

Aus dem Laboratorium der Heidelberger chirurgischen Klinik.  
Direktor Geheimrat Prof. Dr. V. Czerny.

## Ueber einige experimentell erzeugte Zellteilungsanomalieen.

Von

Dr. Richard Werner.

Hierzu Tafel IX.

Seitdem Remak (1841) und Virchow (1847) dargethan haben, dass jede Zelle einer anderen entstammt, ist der Akt der Zellvermehrung in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses getreten. Mit allen Mitteln, welche die rasch emporblühende histologische Technik gewährte, wurde der Teilungsvorgang an den verschiedensten pflanzlichen und tierischen Geweben, namentlich auch an den einzelligen Organismen in allen seinen Phasen studiert und seine mannigfachen Formen, sowie deren pathologische Variationen festgestellt, in der Hoffnung, den rätselhaften Prozess näher verstehen zu lernen.

Diese Erwartung hat sich bisher nur teilweise erfüllt, indem noch zahlreiche, wichtige Fragen der Lösung harren. Und auch einen grossen Teil der erreichten Erfolge verdanken wir nur einem mühevollen Umwege, der in den letzten 10—15 Jahren von zahlreichen Forschern eingeschlagen wurde, nämlich den Versuchen der experimentellen Analyse des Zellteilungsvorganges.

Es wurde hierbei die naheliegende Idee verfolgt, aus der Wirkung selbstgewählter, möglichst einfacher Eingriffe auch den Verlauf des Zellteilungsaktes die Bedeutung der einzelnen Erscheinungen desselben zu erschliessen. Die im folgenden besprochenen Versuche gehören strenggenommen nicht in diese Kategorie, denn es handelt sich nicht um absichtlich zu dem erwähnten Zwecke unternommene Eingriffe, sondern um zufällige Beobachtungen an Geweben, die in bekannter Weise verändert wurden.

Gelegentlich experimenteller Untersuchungen über das Wachstum des Epithels, die ich auf Anregung des Herrn Professor Petersen anstellte, bemerkte ich, dass sowohl beim

Regenerationsvorgänge an der Haut, wie bei artefizieller, entzündlicher Wucherung im Epithel und im Bindegewebe verschiedener Organe atypische Teilungsfiguren auftraten, die meist nicht unwesentlich von dem normalen, mitotischen Prozesse abwichen.

Wohl wurden diese Beobachtungen schon an anderer Stelle (cf. R. Werner, Experimentelle Epithelstudien, Bruns Beiträge, Bd. XXXIV, 1, 1902) in allgemeinen Umrissen erörtert, doch fügte sich die genauere Darstellung nicht in den Rahmen jener Arbeit, weshalb ich nun Gelegenheit nehme, meine früheren Mitteilungen zu ergänzen.

Die erwähnten artefiziellen Wucherungen wurden nach einem von E. Fuerst angegebenen Verfahren hervorgerufen. Dieses besteht darin, dass man das Gewebe mit Hilfe eines Aethersprays gefrieren lässt. Je nach dem, wie oft und in welchen Intervallen man den Gefrierungsakt wiederholt, und, wie rasch man das Gewebe wieder auftauen lässt, treten Entzündungserscheinungen verschiedenen Grades auf, die von lebhafter Proliferation, namentlich des Epithels begleitet sind. Dieses Wachstum ist mit starken Degenerationserscheinungen verbunden, die mitunter zur völligen Nekrose einzelner Zellen oder Gewebstücke führen, dabei aber die Umgebung keineswegs an einem ausserordentlich schnellen Ersatze hindern. Die Volumszunahme des Gewebes ist teils auf Hypertrophie der einzelnen Zellen, teils auf Vermehrung ihrer Zahl zurückzuführen. Es zeigen sich jedoch hierbei auffallender Weise nur wenige Mitosen und diese sind meist atypisch. Weit- aus überwiegend sieht man amitotische Bilder, die sich häufig in Gestalt vielkerniger Riesenzellen repräsentieren. Besonders instruktiv war die gelegentlich der Behandlung von Unterschenkelgeschwüren durchgeführte Isolierung der Kältewirkung, welche in der Weise erzielt wurde, dass ich die Aetherdämpfe durch Fettschichten abzuhalten suchte. Die Folgen dieser Variation des Versuches zeigten sich sehr deutlich in der Aenderung der Zahl und des Charakters der Zellteilungsanomalieen. Ein besonderes Augenmerk wurde dem Verhalten verschiedener Gewebe im selben Organe und gleichartiger Gewebe in verschiedenen Organen gewidmet.

Als Testobjekte dienten:

1. Ohren von Meerschweinchen,
2. Ohren, Leber, Magen und Niere von Kaninchen,

3. Epidermis (Transplantationsläppchen) und in Ueberhäutung begriffene Granulationen (Ulcera cruris) vom Menschen.

Die Meerschweinchen wurden auch zu Regenerationsversuchen verwendet, bei denen der normale Heilverlauf mit dem durch Kältebehandlung beeinflussten verglichen wurde. Der Aetherspray wurde appliciert:

1. Bei Meerschweinchen- und Kaninchenohren entweder 10 Tage hindurch, täglich früh, mittags und abends je einmal, wobei Probeläppchen nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10 und 13 Tagen entnommen wurden, oder an einem Tage achtmal in halbstündigen, resp. einstündigen Pausen, wobei nach 1, 2 und 3 Tagen excidiert wurde;

2. bei Leber, Magen und Niere von Kaninchen 5 mal in  $\frac{1}{2}$  stündigen Intervallen, wobei die Excision nach 3 Tagen vorgenommen wurde;

3. bei Transplantationsläppchen vom Menschen an 3—4 Tagen, einmal täglich, mit Excision am 5. Tage, oder an 2 Tagen 3—4 mal täglich mit Excision nach 14 Tagen;

3. bei Granulationen mit epidermalem Rande (Behandlung teils mit, teils ohne Fettschutz) 1—2 mal täglich meist durch 5—10 Tage, Excision nach 8—14 Tagen;

5. bei den Regenerationsversuchen 3—8 mal in  $\frac{1}{2}$  stündigen Pausen, dann sofortige Setzung der Wunde und Probeexcisionen alle 12—24 Stunden bis zur Heilung, dann noch eine letzte nach weiteren 7 Tagen. Parallele Versuche an normalen Ohren.

Die excidierten Stückchen wurden stets zur Hälfte in Formol, oder Formol-Zenker fixiert, in Alkohol von steigender Concentration gehärtet, und mit Hämalaun-Eosin, oder Van Giesons Pikrinsäurelösung gefärbt, die andere Hälfte aber im Flemming'schen Säuregemisch fixiert und in 1% wässriger Saffraninlösung gefärbt. Es ist klar, dass bei den auf dieser Weise gewonnenen Präparaten, deren durchschnittliche Dicke 10  $\mu$  betrug, weder Centrosomen, noch feinste Strahlungen sichtbar waren, zu deren spezieller Darstellung mir die Zeit fehlte. Ich muss mich daher im Nachstehenden darauf beschränken, nur die gröberen Strukturverhältnisse der Zellen während des Teilungsaktes zu berücksichtigen, doch scheint mir bei der reichen Fülle

der beobachteten Abnormitäten auch unter diesen Umständen das Ergebnis der Untersuchungen einer genaueren Erörterung wert zu sein, zumal die verschiedenen Entstehungsarten der Anomalieen auf manche interessante physiologische Eigenschaft der Zellen hindeutete.

Die beigelegten Zeichnungen sollen nur einige bisher selten, oder gar nicht beschriebene Typen festhalten, während die übrigen, die schon häufig dargestellt wurden und zur Genüge bekannt sind, wohl nur im Texte mit einigen Schlagworten charakterisiert zu werden brauchen. Die Vergrößerung ist eine 600—900 fache, was bei dem Verzicht auf die Darstellung der Centrosomen vollkommen genügen dürfte.

### **Atypische Mitosen.**

Mitosen waren an der mit Aetherspray gefrorenen Haut bei allen Versuchsobjekten relativ selten und traten nur dort etwas zahlreicher auf, wo ein Ersatz für nekrotisch gewordene Bezirke notwendig war. Auch in den untersuchten inneren Organen liess sich dieses Verhältnis konstatieren, doch zeigten sich nicht so auffallende Differenzen. Bei den Regenerationsversuchen an gefroren gewesenen Meerschweinchenohren traten in der Nähe des Wundrandes ebenfalls mehr Mitosen auf, als in der übrigen Epidermis, aber wegen des Prävalierens der Amitose, doch nicht so reichlich, wie normaler Weise. Atypische Mitosen finden sich nicht nur an den ätherisierten Geweben, sondern, wie bekannt, mitunter auch beim gewöhnlichen Regenerationsprozesse, insbesondere, wenn die begleitenden Entzündungserscheinungen etwas stärker hervortreten. Ich sah sie im letzteren Falle besonders reichlich im Granulationsgewebe. Die Anomalieen können dreifacher Art sein, indem sie entweder die Grösse der Kerne und Zellen oder die Symmetrie der Struktur, oder auch die Tinctionsfähigkeit des Chromatins betreffen.

#### **1. Abnormitäten in Bezug auf die Grösse.**

Es zeigten sich sowohl aussergewöhnlich grosse, wie auffallend kleine karyokinetische Figuren und zwar aus den verschiedensten Stadien des Teilungsprozesses. Riesenmitosen waren dort vorhanden, wo die Degeneration der Zellen ihren Höhepunkt überschritten hatten und das Protoplasma weniger empfindlich ge-

worden war, z. B. im Epithel der Meerschweinchen- und Kaninchenohren nach zehntägiger Behandlung, in der Niere und Leber von Kaninehen drei Tage nach der Aetherisierung etc. — Es waren dann auch stets grosse uninucleäre Zellen vorhanden, welche ebenfalls eine geringfügige Degeneration des Protoplasmas zeigten.

Im Ganzen liessen sich zwei Arten an Riesenmitosen unterscheiden, solche, bei denen Kern- und Zellkörper in gleichem Masse gewachsen waren (karyokinetische Figuren sehr grosser Zellen), und andere, bei denen nur der Kern abnorm voluminös erschien (Teilungsfiguren von Riesenkernen). Beide Formen kamen gelegentlich nebeneinander vor. Es verdient übrigens bemerkt zu werden, dass auch bei den nicht in Teilung begriffenen einkernigen Riesenzellen das Grössenverhältnis zwischen Kern und Zelle sehr schwankte.

Im Gegensatz zu diesen oft auf das 6—8fache der Norm vergrösserten Exemplaren fanden sich auch ungewöhnlich kleine im Ruhe-, wie im Teilungszustande. Sie traten am häufigsten dann auf, wenn nach energischer Behandlung mit dem Aetherspray rapide Wucherungen einsetzten. Diese Zwergzellen und Mikromitosen dürften wohl nur entweder aus den kleineren Spalthälften asymmetrischer Zellteilungen hervorgegangen sein, oder die Produkte rasch hintereinander wiederholter symmetrischer Teilungen repräsentieren, bei denen die Zellen zwischen den einzelnen Teilungsakten keine Zeit fanden, zu normaler Grösse anzuwachsen.

## 2. Asymmetrischer Mitosen.

Die Abweichungen in Bezug auf die Symmetrie betrafen alle Stadien der Karyokinese vom Monospirem bis zum Dispirem. Bei ersterem kam es vor, dass unregelmässig geformte Chromatinhäufchen, die jedoch normale Tinction zeigten, seitwärts versprengt erschienen. Bei vereinzelter Monasteren sah ich ungleiche Grösse der Chromosomen und ausserdem auch periphere Verlagerungen der letzteren. Es muss hervorgehoben werden, dass nur solche Figuren in Betracht gezogen wurden, bei denen die Hansemann'schen Bedingungen erfüllt waren, welche also über und unter sich noch eine Zellschicht erkennen liessen. Während der Metakinese waren die Abnormitäten schon reich-

licher. Es kam zu ungleich rascher Wanderung der Chromosomen und infolgedessen zu höchst ungleichmässiger Verteilung derselben im Kernraume. Ganz ähnliche Veränderungen hat Häcker als erstes Zeichen der Aethereinwirkung auf in Entwicklung begriffene Cyclopseier beschrieben. Eine Spaltung der Chromosomen vor der Monasterbildung, die er ebenfalls beobachtete, konnte ich nie konstatieren. Ein seltenes, aber interessantes Vorkommnis war die ungleiche Grösse der Chromosomen, welche während der Metakinese deutlicher ausgeprägt war, als im Monasterstadium. Endlich zeigten sich auch Mitosen, bei denen sich in beiden Kernhälften eine verschiedene Anzahl von Chromosomen befand, so dass z. B. auf einer Seite um 2—3 mehr waren, als auf der anderen. Die Differenz war in manchen Fällen auch bedeutend grösser, so dass auf der einen Seite nur ein Viertel, ja nur ein Achtel aller Chromosomen lag. Dabei differierten die letzteren an Grösse entweder gar nicht, oder doch nur unbeträchtlich. Ein einziges Mal sah ich diesbezüglich auffallende Unterschiede (cf. Fig. II u.). In diese Gruppe gehörten auch die von Hansemann als *Specifica* für das Carcinom in Anspruch genommenen asymmetrischen Mitosen. Ein Vergleich mit den trefflichen Abbildungen in Hansemanns „Studien über die Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen“ überzeugte mich von der Identität der Gebilde.

Da es nun erwiesen ist, dass derartige Asymmetrien auf traumatischer Basis zustande kommen können, ist wohl, wie ich bereits in meiner früheren Arbeit ausführte, anzunehmen, dass sie auch im Carcinome nicht Zeichen einer grossen biologischen Umwälzung in den Zellen sind, was Hansemann behauptete, sondern auch hier nur Folgen einer erlittenen Schädigung darstellen. Man könnte sogar die Analogie mit unserem Falle noch weiter ausdehnen und vermuten, dass das schädigende Agens, dem die Teilungsanomalieen im Carcinome ihre Entstehung verdanken, auch die Ursache der Wucherungen sei.

Im Diasterstadium zeigte sich nicht selten eine ungleiche Grösse der Tochterkerne, entweder infolge entsprechender Grössendifferenzen der Chromosomen, oder in Folge ungleicher Anzahl derselben, oder in Folge Combination beider Faktoren. Ausserdem fanden sich ab und zu kleine Versprengungen normalge-

formter, oder verklumpter Chromosomen. Endlich sah ich zweimal die merkwürdige Erscheinung, dass die Tochterkerne sich nicht zueinander parallel, sondern schief stellten, wodurch die Kernteilungsachse wie geknickt erschien. Im Dispiremstadium traten ausser ungleicher Grösse der Chromatinmassen und Verlagerungen einzelner Chromatinklumpchen auch Formverschiedenheiten der Spireme auf, die auf aussergewöhnlich unregelmässiger Gestaltung eines derselben, oder beider beruhte. Ich möchte an dieser Stelle auch erwähnen, dass die Botaniker ebenfalls auf die Unregelmässigkeiten der Zellteilung nach Temperaturschwankungen aufmerksam geworden sind und in der Lage waren, bedeutende Aenderungen in der Zahl und Grösse der Chromosomen zu konstatieren! Diese Mitteilungen verdanke ich vor allem der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. G. Tischler. In der Literatur ist bisher noch wenig über diese Verhältnisse verzeichnet. (Strasburger, Guignard, Dixon, Mottier, Miss Sargant, G. Tischler).

### **Atypieen in Bezug auf die Tinction.**

Die Färbung des Chromatins wich in einigen Fällen nach zwei Richtungen hin ab. Entweder wurde die Farbe dunkler, als normalerweise, indem das Hämalaun dunkelbraun bis schwarz, das Saffranin braungelb erschien, oder es traten Metachromasieen ein, indem das Hämalaun gelbgrau, das Saffranin rotbraun erschien. Dies war meist bei versprengten und verklumpten Chromatinballen der Fall, kam aber auch an abnorm verdichteten Stellen der Spireme zur Beobachtung. Während die Metachromasieen wohl sicher als Degenerationerscheinungen aufzufassen sind, konnte bei dem einfachen Dunklerwerden der Färbung des Chromatins auch an eine bloss „Verdichtung“ dieses Stoffes gedacht werden.

### **Pluripolare Mitosen.**

Eine mehrfache mitotische Teilung konnte ich selten feststellen und stets waren es nur Dreiteilungen im Stadium der Metakinese, oder Triasteren. Relativ am häufigsten fanden sich diese Bilder im Epithel der ätherisierten Magenschleimhaut, sowie in gefrorenen Wundrändern.

Dabei waren fast alle Exemplare atypisch. Abgesehen von einem Falle mit Versprengung, Verklumpung und Metachromasie

bestanden die Abweichungen entweder in unregelmässiger Anordnung (insbesondere bei der Metakinese), oder in ungleicher Grösse, respektive verschiedener Zahl der Chromosomen, wodurch namentlich die Triasteren ein höchst mannigfaltiges Gepräge erhielten.

### Amitosen.

Das Missverhältnis zwischen der Zahl der Mitosen und jener der neugebildeten Zellen war in den meisten Geweben, vor allem aber in der Epidermis, nach Behandlung mit dem Aetherspray so auffallend, dass es nicht anging, eine Beschleunigung des Teilungsvorganges als alleinige Ursache dieser Erscheinung heranzuziehen. Thatsächlich fanden sich auch Zellteilungsbilder jener Art, die wir nach Flemmings Vorgänge als Amitosen bezeichnen, in grosser Menge, so dass wir diesem Teilungsmodus geradezu den Löwenanteil an der Neubildung der Zellen zusprechen müssen.

Die Amitosen zeigten im Wesentlichen einen durchaus einheitlichen Charakter. Der grösste Teil liess sich ohne weiteres in ein Schema einreihen, nur einzelne Formen wichen hiervon in manchen Punkten ab. Die ersteren konnte man unschwer als verschiedene Stadien eines Teilungsvorganges erkennen, nicht unähnlich jenem, den His an Periblaste der Selachier während einer gewissen Entwicklungsperiode dieser Tiere fand und auch beschrieb. Durch die Güte des Herrn Prof. Klaatsch, dem ich hierfür meinen wärmsten Dank ausspreche, erhielt ich Gelegenheit einige Präparate von Selachier- und Salmonidenkeimscheiben zu besichtigen. So konnte ich mich überzeugen, dass trotz mancher Abweichungen im Detail der Kernstruktur die amitotischen Teilungsfiguren bei meinen Objekten mit jenen im Selachier- und Salmonidenperiblaste im Prinzip übereinstimmen. Hier, wie dort bestehen die Kerne im ruhenden Zustande aus eiförmigen oder kugeligen Bläschen, in denen das Chromatin zu einem grösseren, mehr oder weniger central gelegenen Nucleolus und mehreren kleinen, randständigen Kernkörperchen vereinigt, ausserdem aber in Form kleiner Stäbchen und Kügelchen über den ganzen Kern zerstreut ist. Stets erscheint es in ein Netz feiner, achromatischer Fäden eingebettet. Am Rande tritt ein von regelmässigen Zwischenräumen unterbrochener Saum von Chromatinstäbchen ziemlich scharf hervor.



Als die erste Stufe der Abweichung von der Norm fand ich an den Kernen eine feinere Verteilung des Chromatins unter Schwund des Kernwandsaumes, der kleineren Nucleolen und mitunter geradezu sternförmiger Auszackung des noch gewachsenen grössten Kernkörpers. In manchen Fällen ist dabei bereits eine Einschnürung des Kernes vorhanden, die entweder circular, oder nur auf einer Seite sichtbar ist und entweder in einer schmalen, spitzen Einkerbung, oder in einer flachen, breiten Einziehung der Kernwand besteht. Ab und zu konnte ich sogar flache Einbuchtungen der Zellwand wahrnehmen, die ich aber nur bei den sehr regelmässig geformten Cylinderzellen der Epidermis als Zeichen einer beginnenden Zellteilung zu deuten wage. Ein fortgeschrittenes Stadium repräsentieren augenscheinlich jene Figuren, bei denen der Nucleolus bisquitförmig ausgezogen, oder bereits gespalten ist, wobei die beiden oft an Grösse differierenden Hälften in der Regel noch mit chromatinhaltigen Plasmafäden zusammenhängen. Die Einbuchtung der Kernwand kommt hier schon häufiger vor, sowohl in Gestalt flacher Dellen, wie tiefer, schmaler Kerben und erfolgt meist senkrecht zur Teilungsachse des Nucleolus, der Mitte derselben entsprechend, aber mitunter auch unter anderen Winkeln zu jener, ja selbst an anderen Stellen. Die beginnende Zellteilung ist auch in dieser Phase noch selten angedeutet.

Der weitere Verlauf gestaltet sich sehr mannigfaltig. Zumeist kommt es zur völligen Durchtrennung der Kerne, deren Teilstücke dann entweder dicht beieinander liegen und sich in weiter Ausdehnung abplatten, oder durch einen etwas breiteren Kanal getrennt sind, oder endlich — jeder mit einem keilförmig zugespitzten Zipfel — aneinander heranreichen. Dabei können die Nucleolen in der Nähe der Trennungswände, oder schon mehr central liegen, eventuell sogar noch weiter, d. h. nach den entgegengesetzten Kernpolen auseinandergerückt sein. Sodann beginnt die Restitution der normalen Kernstruktur. Dieselbe wird durch eine Concentration des Chromatins zu chromosomartigen Gebilden eingeleitet, welche eine mehr oder weniger ausgeprägte, radiäre Stellung gegen den Nucleolus einnehmen, um schliesslich einer gleichmässigeren Verteilung zu weichen, wobei der Kernwandsaum wieder deutlich hervortritt. Hiermit ist der Wiederaufbau der Struktur beendet. Es kommt vor, dass derselbe in

beiden Tochterkernen verschieden weit fortgeschritten erscheint. Auch ist die Teilung nicht immer eine genaue Halbierung, es finden sich vielmehr recht häufig bedeutende Grössendifferenzen zwischen den beiden neuentstandenen Kernbläschen. Auch in Bezug auf die Form zeigen sich Abweichungen, doch scheinen sie nur vorübergehender Art zu sein, da sie stets mit unvollendeter Restitution der Struktur einhergehen. Besonders auffallend sind jene Bilder, bei denen der eine Kern eine konkave Höhlung trägt, in welche die Convexität eines zweiten, normal oder auch abnorm konfigurierten hineinpasst. Sehr merkwürdig waren in dieser Beziehung die extremsten Exemplare, bei denen es vorkam, dass der eine Kern den anderen bogenförmig umschloss, (cf. Fig. II. d, p, t, v.). Was die Zellteilung anbelangt, so kann sie bis zu den verschiedensten Graden fortgesetzt sein, oder ganz fehlen. Die Regel ist die, dass sich die Einbuchtung der Zellwand in der senkrecht zur Mitte der Kernteilungsachse liegenden Ebene bildet, doch giebt es auch Ausnahmen. Eine völlige Durchtrennung scheint allerdings immer nur so zustande zu kommen, dass auf jedes der beiden Teilstücke ein Kern entfällt; wenigstens konnte ich eine Abschnürung kernloser Partien nie nachweisen. In manchen Fällen spaltet sich die Zelle parallel zur Kernteilungsachse ziemlich tief.

Wenn sich der Kern nicht völlig teilt, sondern zwei mehr oder minder breit zusammenhängende Lappen bildet, in deren jedem es zu einer annähernd normalen Restitution kommt, wobei sich selbst der Chromatinsaum an der Kernwand erneuert, dann entsteht eine sogenannte Syncaryose (His). In ihr bleiben die Nucleolen oft durch deutlich ausgeprägte Fäden in Verbindung.

Die rudimentärste Form aber ist jene, bei der nur der Nucleolus sich teilt und jede seiner Hälften für sich das Strukturcentrum für einen Kernbezirk wird.

In beiden Fällen kommt es nur zu unvollkommenen Einschnürungen des Zellenleibes, wenn dieser nicht überhaupt unverändert bleibt.

Diese amitotischen Bilder fanden sich am häufigsten in der gefrorenen Epidermis, insbesondere des Meerschweinchenohres; dann aber auch in den Epithelien der inneren Organe, seltener hingegen im Bindegewebe und in normalen epidermalen Wundrändern.

Wir können im Sinne der Ausführungen His darthun, dass zwischen diesen Amitosen und den Mitosen in allen Stadien Analogieen bestehen. Bei beiden finden sich zwei Hauptstadien, eines der Dissociation des Kerngerüstes und eines der Rekonstruktion desselben. Die Zerstäubung des Chromatins entspricht etwa dem Monospiremstadium, wo ja auch ein grosser Teil des Kernes scheinbar regellos mit kleinen Chromatinbröckchen und welligen Plasmafäden erfüllt erscheint; die oft geradezu sternförmige Auszackung des Nucleolus vertritt den Monaster; die Metakinese wird vor allem durch das Auseinanderweichen der Hälften des Kernkörperchens angedeutet, wobei langgestreckte Plasmafäden, namentlich zwischen den Nucleolen die Rolle der Spindelfasern übernehmen. Mit dem Diasterstadium wären etwa die radiär gestellten chromosomenartigen Gebilde in den Doppelkernen zu vergleichen, mit denen die Rekonstruktion der letzteren beginnt.

His machte seine Studien an amitotisch entstandenen polynucleären Zellen und meinte, dass infolge der hier stattfindenden, abnorm raschen Zerspaltung der Centren die nachfolgenden Glieder des Gesamtprozesses (speziell Teilung und Umlagerung des Kerngerüstes) zu ihrer Entfaltung zu wenig Zeit fänden, ferner, dass durch die zahlreichen, auf beschränktem Raume entstehenden Centren die lebende Substanz in kleine, vielfach ineinandergreifende Gebiete zerlegt werde, was eine Zerstäubung und diffuse Verbreitung der Chromatinsubstanz hervorrufe. Er setzt mit einem Worte an Stelle des Begriffes der Amitose jenen der Hypermitose infolge ungewöhnlicher Vervielfältigung und Ueberstürzung des Teilungsprozesses. In unserem Falle traten aber ganz ähnliche Erscheinungen schon bei der Entstehung von Doppelkernen, also ohne stärkere Zerspaltung der Centren auf. Hier kann die feinere Zerstäubung der Substanz nicht auf den angegebenen Grunde beruhen. Andererseits macht nicht jede vermehrte Spaltung der Centren die beschriebenen Erscheinungen; man denke nur an die pluripolaren Mitosen!

Es erübrigt somit allein die Annahme einer Ueberstürzung des Vorganges. Bei den artificiellen Amitosen kann aber die Beschleunigung nicht hoch eingeschätzt werden. Da Häcker und Nathanson, die nach Einwirkung bestimmter Aetherlösungen ähnliche Abnormitäten erzeugten, nur von einem „etwas rascheren“ Verlaufe berichteten.

Trotzdem könnte eine relative Erleichterung und Beschleunigung oder Hemmung und Verzögerung gewisser Phasen ohne Acceleration des Gesamtverlaufes stattgefunden haben. Wir werden später sehen, dass sich diese Annahme zur Erklärung der beobachteten Thatsachen auf das Beste verwerten lässt.

Von diesem Schema weichen nun einzelne Teilungsfiguren insofern ab, indem sich der Nucleolus in diesen Fällen nicht teilt, sondern in toto dem einen der Tochterkerne zufällt. Die Einschnürung ist dann nicht genau gegen den Nucleolus gerichtet, sondern zielt an diesem vorbei (Fig. II, b, c, f, i). Der nucleolenlose Tochterkern hat meist nur spärliches feinverteiltes Chromatin. Eine analoge Inäqualität der Tochterkerne hat unter anderem auch Regaud bei der Amitose sertolischer Zellen beschrieben und dargethan, dass es sich hier nicht um einen degenerativen Kernzerfall handeln könne. Wir sind daher wohl berechtigt, auch in unserem Falle dieses Vorkommnis als einen eigenartigen Teilungsmodus, nicht als blosse Degenerationserscheinung anzusprechen.

Als Uebergangsform zu den letzterwähnten Anomalieen kann man jene nach dem Schema von His verlaufenden Amitosen betrachten, bei denen eine einseitige, oder circuläre Einschnürung fast bis an den Nucleolus heranreicht, ehe sich dieser zu Teilung anschickt (Fig. II, n, o).

Ueber die Bedeutung der Amitosen für die Neubildung von Zellen wurde in den letzten zwei Jahrzehnten viel gestritten. Die einen, vor allem Flemming, Ziegler und vom Rath, meinten in der Amitose einen pathologischen, degenerativen, für die Fortpflanzung der Zellen unfruchtbaren Akt erblicken zu müssen, während andere, insbesondere Arnold, sie für eine der Mitose prinzipiell gleichwertige Teilungsform erklärten, welche vicariierend eintrete, wenn die Caryokinese aus irgend einem Grunde unmöglich sei. Seitdem Nathanson und Häcker gezeigt haben, dass sich Zellen, die artefiziell (z. B. durch Behandlung mit Aetherlösungen) zur Amitose gezwungen wurden, nach der Rückkehr in normale Verhältnisse sich wieder mitotisch teilen, erscheint die letztere Ansicht als weit wahrscheinlicher. Für sie spricht auch die in unserem Falle gemachte Erfahrung, dass ein grösstenteils auf amitotischem Wege entstandenes Gewebe vollkommen lebensfähig sein kann, dass es sogar andauernd auf das

Lebhafteste zu wuchern vermag. Auch die Beobachtung, dass amitotische Bilder in den obersten Schichten des sich regenerieren den Hautepithels auftreten, die sich, wie ich in meiner früheren Arbeit ausführte, sehr lebhaft an der Epidermisierung beteiligen, kann diese Anschauung nur befestigen. Des Weiteren ist die Analogie, welche zwischen den Vorgängen bei der Mitose und Amitose besteht, ein Fingerzeig dafür, dass wir es bei letzterer mit einem von ersterer nicht fundamental verschiedenen Vorgange zu thun haben. Völlig gleichwertig allerdings sind beide Prozesse sicher nicht, da die Amitose stets nur nach Läsion der Zellen an Stelle der Mitose auftritt. Die Versuche Galeottis, der nach Einwirkung angeblich nur „funktionell“, also nicht zersetzend wirkender elektrischer Ströme Amitosen erzeugte und diese Erscheinung auf die Schwankungen des Elektrotonus im Protoplasma zurückführte, beweisen nichts dagegen. Die elektrotonischen Schwankungen vermögen sicherlich feine histologisch nicht nachweisbare Verletzungen zu setzen, welche den Zellteilungsakt einige Zeit hindurch beeinträchtigen. Andernfalls wäre es nicht einzusehen, warum nicht nach Aufhören der Stromwirkung der mitotische Prozess sofort wieder zurückkehren sollte.

Wir müssen also die Amitose als eine in Folge einer gewissen Schädigung der Zelle veränderte Mitose betrachten, wobei jedoch festzuhalten ist, dass diese Läsion nicht den Untergang der Zelle bedingt und auch die Vermehrungsfähigkeit derselben nicht merklich beeinträchtigt. Grundverschieden von ihr ist der degenerative Zerfall der Kerne unter teilungsähnlichen Bildern, der beim Beginne der Nekrosierung und in der Umgebung völlig abgestorbener Gewebsteile nicht selten vorkommt. Stets fanden sich dann deutliche Degenerationserscheinungen der chromatischen wie der achromatischen Substanz (Metachromasie, körniger Zerfall, oder Schrumpfung, Vacuolisierung, Granulierung oder ausgedehnter homogene Nekrose des Zellkörpers, kombiniert mit Tinctonsveränderung, oder Auflösung und Ausschwemmung, oder auch Verklumpung des Chromatins, sowie mit unregelmässiger Begrenzung der Kernfragmente.) Eine Unterscheidung von jenen Bildern, welche die während der Teilung degenerierten Kerne bieten, ist jedoch nur dann möglich, wenn die Fragmente sehr klein und unregelmässig sind und dabei so aneinander liegen, dass ihre äussere Be-

grenzung noch die Form und Lage der ehemaligen Kernwand erkennen lässt.

### **Multinucleäre Zellen.**

Die Mehrkernigkeit der Zellen war bei meinen Versuchen ein ungemein häufiges Ereignis und es erschien diese von His als Syncytienbildung bezeichnete Abnormität in den mannigfachsten Formen. Fast alle von Krompecher zusammengestellten Möglichkeiten für das Zustandekommen multinucleären Zellen waren in meinen Präparaten exemplifiziert.

1. Aus einer Zelle durch mehrfache amitotische Teilung des Kernes ohne Zerspaltung des übrigen Zellkörpers entstandenen Riesenzellen.

E. Fuerst berichtet, dass er nach Gefrierenlassen der Epidermis mit Hilfe des Aethersprays zahlreiche mehrkernige Epithelzellen erhielt, die je nach der Art der Behandlung und nach der Disposition des Versuchsobjektes verschieden viele (bis zu 100) Kerne umfassten.

Der Nachweis der verschiedensten Einschnürungsgrade und die ausnahmslos zentrale, gruppenförmige Anordnung der Kerne bewiesen zur Genüge die unicellare Genese dieser Gebilde. Fuerst beobachtete ferner, dass stets in den basalen Schichten minder kernreiche Exemplare vorherrschten, als in den höheren, woraus er mit Recht schloss, dass nicht ein einziger vielfältiger Teilungsakt zur Hervorbringung der grösseren Riesenzellen genüge, sondern dass diese durch wiederholte, allerdings vielleicht jedesmal pluripolare Teilungen entstehen.

Die Kerne waren meist von normalem oder übernormalem Volumen, doch bemerkte er, dass nach starken Einwirkungen des Aethersprays auffallend kleinkernige Epithelien auftraten. In allen Fällen bildete das Protoplasma nur einen schmalen, oft zackigen Saum um die maulbeer- oder perlschnurartigen Kernhaufen, meist zeigte es Degenerationserscheinungen in Gestalt von Pigmentierungen, Granulierungen, Vacuolen, circumscribten, homogenen, nekrotischen Bezirken und enthielt Einschlüsse von fremden Zellen, oder Zellresten. Form und Grösse der Kerne fand er innerhalb der einzelnen Zellen meist gleich, oder nur wenig verschieden.

Einen nachträglichen Zerfall der Riesenzellen in einkernige Individuen konnte er nie konstatieren, er sah sie vielmehr im

stratum granulosum und corneum allmählich verhornen und verschwinden.

Zu diesen Beobachtungen möchte ich Folgendes hinzufügen:

- a. An den Kernen der Riesenzellen konnte ich die verschiedenen Stadien der Amitose nach dem Schema von His und in manchen Fällen auch die eben beschriebenen Abweichungen von demselben nachweisen;
- b. es bildeten sich häufig nicht echte Syncytien, sondern nur Syncaryosen; oft waren Mischformen beider vorhanden;
- c. die Gestalt Grösse und Struktur der Kerne innerhalb der einzelnen Zellen wies mitunter bedeutende Differenzen auf (cf. Fig. II r.);
- d. das Epithel der inneren Organe, sowie jenes der sich regenerierenden Epidermis zu Beginn der Wundheilung besass eine geringere Tendenz zur Riesenzellenbildung, als die intakte Epidermis;
- e. bei entsprechend energischer Behandlung und günstiger Disposition des Individuums traten auch im Bindegewebe multinucleäre Zellen, wenn auch in geringerer Anzahl, auf;
- f. nach Ausschaltung der chemischen Wirkung des Aethers (Fettschutz) wurde die Tendenz zur Riesenzellenbildung geringer;
- g. die Möglichkeit, dass einzelne Riesenzellen auch auf mitotischem Wege entstanden, ist in Anbetracht der Befunde von Triasteren nicht völlig von der Hand zu weisen.

Ausser nach Aetherspraywirkung sah ich auch beim normalen Regenerationsvorgang der Epidermis unzweifelhafte Syncytienbildung. In den obern Schichten des Epithels des alten Wundrandes, sowie nach mehreren Tagen im neugebildeten Epithelhäutchen selbst fanden sich einzelne 3—4 kernige Zellen, welche stets den eben geschilderten Charakter hatten.

Im scheinbaren Gegensatz hierzu stehen die zum ersten Male von L. Loeb beschriebenen epithelialen Syncytien, welche den provisorischen Verschluss der Wunde durch Besiedlung des Schorfes einleiten; sie nehmen jedoch faktisch keine Sonderstellung ein. Dicht hinter dem nekrotisch gewordenen Teile des Randepithels entsteht, vorwiegend aus den obersten Schichten der Rete Mal-

pighii, eine umfangreiche, fast homogene, helle Protoplasma-masse (Loeb's obere Protoplasmaschichte), die ziemlich gleichmässig von kleinen, stäbchenförmigen, chromatinreichen Kernchen durchsetzt ist. Letztere liegen dichter bei einander als die gewöhnlichen Epithelkerne, so dass ihnen, entsprechend ihrem bedeutend geringeren Volumen, auch ein kleinerer Protoplasma-bezirk zukommt. Zellgrenzen sind nirgends zu erkennen.

Die Entstehung dieses merkwürdigen Gebildes scheint derart vorsichzugehen, dass sich die Kerne der obersten Malpighischen Zellen unter dem Einfluss eines mächtigen Teilungsantriebes auf dem Wege einer meist asymmetrischen Amitose zu teilen beginnen, wobei die jungen Stäbchenkerne eine zarte Protoplasma-hülle erhalten. Ehe es noch zu einem Wachstum der Zellchen oder zur Ausbildung von Zellwänden kommt, wird die Wanderung in den benachbarten Schorf angetreten, wobei das Syncytium bandförmig ausgedehnt oder eventuell sogar einzelne Zellen oder Zellgruppen losgelöst werden.

## 2. Confluenzriesenzellen.

Im wirklichen Gegensatz zu den bisher besprochenen Formen stehen jene Syncytien, welche durch Confluenz ein- oder mehrkerniger, ursprünglich getrennt gewesener Zellen zustande kamen. Derartige Gebilde wies vor allem das Schleimhautepithel des Magens auf. Dasselbst waren die Mündungen der Drüsenschläuche von mächtigen Kernhaufen eingenommen, zwischen denen sich stark degenerierte Protoplasamassen ohne Andeutung einer zelligen Differenzierung erstreckten. In kleinerem Massstabe und viel seltener konnte man Aehnliches im Epithel der Leber, ganz vereinzelt auch in den Nierentubulis, konstatieren, woselbst jedoch meist die Zellgrenzen noch spurenweise zu sehen waren. In der Epidermis schwanden letztere nur dann, wenn völlige Nekrose des Protoplasmas eintrat. Hier kamen Confluenzriesenzellen mit teilweiser Erhaltung der Zellsubstanz nicht zur Beobachtung.

## 3. Riesenzellenbildung durch Einschluss fremder Zellen.

In der Epidermis kam es hier und da zur Invagination eingewanderter Leukocyten durch mächtig hypertrophierte Epithelien. War der Zellkörper bei ersteren noch erhalten, so konnte man



allerdings die Aehnlichkeit mit einer multinucleären Zelle keineswegs eine täuschende nennen, da man in den Epithelien die Grenzen der fremden Zellen um deren Kerne herum verlaufen sah. Wo aber nur noch der Kern des Blutkörperchens sichtbar war, schien thatsächlich eine Art Syncytium entstanden zu sein. Immerhin bot der Unterschied in der Form und die periphere Lage des fremden Kernes genügend Anhaltspunkte für eine Differentialdiagnose. Weniger einfach war diese Unterscheidung an den Endothelien mancher Blutgefäße, namentlich an den Wänden der stark erweiterten und verdickten Venen des Kaninchenmagens. Hier waren die Endothelzellen gequollen, ihre Grenzen infolgedessen undeutlich, so dass namentlich an jenen Stellen, wo sich Leukocyten durchzwängten, Kernhaufen entstanden, welche das Bild einer Riesenzelle nachahmten.

4. Auch durch Schiefschnitte wurden nicht nur an Gefäßwänden, sondern auch an Gallengängen, sowie in den Nierentubulis riesenzellenähnliche Bilder erzeugt, indem die Kerne dicht aneinandergerückt erschienen.

Es waren somit mit Ausnahme der Täuschungen durch amoeboide Kernlappungen alle von Krompecher zusammengestellten Möglichkeiten für die Entstehung wirklicher oder scheinbarer Syncytien gegeben. Ich halte es für wichtig, dies zu erwähnen, da es nicht undenkbar erscheint, dass man aus Besorgnis, Scheinriesenzellen für echte zu halten, manche der letzteren verkennt. Ich muss es daher in suspenso lassen, ob nicht in den Gallengangs- und Gefäßendothelien mitunter echte Syncytien auftraten, die jedoch aus den angeführten Gründen nicht sicher diagnostiziert werden konnten.

### Ueber die Entstehung der Zellteilungsanomalieen.

In meiner früheren Arbeit habe ich darauf hingewiesen, dass wir aus mehrfachen Gründen gezwungen sind, die Ursache der Gewebswucherung bei der Regeneration, wie bei der Proliferation nach Einwirkung des Aethersprays vor allem den in beiden Fällen vorliegenden äusseren Schädlichkeiten (Traumen) zuzuschreiben und den Einfluss der Hyperaemie erst in zweiter Linie gelten zu lassen. Diese Anschauung wird namentlich durch die Versuche von Sacerdotti, Bizzozero und Penzo gestützt, welche zeigten, dass eine reine Hyperaemie nur ein

langsames, allmähliches, nicht aber ein rapides Wachstum der Gewebe erzeugen könne.

Wenn nun eine traumatische Aetiologie schon für die Erregung der Zellteilungen in hohem Masse in Betracht kommt, so möchte ich behaupten, dass dies bezüglich der Veränderung des Zellteilungstypus geradezu ausschliesslich der Fall ist. Dafür spricht die Beobachtung, dass bei der Regeneration der Haut mit dem Fortschreiten der Epithelisierung und der Verhornung, also mit zunehmendem Schutze gegen die äusseren Schädlichkeiten, die Amitose zu Gunsten der Mitose zurücktritt und auch die asymmetrische Teilung seltener wird. Dasselbe findet nach dem Aussetzen der Aetherspraybehandlung statt.

Der Umstand, dass nach Ausschaltung der chemischen Aetherwirkung die Tendenz zur Riesenzellen-, vielleicht auch zur Amitosenbildung sank, ohne dass die Wucherung merklich geringer wurde, deutet darauf hin, dass jene Art der Läsionen, welche die Zellteilungen erregt, mit jener, welche die Anomalieen der letzteren herbeiführt, nicht identisch ist. Allerdings dürften die meisten Traumen Schädigungen beider Art zu bewirken vermögen.

Auf welche Weise wir uns die traumatische Entstehung der Abnormitäten aus der typischen Mitose vorzustellen haben, kann nur auf Grund gewisser allgemeiner Erfahrungen und Annahmen über die Organisation der Zelle und die Vorgänge bei der Teilung erörtert werden. Das Mikroskop lehrt uns, dass die Zelle eine bestimmte, in gewissen Grenzen stabile Struktur besitzt. Die Meinungen über die Beschaffenheit der letzteren gehen weit auseinander, nur soviel scheint festzustehen, dass eine kontinuierliche Substanz vorhanden ist, welche eine diskontinuierliche einschliesst. Letztere ist teils flüssig, teils aus festen Partikelchen zusammengesetzt, ersterer dagegen wird ein einheitlicher Aggregatzustand zugeschrieben. Das Verhalten des Protoplasmas vieler einzelliger Organismen (Abkuglung nach Verletzung mit Austritt von Zellsubstanz, Ausziehbarkeit zu dünnen Fäden, die sich energisch retrahieren etc.) spricht für einen zähflüssigen Zustand der kontinuierlichen Substanz.

Wie dieselbe jedoch im Zellkörper verteilt ist, ob sie ihn in ein System verschieden grosser Waben zerlegt oder als ein verschieden dichtes Flechtwerk von Fäden resp. Hohlröhren

durchzieht, ist noch unentschieden. Nur soviel können wir, wie Hofmeister neuerdings ausführte, sagen, dass die Zelle aus mehreren Hohlräumen bestehen muss, deren Wandungen wenigstens für gewisse, in ihnen isoliert zur Wirkung gelangende Agentien undurchlässig sind. Sonst könnten sich nämlich nicht, wie dies oft der Fall ist, mehrere entgegengesetzte chemische Prozesse innerhalb einer Zelle abspielen. Die Wandungen jener Hohlräume bilden die kontinuierliche Substanz. Diese ist es, welche bei der Zellteilung aktiv erscheint, indem sie sich nach gewissen Punkten (Centren) retrahiert und daselbst Verdichtungsherde bildet, die sich samt den Centren teilen, um die neuen Teilcentren in typischer Weise gruppieren, mit ihnen auseinander weichen und die übrigen Substanzen in bestimmter Ordnung umlagern. Welcher Vorgang der Retraktion zu Grunde liegt, darüber herrscht noch völlige Ungewissheit. Die einen halten ihn für eine zunächst nicht weiter analysierbare „Funktion“ des „kontraktilen“ Protoplasmas, andere vermuten, dass letzteres infolge eines chemischen Prozesses elastischer werde, andere wiederum meinen, dass sich die kontinuierliche Substanz durch Wasserabgabe verdichte und gemäss den für zähflüssige Substanzen geltenden physikalischen Gesetzen nach den Orten der grössten Dichtigkeit abflüsse. Rhumbler hat auf dieser Grundlage eine sehr interessante Theorie aufgebaut, welche eine recht plausible mechanische Erklärung für alle bisher bekannten Teilungsarten abgibt.

Die mitotische Teilung, wie sie für die hier in Betracht kommenden Gewebe die Regel ist, würde sich im Sinne dieser Hypothese, die ich jedoch mit einigen Modifikationen und vereinfacht citiere, etwa folgendermassen gestalten.

Das in der Zelle stets vorhandene und meist auch als „Centrosom“ nachweisbare Teilungsorgan beginnt den Wänden der benachbarten Hohlräume Flüssigkeit zu entziehen, wodurch ein lokaler Verdichtungsherd in der kontinuierlichen Substanz entsteht, nach welchem sich dieselbe zu retrahieren sucht. Dabei wird der in den Hohlräumen befindliche dünnflüssige Inhalt nach der Peripherie und in den Kern hinein ausgepresst. Es entstehen Verdichtungsradien von bestimmtem, auf den Strukturverhältnissen beruhendem Verlaufe. Im selben Masse, in welchem die Flüssigkeitsmenge in den einzelnen Hohlräumen abnimmt,

steigt das Abkugelungsbedürfnis des Inhaltes; die Radian beginnen sich zu verkürzen; jene Strahlen, welche die längsten sind und, den Kern umgreifend, in sich zurückkehren, vermögen dies natürlich am stärksten zu thun. Durch sie wird der Verdichtungsherd um das Centrosom mit diesem selbst zerrissen. Die Thätigkeit der Radian wird noch durch Quellung des Kernes unterstützt, der übrigens auch organisch zu wachsen scheint (Chromatinvermehrung!). Meist findet nur eine Zerteilung des Centrums statt, einmal deswegen, weil sie den geringsten Kraftaufwand erfordert, dann aber auch aus dem Grunde, weil die Zugwirkung gewöhnlich nach einer Richtung am meisten begünstigt ist, mag dies nun auf der Ueberlegenheit einer Strahlengruppe oder auf äusseren Druckverhältnissen beruhen. Dass letztere eine Rolle spielen, scheint mir nicht unwahrscheinlich, da ich häufig genug beobachten konnte, dass die Teilungsachse in der Richtung des geringsten Widerstandes lag (z. B. im Sinne der Wanderung eines Zellenstromes), wie ich dies in meiner früheren Arbeit bereits bemerkt habe. Zwischen den auseinanderweichenden Teilcentren sammelt sich durch seitliches Zuströmen wiederum kontinuierliche Substanz in Form gekreuzter Radian an (Spindelbildung). Die Teilcentren wandern nun längs der Kernperipherie polarwärts, bis die einander entgegenwirkenden Radiensysteme gleich stark ziehen.

Indessen hat auch das Kernplasma begonnen, sich zu kontrahieren, wodurch das Chromatin zu einem dichten Knäuel von Strängen (Spirem) zusammengeballt wird. Die Chromatinfäden werden an bestimmten Punkten, offenbar ebenfalls durch Kontraktion der Plasmawände, zerschnürt, die entstandenen Segmente (Chromosomen) schliesslich in die Aequatorialebene zurückgestossen und daselbst, wenn dies nicht früher geschehen ist, nun der Länge nach gespalten. Die Kernwand ist zu diesem Zeitpunkte von zahlreichen, zu den Chromosomen ziehenden Strahlen durchsetzt und von ihnen fast völlig verdeckt (scheinbare Auflösung der Kernwand). Diese Strahlen, welche streifenförmige Kernplasmaanhäufungen darstellen, zerreißen zwischen den Spalthälften der einzelnen Chromosomen, verkürzen sich und ziehen letztere in die Nähe der Centren. Diese werden jetzt hauptsächlich durch die im Aequatorialraum des Kernes eingeschlossene Flüssigkeit auseinandergehalten, welche demgemäss unter relativ

hohem Druck stehen muss. Daher kann auch die Bildung der neuen Kernzwischenwände wohl nur durch eine aktive Einschnürung, nicht durch ein passives Einbrechen, der bestehenden Wandungen erklärt werden.

Auch die Zellwandbildung beruht wenigstens teilweise auf einem derartigen Vorgange. Hierbei ist keineswegs an einen Zug der Protoplasma strahlen zu denken, wie dies von vielen Autoren angenommen wurde; dagegen spricht nämlich die Beobachtung Zieglers, dass bei asymmetrischer Lage der Spindel die Einschnürung nicht dort beginnt, wo die längsten, sondern dort, wo die kürzesten Strahlen ansetzen.

Der Vorgang scheint sich nun derart abzuspielen, dass die Verdichtung von den Radien auf die Wände übergreift und infolgedessen in diesen das Protoplasma nach den Ansatzstellen der Strahlen zusammenströmt. Dort, wo die meisten Radien münden, wie am Aequator der Zelle, woselbst sie sich, von zwei Seiten herkommend, in grosser Zahl kreuzen, findet auch die stärkste Protoplasmaansammlung statt. Natürlich werden die kürzeren Strahlen früher zur Wirkung gelangen, wie Ziegler dies beobachtete. Es ist auch begreiflich, dass unter abnormen Verhältnissen gelegentlich die Anhäufung an anderen Stellen, d. h. ausserhalb der Aequatorialebene, überwiegen kann.

Bei den Kernen scheint nun die äquatoriale Verdichtung der Wand wie ein elastischer Ring zu wirken und die Einbuchtung durch sein Kontraktionsbestreben zu veranlassen. Bei der Amitose kann gelegentlich nur ein Teil jenes Ringes entstehen und eine einseitige Einschnürung bewirken, indem er sich vom Bogen zur Sehne verkürzt.

Bei der Zellwandbildung scheint noch ein anderes Moment mitzuspielen. Die Strahlen retrahieren sich im Protoplasmaleibe gewisser Zellarten, namentlich der epidermalen Epithelien, nicht so vollkommen wie im Kern. Sie werden aber bei der Einbuchtung der Zellwand nicht durchtrennt, sondern nur aneinandergedrückt. Auf diese Weise ist die Gelegenheit zur Entstehung einer kontinuierlichen Grenzmembran gegeben. Während manche Befunde, insbesondere die durch mehrere Zellen hindurch kontinuierlich verlaufenden Protoplasmafibrillen der Epidermis, hierauf hindeuten und die Annahme einer einfachen mechanischen Durch-

schnürung nicht gestatten, ist mir bei der Kernwandbildung ein ähnliches Gegenargument nicht bekannt.

Die Rekonstruktion der Strukturen geschieht nach Rhumbler durch Zurückfliessen der kontinuierlichen Substanz in ihre normale Verteilung, sobald die altrahierende Wirkung der Centren nachlässt.

Auch dieser Vorgang scheint für die Zellwandbildung von Bedeutung zu sein, indem das peripher abfliessende Protoplasma das Material zum Aufbau der neuen Zwischenmembran liefert. Die äquatoriale Verdickung der kinoplasmatischen Fasern, welche namentlich bei manchen Pflanzenzellen deutlich ausgeprägt ist, und die zur membranösen Verschmelzung derselben führt, lässt sich auf die erwähnte Art ganz zwanglos erklären. Ferner stimmt damit die von His gemachte Beobachtung, dass die aussergewöhnlich rasche Aufeinanderfolge von Centrenspaltungen die Zellwandbildung verzögert, völlig überein, da in diesem Falle die Zellcentren ununterbrochen aktiv bleiben und das Abfliessen der kontinuierlichen Substanz hierdurch verhindert wird.

Steht man auf dem Boden der eben skizzierten, natürlich nur als Hypothese zu bewertenden Anschauung über den Zellteilungsvorgang, so ist es nicht allzuschwer, sich vorzustellen, wie die einzelnen Anomalien durch verschiedenartige Läsionen zu Stande gekommen sein können.

### I. Asymmetrische Mitosen.

#### a. Asymmetrische Teilung des Kerne und des Zellkörpers.

In diesem Falle kann es sich wohl nur um eine inaequale Zerlegung der Zentren handeln, in dem die Zugkraft der distrahierenden Radien zur Zeit der Centrenspaltung nicht beiderseits gleich gross war. Die verschieden starken Teilzentren gruppieren natürlich entsprechend differierende Protoplasmanengen um sich herum, was zu verschiedener Grösse der Tochterzellen Veranlassung giebt.

#### b. Asymmetrien, welche nur Zellteile betreffen.

Wenn nur gewisse Zellteile, wie z. B. Kernsubstanz, oder Chromatin asymmetrisch, andere aber normal verteilt werden, so liegt es am nächsten, anzunehmen, dass die Zentren sich gleichmässig geteilt haben, aber in Folge verschiedener Läsion der von ihnen beherrschten Zellbezirke, ihren Einfluss nicht an allen Punkten in gleicher Weise zu bethätigen vermögen.

c. Bei Asymmetrien ganz lokaler Natur, z. B. abnormer Grösse, oder Lage einzelner Chromosomen wäre an eine entsprechend circumscripte Schädigung zu denken, durch welche die Umlagerung der Substanz eben nur von jener Stelle geändert wurde.

Wenn z. B. die Konzentration und Segmentierung des Chromatins (Chromosomenbildung) als ein mechanischer Akt des Kernplasmas aufgefasst wird, dann unterliegt es keinen Schwierigkeiten, die Anomalieen in Bezug auf Grösse und Zahl der Chromosomen als Konsequenzen einer asymmetrischen, respektive lokalverstärkten, oder verminderten Kontraktion der kontinuierlichen Kernsubstanz zu betrachten.

## II. Amitosen.

Die Amitose lässt sich mit folgenden Schlagworten als „atypische“ Mitose charakterisieren:

Die Konzentration des Chromatins ist teilweise eine intensive, da ein abnorm grosses Klümpchen um den Nucleolus entsteht (Pyknose); aber sie bleibt unvollkommen, denn schon vor ihrer Beendigung beginnt das Kernplasma auseinander zu weichen. Letzteres geschieht ohne deutliche Strahlenbildung, weshalb die Kernwand gut sichtbar bleibt.

Die abnorme Verteilung des Chromatins hat unter den Asymmetrien der Mitose ihr Analogon in der Schwankung der Chromosomenzahl und -Grösse. Letztere findet hier gewissermassen ihren extremsten Ausdruck, indem neben einem grossen Klumpen, sehr viele aussergewöhnlich feine Partikelchen existieren. Erst im Diasterstadium kommt es zu einer etwas gleichmässigeren Segmentation. Da die Kernstrahlung stets in der direkten Verbindungslinie zwischen Chromosomen und Zellzentren zu Stande kommt, scheint der Ausfall der Chromosomenbildung auch jenen der Strahlung mit sich zu bringen.

Im Sinne der citierten mechanischen Zelltheilungstheorie wäre eine diffuse Läsion des Kernplasmas die Ursache der abnormen Concentration des Chromatins und diese wiederum der Grund des Ausbleibens der Strahlenbildung. Die Retraction des Kernplasmas ist dabei — wenigstens relativ — beschleunigt, indem sie vor Beendigung der Chromatinumordnung einsetzt. In meiner früheren Arbeit liess ich es noch unentschieden, ob es sich hier „um eine Lähmung der an der Umordnung des Chromatins be-

theiligten, oder um eine stärkere Reizung und raschere Action der die Spaltung und Metakinese durchführenden Strukturbestandteile handelt“. Auf Grund der voranstehenden Erwägungen halte ich es nun für wahrscheinlicher, dass bei der Amitose eine asymmetrische und verminderte Umordnung des Chromatins infolge diffuser Kernplasmaläsionen das Primäre ist, aus dem sich das sonstige Verhalten des Kernes unschwer ergibt.

Ich glaube dass auch der amitotische Charakter der Riesenzellen im Selachierperiblaste, den His auf eine überschnelle Centrenspaltung zurückführt, auf einer Schädigung der Kerne beruhen dürfte, die allerdings vielleicht dieselbe Ursache hat, wie die beschleunigte Teilung der Centren in jenen Zellen. Gegen die Anschauung, welche His äusserte, liesse sich nämlich einwenden, dass die Hypermitose wohl die feine Verteilung des Chromatins in der Peripherie, nicht aber dessen Anhäufung um die Nucleolen der Kerne zu erklären vermag.

Die Amitose scheint mir, mit wenigen Worten gesagt, stets eine traumatisch veränderte, unvollkommene Mitose zu sein. Finden sich zu den Läsionen, welche eine derartige Aenderung bewirken, noch jene, welche wir früher bei den asymmetrischen Mitosen kennen gelernt haben, so entsteht eine asymmetrische Amitose, die somit den höchsten Grad der Irregularität repräsentirt.

### 3. Fallen im Teilungszustande mit abnormen Volumen.

Nach Verworu teilt sich jede Zelle, sobald sie ein gewisses Volumen erreicht hat. Die Maximalgrösse ist für die einzelnen Zellarten desselben Individuums ziemlich konstant. Aussergewöhnlich grosse Zellen sind daher immer abnorm, auffallend kleine Zellen aber wenigstens dann, wenn sie in Teilung begriffen sind.

Die Frage nach der Entstehung der Volumsanomalien coincidiert im einzelnen Falle mit jener, warum sich die Zelle noch nicht, erst jetzt, oder schon wieder teilt. Um dies zu entscheiden, wäre es aber nötig, zu wissen, warum und wann die Teilung überhaupt eintritt. Hierüber lassen sich jedoch vorderhand nur einige Vermutungen aufstellen. Nach dem Ergebnisse der neuesten Forschungen kann man sagen, dass eine centrosomenlose Zelle (z. B. ein reifes Ei).



1. durch Einführung eines Centrosoms (Befruchtung nach Boveri), oder

2. durch Erzeugung neuer Centrosomen mit Hilfe chemischer Agentien (Wilson) zur Teilung gebracht werden kann. Letztere Thatsache spricht dafür, dass das Centrosom kein compliciertes Organ, sondern nur ein Prädisilektionsort für die Ausscheidung teilungserregender (nach der Meinung Rhumblers „wasserentziehender“) Substanzen ist. Da solche Punkte durch entsprechende Eingriffe an verschiedenen Orten der Zelle geschaffen werden können, scheint die Erzeugung jener Substanzen eine allgemeine Eigenschaft des Protoplasmas zu sein. In den weit- aus meisten Zellen ist jedoch ein konstanter Prädisilektionsort im Centrosom bereits vorhanden und vererbt sich bei der Teilung auf die Tochterzellen. Daher wird in der Regel der Anstoss zur Teilung auf der Activierung des bestehenden Centrums beruhen. Die einzige bisher ersichtliche Art, wie dies geschehen könnte, scheinen mir Intoxikationen mit Stoffwechsel, oder Zerfallsprodukten des Zellkörpers oder fremden Agentien zu sein. Bei allen Formen des Wachstums und der Wucherung ist nämlich die Anwesenheit eines dieser Reize nachweisbar und es ist daher naheliegend, sie mit der Vermehrung der Zusammenhang zu bringen.

Dass die Zelle sich in der Regel teilt, sobald sie ein gewisses Volumen überschritten hat, könnte man unter diesen Voraussetzungen dahin erklären, dass dann der Rauminhalt im Verhältnisse zur Oberfläche zu gross geworden ist und der Stoffwechsel hierunter leidet. Beim reaktiven Wachstum, wie es unter dem Einflusse von Toxinen, bei Blut- oder Lymphstauung etc. stattfindet, wäre überdies den Degenerationsprodukten der geschädigten Zellen, vielleicht bei manchen Agentien, auch deren direktem Einflusse eine ähnliche Rolle zuzuschreiben. Letztere würde in der Ausfällung teilungserregender Substanzen am Prädisilektionsorte bestehen.

Die Teilungsfähigkeit der einzelnen Zellarten ist jedoch eine sehr verschiedene. Zunächst hypertrophieren manche schwerer als andere, und bleiben dementsprechend weit unter ihrer für die Teilung kritischen Grösse stabil. Ausserdem sind nicht alle gegen Schädlichkeiten gleich empfindlich.

Man ersieht dies:

1. Aus dem Verhalten der Gewebe alter und junger Individuen, indem das Protoplasma ersterer infolge zunehmender Degeneration schwerer hypertrophiert und minder empfindlich ist. Dies trat auch bei meinen Versuchen an der Haut verschieden alter Individuen sehr deutlich hervor.

2. Aus dem Unterschiede im Verhalten zwischensubstanzreicher- und armer Gewebe.

Man beachte die Differenzen zwischen epidermalem Epithel- oder Granulationsgewebe einerseits und derbem Bindegewebe, respektive Knorpel andererseits. Die Zwischensubstanzen erschweren die Hypertrophie und schützen die Zellen gegen äussere Schädlichkeiten. (Ein Gewebe, das an Zwischensubstanz reich ist, kann nach Auflösung derselben wucherungsfähig werden, und umgekehrt durch Anhäufung derselben sich stabilisieren, wie z. B. bei der Umwandlung von Granulationen in Bindegewebe.)

3. Aus dem Verhalten der komplizierten spezifischen Funktionen angepassten Zellen; z. B. Nerven- Muskelzellen, in gewissem Grade auch der Drüsenepithelien der inneren Organe. Diese hypertrophieren und degenerieren leicht, teilen sich aber schwer. Hier hat sich offenbar der grösste Teil des Protoplasmas im Dienste der spezifischen Funktion so stark verändert, dass er von den teilungserregenden Substanzen nur wenig, oder gar nicht mehr beeinflusst wird.

Eine Hypertrophie über den für die betreffende Zellart kritischen Grad hinaus ohne Teilung ist nur dann möglich, wenn die Zellsubstanz gegen den Teilungsreiz unempfindlich, oder doch minder empfindlich geworden ist. Furerst berichtet, dass er nach besonders energischen Einwirkungen in der Epidermis starke Degenerationen und eine mässige Hypertrophie der Zellen auftreten sah. Dieser Zustand währte mehrere Tage (bis über eine Woche), dann begann plötzlich eine lebhafte Wucherung mit Bildung zahlreicher mehrkerniger Zellen von enormem Umfange.

Ich habe derartige Erfahrungen nie gemacht; die Epithelien meiner Versuchstiere erwiesen sich als sehr resistent, und degenerierten überhaupt weniger stark; ja sie wucherten sogar um

so früher und lebhafter, je länger ich sie im Erstarrungszustande beließ. Abnorme Hypertrophie als direkte Folge einer Lähmung des Protoplasmas beobachtete ich daher eigentlich nie. Die degenerative Parese des Protoplasmas nach Kältewirkung führt wohl kaum jemals zu einfachem Riesenwuchse. Die Zelle kann nämlich im Zustande schwerer Schädigung nur wenig assimilieren. Erholt sie sich, so wächst zunächst der anscheinend resistensteste Teil, der Kern. Dieser wird dann von den Zellzentren rasch zerlegt, ohne dass die Peripherie sich zerspaltet. Charakteristisch für die aus der Lähmung erwachende Zelle ist die Tendenz zur Bildung riesiger Syncytien mit vielen grossen Kernen und schmalen Protoplasmasäume. Damit soll jedoch nicht gesagt sein, dass derartige Syncytien nur diese Aetiologie haben können.

Dagegen geht daraus hervor, dass einkernige Riesenzellen, oder Riesenmitosen, insbesondere jene, bei denen das Volumsverhältnis zwischen Kern und Zelle nicht abnorm, ist, auf einem anderen Wege entstanden sein müssen. Da sie zur Zeit der Anpassung der Zellen an den Kältereiz am weitaus häufigsten auftreten und nur schwache Degenerationerscheinungen zeigen, so liegt es nahe, in ihnen die Konsequenzen einer erworbenen allgemeinen Unterempfindlichkeit des Protoplasmas zu erblicken, die sich auch dem Teilungsreize gegenüber geltend macht.

Komplizierter scheint die Sache in jenen Fällen zu liegen in denen der Kern relativ zu gross ist. Hier dürfte thatsächlich ein Stadium stärkerer Degeneration vorausgegangen sein, welches jedoch sofort in jenes der Anpassung überging.

Im Gegensatze zu diesen Formen, welche eine verminderte Disposition zur Teilung verraten, ist letztere bei den Mikromitosen entschieden vermehrt. Die deutlichen Degenerationerscheinungen im Protoplasma deuten wohl darauf hin, dass es sich hierbei um eine Reizung durch Zerfallsprodukte des Zellkörpers handelt.

Es ist dies eben eine Art von der Läsion, bei welcher die Lähmungerscheinungen in den Hintergrund treten.

### **Multinucleäre Zellen.**

Die unicellär entstandenen Syncytien zerfallen ebenso wie die einkernigen Riesenzellen in gross- und kleinkernige Formen.

Es ist nicht nötig, dass ihrer Entstehung ein Stadium gänzlicher Lähmung vorausgeht; ich konnte nie ein solches konstatieren.

Es genügt vielmehr, dass die Peripherie gelähmt wird. (Weigert.) Der Kern hypertrophiert dann allein, sein Wachstum, sowie wahrscheinlich auch der Reiz der Degenerationsprodukte des peripheren Protoplasmas (O. Hertwig) bringen die Zentren zur Teilung, die wohl den Kern, aber nicht den übrigen Zellkörper zu zerspalten vermögen. Bei den kleinkernigen Syncytien kommt nur der Reiz der Degenerationsprodukte in Betracht, der so stark ist, dass die Teilung dem Wachstume voraneilt. Die Zellwandbildung wird hiebei im Sinne von His vorwiegend durch die abnorm rasche Aufeinanderfolge der Teilungsakte verhindert. Diese Art von Anomalieen kann nur nach besonders energischen Einwirkungen des Aethersprays (8 mal in  $1\frac{1}{2}$  - 1stündigen Pausen) zustande.

Es scheint folgende Gesetzmässigkeit zu bestehen:

Die Reize wirken stets schädigend auf den Zellkörper (Weigert). Das Protoplasma zeigt meist dementsprechend degenerative Veränderungen. Ist die Zellperipherie für das Trauma empfindlicher als die zentralen Partien, wie dies z. B. gegenüber dem Gefrieren der Fall ist, so gilt folgende Stufenleiter der Wirkungen:

1. Grad: Schwächster Reiz; geringfügige periphere Degeneration; Konsequenz: Vermehrte Imbibition mit Nährsubstanzen, Hypertrophie, eventuell Funktionssteigerung.
2. Grad: Etwas stärkere periphere Degeneration; Konsequenz: Teilungsreiz auf die Zentren durch die Zerfallsprodukte ohne Lähmung der Peripherie, oder Aenderung des Teilungsmodus (Mikromitosen).
3. Grad: Gesteigerte periphere Degeneration, mässige zentrale Läsionen; Konsequenz: Teilungsreiz auf die Zentren ohne Lähmung der Peripherie mit Aenderung des Teilungsmodus (Asymmetrien, Amitosen, kleinkernige Syncytien, letztere vielleicht teilweise mit Lähmungserscheinungen).
4. Grad: Sehr starke periphere Degeneration, gesteigerte zentrale Läsionen; Konsequenz: Teilungsreiz auf die

Zentren mit Aenderung des Teilungsmodus und Lähmung der Peripherie (gross- und vielkernige Syncytien).

5. Grad: Stärkste periphere und zentrale Degeneration; Konsequenz: Vorübergehende, oder dauernde Lähmung der ganzen Zelle (Scheintod, oder Untergang der Zelle).

Ist die Zelle in allen ihren Teilen für den betreffenden Reiz (Aether galvanischer Strom etc.) ziemlich gleichmässig empfindlich, so erleidet diese Stufenleiter insofern eine Verschiebung, als die Aenderung des Teilungsmodus viel früher, eventuell vor der Hypertrophie eintritt (F. Häcker, Nathanson, Galeotti).

In beiden Fällen aber würde sich das Reizwirkungsschema Virchow's mit den Anschauungen Weigerts in eine gewisse Uebereinstimmung bringen lassen.

Endlich sei noch auf einen schon von F u e r s t konstatierten, scheinbaren Widerspruch aufmerksam gemacht. In gewissen Grenzen wird nämlich bei rascher Aufeinanderfolge der Reize ein geringerer Effekt erzielt, als bei einer solchen in grösseren Pausen.

So zeigt sich, dass achtmaliges Gefrieren in einstündigen Intervallen mächtiger wirkt, als in halbstündigen. Die Ursache liegt offenbar darin, dass die Zellen sich in einer Stunde kaum mehr erholen, als in einer halben, so dass der Zustand schwerer Schädigung im ersteren Falle doppelt so lange dauert, als im letzten. Werden die Pausen genügend gross (z. B. 6—12 Stunden), dann kummuliert sich die Wirkung schon erheblich weniger.

Die Art der Degeneration und damit auch jene der Zellteilungsanomalie hängt aber nicht allein von der Stärke des Reizes, sondern auch — und zwar in sehr hohem Masse — von der Disposition der Zelle ab.

Dieselbe ist nicht nur, wie erwähnt, nach der Art und nach dem Alter des Versuchsobjektes, sowie nach der Gattung und Funktion des Gewebes verschieden, sondern es weisen auch gleichartige Zellen desselben Organes diesbezüglich bemerkenswerte Differenzen auf. So sehen wir normale Mitosen und vielkernige Riesenzellen, sowie die manigfachsten Asymmetrien dicht nebeneinander vorkommen.

Ja selbst die einzelnen Bezirke derselben Zelle können nicht immer gleich resistent sein, sonst wären die lokalen Läh-

sionen (z. B. bei den Asymmetrien) unverständlich. Die einzige Erklärung, die ich bisher für diese Thatsache gefunden habe, lautet dahin, dass der dünnflüssige Inhalt der Zellen offenbar je nach den in ihm gelösten Bestandteilen verschieden schwer gefriert. So könnte sich bei den einzelnen Zellen schon eine zufällige Differenz in Bezug auf den momentanen Gehalt an Nährmaterial und Stoffwechselprodukten gewaltig bemerkbar machen.

Die besondere Neigung der Epidermis zur Bildung vielkerniger Syncytien scheint auch durch den Umstand begünstigt zu werden, dass sich hier die Epithelien niemals gänzlich voneinander trennen, sondern durch ausgedehnte Fasernetze miteinander in Verbindung bleiben. Dagegen dürfte es weniger für die Veränderung des Zellteilungstypus als für die Auslösung des Aktes überhaupt von Bedeutung sein, ob sich eine Zelle zur Zeit der Aetherisierung schon spontan zur Teilung vorbereitete, oder noch in völligem Ruhezustande verharrte. Nach Häckers Erfahrungen freilich wäre es möglich, dass die Zellen um so mehr zum Uebergange in die Amitose neigen, je weiter bei ihnen im Momente des Traumas die Vorbereitung zur Mitose gediehen war.

Die unberechenbaren Schwankungen in der Disposition der Zellen bringen es auch mit sich, dass man nie mit Sicherheit darauf rechnen kann, an einem Objekte alle nach der Art der Behandlung möglichen Abnormitäten gleichzeitig zu erhalten.

Fassen wir die Resultate dieser Untersuchungen in einigen Schlagworten zusammen, so können wir sagen:

1. Das Aetherkältetrauma, wie die Setzung einer Wunde, bringen die Gewebe nach Massgabe der diesen eigentümlichen Disposition zum Wachstume zur Wucherung.
2. Dies geschieht in erster Linie durch Läsion der Zellen.
3. Die Konsequenz ist das Auftreten abnormer Zellteilungsformen, welche durch verschiedenartige Läsionen des Zellkörpers zu Stande kommen.
4. Bei einem Teile dieser Abnormitäten ist der Charakter der Mitose deutlich zu erkennen, bei den meisten nicht (Amitosen).
5. Die Amitose ist eine traumatisch veränderte (in gewissem Sinne vereinfachte) Mitose. Das Primäre ist bei ihr eine asymmetrische und unvollkommene Umordnung

(Konzentration) des Chromatins vor der Metakinese. Die übrigen Erscheinungen lassen sich daraus ableiten.

6. Die Amitose ist wohl nicht gleichwertig mit der Mitose, führt aber doch zur Bildung lebensfähiger Zellen.
7. Riesenzellen mit unicellärer Genese entstehen entweder durch Reizung der Zentren und Lähmung der Peripherie (Weigert), oder nur durch ersteres, wobei die Zellwandbildung anscheinend durch die dauernde Aktivität der Centren verhindert wird (His).

---

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Czerny für die Ueberlassung des klinischen Materiales, Herrn Prof. Petersen für die freundliche Anregung zu dieser Arbeit und die stete Förderung während derselben, Herrn Dr. von Eicken für die Unterstützung beim Anfertigen der Präparate meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

---

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX.

---

Fig. 1. Einige Abnormitäten an Kernen aus der Epidermis des Meer-schweinchenohres nach Einwirkung des Aethersprays (am zehnten Tage nach dreimaliger Behandlung pro die)

- a. Zelle mit zwei Kernen, von denen der eine viel Chromatin mit einem Nucleolus, der andere wenig Chromatin und keinen Nucleolus enthält.
- b. Beginnende Dreiteilung des Kernkörperchens fast ohne Strukturveränderung.
- c. Zweiteilung des Nucleolus; Teilstücke durch chromatinhaltige Fäden verbunden; bei  $\alpha$  und  $\beta$  flache Einschnürung des Kernes parallel zur Teilungsachse des Kernkörpers.
- d. Häufige Form der Doppelkerne; Trennungswände in ausgedehnter Berührung miteinander; Nucleolen in Oppositionsstellung.
- e. Riesenkern ohne Strukturveränderung.
- f. Multicentrischer Riesenkern mit zahlreichen Nucleolen.
- g. Asymmetrische Mitose im Monasterstadium.
- h. Vierkernige Zelle mit verschiedener Grösse der Kerne.
- i. Rieskerne in Amitose begriffen; Nucleolen in Oppositionsstellung; in der Mitte zwischen ihnen beginnende flache Einschnürung.
- k. Riesenkern beinahe ohne Strukturänderung; mit beginnender Einschnürung (bei  $\alpha$ ).

- l. Riesen Kern mit strahlig ausgezacktem Nucleolus; beginnende Concentration des Chromatins; Einschnürung bei  $\alpha$  und  $\beta$ .
- m. Riesenmitose im Diasterstadium; Chromosomen ungewöhnlich gross und vermehrt; beginnende Zelleinschnürung bei  $\alpha$ .
- n und o Etwas vergrösserte, chromatinarme Kerne; Chromatin auffallend blass tingiert.
- p. Vergrösserter Kern von normaler Struktur.
- q. Chromatinarmer Kern von normaler Grösse.
- r. Kern mit asymmetrischer Teilung des Nucleolus mit ganz flacher Einschnürung der Wand.
- s. Asymmetrische Mitose im Monasterstadium; vom Kerne nur die eine Hälfte ausgebildet.\*)
- t. Dreikernige Zelle; ein Kern gross, chromatinarm, die beiden anderen kleiner, normal; letztere anscheinend durch weitere Teilung eines mit dem ersteren gleichgrossen Kernes entstanden.

Fig. 2. Abnormitäten an Epithelkernen des Meerschweinchenohres nach Einwirkung des Aethersprays (achtmal in einstündigen Pausen).

- a. Einseitige Einschnürung der Kernwand in Form Duplicatur (bei  $\alpha$ ).
- b. Asymmetrische, einseitige, trichterförmige Kernwandeinschnürung Nucleolus ungeteilt.
- c. Duplicaturen förmige, einseitige, asymmetrische Kernwandeinschnürung (bei  $\alpha$ ); Nucleolus ungeteilt.
- d. Zweikernige Riesenzelle; der eine Kern ( $\alpha$ ) bogenförmig gekrümmt, bicentrisch (mit 2 Nucleolen); der andere in dessen Concavität liegend, bedeutend kleiner.
- e. Zweikernige Riesenzelle; der grössere sich etwas asymmetrisch circulär durchschnürend; Nucleolen in Opposition; Kernkörper des kleineren auffallend voluminös.
- f. Hochgradig asymmetrische circuläre Durchschnürung eines Kernes; Nucleolus bleibt ungeteilt.
- g. Annähernd symmetrische; trichterförmige, einseitige Einschnürung der Kernwand; Nucleolus noch nicht geteilt.
- h. Fast symmetrische, tiefe, circuläre Einschnürung der Kernwand, Spaltung des Nucleolus, dessen Hälften noch durch Plasmastränge verbunden sind.
- i. Asymmetrische, halb duplicaturen-, halb trichterförmige, einseitige Einschnürung der Kernwand (bei  $\alpha$ ); Nucleolus ungeteilt. Kern auffallend gestreckt

\*) Die grosse Aehnlichkeit mit einer Schrägschnittfigur durch die Zelle könnte den Verdacht erwecken, es handle sich um den erwähnten Artefact. Die Erfüllung der Hansemann'schen Bedingungen lässt aber diese Möglichkeit ausschliessen. Denkbar wäre höchstens noch, dass es sich um eine Zerquetschung der Kernteilungsfigur durch das Mikrotommesser handelt.



- k. Einseitige, flache, ziemlich symmetrische Kernwandeinschnürung; Nucleolus mehrfach gezackt (zerklüftet).
- l. Stark asymmetrische, circuläre Kernwand Durchschnürung ohne Teilung des Nucleolus.
- m. Leicht asymmetrische, circuläre Kernwandeinschnürung; Opposition der Nucleolen.
- n. Hochgradig asymmetrische, tiefe, halb trichter-, halb duplicaturenförmige, circuläre Kernwandeinschnürung, die den Nucleolus fast erreicht, der sich zur Sanduhrgestalt gestreckt hat.
- o. Annähernd symmetrische, circuläre, tiefe trichterförmige Einschnürung des Kernes, die fast den Nucleolus erreicht, welcher sich nur ein wenig gestreckt hat.
- p. Zweikernige Zelle; der kleinere, chromatinreichere Kern in einer Concavität des grösseren liegend; grosse Inäqualität der Tochterkerne in Bezug auf Grösse, Chromatingehalt und Form.
- q. Geschrumpfter und daher merkwürdig gezackter Kern; vom Chromatin diffus tingiert, letzteres nur um den Nucleolus herum zu einem kleinen Klümpchen concentrirt.
- r. Sechskernige Riesenzelle mit grosser Inäqualität der Kerne in Bezug auf Form und Struktur.
- s. Fast symmetrische, einseitige, trichterförmige Kernwandeinschnürung; Nucleolus ungeteilt.
- t. Zweikernige Riesenzelle; Kerne in Bezug auf Grösse und Form auffallend differierend; der kleinere Kern einer Concavität des grösseren, aussergewöhnlich langgestreckten angepasst.
- u. Asymmetrische Mitose im Diasterstadium; der eine Kern ( $\alpha$ ) aus zahlreicheren und grösseren Chromosomen bestehend, als der andere.
- v. Zweikernige Riesenzelle; hochgradige Asymmetrie der Kerne in Bezug auf Grösse und Gestalt; ein sehr kleiner, kugelig, in der Concavität eines grossen, halbmondförmigen.

---

### Literatur.

- Altman: Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig 1890.
- Arnold: Ueber Kernteilungen in den Zellen der Geschwülste. Virchows Archiv. Bd. 78. 1879.
- Beiträge zur Anatomie des miliaren Tuberkels. II. Ueber Nierentuberkulose (Teilung an den Epithelien der Harnkanälchen). Virchows Archiv. Bd. 83. 1881.
  - Beiträge zur Anatomie des miliaren Tuberkels. Ueber die Tuberkulose der Lymphdrüsen und Milz. Virchows Archiv. 1882.

- Arnold: Beobachtungen über Kerne und Kernteilungen in den Zellen des Knochenmarkes. Virchows Archiv. Bd. 93. 1883.
- Ueber Kern- und Zellteilung bei acuter Hyperplasie der Lymphdrüsen und Milz. Virchows Archiv. Bd. 95. 1884.
  - Weitere Beiträge über die Teilungsvorgänge an den Knochenmarkszellen und weissen Blutkörpern. Virchows Archiv. Bd. 97. 1884.
  - Ueber Kernteilung und vielkernige Zellen. Virchows Archiv. Bd. 98. 1885, ferner Bd. 117. 1890.
  - Ueber Teilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv für mikroskop. Anatomie Bd. XXX.
  - Weitere Mitteilungen über Kern- und Zellteilungen in der Milz; zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der von der typischen Mitose abweichenden Kernteilungsvorgänge. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. XXXI.
- Ayoama: Indirekte Kernteilung in verschiedenen Neubildungen. Virchows Archiv. Bd. 106.
- Boveri: Zellenstudien. Heft I. Die Bildung der Richtungskörperchen bei *Ascaris megalocephala* und *Ascaris lumbricoides*. 1887.
- Heft II. Die Befruchtung und Teilung des Eies von *Ascaris megalocephala*. 1888.
  - Heft III. Ueber das Verhalten der chromatischen Kernsubstanz bei der Bildung der Richtungskörper und bei der Befruchtung. 1890.
  - Ueber den Anteil des Spermatozon an der Teilung des Eies. Sitzungsbericht d. Ges. f. Morph. u. Phys. zu München. Bd. III. 1887.
  - Befruchtung. Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. I. 1892.
  - Zur Physiologie der Kern- und Zellteilung. Sitzungs-Ber. d. phys. med. Gesellschaft zu Würzburg. 1897.
  - Das Problem der Befruchtung. Jena. 1902.
- Buscalioni: Osservazioni e ricerche sulla cellula vegetale. Annuario del r. Instit. botanico di Roma. 1898. Vol. III.
- Bütschli: Studien über die ersten Entwicklungsvorgänge der Eizelle. Die Zellteilung und die Conjugation der Infusorien. Abhandl. d. Senckenberg. naturforsch. Gesellschaft. Bd. V. 1876.
- Untersuchungen über mikroskop. Schäume und das Protoplasma. Leipzig. 1892.
  - Ueber die künstliche Nachahmung der karyokinetischen Figur. Verh. d. Ver. Heidelberg. Bd. 5. 1893.
  - Bemerkungen über Plasmaströmungen bei der Zellteilung. Archiv f. Entwicklungsmechanik. Bd. X. 1900.
- Chun: Ueber die Bedeutung der direkten Kernteilung. Sitzungsber. d. phys. ökon. Gesellschaft. Königsberg. 1890.
- Chabry: Production experimentale de la segmentation bornée au noyau. Soc. de Biolog. Nr. XXVI.
- Demoor: Contribution à l'étude de la cellule. Arch. de Biologie. T. XIII. 1894.

- Dixon: Note on the Nuclei of the Endosperm of *Fritillaria imperialis*.  
Proceedings of the Royal Irish Academy. 1895.
- Doflein: Karyokinese des Spermakernes. Arch. f. mikroskop. Anatomie.  
Bd. 50. 1897.
- Zell- und Protoplasmastudien. I. Heft. Zur Morphologie und  
Physiologie der Kern- und Zellteilung. Jena 1900.
- Drüner: Studien über den Mechanismus der Zellteilung. Jenaische Zeit-  
schrift. Bd. 29.
- Eberth: Ueber Kern- und Zellteilung (Cornea). Virchows Archiv. Bd. 64.  
1876.
- Kern- und Zellteilung während der Entzündung und Regeneration.  
Festschrift für Virchow. 1891. Bd. II.
- Eismond: Einige Beiträge zur Kenntnis der Attractionssphären und der  
Centrosomen. Anat. Anzeiger. Bd. 10.
- Ueber die Natur der sogenannten kinetischen Centren der Zelle.  
Anat. Anzeiger. Erg. Bd. XVIII. 1900.
- Erlanger: Die neuesten Ansichten über die Zellteilung und ihre Mechanik.  
Zoolog. Centralblatt. Jahrg. III. 1896.
- Neuere Ansichten über die Struktur des Protoplasmas, die karyo-  
kinetische Spindel und das Centrosom. Zoolog. Centralblatt. Jahr-  
gang III. 1896.
- Flemming: Beiträge zur Kenntnis der Zelle und ihrer Lebenserschei-  
nungen. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 16 und Bd. 18.
- Zellsubstanz, Kern- und Zellteilung. Arch. f. mikroskop. Anatomie  
Bd. XX. 1882.
- Ueber das Verhalten des Kerns bei der Zellteilung und über die  
Bedeutung mehrkerniger Zellen. Virchows Archiv. Bd. 77.
- Neue Beiträge zur Kenntnis der Zelle. I. Teil. Arch. f. mikroskop.  
Anatomie. Bd. 29. 1887.
- II. Teil. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 37. 1891.
- Amitotische Kernteilung im Blasenepithel des Salamanders. Arch.  
f. mikroskop. Anat. Bd. 34.
- Ueber Teilung und Kernform bei Leukocyten und über deren  
Attractionssphären. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 37. 1891.
- Fol: Die erste Entwicklung des Geryonideneies. Jenaische Zeitschrift.  
Bd. 7. 1873.
- Frenzel: Zur Bedeutung der amitotischen Kernteilung. Arch. f. mikrosk.  
Anat. Bd. 39.
- Fürst: Ueber die Veränderungen des Epithels durch leichte Wärme- und  
Kälteeinwirkungen beim Menschen und Säugetiere. Zieglers Bei-  
träge. Bd. XXIV. 1898.
- Galeotti: Ueber experimentelle Erzeugung von Unregelmässigkeiten des  
karyokinetischen Prozesses. Zieglers Beiträge. Bd. XX. 1896.
- Göppert: Kernteilung durch indirekte Fragmentierung in der lymphati-  
schen Randschichte der Salamandrinleber. Arch. f. mikrosk.  
Anat. Bd. 37. 1891.
- Guignard: Nouvelles études sur la fécondation. Annales des sciences  
naturelles de Botanique. T. XIV. 1891.

- Häcker: Mitosen im Gefolge amitosenähnlicher Vorgänge. *Anatom. Anzeiger*. Bd. XVII. 1900.
- Hansemann: Ueber pathologische Mitosen. *Virchows Archiv*. Bd. 123.  
 — Studien über die Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.
- Heidenhain: Neue Untersuchungen über die Centralkörper und ihre Beziehung zum Kern- und Zellprotoplasma. *Archiv f. mikroskop. Anat.* Bd. 43. 1894.  
 — Cytomechanische Studien. *Archiv für Entwicklungsmechanik*. Bd. I. 1895.
- Hermann: Beitrag zur Lehre der Entstehung der karyokinetischen Spindel. *Archiv f. mikroskop. Anat.* Bd. 37. 1891.
- Hertwig, O.: Die Zelle und die Gewebe. I. Buch: Allgemeine Anatomie und Physiologie der Zelle. 1893.  
 — II. Buch: Allgemeine Anatomie und Physiologie der Gewebe. 1898.
- Hertwig, O. und R.: Beeinflussung der Eifurchung durch äussere Agentien. *Jenaische Zeitschrift für Naturwissenschaft*. Bd. 20. 1887.
- Hertwig, R.: Ueber Centrosoma und Centralspindel. *S. B. Ges. Morph. Phys. München*. 1895.  
 — Ueber die Entwicklung des unbefruchteten Seeigelleies, *Festschrift Gegenbauers*. V. 3. Leipzig. 1896.  
 — Ueber die Kernteilung, Richtungskörperbildung und Befruchtung von *Aetinospharium Eichhorni*. *Abhandl. Bayr. Akademie. Wissensch.* 2. Cl. V. 19. 3. 1898.
- His: Ueber die sogenannte Amitose. *Anat. Anzeiger. Erg.* Bd. XVIII. 1900.
- Hofmeister: Die chemische Organisation der Zelle. Vortrag. 1901.
- Kraus: Beiträge zur Riesenzellenbildung in epithelialen Geweben. *Virchows Archiv*. Bd. 95.
- Krompecher: Ueber die Mitose mehrkerniger Zellen und die Beziehung zwischen Mitose und Amitose. *Vich. Arch.* Bd. 142. 1895.
- Loeb, J.: On the nature of the process of fertilization and the artificial production of normal larvae (plutei) from the unfertilized egg of the sea urchin. *American Journ. Phys.* V. 1899.  
 — On the artificial Production of normal larvae from the unfertilized eggs of the Sea urchin. *American Journ. of Phys.* 1900.  
 — Experiments on artificial Parthogenesis in Annelids (*Chaetopterus*) and the nature of the process of fertilization. *American Journ. of Phys.* 1901.
- Loewit: Ueber amitotische Kernteilung. *Biolog. Centralblatt XI.* und *Centralbl. f. allg. Pathol. i.* 1890.
- Martin: Zur Kenntnis der indirekten Kernteilung. *Virchows Archiv* Bd. 86. 1881.
- Meves: Ueber den Vorgang der Zelleinschnürung. *Arch. f. Entwicklungsmechanik*. Bd. V. 1897.
- Morgan: The Production of Artificial Astrosphäres. *Arch. f. Entwickl. Mech.* Bd. III. 1896.

- Morgan: The action of the salt solution on the unfertilized and fertilized egg of Arbacia and of other animals. Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. V. 1899.
- Further studies on the action of salt solutions and of other agents on the eggs of Arbacia. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. X. 1900.
- Mottier: Ueber das Verhalten der Kerne bei der Entwicklung des Embryosackes und die Vorgänge bei der Befruchtung. Pringsheims Jahrbücher. 1898.
- Nathanson: Physiologische Untersuchungen über amitotische Kernteilung. Pringsheims Jahrbücher 1900.
- Rabl: Ueber Zellteilung. Morphol. Jahrb. Bd. X. und Anat. Anz. 1889.
- Regand: Quelques détails sur la division amitotique des noyaux de Sertoli chez le rat. Anat. Anz. Erg. Bd. XVIII. 1900.
- Rhumbler: Versuch einer mechanischen Erklärung der indirekten Zell- und Kernteilung. I. Teil. Die Cytokinese. Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. III. 1896.
- Stemmen die Astrosphären, oder ziehen sie? Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. IV. 1897.
- Die Furchung des Ctenophoreneies nach Ziegler und deren Mechanik. Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. VIII. 1898.
- Allgemeine Zellmechanik. Erg. Anat. Entw. V. 8.
- Physikalische Analyse von Lebenserscheinungen der Zelle. II. Mechanik der Abrückung von Zelleinlagerungen aus Verdichtungscentren der Zelle. Arch. f. Entwicklungsmechanik. Bd. IX. 1899.
- Mechanik der Pigmentanhäufungen in den Embryonalzellen der Amphibieneier. Arch. f. Entw. Mechan. Bd. IX. 1899.
- Sargent: On direct Nuclear Division in the Embryosac of Liliun Martagon. Annals of Botany. 1896.
- Strasburger: Ueber periodische Reduction der Chromosomenzahl im Entwicklungsang der Organismen. Biolog. Centralblatt. 1894.
- Ueber Reductionsteilung, Spindelbildung, Centrosomen und Cilienbildung im Pflanzenreiche. Jena. 1899.
- Ströbe: Ueber Kernteilung und Riesenzellbildung in Geschwülsten und im Knochenmark. Zieglers Beiträge. Bd. VII. und Beiträge zur pathol. Anat. und allgem. Pathologie. Bd. VIII.
- Celluläre Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. Zieglers Beiträge. Bd. XI. 1891.
- Vorkommen und Bedeutung der asymmetrischen Karyokinesen. Zieglers Beiträge. Bd. XIV. 1893.
- Tischler: Untersuch. über d. Entw. d. Endosperms u. d. Samenschale von Corydalis cava. Verh. d. Naturhist. med. Ver. Heidelberg. 1900.
- Verworn: Zur Beurteilung der amitotischen Kernteilung. Biolog. Centralblatt. 1891.
- vom Rath: Ueber die Bedeutung der amitotischen Kernteilung in Hoden. Zoolog. Anz. 1891.

122 R. Werner: Ueber einige experimentell erzeugte Zellteilungsanomalien.

Waldeyer: Die neueren Ansichten über den Bau und das Wesen der Zelle. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1895. Nr. 43.

Werner: Ueber Teilungsvorgänge in den Riesenzellen des Knochenmarks. Virchows Archiv. Bd. 106.

Werner, R.: Experimentelle Epithelstudien. Ueber Wachstum, Regeneration, Amitosen- und Riesenzellenbildung des Epithels. Jubiläumsband f. V. Czerny. Bruns Beitr. XXXIV. 1902.

Wilson: Experimental Studies in Cytology. I. A Cytological Study of Artificial Parthenogenesis in Sea-urchin Eggs. Arch. f. Entw. Mech. Bd. XII. 1901.

Ziegler und vom Rath: Ueber amitotische Kernteilung bei den Arthropoden. Biolog. Centralblatt. 1891.

Ziegler: Ueber die Bedeutung der amitotischen Kernteilung. Biolog. Centralbl. 1891.

— Untersuchungen über die Zellteilung. Verh. d. deutsch. zoolog. Gesellschaft. 1895.

— Experimentelle Studien über die Zellteilung. III. Die Furchungszellen von *Beroë ovata*. Arch. f. Entw. Mech. Bd. V. 1898.

— Experimentelle Studien über die Zellteilung. Arch. f. Entw. Mech. Bd. VI. 1898.