Figur entstammt dem *Ulcus rodens* und ist in Fig. 21 so gezeichnet, dass wie in Fig. 11 die Segmente in eine Ebene verlegt wurden. Die Figur ist von seltener Klarheit, wie man aus den achromatischen Verbindungsfäden und Spindeln ersieht, und es war daher ihre Deutung sehr erleichtert und eine Täuschung ganz ausgeschlossen. Ausserdem hatte hier die Fixirung in Flemming'scher Lösung, die Härtung in sorgfältigster Weise im Schulze'schen Dialysator stattgefunden. Die Segmente sind von sehr wenig verschiedener Dicke, sie sind in 2 Gruppen angeordnet und kehren die offenen Seiten ihrer Winkel einander zu. Die eine Gruppe enthält 11, die andere 16 Schleifen. Hier fällt wieder die ungerade Zahl der Summe der Segmente auf, die übrigens in Fig. 11 nicht sicher, sondern nur wahrscheinlich war. Sollte sich dies als häufiger oder gar als regelmässiger Befund bei der asymmetrischen Mitose herausstellen, so würde es sehr dafür sprechen, dass es sich um eine ausgebliebene Längsspaltung einzelner Segmente handelt, d. h. dass in der einen Hälfte also Theile zurückgehalten würden, die eigentlich in die andere Hälfte gehörten. Aus der verschiedenen Dicke der Schleifen lässt sich über diesen Punkt nichts schliessen, da die Segmente sich in der Anaphase oft unregelmässig verkürzen und verdicken (vergl. Flemming a. a. O.). Es lässt sich also aus diesen 2 Befunden zunächst noch keine sichere Aussage über die Ursache der asymmetrischen Theilung machen. Leider habe ich über keine weiteren Beobachtungen zu berichten, bei denen die Asymmetrie zahlengemäss anzugeben ist. Solche Beobachtungen müssen natürlich zu den extremsten Seltenheiten gehören. Man muss erstens Mitosen mit sehr wenigen Segmenten auffinden, zweitens aber müssen dieselben in einem ganz eng begrenzten Stadium der Mitose sich befinden. Denn ist die Anaphase nur ein wenig weiter vorgerückt, so ist es nicht mehr

möglich, selbst wenige Segmente zu zählen. Da sie sich dicht an einander legen und dann auch durch Reagentien viel leichter ganz mit einander verschmelzen. Endlich müssen die Figuren eine günstige Lage zur Gesichtsebene haben. Das Zusammentreffen dieser drei Factoren, zu denen sich noch viele Zufälligkeiten gesellen, kann bei den an und für sich schon seltenen asymmetrischen Mitosen nur zu den äussersten Raritäten gehören.

Die weiteren Schicksale der asymmetrischen Karyokinese gehen aber aus anderen Figuren so deutlich hervor, dass man gar nicht zweifelhaft sein kann, worum es sich handelt, besonders wenn man einmal darauf aufmerksam ist, auch wenn man die Zahl der Segmente nicht mehr feststellen kann. Solche Figuren finden sich dann gar nicht so selten. D. h. man muss auch bei diesen nicht erwarten, ihnen auf Schritt und Tritt zu begegnen. Oft gehört eine erhebliche Zeit und Ausdauer dazu sie aufzufinden, aber ich habe sie in keinem von mir untersuchten Epithelkrebs vermisst, während ich sie niemals bis jetzt in gutartigen Epithelgeschwülsten, oder einfachen Hyperplasien fand.

Hierher gehört zunächst vielleicht die schon beschriebene Fig. 12, denn es will mir scheinen, als habe man es hier mit einer asymmetrischen Zweitteilung zu thun, wobei sich an dem grösseren Theil abermals eine asymmetrische Zweitteilung vollzogen hat, also asymmetrischer Triaster oder Trispirem. Ferner gehört sicher hierher die Fig. 8. Sie ist schwer zu deuten und es ist nicht anzugeben, wie viel hier Kunstproduct und wie viel Natur ist. Nur das scheint festzustehen, dass sich in einer Zelle, die selbst noch keine Spur von Theilung zeigt, zwei an Masse sehr differente Chromatinfiguren (vielleicht Knäuelform) befinden.

Es sei noch, um die Beispiele der unklarer Formen zu vervollständigen, erwähnt, dass die Fig. 13 und 23 Diasteren darstellen, deren Asymmetrie zwar gering, aber nach Kenntniss der weiteren Befunde unzweifelhaft ist. Indess will ich auf diese Figuren keinen besonderen Werth legen und keinen Stein auf denjenigen werfen, der die Asymmetrie, nach den Zeichnungen wenigstens allein, nicht anerkennen will, denn bei der Beurtheilung von Zweitteilungen mit nur geringer Asymmetrie

spielt natürlich auch die Dicke der Kernfigur, die sich in der Zeichnung nicht wiedergeben lässt, eine grosse Rolle.

Ganz anders aber steht es mit anderen Figuren, von denen hier in Fig. 10, 15, 16 und 24 Beispiele gegeben werden sollen. Fig. 10 entstammt einem jungen Krebs von dem rechten Stimm-
bande eines 48jährigen Mannes. In der Umgebung des Krebses befand sich gewöhnliche Pachydermie, gegen die der Krebs aber ziemlich scharf absetzte, so dass höchstens in einer ganz schmalen Zone der Zweifel auftreten konnte, ob man es mit Zellen des Krebses oder der Pachydermie zu thun hatte. Das Präparat, das durch Larynxfissur gewonnen wurde, ist gerade dadurch von besonderem Interesse, als es den Gegensatz zwischen den Karyokinesen der Pachydermie und denen des Krebses sehr deutlich erkennen lässt. Die Fig. 10 also ist eine Zelle von mässiger Grösse (22 : 16 μ), sie enthält zwei Tochtersterne, von denen der eine mehr als doppelt so gross ist, als der andere. Die beiden Sterne sind durch achromatische Fäden verbunden, von denen die am Rande liegenden etwas nach aussen vorgewölbt sind. An dem grösseren Stern lässt sich eine deutliche Spindel erkennen, die mir aussergewöhnlich spitzwinklig erscheint. An diese Figur schliesst sich unmittelbar die Fig. 24 an, aus einem Lippenkrebs stammend. Dieselbe steht in der Anaphase um wenig weiter, als die Fig. 10. Man bemerkt am Cytoplasma schon eine leichte Einschnürung, die eine Theilung der Zelle in einen grösseren und kleineren Theil ahnen lässt. Fig. 15 entstammt einem gewöhnlichen Mammakrebs. Hier ist die Einschnürung schon weit vorgeschritten, es trennt sich ein kleiner Theil der Zelle von einem etwa um das vierfache (nur die Fläche betrachtet) grösseren. Die beiden Theile lagen schräg zur Gesichtsebene, so dass der kleinere Theil höher lag, als der grössere und den Verbindungsstiel, der um diese Zeit gewöhnlich noch vorhanden ist, verdeckt. Es konnten also in Wirklichkeit nicht beide Zellen gleichzeitig klar eingestellt werden. Die Zusammengehörigkeit derselben ergiebt sich aber unzweifelhaft aus den sehr deutlichen achromatischen Verbindungsfäden und daraus, dass die Quertheilung des Cytoplasmas nur bei hoher und tiefer Einstellung vollständig war, bei mittlerer aber deutlich unterbrochen war, wie es in der Zeichnung wiedergegeben ist. Die

Figur befindet sich offenbar am Schluss des Diasters, kurz vor dem Dispirem. Fig. 16 endlich entstammt dem Talgdrüsengeschwür. Der Unterschied in der Zahl der Schleifen in den verschiedenen anderen Mitosen desselben Tumors ist ein ausserordentlicher. Die Fig. 16 selbst stellt ein Analogon zu Fig. 15 dar, nur ist sie wesentlich deutlicher, da die beiden Theile in der Gesichtsebene lagen.

Es mag der einzelnen Beispiele genug sein, die mir zu beweisen scheinen, dass eine asymmetrische Karyokinese vorkommt, und ich glaube ferner jetzt die Behauptung aufstellen zu dürfen, dass die Mitosen mit spärlicher Zahl der Segmente aus denen mit mehr Segmenten eben durch die asymmetrische Theilung abzuleiten sind. Danach müssen dann diese wenig Segmente enthaltenden Zellen weitere Folgen der oben beschriebenen Vorgänge sein und müssen als Beweise für das Vorkommen asymmetrischer Theilungen gelten, selbst wenn diese nicht aufzufinden sind. Es ist dabei aber zu beachten, dass man hier nur die absolut hypochromatischen Zellen in's Auge fassen darf und nicht die relativ hypochromatischen, gegenüber den hyperchromatischen Zellen. Man erhält auf diese Weise 3 Formen: hyper-, normal und hypo-chromatische, für die sich aber einstweilen noch kein exactes Maass angeben lässt, so dass sich die Uebergänge mehr oder weniger verwischen und nur die Extreme zu Beweisen herangezogen werden können.

Sucht man nun weiter zu erforschen, was aus diesen Dingen wird, so haben wir, wie ich glaube, zu unterscheiden zwischen den grösseren Theilstücken und den kleineren Theilstücken einer Zelle. Verfolgen wir zuerst die letzteren, so ist nach den vorliegenden Befunden unzweifelhaft, dass Zellen mit sehr geringer Schleifenzahl noch weiter theilungsfähig sind und zwar nach dem normalen Schema der Karyokinese mit geringen, die Breite des physiologischen nicht überschreitenden Abweichungen. So stellt die schon erwähnte Fig. 14 einen Monaster mit 9 Schleifen dar, Fig. 22 einen solchen mit nur 8 Schleifen, wovon die eine etwas versprengt ist (vergl. Flemming a. a. O.). In beiden Zellen fällt die polständige Stellung der Schleifen auf. Es finden sich dann aber recht häufig Figuren, deren Deutung schon erhebliche Schwierigkeiten macht. Beispiele gebe ich in Fig. 9

mit 19 Schleifen und Fig. 19 mit 18 Schleifen. (Bei beiden sind die Schleifen in der Zeichnung in eine Ebene verlegt.) Beide lassen sich noch mit einiger Mühe als im Beginn der Metaphase stehend erkennen. Von achromatischen Fäden war in solchen Fällen nie mehr etwas zu entdecken. Nun findet man drittens aber Formen, deren Deutung überhaupt nicht mehr möglich ist und für die der Klebs'sche Ausdruck der Unordnung ganz besonders zu passen scheint. Als Beispiele zeichne ich Fig. 4a (Larynxkrebs), Fig. 17 und 18 (beide vom seborrhagischen Krebs). Besonders die beiden letzten sind, was ihre Stellung in der Reihe der mitotischen Phasen betrifft, ganz unverständlich und die Fig. 18 ist dann noch das Beispiel eines weiteren Phänomens, dass die einzelnen Chromatinstücke die Farbe nur schlecht aufnehmen und ihre Grenzen etwas verwaschen erscheinen, als befänden sie sich in einer beginnenden Auflösung im Cytoplasma, was einen Untergang der Zelle bedeuten würde. Die Frage, ob man berechtigt ist, diese 3 Formen in ein Abhängigkeitsverhältniss zu bringen, glaube ich, darf man wohl bejahen und zwar aus Gründen der Analogie mit anderen an lebenden Zellen beobachteten Thatsachen. Ich meine die Ausstossung von Richtungskörperchen aus dem Ei. Freilich ist hier von einer Zahlendifferenz der Kernfadenstücke im Allgemeinen nichts bekannt. Nur zweimal sah Boveri (Jenaische Zeitschrift Bd. XXII), dass der Richtungskörper bei Ascaris megalocephala nur ein Stäbchen enthielt, während sich im Ei eine Schleife mehr vorfand. Bei der Ausstossung des Richtungskörperchens wird durch typische Karyokinese ein dem Ei sehr ungleicher Theil ausgestossen, der entweder gleich zu Grunde geht oder sich vorher noch ein oder mehrere Mal mitotisch weiter teilt. Wann bei unseren Zellen das Zugrundegehen erfolgt, ist offenbar nicht an eine bestimmte Zahl von Kernfadenstücken gebunden.

Was aus den grösseren Theilstücken wird, ist vielleicht schwieriger zu sagen. Es steht jedenfalls nichts im Wege, anzunehmen, dass sie zu den ruhenden Kernen der eigentlichen Krebszellen sich umbilden, deren Chromatingehalt wesentlich abhängig ist von der Anzahl der Segmente. Die Grösse dieser Kerne steht damit nicht allein in Verbindung, denn man findet

kleine Kerne, die einen absolut stärkeren Chromatingehalt haben, als manche grossen Kerne. Diese Zellen nun mögen sich dann vielleicht lange symmetrisch theilen, oder auch bald wieder asymmetrische Theilstücke abgeben. Es lässt sich darüber nichts Bestimmtes aussagen.

Ueber die angewendeten Untersuchungsmethoden möchte ich nur kurz berichten. Die besten Resultate ergaben, wie gewöhnlich die Fixirung in Flemming'scher Lösung oder Sublimat. Einzelne gute Erfolge verdanke ich auch dem absoluten Alkohol, den ich aber niemals zielbewusst anwandte. Es wurde mir von zahlreichen Collegen in der liebenswürdigsten Weise Material vielfach in absolutem Alkohol übersandt, davon war aber nur etwa 10 pCt. für das Detailstudium der Mitosen brauchbar. Ich empfehle daher den absoluten Alkohol nur da, wo aus äusseren Gründen eine complicirtere Methode nicht angängig ist. Die Präparate wurden lege artis in Paraffin eingebettet und auf dem Objectträger (nach Aufkleben auf demselben) mit Hämatoxylin und Eosin, oder mit Saffranin und Nigrosin gefärbt. Vorheriges Durchfärben der Stücke bewehrte sich weniger gut.

Es sei hier nochmals erwähnt, dass die Befunde der asymmetrischen Zelltheilung und ihre wahrscheinlichen Folgeerscheinungen an 13 Epithelkrebsen beobachtet wurden, während 11 „gutartige“ Tumoren und Hyperplasien nichts von Alledem erkennen liessen, vielmehr ausser regulären Mitosen nur einige Drei- und Mehrtheilungen zeigten. Ich muss mich nun aber doch ausdrücklich dagegen verwahren, behaupten zu wollen, dass die asymmetrische Mitose ganz ausschliesslich bei der Epithelvermehrung den Epithelkrebsen zukomme. Dazu reicht das untersuchte Material bei Weitem nicht aus. Und ausserdem finden sich 4 allerdings in ihrer Deutung zweifelhafte Angaben in der Literatur, von asymmetrischen Theilungen in nicht krebigen Gebilden. 1) Mayzel berichtet in der Festschrift an Hoyer (die Schrift ist polnisch, ich citire daher nach Schottländer) über die Viertheilung einer Bindegewebszelle in einer Axolotllarve, die sich unter seinen Augen in der Art vollzog, dass sich aus der einen Zelle 3 kleine zusammenhängende Zellen mit kleinen Kernen und eine grosse Zelle mit grossem Kerne bildete. 2) sah Rabl (Morph. Jahrb. 10. Bd. 1884) in einer

Nierenepithelzelle von Proteus zwei ungleich grosse Tochtersterne, der eine etwa die Hälfte des anderen. Er deutet dies so, dass ursprünglich 3 Pole bestanden hätten, von denen 2 sich mit einander verbanden. 3) ist mir eine Zeichnung von Schottländer (a. a. O. Fig. 12) verdächtig. Die Abbildung zeigt deutlich eine asymmetrische Theilung, es ist aber im Text nichts darüber gesagt, so dass daraus nicht hervorgeht, ob sich vielleicht noch einige Schleifen unter der Sehebene befanden, die in der Zeichnung nicht wiedergegeben sind. 4) deutet auf ähnliche Vorgänge die Fig. 50 S. 528 aus dem oben angeführten Klebs'schen Buche und die dazugehörige Erklärung im Text, aus der ich schon oben eine Stelle citirte. Die Zeichnung entstammt einem „Papillom der Conjunctiva bulbi“, wohl demselben, dessen er in den Fortschritten der Medicin (1888, S. 906, über die Bildung des Kernchromatin) Erwähnung thut, dessen Bösartigkeit aber, wie Klebs selbst sagt, nicht mit Sicherheit auszuschliessen war. Obgleich nun diese 4 Befunde vielleicht anders gedeutet werden könnten, so ist doch der negative Beweis für das ausschliessliche Vorkommen der asymmetrischen Mitose in Krebsen noch nicht erbracht. Man kann aber doch wohl die Behauptung aufstellen, dass kein Epithelkrebs ohne asymmetrische Mitose vorkommt. Und diese Behauptung glaube ich stützen zu können: Erstens durch meine eigenen, oben mitgetheilten Befunde; zweitens durch die Angaben von Pfitzner und Klebs über verschiedene Anzahl der Kernfadenstücke in Krebsen; drittens durch die verschiedene Gestalt und Grösse der Kerne in Krebszellen, die von jeher ein allgemein anerkanntes und vielfach betontes Charakteristicum derselben waren und ihren Ursprung, wie ich jetzt gezeigt zu haben glaube, von der asymmetrischen Theilung hernehmen.

Bei der allgemeinen Gültigkeit des Gesetzes von der Symmetrie der Karyokinese muss eine Ausnahme von diesem Gesetz, besonders wenn sie sich bei einer bestimmten Klasse von pathologischen Gebilden, den Epithelkrebsen, immer wiederfindet, ganz besonders in's Gewicht fallen. Dazu kommt die Bedeutung, die in neuerer Zeit von allen Forschern der Zahl der Kernfadensegmente für die biologischen Eigenschaften der Zelle beigelegt

wird. Besonders wichtig erscheint die asymmetrische Theilung vom Standpunkte des Panmerismus, der bekanntlich besagt, dass die biologischen Eigenschaften einer Zelle an bestimmte geformte Elemente der Zelle gebunden sind, die aus mehr als einem Molecul bestehen, und die durch Wachsthum und Theilung die Eigenschaften der Mutterzelle auf die Tochterzellen vererben. Mag man nun diese Eigenschaften zusammenfassen und mit Nägeli (mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre. München und Leipzig 1884) und Weissmann (Ueber Vererbung, Jena 1883 und „die Continuität des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung“ Jena 1885 u. s. w.) „Idioplasma“ nennen, oder mag man sie mit Hugo de Vries (Intracellulare Pan-genesis, Jena 1889) einzeln als „Pangene“ bezeichnen, so glaube ich doch daran festhalten zu müssen, dass diese, die Zelle charakterisirenden Theile wenn auch hauptsächlich, so doch nicht ausschliesslich in der chromatischen Substanz des Kernes, wie viele wollen, liegen, sondern auch im Cytoplasma zu suchen sind. Die Thatsachen, die hierfür sprechen, sind von H. de Vries (a. a. O.) neuerdings zum Theil zusammengestellt worden, und wenn er als Botaniker seine Beweise vorzugsweise aus dem Gebiet der Pflanzenbiologie schöpft, so glaube ich doch, dass man aus der Zelllehre des Thierreichs viele analoge Beweise finden kann. Ich muss es mir leider versagen, hier auf die Einzelheiten dieser interessanten Studien einzugehen und möchte nur vorausschicken, dass die folgenden Betrachtungen auf dem Grundgedanken des Panmerismus in dem angedeuteten Sinne aufgebaut sind.

Von diesem Standpunkte aus betrachtet wird man bei jeder Embryogenese zahlreiche asymmetrische Zelltheilungen finden, d. h. solche, bei denen die Tochterzellen unter sich nicht gleichwertig sind und zusammengenommen den potentiellen Werth der Mutterzelle darstellen. Diese qualitativ ungleiche Zelltheilung wechselt in der ontogenetischen Entwicklung mit qualitativ gleichen Theilungen derartig ab, dass man bei der Verfolgung von Zellstammbäumen gewisse Stufen, „Generationsstadien“, erkennen kann. Es ist nicht schwer aus der vergleichenden Embryogenie hierfür Beispiele zu finden. Gleich die erste Eifurchung ist in vielen Fällen eine qualitativ ungleiche. Das klassische Beispiel für diesen Vorgang bildet die

Mittheilung Weismann's (Beiträge zur Anat. u. Embryol. Festgabe an Henle. Bonn 1882. S. 80) über die Entwicklung von *Rhodites Rosae*. Das eine Theilstück des Furchungskerns wandert zum hinteren, das andere zum vorderen Eipol. Das hintere theilt sich zuerst und bildet das „Blastoderm“. Dann erst theilt sich das vordere und es entstehen die sogen. inneren Keimzellen, welche die Wand des Mitteldarms bilden und auch zum Mesoblasten hinzutreten.

Aehnliche Mittheilungen machen Grabben (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 14) und Dohrn (Zeitschrift f. wissensch. Zool. Bd. 26). In anderen Fällen dagegen bedeutet die erste Eifurchung keine qualitative, sondern eine quantitative Arbeitstheilung, insofern die „erste Theilungsebene des Eies bereits die Medianebene des künftigen Embryo darstellt, so dass sie das Material der rechten und linken Körperhälfte scheidet“ (Roux). Das fanden Roux (dieses Arch. Bd. 114) und Pflüger (Ueber den Einfluss der Schwerkraft auf die Theilung der Zellen. Archiv f. d. ges. Physiologie Bd. 31, 1883) für das Froschei, van Beneden und Ch. Julin (La segmentation chez les Ascidiens et ses rapports avec l'organisation de la larve. Arch. de Biologie 5. 1884) für die Ascidiens, Kowalewsky (Zeitschrift f. wiss. Zool. 1886) für *Carassius auratus* (Knochenfisch). In vielen anderen Fällen mag dasselbe vorkommen und dann muss die qualitative Arbeitstheilung natürlich erst später einsetzen. Nur die Zellen der Homoplastiden (Götte) würden während der ganzen Entwicklung derselben nur quantitative Arbeitstheilung eingehen.

Wenn wir diese Vorgänge bei der ganzen ontogenetischen Entwicklung bis in ihre Details verfolgen könnten, so hätten wir das Ideal erreicht, von dem Virchow in der Cellularpathologie (S. 82, 4. Aufl.) sagt: „Eine genauere Kenntniss der Stammbäume der Gewebe wird manches noch jetzt bestehende Räthsel lösen“. Hiervon ist man freilich für die höher differenzierten Gewebe weit entfernt. Für die Pflanzen hat man schon seit Mohl's Zeiten damit begonnen und hat jetzt für manche ziemlich vollständige Stammbäume zusammengestellt (z. B. für *Equisetum*. K. Goebel, Grundzüge der Systematik und speciellen Pflanzenmorphologie, 1882. S. 286—304). Weismann hat dies besonders für die Keimbahnen einiger Thiere angebahnt (zur

Frage nach der Unsterblichkeit der Einzelligen, Biol. Centralbl. 4. Bd. No. 21 u. 22. Die Entstehung der Sexualzellen bei den Hydromedusen. Jena 1883 und anderwärts). Bei höheren Thieren ist es uns nur vergönnt an einzelnen Punkten der Zellstamm-bäume einzusetzen und dieselben eine mehr oder weniger lange Strecke zu verfolgen, und aus diesen Studien lassen sich, wie mir scheint, zwei wichtige Sätze ableiten:

- 1) Mit jeder weiteren qualitativen Arbeitstheilung verlieren die Zellen an selbständiger Existenzfähigkeit.
- 2) Mit jedem neuen Generationsstadium findet eine veränderte Wachsthumsernergie [„nutritive, formative, funktionelle Thätigkeit“ (Virchow)] statt, die sich meist in der Aenderung der Wachstumsrichtung äussert.

Ad 1) Die am wenigsten differenzierte Zelle ist die reife Eizelle. Sie vereint in sich potentia die Summe aller Zelleigenschaften des späteren Körpers. Sie besitzt aber auch gleichzeitig die grösste Selbständigkeit, denn sie löst sich vom Körper des Mutterthieres los, um oft weite und lang dauernde Wanderungen anzutreten und schliesslich ohne oder mit Befruchtung die Grundlage für ein neues Individuum abzugeben. Diese Eigenschaft der Selbständigkeit der Eizelle ist eine so hervorragende, dass sie Rolph (Biologische Probleme. Leipzig 1884) veranlasst hat ihr eine Gleichberechtigung mit dem ganzen übrigen Körper zuzuschreiben in dem Sinne, dass ein Generationswechsel stattfindet zwischen der geschlechtlich differenzierten Eizelle und dem geschlechtlich nicht differenzierten vielzelligen Körper (pseudo-geschlechtliche Hauptgeneration). Theilt sich die reife Eizelle und sind die Theilproducte ungleichmässige, so entsteht zwischen beiden Tochterzellen ein gewisser Altruismus, d. h. die eine übernimmt eine Summe von Arten der Functionen des jetzt zweizelligen Individuums, und ihre Thätigkeit kommt auch der anderen Zelle zu Gute, die den Rest der Functionen übernommen hat und dafür in ihrer Existenz von ihr abhängig geworden ist und umgekehrt. Eine dieser Tochterzellen kann ohne die andere nicht existiren. Dasselbe findet bei jedem weiteren Generationsstadium statt, nur dass jetzt durch häufig gleichwerthige Theilungen die einzelnen Zellen durch grosse Zellgruppen ersetzt sind. Aber auch hier besteht derselbe Altruismus zwischen den

einzelnen Zellgruppen z. B. Schutzepithelien, Secretionszellen, Resorptionszellen u. s. w. Wird nur eine dieser Gattungen entfernt, so geht die Summe aller übrigen zu Grunde. Auch die Befunde von Roux (a. a. O.), dass sich die eine Furchungskugel des Froscheies zu einem Hemiembryo entwickelt, wenn man die andere zerstört, sprechen für diese Anschauungen vollständig, wenn sie auch einen negativen Beweis darstellen, denn derselbe Forscher hat nachgewiesen, dass die erste Eifurchung bei Fröschen eine qualitativ gleiche ist, wodurch die Selbständigkeit jeder Hälfte nicht beeinflusst wird.

Die Theilung der Functionen zwischen zwei ungleichen Schwesterzellen ist indessen sicher nicht eine so vollständige, als man hiernach annehmen müsste, und wie es auch in der That von einigen Forschern behauptet wurde. Man denke sich z. B. eine Zelle mit im wesentlichen 2 Functionen, die sich aber das Gleichgewicht halten und in Folge dessen latent sind. Man könnte eine solche Zelle z. B. eine embryonale Epidermiszelle, von der aus sich später Drüsen entwickeln, durch ein Schema darstellen: — — — — — Die Striche sollen die späteren Epidermiseigenschaften, die Punkte die Drüsenzelleneigenschaften darstellen. Dann kann unmöglich bei weiterer Differenzirung die Theilung so vor sich gehen, dass die beiden Tochterzellen so: — — — — und so: aussehen. Es wäre dann unverständlich, wie sich von Drüsen Oberflächenepithel regeneriren könnte, wie es z. B. im puerperalen Uterus stattfindet (vergl. Friedländer, Phys. anat. Unters. über den Uterus und Arch. f. Gyn. Bd. IX S. 22). Wahrscheinlich gehört hierher auch der Versuch Heiberg's (Centralbl. f. d. med. Wiss. 1872, No. 12), der durch Transplantirung eines Stückes aus der Wand einer Atheromzyste, also Derivate von Drüsenzellen, auf eine Wunde normale Epidermis erzeugte. (Heiberg selbst verwerthete seinen Befund allerdings umgekehrt, indem er schloss, dass das Atherom also aus eingestülpter Epidermis entstanden sein müsse.) Diese Substitution verwandter Gewebe scheint aber nur dann stattfinden zu können, wenn die gemeinsame Ahnenzelle nur wenige Generationsstadien zurückliegt. Es ist z. B. nicht möglich Zellen des Hautblattes durch Zellen des Darmdrüsenblattes und umgekehrt zu substituiren. Die Chirurgen kennen die Per-

sistenzfähigkeit der Epidermis und sie macht ihnen nicht selten Schwierigkeiten, z. B. bei plastischer Deckung grosser Blasen-defecte. Verhorнungen sind am Darmdrüsensblatt bekanntlich gar nicht selten, besonders sind die Pachydermien im Larynx in neuester Zeit vielfach Gegenstand der Forschung gewesen. Aehnliche Verhältnisse sind berichtet worden von den Bronchien vom Magen bei niederen Säugern, vom Nierenbecken, Uterus u. s. w. (vergl. darüber die eben erst erschienene Arbeit von Posner, dieses Archiv Bd. 118, S. 391). Ich bewahre das Präparat eines congenital ausgestülpten Meckel'schen Divertikels, dessen äussere Epithelien, wenn auch nicht gerade verhornt, so doch mehrschichtig und nach oben hin abgeplattet sind. Alle diese Fälle scheinen mir aber nicht zu beweisen, dass diese Theile nun wirklich absolut gleichwerthig äusserer Epidermis geworden sind, sondern nur, dass auch die Zellen des Darmdrüsensblattes u. s. w. unter gewissen Umständen die Fähigkeit haben zu verhoren. Soll doch sogar Froschhaut auf menschliche Wunden transplantirt zur Heilung derselben geführt haben (Baratoux et Dubousquet-Laborderie, Greffe animale avec de la peau de grenouille dans les pertes des substance cutanée et muqueuse. Progrès med. 1887, No. 15). Dasselbe wird berichtet von Transplantationen kleiner Cornealstückchen von Kaninchen auf Menschen (Chisolm, Maryland med. Journ. 1888, June 30, und New-York med. Record. XXXV, 1. Jan. 1889. Ferner Williams, St. Louis med. and surg. journ. vol. XXXV). Hier kann von einer wirklichen Substitution gar nicht mehr die Rede sein, sondern nur von einer Anreizung der benachbarten Theile zu erneuter Wachsthumstätigkeit durch die transplantirten Stückchen. Die Bedeutung der Transplantationsresultate für diese Fragen hat schon Virchow (dieses Archiv Bd. 79) hervorgehoben. Selbst bei niederen Thieren ist eine solche Substitution von Entoderm durch Ectoderm und umgekehrt nicht möglich, wie Nussbaum gezeigt hat (2. Aufsatz über die Theilbarkeit der lebendigen Materie, Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 29). Es ist also die Ansicht O. Hertwig's (Entwicklung des mittleren Keimblattes, Jenaer Zeitschr. 1883) — „das Protoplasma einer Zelle birgt eben in sich verschiedene Anlagen, um sich in dieser oder jener Richtung differenziren zu können;

und es kommt nur auf die besonderen Anforderungen an, welche an die, eine bestimmte Stelle des Körpers einnehmenden Zellen gestellt werden, damit sie diese oder jene Eigenschaft in einer besonderen Weise entwickeln und so dem jemaligen Zweck entsprechend besser functioniren können“ — nur bedingt richtig, d. h. nur für nahe verwandte Zellarten, nicht aber für solche, deren gemeinsame Ahnenzelle viele Generationsstadien zurückliegt, oder vielleicht erst im Ei selbst zu suchen ist. Der Ansicht Hertwig's schliessen sich auch Kölliker (Zeitschrift für wiss. Zool. 40. 1884) und Fol (Revue med. de la suisse romande 1884), sowie Haeckel (Jen. Zeitschrift 1884) in gewisser Weise an. Ich komme also zu dem Schluss, dass die Theilung der Idioplasmen keine reine ist, so dass in jeder Zelle Haupt- und Nebenplasmen vorhanden sind, von denen die Hauptplasmen das eigentliche Idioplasma der Zelle darstellen, während die Nebenplasmen bei weiterer Differenzirung mehr und mehr verschwinden und schliesslich überhaupt nicht mehr im Stande sind, sich geltend zu machen. Dass aber auch diese letzten, unvermuteten Reste von Nebenplasmen unter für sie günstigen Bedingungen wieder zu einer gewissen Herrschaft gelangen können, das beweisen die interessanten Versuche von M. W. Beyerink, der nachwies, dass unter dem Einfluss von Zellen an der *Poa nemoralis* sich an einer Stelle Wurzeln entwickeln, wo dies sonst nie geschah („Die Galle von *Cecidomyia Poae*.“ Botan. Zeitung 1885, No. 2), und der aus den Gallen selbst von *Salix purpurea* Wurzeln hervorwachsen liess, die mit den jungen Wurzeln derselben Weidenart vollkommen identisch sind (Ueber das Cecidium von *Nematus Capreae*, Botan. Zeitung 1888, No. 1). Hier hat man es offenbar mit einem Wiederauftreten von Keimplasma in sonst rein somatischen Bahnen zu thun.

Um also auf das obige Schema zurückzukommen, so würde man sich die Theilzellen der supponirten embryonalen Epithelzelle etwa so: — — — — .. und so: — — .. vorstellen müssen.

Bis jetzt war nur von einer stetig zunehmenden Differenzirung bei der ungleichen Theilung die Rede. Es passt aber diese Annahme offenbar nur für die sogenannten somatischen Zellbahnen. Das Endziel der Keimbahnen aber ist immer wie-

der die möglichst undifferenzierte Zelle, das unbefruchtete, reife Ei. Es muss also an irgend einer Stelle einmal ein entdifferenziender Prozess im Gegensatz zu dem differenzirenden eintreten, denn es ist unzweifelhaft, dass die unreife Eizelle zu gewissen Zeiten eine wohlcharakterisierte somatische Epithelzelle darstellt. [Will man für diese beiden Vorgänge, die differenziende und die entdifferenziende, einen Namen haben, so könnte man die eine die Prosoplasie (von $\pi\varrho\sigma\sigma\omega$ vorwärts), die andere die Anaplasie ($\alpha\nu\alpha$ zurück) nennen.] Mag dies nun die Bedeutung des ersten Richtungskörperchens sein, wie Weismann will (Ueber die Zahl der Richtungskörper, Jena 1887, und einige dort citirte vorangegangene Schriften desselben Verfassers), oder mag dies schon vorher in irgend einer Weise geschehen, jedenfalls sehe ich nicht ein, wie dieser Vorgang anders zu deuten sein soll, als durch eine ungleichmässige Theilung im Sinne der Ausstossung aller das Uebergewicht einzelner Plasmen herstellenden Theile, so dass sich die zurückbleibenden wieder das Gleichgewicht halten. Wenn ich also wieder ein einfaches Schema gebrauchen darf und die Eizelle, so lange sie noch somatische Zelle ist, mit ——— darstelle, so muss sie nach vollendeter Reife so: —— dargestellt werden, d. h. — müsste aus ihr verschwinden. Man sieht, dass ich mich den Weismann'schen Anschauungen sehr nähere und es nur vorerst unbestimmt lassen möchte, ob an diesem Vorgang wirklich das erste Richtungskörperchen oder dieses allein Schuld ist.

Ad 2) Wenn ich sagte: „mit jedem neuen Generationsstadium findet eine veränderte Wachsthumsernergie statt, welche sich meist in der Aenderung der Wachstumsrichtung äussert“, so muss bemerkt werden, dass dies zuweilen umgekehrt gedeutet worden ist, d. h. so, dass durch mechanische Verhältnisse die Wachstumsrichtung sich ändert und dadurch den Zellen eine andere Bedeutung gegeben wird. Dies kommt gewiss in vielen Fällen vor, so z. B. bei der Umwandlung der ursprünglich cubischen Epithelien der Malpighi'schen Körper der Niere in die Bedeckungszellen der ausgewachsenen Glomeruli und ihrer Kapseln, die wegen ihrer platten Beschaffenheit oft den hier durchaus unzutreffenden Namen „Endothelien“ erhalten haben.

Wenn aber Hertwig noch neuerdings in seinem Lehrbuch (S. 59 und 60) von den Drüsen und dem Centralnervensystem sagt, dass dieselben nur durch Faltenbildung entstanden, so scheint mir fraglich, dass er das auf die Dauer wird aufrecht erhalten können, besonders da er Differenzirung (Arbeitstheilung) als ein zweites fundamentales Entwickelungsgesetz anerkennt (S. 63). Gerade in den beiden von Hertwig als Beispiele herangezogenen Vorgängen findet die Einstülpung in der Richtung des stärkeren Widerstandes statt, sie sind also mechanisch zunächst gar nicht verständlich, was schon BÖL (Das Prinzip des Wachstums. Berlin 1876) hervorhob. Man muss also den betreffenden Zellen [die übrigens gewöhnlich schon vor der Einstülpung morphologisch sehr gut differenziert sind, wie z. B. vor der Gastrulabildung des *Amphioxus* die animalen von den vegetativen Zellen (Hatschek, Studien über die Entwicklung des *Amphioxus*. Arb. aus d. zool. Instit. zu Wien u. Triest. Bd. IV. 1881), oder auch gerade die Zellen der Medullarplatte] schon vor ihrer Einstülpung die Fähigkeit zuschreiben, eben diese Einstülpung zu bewirken, d. h. die Differenzirung geht der Aenderung der Wachstumsrichtung voraus.

Ich bin mir wohl bewusst, in den vorangegangenen Betrachtungen ein sehr weites und schwieriges Thema nur in grossen Zügen und sehr lückenhaft behandelt zu haben. Eine ausführliche Bearbeitung desselben würde einen, den Rahmen einer blossen Abhandlung weit überragenden Raum in Anspruch nehmen. Die Berühring dieses Themas aber mag dadurch entschuldigt werden, dass, sofern ich überhaupt aus meinen Befunden an Epithelkrebsen Folgerungen ziehen wollte, ich zu einer Reihe biologischer Fragen Stellung nehmen musste.

Fassen wir nun von dem Standpunkte dieser biologischen Fragen uns noch einmal die aus der Beobachtung asymmetrischer Karyokinesen in Epithelkrebsen gewonnenen Resultate zusammen, so ergiebt sich:

In Krebsen kommen, neben den gewöhnlichen asymmetrischen Mitosen, solche vor, die sogleich oder erst nach weiteren Theilungen zu Zellen führen mit ausserordentlich wenigen Kernfadenstücken. Diese asymmetrischen Theilungen zeigen

keine Gesetzmässigkeit in Bezug auf die Zahl ihrer Segmente, d. h. es werden dabei in derselben Geschwulst Zellen von verschiedener Schleifenzahl abgespalten. Es findet dadurch eine immer sich wiederholende Metaplasie des Gewebes statt. Dieselbe kann vielleicht zuweilen auch eine Prosoplasie sein (es lässt sich das weder bejahen noch verneinen). Sie ist sicher in vielen Fällen eine Anaplasie, denn ein Resultat der Krebsbildung sind Epithelzellen mit grösserer selbständiger Existenzfähigkeit, als ihr Muttergewebe. Dieselben können oft im Körper weit von ihrer Ursprungsstelle fortgeführt werden und dort zu Ahnenzellen einer neuen gleichartigen Geschwulst führen. Dasselbe ist sogar möglich, wenn man die Krebszellen von einem Thiere auf das andere überimpft. Diese Thatsache, deren Möglichkeit lange bezweifelt wurde, weil die betreffenden Versuche (siehe Virchow's Geschwülste. Bd. 1. S. 87. Ferner Novinsky, Centralbl. d. med. Wiss. 1876; Wehr, Deutscher Chirurgencongress. 1888 u. 1889) nicht ganz einwandsfrei waren, sind neuerdings durch die Erfolge Hanau's an Ratten (Fortschr. d. Med. No. 9. 1889) ganz ausser Frage gestellt worden. Ein Gleiches ist von einer gewöhnlichen Epithelzelle niemals beobachtet. Denn alle solche Versuche haben bis jetzt zu dem Resultat geführt, dass normale Epithelzellen, an einen ihnen fremdartigen Ort gebracht, vielleicht noch eine kurze Zeit lang wuchern, dann aber resorbirt werden. (Vergl. Kaufmann, Ueber Eukatarrhaphie von Epithel. Dissertation. Bonn 1884. — Zahn, Congrès périod. internat. Génève 1877. — v. Dooremal, Arch. f. Ophthalmol. XIX. S. 359. — Schweninger, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1881. No. 10. — Goldzieher, Arch. f. exp. Path. II. S. 387 und viele Andere, ganz besonders auch Klebs über Leberzellenembolien, sein Buch 1889. S. 120.)

Jede asymmetrische Theilung einer Zelle bedeutet eine Veränderung ihrer Differenzirung; sie ist also in Parallelle zu setzen mit einem neuen Generationsstadium der ontogenetischen Entwicklung. Demnach muss die asymmetrische Theilung jedesmal mit einer Veränderung der Wachsthumsergie und der Wachstumsrichtung verbunden sein.

Man hat im Epithelkrebs zwei verschiedene Arten von Zellen zu unterscheiden, die sich bis jetzt nur an der Art ihrer Karyo-

kinesen erkennen lassen: erstens solche mit durchweg geringer Zahl von Segmenten, die entweder direct, oder erst nach weiterer Theilung, aber jedenfalls bald einen physiologischen Tod sterben; zweitens solche die sich symmetrisch und regulär weiter theilen und zur Vergrösserung und Verbreiterung der Geschwulst beitragen. Die letzteren sind die eigentlichen Geschwulstzellen, die ersten sind als Auswurfstoffe zu betrachten. Die Hauptzellen können verhoren oder vielleicht auch physiologisch in Fettmetamorphose übergehen und so früher oder später einen physiologischen Tod sterben, wie die Epithelzellen, aus denen sie hervorgegangen sind (Epidermis, Talgdrüsen, Milchdrüsen). Ein grosser Theil der Geschwulstzellen geht aber bekanntlich nicht physiologisch, sondern pathologisch zu Grunde.

Viele Zellen, vielleicht alle Hauptzellen der Epithelkrebs habe ich „anaplastische“ genannt, d. h. sie sind von einem höher differenzierten Zustand in einen geringer differenzierten übergegangen. Es fragt sich nun, ist man deshalb berechtigt, wie das von vielen Seiten geschieht, sie „embryonal“ zu nennen? Ich will hier nicht alle die Gründe wieder anführen, die dagegen mit vollem Rechte geltend gemacht wurden. Nur einige weitere Gründe gegen diese Benennung sollen hier erwähnt werden. Embryonale Epithelien sind solche, deren Differenzierung noch nicht den höchstmöglichen Grad erreicht haben, in denen aber die Fähigkeit liegt, diesen Grad der Differenzierung zu erreichen. Gerade das letzte ist eine ausserordentlich constante Eigenschaft embryonaler Zellen, die sie selbst unter relativ ungünstigen Bedingungen nicht aufgeben. Wenn man einem Kaninchen in die vordere Augenkammer kleinste Stückchen Haut einbringt von einem Kaninchenembryo, aus einer Zeit, zu der die Haaranlagen noch nicht existiren, also etwa um den 14. bis spätestens zum 18. Tage, so heilt dieses Hautstückchen anstandslos an, aber die Epidermis entwickelt sich weiter, sie bildet Haarbälge und kleine Haare, die man durch die Hornhaut mit der Lupe sehr deutlich beobachten kann. Diese Haarentwicklung ist trotz der ganz veränderten Verhältnisse nur wenig verzögert, denn sie wird deutlich, d. h. es sind mit blossem Auge Haare zu erkennen, bei Hautstückchen 14—18tägiger Embryonen etwa 11—15 Tage nach der Operation. Ich habe diesen Versuch mehrmals mit dem-

selben Erfolg angestellt. Einmal waren die Verhältnisse noch ungünstiger. Es entstand 5 Tage nach der Operation ein Irisprolaps, wodurch das bereits fixirte Stückchen mit nach aussen gerieth. Aber trotz einer starken eitrigen Conjunctivitis, die jetzt eintrat, war 16 Tage nach der Operation das stark vergrösserte Hautstückchen mit langen Haaren besetzt. Nachdem die Hautstückchen eine Zeit lang gewachsen sind, fallen die Haare aus und das Ganze wird resorbirt. Ich glaube, dass es nach solchen Erfolgen unwahrscheinlich ist, dass nicht ausdifferenziertes Epithel irgendwo im Körper als solches persistirt. Was aber anaplastische Zellen betrifft, so dürfen sie nicht mit embryonalen identifiziert werden, sie stehen sogar in einem gewissen Gegensatz zu einander, denn das Embryonale fängt da an, wo die Anaplasie aufhört, d. h. beim Ei.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel IX.

Sämtliche Figuren sind gezeichnet mit Zeiss apochromatischer 2,0 Oelimmersion. Ocular 8. Nur die Fig. 16 mit Ocular 4.

Bei Fig. 9, 11, 14, 18, 19, 21 und 22 sind die Fadenstücke in eine Ebene gelegt, bei den übrigen sieht man die Fadenstücke anderer Ebenen als einen diffusen Schatten durch, wie er auch in Wirklichkeit erscheint. Ueberhaupt sind die Figuren möglichst realistisch dargestellt.

Fig. 1, 2, 3, 5, 6, 7 ruhende Zellen aus einem Krebs des Larynx.

Fig. 4. Zwei neben einander liegende Zellen mit verschiedener Schleifenzahl aus einem anderen Kehlkopfkrebs. a Versprengte Fadenstücke und Schleifen, Stadium nicht zu deuten. b Etwas ungeordneter Monaster im Uebergang zur Metaphase.

Fig. 8. Asymmetrischer Diaster aus dem Krebs der Fig. 1.

Fig. 9. Hypochromatische Zelle aus dem Krebs der Fig. 4.

Fig. 10. Asymmetrischer Diaster aus demselben Tumor.

Fig. 11. Asymmetrische Figur im Beginn der Anaphase mitzählbaren Schleifen aus dem Krebs von Fig. 1.

Fig. 12. Asymmetrischer Triaster aus dem Krebs von Fig. 1.

Fig. 13. Wahrscheinlich asymmetrischer Diaster aus dem Krebs von Fig. 1.

Fig. 14. Hypochromatische Zelle aus dem Krebs von Fig. 1.

Fig. 15. Asymmetrisches Dispirem aus einem Mammakrebs.

Fig. 16. Asymmetrisches Dispirem aus einem Hautkrebs.

Fig. 17. Unklarer Monaster (?), hypochromatische Zelle aus demselben Krebs.

Fig. 18. Hypochromatische Zelle mit Unordnung der Fadenstücke und beginnender Auflösung (?) derselben, aus demselben Krebs.

- Fig. 19. Hypochromatische Zelle, Monaster, aus demselben Krebs.
 Fig. 20. Etwas ungeordneter Monaster aus demselben Krebs, normaler Chromatingehalt oder hyperchromatisch.
 Fig. 21. Beginn der Anaphase mitzählbaren Schleifen aus einem Ulcus rodens.
 Fig. 22. Hypochromatischer Monaster aus demselben Ulcus rodens.
 Fig. 23. Asymmetrischer Diaster aus einem Carcinom der Flexura sigmoidea.
 Fig. 24. Asymmetrischer Diaster, früheres Stadium als Fig. 23, aus einem Lippenkrebs.

Die ausführlichen Beschreibungen finden sich im Text.

XVIII.

Studien über die Histologie der Larynx- schleimhaut.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von A. A. Kanthack M. B., B. S., F. R. C. S. (London).

II. Die Schleimhaut des neugeborenen Kindes nebst einigen Bemerkungen über die „Metaplasie“ des Larynxepithels und die „epidermoidale Umwandlung“ desselben.

Nachdem ich vor einiger Zeit (dieses Archiv Bd. 117) eine kurze Beschreibung der Kehlkopfschleimhaut des halb ausgetragenen Fötus gegeben habe, habe ich möglichst ausführliche Studien gemacht über die Histologie des Larynx am Neugeborenen. Die Resultate, bescheiden wie sie sind, möchte ich nun in aller Kürze wiedergeben.

Das Material haben 27 Kehlköpfe geliefert, die theils todtgeborenen Kindern entnommen waren, theils solchen, die in den ersten Wochen gestorben waren. Kinder, die mehr als einen Monat alt waren, wurden ausgeschlossen. Die Kehlköpfe wurden immer sorgfältig gehärtet, sei es in Alkohol oder Müller'scher Flüssigkeit, und schliesslich eingebettet in Celloidin bezw. Pho-toxylin, um möglichst sorgfältige Serien anlegen zu können. Die Schnitte wurden theils ungefärbt in Farrant'scher Flüssigkeit