

Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren

Von

Th. Boveri

Professor an der Universität Würzburg

Mit 2 Abbildungen



Jena

Verlag von Gustav Fischer

1914

Von Prof. Dr. **Th. Boveri** ist ferner erschienen:

Das Problem der Befruchtung. Mit 75 Abbildungen im Text. 1902.
Preis: 1 Mark 80 Pf. (vergriffen).

Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Mit 75 Abbildungen im Text. 1904. Preis: 2 Mark 50 Pf.

Zellen-Studien. Sechs Hefte.

Heft I. Die Bildung der Richtungskörper bei *Ascaris megaloccephala* und *Ascaris lumbricoides*. Mit 4 lithogr. Tafeln. 1887. Preis: 4 Mark 50 Pf. (vergriffen).

Heft II. Die Befruchtung und Teilung des Eies von *Ascaris megaloccephala*. Mit 5 lithogr. Tafeln. 1888. Preis: 7 Mark 50 Pf.

Heft III. Ueber das Verhalten der chromatischen Kernsubstanz bei der Bildung der Richtungskörper und bei der Befruchtung. Mit 3 lithogr. Tafeln. 1890. Preis: 4 Mark (vergriffen).

Heft IV. Ueber die Natur der Centrosomen. Mit 8 lithogr. Tafeln und 3 Textfiguren. 1901. Preis: 15 Mark.

Heft V. Ueber die Abhängigkeit der Kerngröße und Zellenzahl der Seeigel-Larven von der Chromosomenzahl der Ausgangszellen. Mit 12 lithogr. Tafeln und 7 Textfiguren. 1905. Preis: 4 Mark.

Heft VI. Die Entwicklung dispermer Seeigeleier. Ein Beitrag zur Befruchtungslehre und zur Theorie des Kerns. Mit 10 Tafeln und 73 Textfiguren. 1907. Preis: 30 Mark.

Entwicklung von *Ascaris megaloccephala* mit besonderer Rücksicht auf die Kernverhältnisse. (Abdruck aus Festschrift für C. v. Kupffer.) Mit 6 Tafeln und 6 Textfiguren. 1899. Preis: 12 Mark.

Ueber die phylogenetische Bedeutung der Sehorgane des *Amphioxus*. (Abdruck aus „Festschrift zum 70. Geburtstag von August Weismann“. [Zoologische Jahrbücher. Supplement VII.] Mit 10 Textabbildungen. 1904. Preis: 1 Mark.

Die Potenzen der *Ascaris*-Blastomeren bei abgeänderter Furchung. (Abdruck aus „Festschrift zum 60. Geburtstag Richard Hertwigs“. Bd. III.) Mit 6 Tafeln und 24 Textfiguren. 4^o. 1910. Preis: 15 Mark.

Plasma und Zelle. Allgemeine Anatomie der lebendigen Masse. Bearbeitet von Prof. Dr. Martin Heidenhain in Tübingen.

Erste Lieferung: **Die Grundlagen der mikroskopischen Anatomie, die Kerne, die Zentren und die Granulalehre.** Mit 276 teilweise farbigen Abbildungen im Text. 1907. Preis: 20 Mark, geb. 21 Mark 50 Pf.

Zweite Lieferung: **Die kontraktile Substanz, die nervöse Substanz, die Fadengerüstlehre und ihre Objekte.** Mit 1 lithogr. Tafel und 395 teilweise farbigen Abbildungen im Text. 1911. Preis: 23 Mark, geb. 24 Mark 50 Pf.

Zentralblatt für Physiologie, 1908, Bd. 22, Nr. 19:

... Verf. begnügt sich aber mit dieser negativen Feststellung nicht. Er schafft vielmehr selbst eine Theorie, mit deren Aufstellung und Begründung er die erste Lieferung abschließt. ... Zum Schlusse sei noch speziell hervorgehoben, daß die Darstellung im ganzen Buche ungemein klar und leicht verständlich ist. Die Abbildungen sind vorzüglich ausgeführt. Am Schlusse jedes der vier Abschnitte befindet sich ein genaues Literaturverzeichnis. Ref. ist überzeugt, daß dieses ebenso sorgfältig durchgearbeitete wie geistreich durchdachte Buch jedem Leser Vergnügen und Gewinn bereiten wird.

Rabl (Wien).

Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren

Von

Th. Boveri

Professor an der Universität Würzburg

Mit 2 Abbildungen



Jena

Verlag von Gustav Fischer

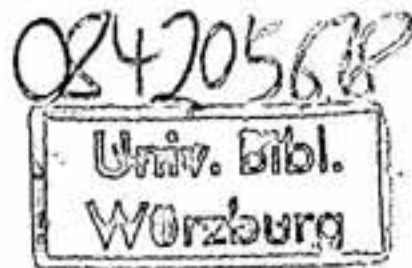
1914



079020421333

M. O. 13486

Alle Rechte vorbehalten.



Inhaltsübersicht.

	Seite
I. Einleitung	1
II. Einige Tatsachen der experimentellen Cytologie	5
III. Anwendung auf die Geschwulstlehre	12
IV. Der erklärende Wert der Hypothese	20
V. Betrachtung einiger Einwände	46
VI. Schluß	57

66. 1058 a

I. Einleitung.

Im Jahre 1902 habe ich an die Ergebnisse meiner Versuche über die Entwicklung doppelbefruchteter Seeigeleier die Vermutung angeknüpft ¹⁾, daß maligne Tumoren die Folge eines gewissen abnormen Chromosomenbestandes sein könnten, wie er unter Umständen durch mehrpolige Mitosen entstehen kann. Ich gedachte schon damals in einer besonderen Schrift diese Annahme näher zu begründen. Die Skepsis jedoch, der mein Gedankengang im Gespräch mit einigen Forschern begegnete, die auf diesem Gebiet zu einem maßgebenden Urteil berufen sind, ließen mich die Absicht wieder aufgeben. Ich mußte mir sagen, daß eine Hypothese auf diesem Gebiet nur dann einen Wert haben kann, wenn sie zu bestimmt gerichteten neuen Forschungen und vor allem zu einer experimentellen Prüfung Veranlassung gibt. Und wer sollte sich entschließen, eine solche Prüfung vorzunehmen, wenn nicht der Urheber der Hypothese selbst? So habe ich durch längere Zeit hindurch Versuche, wie meine Vorstellungen sie nahe legten, ausgeführt, bis jetzt ohne Erfolg, aber trotzdem in meiner Überzeugung nicht erschüttert.

Den ersten Anstoß zu dem Entschluß, die Hypothese und ihre Begründung ausführlicher mitzuteilen, ohne doch etwas wesentlich anderes darbieten zu können als vor 10 Jahren, gab das Erscheinen einer Schrift von O. AICHEL ²⁾, in der die von mir bei Seeigeln ermittelten Tatsachen, die mich selbst zu meiner Auffassung der Ge-

¹⁾ Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. Würzburg, C. Kabitzsch, 1902 und Verh. d. phys. med. Ges. zu Würzburg, N. F. Bd. 35.

²⁾ O. AICHEL, Über Zellverschmelzungen mit qualitativ abnormer Chromosomenverteilung als Ursachen der Geschwulstbildung. Vorträge u. Aufsätze über Entwicklungsmechanik. Leipzig, W. Engelmann, 1911.

schwülste geführt hatten, gleichfalls zu ihrer Erklärung verwendet werden. Allein mit der Hypothese, daß pluripolare Mitosen zur Entstehung von Geschwülsten führen können, hat AICHEL die schon früher von ihm mitgeteilte Ansicht kombiniert, daß ein bösartiger Tumor seine erste Ursache in der Verschmelzung einer Gewebezelle mit einem Leukocyten habe. Damit wird dem von mir verantwortlich gemachten Moment eine so wesentlich andere Bedeutung zugeschrieben, daß ich Wert darauf lege, meine Anschauung, nachdem sie nun doch einmal zur Diskussion gelangt ist, in ihrer ursprünglichen Gestalt einem sachverständigen Leserkreis darzulegen. — Wichtiger aber war schließlich ein anderes Motiv. Die Idee eines Zusammenhangs zwischen abnormen Mitosen und bösartigen Tumoren ist gewiß oft aufgetaucht, aber immer wieder verworfen worden, und zwar so vollständig, daß ihr in den neueren Werken höchstens eine kurze Abweisung zuteil wird. Die Gründe, die dagegen sprechen, sind leicht zu sehen. Aber es ist doch die Frage, ob diese Gegenstände nicht nur scheinbare sind, ob die vollkommene Kenntnis, die wir heute von diesen abnormen Vorkommnissen haben, es nicht rechtfertigt, ja fordert, daß die Möglichkeit jenes Zusammenhangs noch einmal durchgedacht wird. Hierzu möchte das Folgende eine Anregung geben.

Ich schreibe über das Problem als Zoologe. Auf keinem der vielen Spezialgebiete der Geschwulstforschung besitze ich nennenswerte eigene Erfahrungen; sondern meine Kenntnis ist fast ausschließlich Kenntnis aus Büchern. Daß ich in dieser Lage viele Angaben der Literatur nicht kenne, daß ich manche Tatsachen in ihrer Bedeutung überschätze, andere nicht genügend würdige, wird unvermeidlich sein. Aber auch tiefere Mängel, wie sie so oft gefunden werden, wo ein Autor sich auf einem ihm bis dahin fremden Arbeitsgebiet bewegt, werden, daran zweifle ich nicht, dieser Schrift anhaften. Man wird fragen, wie jemand, der solches von sich sagen muß, glauben könne, daß er Forschern, die jahre- und jahrzehntelang dem Rätsel der Geschwülste Arbeit und Nachdenken gewidmet haben, etwas Beachtenswertes zu bieten vermöge. Allein Eines ist zu bedenken: das Geschwulstproblem ist ein Zellenproblem; und es ist wenigstens nicht unmöglich, daß ein Biologe, der gewisse Lebenserscheinungen der Zellen zu ergründen sucht, auf Eigenschaften geführt wird, die aus dem Studium der Tumoren selbst nicht entnommen werden können und doch deren Wesen ausmachen. Mit dieser Erwägung bitte ich das Folgende aufzunehmen.

Ich werde versuchen, meinen Gedankengang möglichst kurz auseinanderzusetzen. Ihn gegenüber den Ansichten anderer Autoren abzuschätzen, betrachte ich nicht als meine Aufgabe. Ist in meinen Ausführungen etwas Brauchbares enthalten, so wird es auch ohne eingehende Erörterung gefunden werden. Nur einen Autor habe ich hier anzuführen, der schon vor langer Zeit und wiederholt Ideen, die den meinigen nahe verwandt sind, vertreten hat, DAVID VON HANSEMANN. Nachdem seinen Anschauungen über die Bedeutung abnormer Chromosomenverhältnisse in den Zellen maligner Tumoren heute, soweit ich sehe, kaum ein Gewicht beigelegt wird, könnte damit auch das Schicksal der folgenden Ausführungen von vornherein besiegelt erscheinen. Allein es bestehen zwischen den Vorstellungen HANSEMANN'S und den meinigen bei aller Ähnlichkeit doch sowohl in der Auffassung wie in der Begründung so große Unterschiede, daß die Hypothese, die ich hier mitteile, vielleicht gerade das enthält, was an derjenigen HANSEMANN'S vermißt worden ist.

Da niemand diese Schrift als eine Quelle betrachten wird, um daraus Kenntnisse über den Stand der Tumorforschung zu schöpfen, zitiere ich nur solche Literatur, die den auf diesem Gebiet Arbeitenden ferner liegen wird.

Für manche wertvollen Hinweise, die mir meine früheren Würzburger Kollegen, Professor M. BORST in München und Professor R. KRETZ in Wien, sowie der gegenwärtige Vertreter der pathologischen Anatomie an unserer Universität, Professor M. B. SCHMIDT, gegeben haben, spreche ich hier meinen wärmsten Dank aus.

Über das Wesen der Geschwülste scheinen mir folgende allgemeinen Anschauungen die meiste Berechtigung zu haben. Die Zellen auch der bösartigsten Tumoren können von normalen Gewebezellen abstammen. Die Ursachen des abnormen Verhaltens liegen in den Geschwulstzellen selbst, nicht in ihrer Umgebung. Wenn auch gutartige und bösartige Tumoren manche übereinstimmenden Eigenschaften besitzen, so glaube ich mich doch denjenigen Autoren anschließen zu müssen, die zwischen beiden eine scharfe Grenze statuieren; denn zwischen einer Geschwulst, die in der Art des Muttergewebes wächst, und einer, die dies nicht tut, muß nach meiner Überzeugung ein grundsätzlicher Unterschied bestehen. Der so oft beschriebene Übergang eines gutartigen Tumors in einen bösartigen scheint mir

ein Vorgang von ganz der gleichen Art zu sein, wie wenn irgendwo in einem normalen Gewebe eine maligne Geschwulst auftritt.

Mit dem Gesagten soll nicht daran gezweifelt werden, daß manchmal Zellen, die in ihrer histologischen Differenzierung zurückgeblieben sind, also solche von „unvollkommener Gewebsreife“, den Ausgangspunkt maligner Tumoren darstellen. Aber dies scheinen mir doch Ausnahmen zu sein gegenüber jenen Fällen, wo die größere Indifferenz der malignen Zelle etwas Sekundäres ist und auf dem Verlust früher vorhandener Eigenschaften beruht.

Und so ließe sich das Wesentliche meiner Auffassung dahin zusammenfassen: die Zelle des malignen Tumors ist eine in bestimmter Hinsicht defekte Zelle; sie hat Eigenschaften der normalen Gewebezelle verloren. Hierin folge ich völlig der Anschauung, die HANSEMANN durch seinen Begriff der Anaplasie gekennzeichnet hat. In ihrem so veränderten Zustand reagiert die Zelle anders auf ihre Umgebung; und es wäre möglich, daß schon darin allein die Tendenz zu hemmungsloser Wucherung ihren Grund hat. Eine solche schrankenlose Vermehrung ist ja ohne Zweifel eine Ureigenschaft der Zellen. Vor kurzem hat L. L. WOODRUFF¹⁾ mitgeteilt, daß er von einem Paramecium im Lauf von 5½ Jahren die 3340. Generation gezüchtet habe, ohne daß Konjugation hätte stattfinden können oder eine künstliche Reizung der Tiere vorgenommen worden wäre. WOODRUFF hat berechnet, daß wenn alle Individuen dieser Kultur am Leben erhalten worden wären, von jenem Ausgangstier eine Protoplasmamenge erzeugt worden wäre, die mehr als 10¹⁰⁰⁰ mal die Masse des Erdballs betragen würde.

Erst von der Stufe an, wo sich in festen Zellverbänden ein Gegensatz von somatischen und Propagationszellen ausgebildet hat, tritt bei den ersteren ein Aufhören der Vermehrung ein. Die Zelle wird aus einem egoistischen ein altruistisches Wesen, in dem Sinn, daß sie nur dann zu neuer Vermehrung schreitet, wenn die Bedürfnisse des Ganzen es erfordern.

Wenn wir nun die Zelle des malignen Tumors als eine Zelle betrachten, die infolge des Verlustes gewisser Eigenschaften ihre normale Reaktionsfähigkeit zum übrigen Körper verloren hat, so könnte schon diese Veränderung genügend erscheinen, um eine solche

¹⁾ L. L. WOODRUFF, Dreitausend und dreihundert Generationen von Paramecium ohne Konjugation oder künstliche Reizung. *Biolog. Zentralblatt*, Bd. 33, No. 1. 1913.

Zelle aus ihrer altruistischen Verfassung wieder in eine egoistische zurückzusetzen und ihre schrankenlose Vermehrung auszulösen. (Rückkehr des organotypischen zum cytotypischen Wachstum nach den treffenden Ausdrücken R. HERTWIG's.) Möglich wäre es aber auch, daß sich in den Gewebezellen der Metazoen besondere Hemmungsrichtungen ausgebildet haben, deren Wegräumung für die zügellose Vermehrung nötig wäre. Wie dem auch sein mag: beide Möglichkeiten enthalten die Annahme, daß der Zelle des malignen Tumors Teile der normalen Zelle fehlen; auf dieser Anschauung bauen sich die folgenden Betrachtungen auf.

II. Einige Ergebnisse der experimentellen Cytologie.

Der im vorigen Abschnitt kurz skizzierte Gedankengang führt zu der Frage: auf welche Weise läßt sich überhaupt einer Zelle etwas nehmen und wie wirkt ein solcher Defekt? Durch physikalische und chemische Einwirkungen werden sich vielleicht gewisse Bestandteile einer Zelle zerstören lassen, ohne daß die Lebensfähigkeit beeinträchtigt wird. Auf solche Möglichkeiten werde ich unten noch zu sprechen kommen. Hier soll nur von Defekten die Rede sein, die durch ein mechanisches Wegnehmen von Teilen hervorgerufen worden sind. Vom Protoplasma Stücke abzutrennen, ist an manchen Zellen, besonders an Protisten und Eizellen leicht auszuführen. Die zahlreichen Experimente, die hierüber angestellt worden sind, haben im allgemeinen zu dem Ergebnis geführt, daß in jedem Protoplaststück die Eigenschaften des ganzen Protoplasts liegen, oder daß sie wenigstens unter dem Einfluß des Kerns wiedergewonnen werden können. Beliebige kernhaltige Bruchstücke von Protozoen regenerieren sich zu ganzen Tieren, Eibruchstücke liefern normale Embryonen.

Allerdings gibt es von dieser Regel Ausnahmen. In manchen Eiern sind Differenzierungen von solcher Art vorhanden, daß ihre Bruchstücke nur Bruchstückembryonen ergeben. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß die aus dem Eifragment sich entwickelnden Zellen nicht abnorm oder krank sind, sondern daß aus dem Fragment eben nur gewisse Arten von Zellen entstehen können. Und selbst

bei den Eiern, die sich so verhalten, zeigt sich die Oocyte, aus der das Ei hervorgeht, totipotent, aus ihren Fragmenten bilden sich normale Zwergembryonen.

Es liegt kein Grund vor, für Gewebezellen etwas anderes anzunehmen. Auch hier wird im Bruchstück die Fähigkeit zum Ganzen liegen, so daß es aller Wahrscheinlichkeit nach unmöglich ist, der Zelle durch Wegnehmen eines Protoplasmateiles — falls sie diese Operation überhaupt aushält — einen dauernden Defekt beizubringen.

Etwas ganz anderes ergeben solche Versuche für den Kern.

Es wird vielleicht nicht unerwünscht sein, wenn ich, bevor ich auf diese Experimente eingehe, die neueren Ergebnisse über den Bau des ruhenden Kerns und über den Chromatinbestand somatischer Zellen in Kürze darlege.

Bei der Befruchtung werden zwei Kerne zusammengeführt, die, abgesehen von einem gewissen uns hier nicht interessierenden Punkt, in ihrem Chromatinbestand gleich sind. Nicht nur enthält der eine Kern so viele Chromosomen wie der andere, sondern es läßt sich überdies an günstigen Objekten feststellen, daß, wo im Spermakern besondere, durch Größe oder Form charakterisierte Chromosomen vorkommen, für jedes ein morphologisch entsprechendes im Eikern vorhanden ist. So wird man zu dem Schluß geführt, daß ganz allgemein jedes Chromosoma des Spermakerns im Eikern sein Homologon hat.

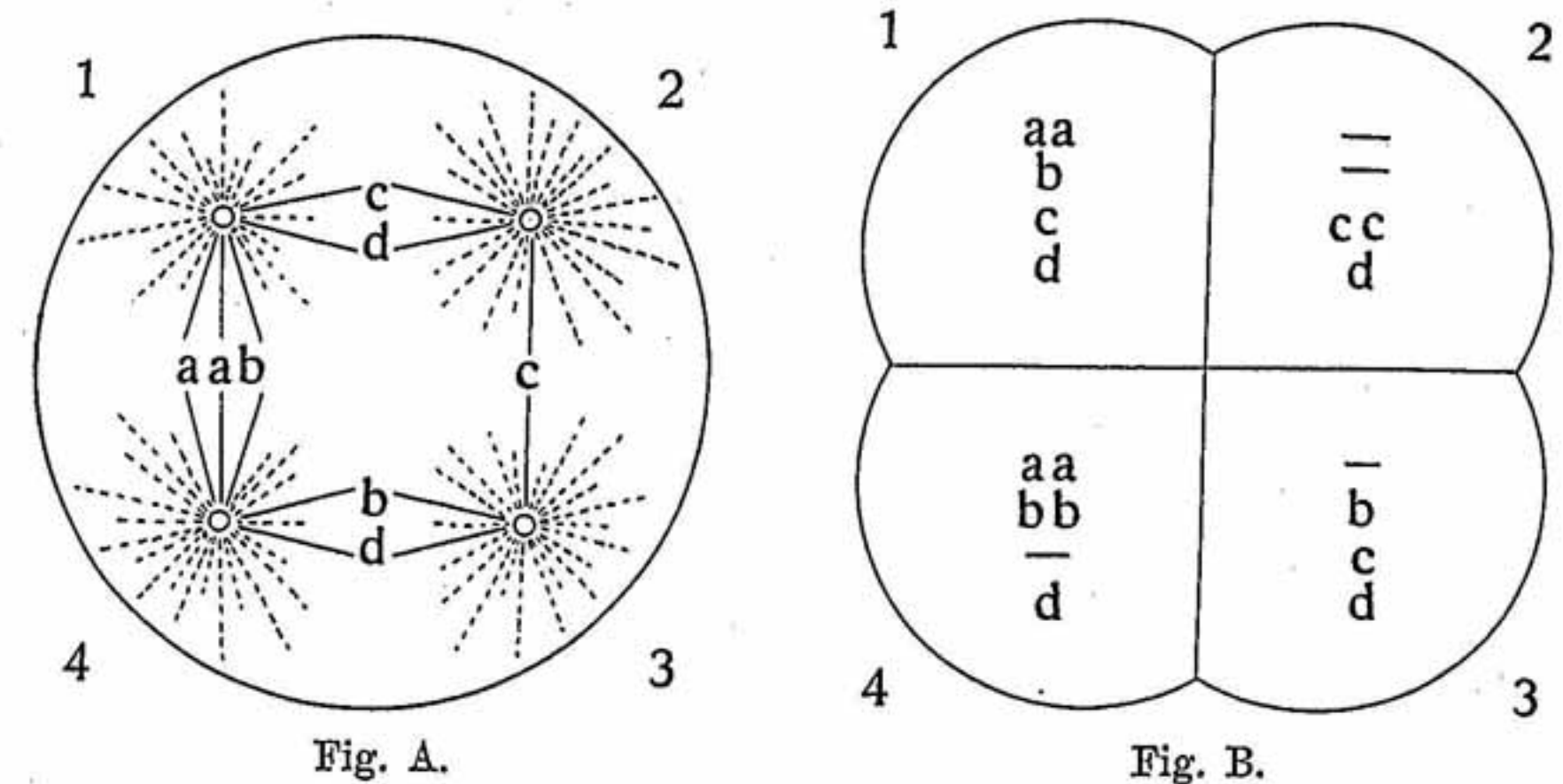
Bezeichnen wir die Chromosomen des einen Kerns mit a, b, c, d . . . , so besitzt auch der andere die gleiche Serie a, b, c, d . . . Diese beiden „haploiden“ Kerne werden bei der Befruchtung zu einem „diploiden“ addiert, der nun 2a, 2b usw. enthält; und diese Doppelserie erbt sich durch die Spaltung eines jeden Chromosoma und durch die geregelte karyokinetische Verteilung der Tochterchromosomen zunächst auf die beiden primären Furchungszellen fort. In den entstehenden ruhenden Kernen gehen die einzelnen Chromosomen scheinbar unter. Allein wir besitzen die gewichtigsten Indizien für die Annahme, daß im Gerüst des Ruhekerns jedes in den Kern eingegangene Chromosoma als ein bestimmter Bezirk fortbesteht, um bei der Vorbereitung zur nächsten Teilung als das gleiche „Chromosoma“ wieder zu erscheinen (Theorie der Individualität der Chromosomen). So erben sich also die bei der Befruchtung zusammengeführten zwei Chromosomenserien auf alle Zellen des neuen Individuums fort. Nur in den Fortpflanzungszellen wird

durch die sog. Reduktionsteilung die doppelte Serie wieder auf die einfache herabgesetzt. Aus dem diploiden Zustand entsteht wieder der haploide.

Die gleichmäßige Übertragung des Chromatinbestandes der ersten Embryonalzelle auf alle Zellen des Körpers ist nur möglich, wenn die mitotischen Figuren zweipolig sind. Sind drei oder mehr Pole an der Mitose beteiligt — wir wollen für die folgenden Betrachtungen vier Pole annehmen —, so erhalten die Tochterzellen eine abnorme, im einzelnen höchst variable Chromosomenkombination zugeteilt. Dies rührt vor allem daher, daß beim Vorhandensein von vier Teilungspolen jedes Chromosoma sich doch nur in zwei Hälften spaltet, so daß nur zwei von den vier simultan entstehenden Tochterzellen eine Spalthälfte von einem bestimmten Chromosoma erhalten können; die anderen bekommen von diesem Chromosoma nichts.

Hierzu kommt aber noch als ein zweites wichtiges Moment, daß es Sache des Zufalls ist, mit welchen zwei der vier Pole ein Chromosoma in Beziehung tritt. So müssen im allgemeinen die vier entstehenden Tochterzellen nicht nur eine verschiedene Zahl von Chromosomen erhalten, sondern auch verschiedene Kombinationen.

Nehmen wir schematisch an, eine Zelle enthalte acht Chromosomen, also 2a, 2b, 2c und 2d, und es seien statt der normalen



zwei Pole vier aufgetreten, so wäre eine der möglichen Anordnungen die in Fig. A gezeichnete. Fassen wir den Pol 1 ins Auge, so ist er mit beiden Chromosomen a in Beziehung getreten, außerdem mit einem Chromosoma b, einem c und einem d. Von jedem dieser Chromosomen wird ihm das eine der beiden nun entstehenden Tochter-

chromosomen zufallen. Die Tochterzelle 1 wird also die in Fig. B angegebene Chromosomenkombination 2 a, b, c, d erhalten. In gleicher Weise leitet sich für die drei anderen Tochterzellen der in Fig. B eingetragene Chromosomenbestand aus der Konfiguration der Fig. A ab.

Es ergibt sich hieraus, daß die vierpolige Mitose erstens den entstehenden Tochterzellen eine geringere Zahl von Chromosomen vermittelt; als — bei gleichem Chromatinbestand — die zweipolige, in unserem Fall im Durchschnitt vier anstatt acht. Zweitens erhält die Tochterzelle nur in seltenen Fällen wirklich diese Durchschnittszahl; im allgemeinen stehen die einen über dem Durchschnitt, die anderen darunter. Drittens wird es vorkommen müssen, daß der einen oder anderen, unter Umständen allen vier Tochterzellen einzelne Chromosomenarten fehlen. So besitzt in unserem Beispiel nur die Tochterzelle 1 alle Chromosomenarten; in der Zelle 2 fehlen a und b, in der Zelle 3 fehlt a, in 4 fehlt c.

Der im Vorstehenden betrachtete Fall, daß eine Zelle vier Pole und trotzdem die typische Chromosomenzahl besitzt, kommt in der Natur vor und ist wahrscheinlich durch eine abnorme Mehrteilung des Centrosoma zu erklären.

Das einfachste Mittel zur Erzeugung einer vierpoligen Mitose ist die Doppelbefruchtung, wie man sie z. B. bei Seeigeleiern durch Zusatz sehr großer Mengen von Sperma erzielen kann. Indem jedes der beiden Spermatozoen ein Sphärenzentrum liefert, das sich im Ei zweiteilt, bilden sich vier Pole. Hierbei steht aber diesen vier Polen nun nicht die doppelte, sondern die dreifache Chromosomenserie, ein Eikern und zwei Spermakerne gegenüber, und hier sind die Aussichten, daß eine der vier entstehenden Tochterzellen alle Chromosomenarten erhält, schon erheblich günstiger.

Ein anderes Verfahren, vierpolige Mitosen hervorzubringen, ist dieses, daß man eine im Gang befindliche Zellteilung unterdrückt, was sich an Eiern und Blastomeren z. B. durch Pressen und Schütteln leicht erzielen läßt. In diesem Fall werden die beiden Centrosomen und ebenso die beiden Gruppen der Tochterchromosomen, die sich gerade auf zwei Zellen verteilen wollten, in der ungeteilten Mutterzelle zusammengehalten und gehen hier, genau wie wenn die Teilung sich vollzogen hätte, in den Ruhezustand über. Schickt sich diese doppelwertige Zelle zur Teilung an, so teilt sich jedes der beiden Centrosomen und es entstehen vier Pole; aus dem Kern aber geht nun die vierfache Chromosomenserie hervor. Hier

erhält in der Folge jede der vier simultan entstehenden Tochterzellen im Durchschnitt die normale Chromosomenzahl, und die Aussichten, daß darunter alle Chromosomenarten vertreten sind, werden abermals bedeutend vergrößert.

Diese Darlegungen sollten zeigen, daß wir in den mehrpoligen Mitosen ein Mittel besitzen, etwas herzustellen, was sich sonst ohne anderweitige Schädigung der Zelle kaum erreichen ließe, nämlich Kerne, denen einzelne Teile fehlen. Und damit wird auch für den Kern die Frage beantwortbar, die wir oben für das Protoplasma gestellt haben, was ein solcher Defekt für Folgen hat. Genauer können wir fragen: vermag ein solcher defekter Kern die ihm fehlenden Teile zu regenerieren, und, wenn er dazu nicht imstande ist, kann er auch ohne diese Teile normal weiter leben?

Die erste Frage ist dahin zu beantworten, daß nach allem, was wir wissen, fehlende Chromosomen, ja selbst fehlende Stücke von Chromosomen nicht mehr ersetzt werden können. Die einmal gegebene abnorme Zahl erbt sich, vorausgesetzt, daß alle folgenden Mitosen zweipolig sind, auf alle Tochterzellen fort. Auf die zweite Frage aber lautet die Antwort: Zellen mit Kernen, die durch eine vierpolige Mitose entstanden sind, werden in ihrer überwiegenden Mehrzahl krank und gehen zugrunde.

Um zu ermitteln, ob dieser verderbliche Effekt der vierpoligen Mitosen wirklich in der abnormen Chromosomenkombination seinen Grund hat, habe ich eine große Anzahl von Versuchen mit doppeltbefruchteten Seeigeleiern angestellt, worüber ich kurz schon 1902, eingehend 1907¹⁾ berichtet habe. Hier muß ich mich auf eine ganz kurze Darstellung beschränken.

Es lassen sich bei Seeigeleiern drei Modifikationen der Dispermie unterscheiden, die man als den Tetrastertypus, den Triastertypus und den Doppelspindeltypus bezeichnen kann.

Der Tetrastertypus ist der weitaus häufigste. Die beiden Spermakerne vereinigen sich mit dem Eikern. Um den so entstandenen ersten Furchungskern gruppieren sich die vier Pole quadratisch oder tetraedrisch und es bilden sich nach Auflösung des Kerns zwischen diesen Polen die Äquatorialplatten in der oben geschilderten variablen Weise.

¹⁾ Zellenstudien. VI. Jena 1907. Eine für die erste Orientierung geeignete Darstellung dieser und anderer Chromosomenprobleme findet sich in meiner Schrift: Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Jena 1904.

Der Triastertypus läßt sich künstlich dadurch hervorrufen, daß man disperme Eier kurz nach der Befruchtung heftig schüttelt. Dadurch wird in manchen Eiern die Teilung des einen Centrosoms unterdrückt und es entstehen bei gleichem Chromatinbestand anstatt der gewöhnlichen vier nur drei Pole.

Beim Doppelspindeltypus, der eine selten vorkommende Abart des Tetrastertypus darstellt, vereinigt sich nur der eine Spermakern mit dem Eikern, der andere samt seinem Centrosoma bleibt selbständig. Hier entstehen zwei unabhängige zweipolige Spindeln, von denen die eine die Chromosomen des Eikerns und des einen Spermakerns, die andere die des zweiten Spermakerns enthält.

Diese drei Typen der Dispermie sind nun in ihren Entwicklungsaussichten höchst verschieden. Aus einem dispermen Ei mit Doppelspindel entsteht, vorausgesetzt, daß sich das Ei vierteilt, eine normale Larve, höchstens mit gewissen Asymmetrien. Aus dispermen Eiern des Triastertypus entstehen neben vielen völlig pathologischen Produkten eine Anzahl partiell-normaler und völlig normaler Embryonen. Die dispermen Eier des Tetrastertypus endlich entwickeln sich fast ohne Ausnahme durchaus pathologisch; nur ganz wenige partiell-normale Larven kommen vor.

Aus diesen Verschiedenheiten ergibt sich zunächst, daß die im Gefolge der Dispermie auftretende simultane Vier- oder Dreiteilung des Protoplasmas nicht schädlich sein kann; denn wenn das der Fall wäre, könnten überhaupt keine normalen Larven aus dispermen Eiern hervorgehen. Auch die abnormen Zahlen von Chromosomen, welche als Folge der mehrpoligen Mitose den einzelnen Zellen zugeteilt werden, können die konstatierten Verschiedenheiten nicht erklären. Überdies wissen wir durch die Versuche über Merogonie und partielle Befruchtung, daß sich Eier oder Eiteile sogar mit der Hälfte der regulären Chromosomenzahl normal entwickeln können.

So bleibt, um den so äußerst verschiedenen Effekt der Doppelbefruchtung zu erklären, nur die Annahme übrig, daß es die unrichtige Kombination von Chromosomen ist, welche in den meisten Fällen die Dispermie für den Keim verderblich macht. Und dies heißt nichts anderes, als daß die einzelnen Chromosomen verschiedene Eigenschaften besitzen müssen, der Art, daß nur bestimmte Kombinationen die Zelle zu normalem Funktionieren befähigen oder wenigstens lebensfähig erhalten.

Im Eikern sowohl wie im Spermakern, in der oben als a, b, c, d . . . bezeichneten Serie, ist die richtige Kombination gegeben; und daraus erklärt sich ohne weiteres die normale Entwicklung der Eier des Doppelspindeltypus; denn hier erhalten zwei von den vier primären Blastomeren Abkömmlinge eines normalen ersten Furchungskerns, die beiden anderen Abkömmlinge eines Spermakerns.

Daß die dispermen Eier des Tetrastertypus sich fast ausnahmslos pathologisch entwickeln, erklärt sich auf Grund unserer Annahme dadurch, daß die Aussichten der vier primären Blastomeren, alle verschiedenen Chromosomenarten wenigstens in einem Repräsentanten zu erhalten, in einer vierpoligen Teilungsfigur äußerst gering sind. Bei dem gleichen Chromosomenbestand und nur drei Polen (Triastertypus) sind diese Aussichten bedeutend größer, und so erklären sich die nicht wenigen normalen Larven, die aus dispermen Eiern dieses Typus hervorgehen.

Bezüglich weiterer Ausführungen und schärferer Begründung muß ich auf meine speziellen Veröffentlichungen verweisen. In der letzten Darstellung von 1907 habe ich erläutert, wie auffallend der verschiedene Prozentsatz abnormer und normaler Produkte mit der Wahrscheinlichkeit günstiger und ungünstiger Chromosomenverteilung übereinstimmt. Es ist dort weiterhin dargelegt, daß in vielen dispermen Keimen nur ein Teil der primären Blastomeren pathologische Abkömmlinge liefert, die anderen nicht, wie es nach unserer Annahme zu erwarten ist. Endlich habe ich an jener Stelle den Schluß zu begründen versucht, daß es neben Chromosomen, die für die Existenz der Zelle unerlässlich sind, auch solche zu geben scheint, deren Fehlen die Lebensfähigkeit der Zelle nicht beeinträchtigt, sondern nur gewisse ihrer normalen Eigenschaften vernichtet oder abschwächt, so die Tendenz zu epithelialeem Zusammenschluß, oder auch die Fähigkeit, auf Zellen eines anderen Gewebes den normalen Reiz auszuüben.

Die auf solche Weise für die Seeigel begründete Theorie der Verschiedenwertigkeit der Chromosomen hat neuerdings durch Versuche von BALTZER¹⁾ eine wichtige Bestätigung erhalten. Bei gewissen Bastardierungen zwischen verschiedenen Seeigelarten konnte BALTZER nachweisen, daß von den Chromosomen des Spermakerns

¹⁾ F. BALTZER, Über die Beziehung zwischen dem Chromatin und der Entwicklungs- und Vererbungsrichtung bei Echinodermenbastarden. Arch. f. Zellforschung, Bd. 5. 1910.

in dem heterogenen Eiplasma nur vier oder fünf offenbar bestimmte Elemente an der Entwicklung teilnehmen, während die übrigen 16 oder 15 davon ausgeschlossen werden. Dadurch wird auf eine ganz andere Weise bewiesen, daß zwischen den Chromosomen des gleichen Kerns qualitative Verschiedenheiten bestehen.

Der Inhalt dieses Kapitels läßt sich in Kürze folgendermaßen rekapitulieren. Während das Protoplasma in allen seinen Regionen ein wesentlich gleiches Substanzengemenge ist, so daß jedes nicht zu kleine Stück das Ganze zu regenerieren vermag, ist der Kern — wenigstens der der Echiniden — aus verschiedenwertigen Teilen zusammengesetzt, die sich nicht gegenseitig vertreten können. Diese einzelnen, qualitativ verschiedenen Teile liegen uns in den Chromosomen der Mitose isoliert vor. Jeder Vorkern enthält alle der Spezies zukommenden Chromosomenarten¹⁾, wahrscheinlich jede Art in einfacher Zahl. Nur eine Zelle mit dieser vollständigen Chromosomenreihe ist normal; fehlen einzelne Chromosomen, so wird die Zelle in gewissen Eigenschaften defekt oder sie verfällt, was die Regel ist, dem Tod.

III. Anwendung auf die Geschwulstlehre.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß das, was im vorigen Abschnitt für die Kerne der Seeigel ausgeführt worden ist, auch für die der Wirbeltiere gilt. Schon seit langem wissen wir, daß in den Mitosen der Wirbeltiere Chromosomen von sehr verschiedener Größe vorkommen; und wenn auch die Verhältnisse zu undurchsichtig sind, um eine Gesetzmäßigkeit erkennen zu lassen, können wir eine solche auf Grund dessen, was günstige Objekte gelehrt haben, und bei der Gleichartigkeit, die in diesen Dingen das Tier- und Pflanzenreich durchzieht, auch für die Vertebraten kaum bezweifeln. In dieser Annahme werden wir dadurch noch bestärkt, daß ein besonders auffallendes Chromosoma oder Chromosomenpaar, wie es für Insekten und Nematoden als mit der Geschlechtsbestimmung in Beziehung stehend aufgedeckt worden ist, auch bei einigen Wirbeltieren nachgewiesen werden konnte.

Wir dürfen es danach als wahrscheinlich bezeichnen, daß auch bei den Vertebraten den einzelnen Chromosomen verschiedene Quali-

¹⁾ Von der Geschlechtsbestimmung ist hier abgesehen.

täten zukommen; und diese Annahme eben bildet die Grundlage für die von mir vertretene Geschwulsthypothese. Die Zelle des malignen Tumors ist nach ihr — und damit nehme ich die Ideen v. HANSEMANN'S wieder auf — eine Zelle mit einem bestimmten abnormen Chromatinbestand.

So wenig sich diese Annahme genauer präzisieren läßt, mögen doch noch einige Erläuterungen dazu von Nutzen sein. Über die Zahl der Chromosomen beim Menschen gehen die Angaben weit auseinander. Den Eindruck bester Konservierung der mitotischen Figuren machen die Abbildungen von WINIWARTE¹⁾; danach ist die diploide Chromosomenzahl des Menschen ungefähr 48, die haploide Zahl also 24 [oder 23²⁾]. In diesen 24 Chromosomen müssen alle Chromatinqualitäten enthalten sein. Wenn nun, wofür schon so viele Tatsachen sprechen, die Erbfaktoren, über die wir durch die Mendel-Forschung unterrichtet sind, in den Chromosomen ihren Sitz haben, so müssen wir bei der geringen Zahl von 24 Chromosomen auf jedes ohne Zweifel eine große Anzahl von solchen „Erbeinheiten“ verlegen, höchst wahrscheinlich in der Weise, daß in jedem Chromosoma bestimmte Einheiten in bestimmter Weise hintereinander geordnet sind. Und wenn die Vererbungsexperimente für einige Fälle gelehrt haben, daß gewisse Eigenschaften sich immer miteinander kombiniert vererben, so wären dies eben nach unserer Anschauung solche, die im gleichen Chromosoma repräsentiert sind. Auch für den Menschen sind schon solche Kombinationen aufgedeckt worden. Die Art, wie sich die Rotgrün-Blindheit vererbt, erklärt sich aufs einfachste, wenn wir uns die auslösende Ursache für diesen Defekt an dasjenige Chromosoma gebunden denken, das nach den Beobachtungen von WINIWARTE als das „Geschlechtschromosoma“ anzusehen ist.

So spricht immer mehr dafür, daß in jedes celluläre Geschehen bestimmte Chromosomenteile eingreifen, mag es sich nun um Eigenschaften handeln, die sich erst in dem Zusammenwirken eines größeren Zellenkomplexes sichtbar darstellen, wie z. B. die Form eines Organs, oder um Eigenschaften, die in dem Vorhandensein und

¹⁾ H. VON WINIWARTE, Etudes sur la Spermatogenèse humaine. Arch. de Biologie, T. 27. 1912.

²⁾ Wie zuerst GUYER und dann, freilich in wesentlich abweichender Weise WINIWARTE beschrieben hat, kommen beim Menschen sog. „Idiochromosomen“ vor. Nach WINIWARTE gibt es in der Spermatogenese ein solches Chromosoma, das bei der ersten Reifungsteilung ungeteilt in die eine Tochterzelle übergeht. Es entstehen so zur Hälfte Spermatozoen mit 23 und solche mit 24 Chromosomen.

der Beschaffenheit eines Protoplasmabestandteils begründet sind, wie z. B. eines Pigments oder eines Sekrets. Von hier ist aber nur noch ein kleiner Schritt zu der Vorstellung, daß der normale Betrieb der Zelle als solcher von dem Zusammenwirken bestimmter Chromatinelemente abhängig ist; und gerade diese Annahme ist ja nach den Versuchen an den doppeltbefruchteten Seeigelleiern am besten begründet.

Aus diesen Experimenten an den Seeigeln habe ich weiterhin den Schluß ziehen zu müssen geglaubt, daß es generelle Chromatinqualitäten gibt, die allen Chromosomen zukommen, und spezielle, die auf einzelne Chromosomen beschränkt sind; wahrscheinlich ist überdies anzunehmen, daß manche Chromosomen im Haushalt der Zelle unentbehrlich sind, während das Fehlen anderer die Zelle wohl in ihrer Leistungsfähigkeit beschränkt, ja vielleicht in ihrem Charakter völlig verändert, aber nicht krank macht.

Wenn im letzten Fall die normalen Beziehungen zur Umgebung dauernd gestört sind, könnte vielleicht, wie in der Einleitung schon ausgesprochen worden ist, dieses Moment allein genügen, um in einer solchen Zelle und in ihren Abkömmlingen die unbegrenzte Vermehrungstendenz hervorzurufen.

Eine andere Möglichkeit ist die, daß es in jeder normalen Zelle eine spezifische Hemmungseinrichtung gibt, welche den Teilungsprozeß nur dann eintreten läßt, wenn sie durch einen besonderen Reiz überwunden wird. Unserer Grundanschauung entsprechend wäre es das Nächstliegende, bestimmte teilungshemmende Chromosomen anzunehmen. Würde deren hemmende Wirkung durch äußere Reize vorübergehend überwunden, so würde Zellteilung erfolgen. Die Zelle des unbegrenzt wachsenden Tumors aber würde dann entstehen, wenn jene „Hemmungschromosomen“ beseitigt wären. Damit müßten der Geschwulstzelle auch alle diejenigen Qualitäten fehlen, die mit den hemmenden in den gleichen Chromosomen, und ausschließlich in diesen, lokalisiert wären.

Aber auch die Hypothese teilungsfördernder Chromosomen könnte unserem Postulat Genüge leisten. Bei dieser Annahme würde Zellteilung dann erfolgen, wenn die für gewöhnlich zu schwache Wirkung dieser Chromatinteile durch einen Reiz gesteigert wäre. Und die unbegrenzte Wucherungstendenz maligner Tumorzellen wäre aus einem permanenten Übergewicht dieser teilungsfördernden Chromosomen abzuleiten. Dieses Übergewicht wäre natürlich als etwas Relatives zu denken. Man könnte z. B. annehmen, daß für einen

haploiden Kern ein „Teilungschromosoma“ das normale Verhältnis darstellt, für einen diploiden Kern zwei. Treffen drei oder vier solche Chromosomen auf die im übrigen ungefähr normale Menge, wie eine solche Überzahl durch eine mehrpolige oder asymmetrische Mitose bewirkt werden kann, so entsteht die Wucherungstendenz. Es wäre aber auch denkbar, daß das Mengenverhältnis der Teilungschromosomen zu nur einer anderen Chromosomenart gestört sein muß.

Ich glaube diese verschiedenen Möglichkeiten kurz erwähnen zu sollen; mir selbst kommt die Annahme eines besonderen Hemmungsapparates weniger wahrscheinlich vor, als die Vorstellung, daß der gesamte Chromosomenkomplex einer Gewebezelle in der Weise auf die Einflüsse des übrigen Körpers abgestimmt ist, daß, so lange sich in diesen Einflüssen nichts ändert, die Teilung unterbleibt. Teilung, so denke ich mir, erfolgt dann, wenn durch eine Änderung der Umgebung der Chromosomenkomplex so affiziert wird, daß er sein gewohntes Gleichgewicht verliert; aber Störung dieses Gleichgewichts und damit Teilung tritt auch dann ein, wenn sich in dem Chromatinbestand selbst eine gewisse Änderung ergibt, wie sie durch Wegnehmen einzelner Chromosomen erreicht würde, die vielleicht gar nicht bestimmte sein müßten¹⁾. Diese Auffassung würde wohl besser als die Annahme von bestimmten Hemmungseinrichtungen der, wie mir scheint, nicht zu bezweifelnden Tatsache Rechnung tragen, daß Gewebezellen auf verschiedene Einflüsse hin zur Teilung schreiten. Sie würde wohl auch die Deutung der so ungemein verschiedenen Wachstumstendenz maligner Tumoren erleichtern. Gibt es ein spezifisches teilungshemmendes Organ im Kern und wird dieses beseitigt, so müßte wohl in allen Fällen gleich rasche Zellvermehrung die Folge sein. Lassen wir dagegen die Möglichkeit zu, daß die Entfernung verschiedener Chromosomen, ja vielleicht nur ein abnormes Mengenverhältnis derselben die Vermehrungstendenz hervorruft, so lassen sich je nach der gegebenen Chromosomenkombination alle möglichen Abstufungen in der Wucherungsintensität begreifen.

¹⁾ Wenn ich hier annehme, daß die Zellen der bösartigen Geschwülste sich deshalb immer weiter vermehren, weil sie auf die Einwirkungen der Umgebung, die sonst die Teilung hintanhaltend, nicht mehr richtig reagieren, so liegt der Gedanke nahe, daß eine ebensolche schrankenlose Vermehrung auch bei normalen Gewebezellen eintreten müßte, falls sie durch Isolierung jenen hemmenden Einflüssen des übrigen Körpers dauernd entzogen wären, natürlich unter normalen Ernährungsbedingungen. Die gewaltige Zellvermehrung, von der CARREL bei der Kultur von Gewebestückchen außerhalb des Körpers berichtet, scheint dieser Vermutung günstig.

Die angestellten Betrachtungen führen auf die in der Einleitung schon kurz berührte Frage über die Beziehungen zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren zurück. Der Eindruck, den ich aus der Darstellung zusammenfassender Werke gewonnen habe, ist, wie schon gesagt, der, daß zwischen diesen beiden Typen ein grundsätzlicher Unterschied besteht, wobei vielleicht nicht auf die Charakteristik gut- und bösartig der entscheidende Wert zu legen, sondern die Grenze anderswie zu ziehen wäre. Allein angesichts der so verbreiteten Überzeugung, daß die Unterschiede nur graduelle seien, wird es angezeigt sein, zu prüfen, ob die angeführten Vorstellungen auch auf die benignen Geschwülste anwendbar wären. Auf Grund der Hypothese teilungshemmender Chromosomen könnte man den Unterschied zwischen beiden Geschwulsttypen darin sehen, daß bei den gutartigen Tumoren nur diese Teilungshemmer beseitigt wären; wogegen bei den bösartigen auch der übrige Chromatinbestand von der normalen Zusammensetzung abweiche. Diese Vorstellung hätte wohl das Bedenken gegen sich, daß bei der geringen Zahl der Chromosomen die luxuriöse Annahme von Chromosomen, die nur als Teilungshemmer fungieren, kaum erlaubt ist, vielmehr auf die fraglichen Chromosomen auch andere Qualitäten lokalisiert zu denken wären, deren Wegfall den Charakter der Zelle ändern müßte. Eine solche Änderung aber scheint den Zellen der gutartigen Tumoren nicht zuzukommen.

Die andere Alternative dagegen, wonach die schrankenlose Wucherung auf der Vermehrung oder dauernden Verstärkung bestimmter teilungsfördernder Chromosomen beruhen würde, könnte, da bei der Herstellung dieses Zustands kein Chromosoma fortzufallen braucht, die Entstehung von Zellen, die nur durch ihre Wucherungsfähigkeit von den normalen unterschieden wären und also gutartige Geschwülste darstellen würden, erklären. Die bösartigen würden außer durch diese positive Eigenschaft dadurch charakterisiert sein, daß ihnen gewisse andere Chromosomen fehlen.

Die in dem eben Gesagten gegebene Möglichkeit, die gutartigen Tumoren in die Erklärung einzuschließen, würde auch bei der von mir bevorzugten Anschauung bestehen, wonach die Tendenz zu dauernder Teilung lediglich in einer dauernden Störung des Gleichgewichts im Chromosomenkomplex ihren Grund hätte. Man könnte ebenso wie bei der vorigen Möglichkeit, die Wucherungstendenz durch einen abnormen Überschuß einzelner, vielleicht nicht einmal immer derselben Chromosomen erklären, die vom Normalen stark

abweichenden Eigenschaften maligner Tumoren aber durch ein daneben bestehendes Fehlen anderer.

Wenn ich hier nochmals das völlig Hypothetische der vorstehenden Ausführungen betonen muß, so darf doch erwähnt werden, daß Beziehungen des Chromatins zur Auslösung der Zellteilung sicherlich bestehen. Für Seeigelkeime habe ich (1902) zeigen können, daß eine im Verhältnis zur Protoplasma menge zu geringe Chromatinmenge einen intracellulären Teilungsreiz darstellt, der so lange fortbesteht, bis durch weitere Zellteilungen ein bestimmtes Mengenverhältnis von Kern und Protoplasma (R. HERTWIG'S Kernplasmarelation) hergestellt ist. — Noch eine andere merkwürdige Tatsache habe ich neuerdings an Seeigelkeimen gefunden. Verwendet man zu den oben erwähnten, von BALTZER studierten Bastardkombinationen kernlos gemachte Eier, so kann man Keime erhalten, die bloß 4 oder 5 Chromosomen (anstatt 36—40) besitzen. Über ein frühes Blastulastadium gehen diese Keime nicht hinaus; ehe sie aber absterben, tritt sehr häufig die Erscheinung auf, daß die letzten Mitosen nicht zweipolig sind, sondern einpolig, daß ein sog. Monaster entsteht, der nicht zu einer Zellteilung führen kann. Auch hier also dokumentiert sich der Chromatinbestand als ein für das Eintreten oder Unterbleiben der Zellteilung, wenn auch nur sehr indirekt maßgebendes Moment.

Diese Fälle sind insofern von besonderer Art, als es sich in beiden um Zellen handelt, die nicht in der Lage sind, durch Stoffaufnahme wieder auf die Größe der Mutterzellen heranzuwachsen; jeder Teilungsschritt reduziert die Zellgröße auf die Hälfte. Eine direkte Übertragung auf das Geschwulstproblem ist schon dadurch ausgeschlossen. Nichtsdestoweniger scheinen mir die erwähnten Tatsachen bei der Beurteilung unserer Frage von Wert zu sein. Nachdem die Rolle der Centrosomen in dem karyokinetischen Prozeß aufgeklärt worden war, lag es sehr nahe, die Regulierung der Zellteilung an sie geknüpft zu denken. Von ihnen schien der Anstoß zur Teilung auszugehen. Nach unseren jetzigen Erfahrungen, und gerade nach den eben angeführten, sinkt ihre Bedeutung auf die von Werkzeugen zurück, welche die Zelle zum Zweck der Teilung in Bewegung setzt. Ob aber und wie die Zelle diesen Mechanismus benützt, darauf übt nach dem Gesagten der Zustand des Chromatins einen entscheidenden Einfluß aus. Danach ist es nicht unwahrscheinlich, daß überhaupt jeder zur Teilung führende Reiz seinen Weg über das Chromatin nimmt; und wenn dies zutrifft,

erscheint es möglich, daß eine gewisse dauernde Veränderung des Chromatinbestands eintreten kann, die, ohne daß ein äußerer Reiz nötig ist, die Zelle, sowie sie herangewachsen ist, von Neuem zur Teilung zwingt, sofern nicht äußere Momente, wie ungenügende Ernährung, dies verhindern.

Es ist für die folgenden Betrachtungen nicht sehr wesentlich, welche von den vorgetragenen spezielleren Annahmen über die Abhängigkeit der Wucherungstendenz vom Chromatinbestand man zu grunde legen will. Durch abnorme Mitosen ist eine Unzahl verschiedener Chromosomenkombinationen herstellbar, so daß, wenn unsere Hypothese im Prinzip richtig ist, jene Kombinationen, welche eine Zelle zur Tumorzelle machen würden, gelegentlich vorkommen müssen, mag es sich nun lediglich um das Fehlen bestimmter Chromosomen oder auch um einen Überschuß einer Chromosomenart über die anderen handeln. Um aber einen einheitlichen Standpunkt festzuhalten, wollen wir, wo nichts anderes ausdrücklich gesagt ist, nur mit dem Fehlen von Chromosomen rechnen, also mit einem Defekt.

Nach dem Vorausgegangenen wird es kaum mehr nötig sein, noch darauf hinzuweisen, daß das Wesentliche an meiner Hypothese nicht die abnormen Mitosen sind, sondern ein gewisser abnormer Chromatinbestand, gleichgültig wie er entsteht. Jeder Vorgang, der diesen Chromatinzustand bewirkt, würde zur Entstehung einer malignen Geschwulst führen. Eine Erkrankung bestimmter Chromosomen auf Grund einer erblichen Disposition, eine Zerstörung dieser Chromosomen durch intracelluläre Parasiten, äußere Einwirkungen, welche gerade auf bestimmte Chromosomen verderblich wirken, während sie andere nicht angreifen, solche und andere Momente, auf die ich unten zurückkommen werde, könnten als geschwulsterregend in Betracht kommen.

Als den gewöhnlichen Modus der Entstehung eines unrichtig zusammengesetzten Kerns aber betrachte ich allerdings Unregelmäßigkeiten bei der Mitose; und hierüber sind nun noch einige Worte zu sagen. Ähnlich wie die mehrpoligen können auch die sog. asymmetrischen Mitosen wirken. Solche Vorkommnisse scheinen nicht selten zu sein. Sie beruhen, wie die Analyse günstiger Fälle gelehrt hat, darauf, daß die eine der beiden Sphären sich nicht mit allen Chromosomen durch Zugfasern in Verbindung gesetzt hat. Es

werden dann solche einseitig gebundene Chromosomen — oder, wenn die Spaltung schon begonnen hat, ihre beiden noch verbundenen Tochterchromosomen — in die eine Tochterzelle übergeführt, während die andere von diesen Elementen nichts erhält. Gerade diese Fälle könnten sehr leicht zu einem starken numerischen Übergewicht einer Chromosomenart gegenüber allen anderen führen, falls ein solches gefordert werden müßte.

Was endlich die mehrpoligen Mitosen anlangt, so werden sie in Gewebezellen auf zweierlei Weise zustande kommen können. Es kann sich erstens das der Zelle bei ihrer Entstehung zugefallene Centrosoma, anstatt in zwei, in drei oder vier Tochtercentrosomen teilen. Fälle, die nach der vorhandenen Chromosomenzahl in dieser Weise zu beurteilen sind, habe ich bei Wirbellosen, allerdings nur selten, beobachtet. Wir wissen nicht, wodurch die simultane Mehrteilung eines Centrosoma veranlaßt wird. Da gewisse Schädigungen diese Körperchen an ihrer Teilung verhindern, mag auch ihre simultane Mehrteilung die Folge eines abnormen äußeren Einflusses sein, wofür in der Tat gewisse Anhaltspunkte bestehen.

Ein zweiter Weg, auf dem mehrpolige, und zwar wohl immer vierpolige Mitosen entstehen, ist der oben schon besprochene: durch Unterdrückung einer gerade im Gang befindlichen Zellteilung. In beiden Fällen entsteht typischerweise um jedes Centrosoma und die von ihm mit Beschlag belegten Tochterchromosomen eine Tochterzelle; und diese Zellen werden sich in beiden Fällen, wenn sie überhaupt lebensfähig sind und falls nicht in ihnen ein neuer abnormer Vorgang eintritt, fortan wieder durch Zweiteilung vermehren.

In einer anderen Hinsicht aber besteht zwischen den Fällen, wo die Mehrpoligkeit durch abnorme Vermehrung der Centrosomen, und jenen, wo sie durch Unterdrückung einer Zellteilung verursacht ist, ein wichtiger Unterschied. Im ersteren Fall wird der typische diploide Chromosomenbestand verteilt, d. h. jede Chromosomenart ist zweimal vorhanden. Nach Unterdrückung einer Zellteilung dagegen ist jede Chromosomenart vierfach vertreten. Es ist klar, daß bei dem ersten Modus eine viel geringere Wahrscheinlichkeit besteht als beim zweiten, daß die entstehenden Tochterzellen alle Chromosomenarten erhalten.

IV. Der erklärende Wert der Hypothese.

Manches von dem, was über das Auftreten und Verhalten der Geschwülste festgestellt worden ist, ist für meine Hypothese gleichgültig; es verträgt sich mit ihr, wie es auch andere Vorstellungen zuläßt. Auf diese Verhältnisse gehe ich nicht ein, sondern bespreche nur solche, von denen ich glaube, daß sie mit meiner Auffassung in besonders guter Übereinstimmung stehen, oder die ihr zu widersprechen scheinen.

1. Durch die im II. Kapitel mitgeteilten Tatsachen habe ich es wahrscheinlich zu machen gesucht, daß, wenn wir die maligne Zelle als eine Zelle aufzufassen haben, die einen unreparierbaren Defekt besitzt, dieser Defekt seinen Sitz nicht im Protoplasma hat, sondern im Kern. Da hierin die erste Grundlage der Hypothese liegt, wird es in der Ordnung sein, zunächst diesen allgemeinen Satz in seiner Anwendbarkeit auf das Geschwulstproblem einer näheren Prüfung zu unterziehen. Man könnte nämlich der oben gegebenen Argumentation entgegenhalten, daß ich nur von mechanisch hergestellten Defekten gesprochen habe. Es möge richtig sein, daß man durch mechanische Entfernung von Protoplasmateilen einen dauernden Defekt nicht erzielen könne. Wohl aber müsse als möglich zugegeben werden, daß länger dauernde Einwirkungen physikalischer oder chemischer Natur unreparierbare Defekte im Protoplasma hervorbringen könnten. Und es ließen sich gerade gewisse Tatsachen der Geschwulstlehre anführen, wie die Krebse nach Einwirkung von Röntgenstrahlen oder die direkt als „chemische“ Carcinome bezeichneten krebsigen Erkrankungen, um darzutun, daß die hypothetischen Defekte der Geschwulstzellen wahrscheinlich nicht in die Kategorie gehören, die ich allein berücksichtigt habe.

Es wird weiter unten davon die Rede sein, wie ich mir die Entstehung der im Gefolge von physikalischen und chemischen Einwirkungen auftretenden Geschwülste denke. Hier möchte ich nur auf die, soweit ich sehe, allgemein anerkannte Tatsache hinweisen, daß z. B. Carcinome manchmal an Orten entstehen, wo an eine abnorme physikalische oder chemische Einwirkung nicht zu denken ist. Wenn also die Auffassung richtig ist, daß die Tumorzelle dadurch entstehen kann, daß in einer bis dahin normalen Zelle ein Defekt hervorgebracht wird, so dürfen gar keine komplizierten und lang

dauernden abnormen Einflüsse nötig sein, um diesen Defekt zu bewirken. Durch diese Erwägung werden wir aber auf jene einfachen abnormen Verteilungen von Protoplasma und Kernsubstanz hingewiesen, wie sie als Folge speziell der mehrpoligen Mitosen auftreten. So scheinen mir auf Grund solcher völlig spontan auftretenden Tumoren die im II. Kapitel angestellten Betrachtungen ihr Gewicht bei der Beurteilung der Geschwulstgenese zu behalten. Nachdem wir dort konstatiert haben, daß bloße Massendefekte nur für den Kern eine dauernde schädigende Wirkung haben, werden wir, wenn die Art des Auftretens gewisser bösartiger Geschwülste uns zur Annahme eben solcher einfacher Defekte veranlaßt, auch für sie annehmen dürfen, daß sie, da sie sich als unreparierbar erweisen, Kerndefekte sind.

2. Wenn es nun die Aufgabe des Folgenden ist, von dem gewonnenen Standpunkt aus allgemein anerkannte Resultate der Geschwulstforschung zu beleuchten, muß ich doch vor allem einen Punkt besprechen, den ich nirgends hervorgehoben finde, obgleich er mir für das Problem der malignen Tumoren von größter Bedeutung zu sein scheint.

Es ist sehr auffallend, daß, obgleich aus dem gleichen Muttergewebe verschiedenartige Tumoren hervorgehen können, doch jede einzelne Geschwulst typischerweise einen einheitlichen Charakter besitzt, der im allgemeinen auch in den Metastasen und Transplantaten fortbesteht. Diese Erscheinung rührt, wie niemand bezweifelt, daher, daß, soweit eine Geschwulst sich auch ausbreiten mag, alle ihre Zellen von den Zellen der Geschwulstanlage abstammen. Wenn man sich nun fragt: wie kommen die Zellen der jungen, gerade nachweisbaren Primärgeschwulst zu ihrem gleichartigen Typus, so wird die Antwort abermals lauten müssen: ebenfalls dadurch, daß sie auf gemeinsame Vorfahren zurückgehen, die auch schon die gleiche abnorme Beschaffenheit besessen haben. Verfolgt man aber diese Betrachtung weiter, so führt sie zu dem Schluß, daß typischerweise jede Geschwulst ihre Entstehung aus einer einzigen Zelle nimmt.

Damit stimmt auch überein, was über den ersten Beginn der Tumoren bekannt ist. Überall wird betont, daß sie — mit verschwindenden Ausnahmen — nicht diffus auftreten, sondern aus unmerkbar kleinen Anfängen herauswachsen. Ist man aber hiernach genötigt, bis auf einen Punkt von äußerster Kleinheit zurückzugehen,

so ist kein Grund ersichtlich, warum man in dieser gedanklichen Rückwärtsverfolgung Halt machen sollte, ehe man dort angelangt ist, wo es nicht mehr weiter rückwärts geht, nämlich bei einer einzigen Zelle.

So wenig sich die Richtigkeit dieser Auffassung wohl jemals wird demonstrieren lassen, so unabweisbar scheint sie mir zu sein; und ich bin der Überzeugung, daß jede Theorie der malignen Tumoren verfehlt ist, die nicht mit deren unicellulärem Ursprung rechnet.

Diese Urzelle des Tumors, wie ich sie im folgenden nennen will, ist nach meiner Hypothese eine Zelle, die infolge eines abnormen Vorgangs einen bestimmten, unrichtig kombinierten Chromosomenbestand besitzt. Dieser ist vor allem die Ursache der Wucherungstendenz, die auf alle Abkömmlinge der Urzelle, soweit sie durch reguläre mitotische Zweiteilung entstehen, übergeht. Aber auch alle sonstigen abnormen Eigenschaften, die der Tumor darbietet, sind in der abnormen Chromosomenkombination der Urzelle gegeben und werden, solange die folgenden Zellteilungen durch normale zweipolige Mitosen geschehen, auf alle ihre Abkömmlinge vererbt.

Ist nun diese Annahme, daß sich typischerweise jede Geschwulst von einer einzigen Zelle herleitet, richtig, so erscheint die von allen Autoren hervorgehobene Tatsache, daß bösartige Tumoren besonders häufig an den Stellen chronischer Reizung auftreten, in einer merkwürdigen Beleuchtung. Ich werde unten auf diese wichtige Erscheinung in anderem Zusammenhang zurückkommen; hier sei sie nur unter folgendem Gesichtspunkt betrachtet. Wäre der Reiz direkt die Ursache des Tumors, so wäre nicht zu verstehen, warum das auf größere Strecken gleichmäßig gereizte Gewebe nicht in diesem ganzen Bereich oder wenigstens an vielen Stellen dieses Bereichs sich in gleicher Weise metamorphosieren sollte. Der chronische Reiz wirkt offenbar nur indirekt, er ist, wie hieraus zu schließen gewiß sehr nahe liegt, die Ursache eines Vorgangs, der durch eine ihm inhärente Variabilität die Bedingungen zur Entstehung von malignen Zellen nur in einer sehr geringen Zahl von Fällen verwirklicht. Einem Vorgang, wie er hier postuliert wird, würden aber abnorme Mitosen, wenn solche durch den chronischen Reiz hervorgerufen werden, aufs vollkommenste entsprechen.

3. Auf Grund einer Reihe von Untersuchungen darf es als gesichert gelten, daß mit der histologischen Abänderung ein abweichen-

der Stoffwechsel der Geschwulstzelle parallel geht. Die normalen Produkte scheinen in anderen Verhältnissen oder es scheinen überhaupt andere Produkte gebildet zu werden als von den Zellen des normalen Ausgangsgewebes. Eine Folge des veränderten Stoffwechsels ist ohne Zweifel die vom Normalen häufig so stark verschiedene Einwirkung auf das gesunde Nachbargewebe.

Diese Tatsachen stehen mit unserer Hypothese in gutem Einklang. Wenn, wie ich aus den oben angeführten Experimenten an Seeigeleiern schließen zu müssen glaube, die einzelnen Chromosomen des Kerns stofflich verschieden sind und wenn nach unserer Hypothese in der Tumorzelle eine abnorme Chromosomenkombination und also eine abnorme Stoffkombination besteht, dann ist es erklärlich, daß auch der Stoffwechsel einer solchen Zelle ein abnormer ist. Die Tumorzelle, der gewisse Chromosomen fehlen, während sie andere im Übermaß besitzt, wird manche Stoffe im Überschuß produzieren und andere in ungenügender Menge oder gar nicht; und es ist sehr wahrscheinlich, daß, wenn die an sich normalen Stoffe der einzelnen Chromosomen in solch veränderten Quantitäten aufeinander wirken, andere als die normalen Endprodukte entstehen. Die veränderte Einwirkung auf die Umgebung könnte dadurch verständlich werden.

4. Es ist auf Grund unserer Hypothese nicht vorauszusagen, wie viele verschiedenartige Tumoren sich aus einem bestimmten Muttergewebe herleiten können. Es ist denkbar, daß es für eine bestimmte Zellenart nur eine einzige abnorme Chromosomenkombination gibt, welche der Zelle die Eigenschaften der Malignität verleiht, wogegen alle übrigen Kombinationen entweder unschädlich wären oder lebensunfähige Zellen liefern würden oder endlich zwar lebensfähige, aber nicht mehr vermehrungsfähige.

Aber ebenso möglich ist es, daß es eine Anzahl verschiedener Chromosomenkombinationen gibt, deren jede einer bestimmten Geschwulstmodifikation entspricht. Und mit dieser Möglichkeit scheint die Hypothese aufs beste der Tatsache gerecht zu werden, daß aus dem gleichen Gewebe verschiedene maligne Tumoren hervorgehen können, von solchen, die dem normalen Ausgangsgewebe ungemein ähnlich sind, bis zu solchen, die dessen Eigenschaften anscheinend völlig verloren haben. In jenen Fällen, wo die rücksichtslose Wucherungstendenz das einzige wahrnehmbar Krankhafte ist, würden vielleicht nur die Chromosomen, die mit der Regulierung der Teilung

zu tun haben, fehlen, bzw. überwiegen. Je mehr sich der Chromosomenbestand vom normalen entfernt, um so weniger würde die Geschwulst dem Muttergewebe gleichen, immer natürlich eine solche Kombination vorausgesetzt, daß die Lebensfähigkeit der Zellen erhalten bleibt.

Diese Abweichungen des Chromatinbestands vom normalen Zustand wären nicht unbedingt so zu denken, daß gewisse Chromosomenarten völlig fehlen. Sie könnten auch darin bestehen, daß die einzelnen Chromosomenarten, die im normalen Kern alle in der Zweifzahl vorkommen, verschieden reichlich vertreten sind, indem es z. B. bei einer nach Unterdrückung einer Zellteilung auftretenden vierpoligen Mitose sich ereignen kann, daß in den Tochterzellen eine Chromosomenart nur einfach, eine andere vierfach vorhanden ist.

Es ist bei dieser Betrachtung von Interesse, daß bei Pflanzen (*Oenothera*) allem Anschein nach die bloße Erhöhung der diploiden Chromosomenzahl auf die tetraploide, mit anderen Worten: daß das vierfache Vorkommen aller Chromosomenarten zu einem deutlich unterschiedenen Pflanzentypus führt. Bei Seeigeln habe ich aus Eiern nach künstlicher Herstellung der tetraploiden Chromosomenzahl stets verkümmerte Larven erhalten. Eine wieviel stärkere Veränderung des Zellencharakters dürfte man danach von dem verschiedenfachen Vorkommen der einzelnen Chromosomenarten erwarten!

Sollte nun dieses Moment wirklich die vermutete Bedeutung haben, so würde damit die Möglichkeit untergeordneter Geschwulstmodifikationen ungemein gesteigert. Aber wie dem auch sein mag, jedenfalls bietet unsere Hypothese für die Entstehung verschiedener Geschwulsttypen aus dem gleichen Muttergewebe eine bei unseren heutigen Kenntnissen kaum zu übertreffende Erklärung. Und darin darf wohl das gewichtigste Argument zu ihren Gunsten gesehen werden.

5. Im Anschluß an die Betrachtungen des vorigen Absatzes mögen einige Worte über die Verschiedenheiten zwischen Menschen- und Tiergeschwülsten eingeschaltet sein. Von mehreren Seiten sind solche Unterschiede hervorgehoben worden; „ein Mäusetumor ist kein Menschencarcinom“ heißt es bei A. VON WASSERMANN. Unsere Hypothese könnte für diese Unterschiede die Verschiedenheit der Chromosomenzahl verantwortlich machen. Der

Mensch scheint, wie oben (S. 12) erwähnt, in seinen Gewebezellen 48 Chromosomen zu besitzen, die Maus nur 32. Nach Analogie mit den Verhältnissen wirbelloser Tiere sind diese Verschiedenheiten, wenigstens zum Teil, so aufzufassen, daß Chromosomen, die bei der einen Form selbständig sind, sich bei der anderen assoziiert haben. Die Elementarteilchen des Chromatins, die bei zwei Säugetieren in der Hauptsache übereinstimmen werden, müssen also beim Menschen in anderer Weise auf die einzelnen Chromosomen verteilt sein als bei der Maus, und es werden durch abnorme Mitosen beim Menschen Kombinationen chromosomaler Elementarteilchen auftreten können, die bei der Maus unmöglich sind; vielleicht auch umgekehrt. So ließen sich durchgreifende Unterschiede der bei verschiedenen Tieren aus entsprechenden Muttergeweben entstandenen Tumoren ohne Schwierigkeit erklären.

Allgemein wird man sagen dürfen: je geringer die Zahl der Chromosomen ist, in welche bei einer Spezies die Erbeinheiten zusammengefaßt sind, um so weniger verschiedene Geschwulstmodifikationen kann es bei ihr geben und um so geringer wird überhaupt die Möglichkeit des Auftretens maligner Tumoren sein. Denn auf je weniger Stücke die gleichen Einheiten verteilt sind, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit sein, daß durch die Entfernung auch nur eines einzigen Chromosomas Teile weggenommen werden, die für das Leben der Zelle unerläßlich sind. Ja es ist denkbar, daß bei einer Spezies mit sehr geringer Chromosomenzahl maligne Tumoren gar nicht entstehen können.

Beim Schwein soll die diploide Chromosomenzahl 20 betragen. Es wird ein gewisses Kriterium für die Richtigkeit unserer Hypothese darin gegeben sein, ob bei diesem Tier bösartige Geschwülste im Vergleich zum Menschen selten oder häufig, ob sie gleichartig oder mannigfaltig sind.

6. In den bisherigen Betrachtungen ist der maligne Tumor als ein Einzelevorkommnis behandelt worden. Es sind aber, wenn auch als seltene Ausnahmen, Fälle beschrieben worden, wo in einem Organ oder Organsystem unabhängig voneinander mehrere Geschwülste von genau gleichem Typus aufgetreten waren, ja sogar Fälle, wo ein ganzes Organ, wie Magen oder Leber, in diffuser Weise krebsig entartet war.

Fassen wir zuerst das bloße mehrfache Auftreten ins Auge, so würde dieses natürlich dann unserer Hypothese keine Schwierig-

keiten bereiten, wenn aus einem bestimmten Muttergewebe überhaupt nur eine Art von Tumor hervorgehen könnte. Es wäre eben anzunehmen, daß abnorme Mitosen über einen größeren Bereich hin so häufig auftreten, daß nicht nur einmal, sondern öfters die zur Entstehung des Tumors nötige Chromosomenkombination verwirklicht wird. Alle anderen Kombinationen würden sich gar nicht bemerkbar machen.

Anders ist die Sachlage, wenn für ein Gewebe feststeht, daß es maligne Tumoren von sehr verschiedener Beschaffenheit liefern kann, deren jeder nach unserer Hypothese einer anderen Chromosomenkombination entspricht. Unter diesen Umständen ist das mehrfache unabhängige Auftreten genau gleicher Tumoren auf unserem bisherigen Weg: durch mehrpolige Mitosen, nicht begreiflich zu machen. Denn daß bei der vom Zufall abhängigen Chromosomenverteilung in pluripolaren Mitosen mehrfach oder gar vielfach Tochterzellen mit genau der gleichen Chromosomenkombination entstehen sollten und niemals eine zu einer anderen Geschwulstmodifikation führende Kombination, ist im höchsten Grade unwahrscheinlich, wo nicht undenkbar.

Allein auch diese Fälle bereiten unserer Hypothese keine prinzipiellen Schwierigkeiten. Schon oben habe ich auf die Entdeckung BALTZER's hingewiesen, wonach bei gewissen Seeigelbastardierungen von den 20 väterlichen Chromosomen, die das Ei bei der Befruchtung aufgenommen hat, nur ungefähr vier, ohne Zweifel bestimmte, Chromosomen in regulärer Weise an den Mitosen teilnehmen, der Art, daß ihre Spalthälften richtig auf die Tochterzellen verteilt werden, wogegen die übrigen sich nicht zur rechten Zeit spalten und je nach ihrer zufälligen Lage in die eine oder andere Tochterzelle verschleppt werden. Ich selbst habe diese Erscheinung seither noch etwas genauer verfolgen können, indem ich zu solcher Bastardierung nicht intakte Eier, sondern kernlose Eifragmente verwandte, wo dann die Schicksale der väterlichen Chromosomen in dem fremden Eiplasma erheblich leichter und bis in spätere Entwicklungsstadien verfolgt werden konnten. Diese Untersuchungen haben die Schlüsse, die BALTZER aus seinen Befunden gezogen hatte, durchaus bestätigt; es sind in der Tat nur vier (oder fünf) väterliche Chromosomen imstande, sich in der Mitose regulär zu spalten. Ihre Abkömmlinge gehen (mit gewissen uns hier nicht berührenden Ausnahmen) auf alle Zellen des sich entwickelnden Keimes über und lassen sich noch in den Mitosen der jungen Blastula nachweisen; die übrigen Elemente werden bei den Zellteilungen je nach ihrer zufälligen Lage

entweder beiden oder ausschließlich der einen Tochterzelle zugeteilt und auf diese Weise mit fortschreitender Furchung mehr und mehr in einige wenige Zellen zusammengedrängt, die früher oder später degenerieren und aus dem Verband ausgeschieden werden. Über das Stadium der jungen Blastula bringen es solche Keime nicht hinaus. Fast gleichzeitig erkranken die Zellen mit ihren vier Chromosomen und nach kurzer Zeit ist der Keim zerfallen¹⁾.

Ein analoger Prozeß nun, wenn in Säugetiergeweben vorkommend, könnte vielleicht das uns hier beschäftigende Problem multiplen Auftretens der gleichen Geschwulst erklären. Unter den krankhaften Mitosen der Tumoren werden bekanntlich auch sog. asymmetrische gefunden, d. h. zweipolige Mitosen, bei denen nur eine gewisse Zahl von Chromosomen nach regelrechter Halbierung richtig verteilt, andere dagegen mit ihren beiden Hälften dem einen Pol zugeführt werden. Das ist also ein Vorgang, der mit dem soeben für Seeigel beschriebenen eine große Übereinstimmung zeigt. Wenn nun beim Seeigel die Chromosomen, die sich abnorm verhalten, nicht beliebige, sondern zweifellos immer die nämlichen sind, so wird auch für das Gewebe eines Säugetieres, in welchem asymmetrische Mitosen vorkommen, eine solche Annahme einige Wahrscheinlichkeit für sich haben. Damit aber kommen wir zu folgender Vorstellung. Aus einem unbekanntem Grund ist eine Schwächung bestimmter Chromosomen in bezug auf ihre Tätigkeit in der Mitose eingetreten, die zunächst noch latent bleibt und sich so auf eine große Zahl von Tochterzellen forterbt. In solcher Weise kann sich der konstitutionelle Mangel dieser Chromosomen über ein ganzes Organ, ja, wenn vom Ei an vorhanden, über den ganzen Körper ausbreiten. Vielleicht erst mit der beginnenden Seneszenz macht sich die bis dahin latente Schwächung durch Versagen jener Chromosomen bei der Mitose geltend, so daß nun, wo immer Zellteilungen stattfinden, die Möglichkeit der Entstehung von Tochterzellen mit bestimmten immer wiederkehrenden Chromatindefekten gegeben ist. Sind nur die durch mangelnde Halbierung ganz in die eine Tochterzelle verschleppten Chromosomen von solcher Art, daß ihr Fehlen die Zelle zur Geschwulstzelle macht, so kann an zahlreichen Stellen des Körpers der gleiche Tumor auftreten; und Organe, in denen Zellteilungen zum Ersatz verbrauchter Elemente beständig stattfinden, können sich schließlich ganz und gar in diffuse Geschwülste verwandeln.

¹⁾ Über die Einzelheiten dieser Vorgänge werde ich demnächst an anderer Stelle berichten.

Speziell für diese letztere Art könnte aber noch eine andere Möglichkeit in Betracht kommen. Wenn wir fragen, was denn bei jenen Seeigelbastarden die Scheidung der Chromosomen in solche, die sich normal, und solche, die sich atypisch verhalten, bewirkt, so lautet die Antwort: das artfremde Protoplasma. Bei unserer völligen Unkenntnis der Protoplasmakonstitution wissen wir nicht, was dies heißt. Aber wir können den Satz jedenfalls dahin verallgemeinern: gewisse Änderung des umgebenden Protoplasmas wirkt auf bestimmte Chromosomen verderblich, auf die anderen nicht¹⁾. Damit aber wird es denkbar, daß ein gewisser abnormer Zustand des Protoplasmas die Ursache für die Entstehung eines Tumors abgeben könnte. Und da es weiterhin nicht unmöglich erscheint, daß eine solche Veränderung des Protoplasmas durch eine äußere Einwirkung hervorgerufen werden könnte, so ist der Gedanke nicht abzuweisen, daß jene diffusen Carcinome z. B. der Magenschleimhaut durch eine von äußeren Einflüssen hervorgebrachte protoplasmatische Veränderung der Epithelzellen bewirkt sein könnten.

Und hier wäre nun noch die Möglichkeit zu erwähnen, daß in solchen Fällen diffuser krebsiger Entartung, falls die Beseitigung bestimmter Chromosomen in der zuletzt angenommenen Weise durch eine gewisse Veränderung im Protoplasma der Zellen bedingt sind, der Ausbruch der Erkrankung vielleicht gar nicht auf das Auftreten von Mitosen zu warten brauchte. Denn wie BALTZER bei anderen als den im Vorstehenden mehrfach erwähnten Seeigelbastardierungen gefunden hat, kann die Ausschaltung der erkrankenden Chromatinteile auch aus den Kernen der ruhenden Zellen stattfinden, womit dann diese — falls nur die richtigen Chromosomen von dieser Elimination betroffen werden — ohne weiteres den Charakter maligner Zellen gewinnen würden.

Noch eine Analogie mag hier zur Erklärung des multiplen Auftretens einer und derselben Geschwulst angeführt werden. Wir kennen in verschiedenen Tiergruppen, bei denen die Spezies normalerweise aus reinen Weibchen und reinen Männchen besteht, die Erscheinung, daß entweder nur die Geschlechtsdrüse mosaikartig aus weiblichen und männlichen Teilen zusammengesetzt ist, wie es z. B. beim Karpfen gelegentlich beobachtet wird, oder daß, wie bei den

¹⁾ Es wird eine Aufgabe künftiger Forschung sein, an günstigen Objekten Versuche anzustellen, einzelne Chromosomen durch chemische Beeinflussung zu treffen.

sogenannten „Zwitterbienen“, der ganze Körper bald in einfacher, bald in komplizierterer Zusammensetzung hier weibliche, dort männliche Bezirke aufweist. Man könnte in manchen dieser Fälle den Zustand durch den Satz kennzeichnen: in einen weiblichen Körper sind männliche Teile eingesprengt, ähnlich wie in einem gesunden Körper — und damit gelangen wir zu unserem Problem zurück — an verschiedenen Stellen krebsige Bezirke übereinstimmenden Charakters eingebettet sein können.

Nachdem wir durch cytologische Untersuchungen wissen, daß die Entscheidung, ob sich aus einem Ei ein Weibchen oder ein Männchen entwickelt, bei vielen, wenn nicht den meisten Tieren davon abhängt, ob in den Kernen des neuen Individuums ein oder einige bestimmte Chromosomen vorhanden sind oder fehlen, ist das Mosaik der Zwitter höchst wahrscheinlich so zu erklären, daß in einem ursprünglich weiblich bestimmten Embryo früher oder später asymmetrische Mitosen aufgetreten sind, durch welche jeweils der einen Tochterzelle bestimmte ihr rechtmäßig zukommende Chromosomen vorenthalten worden sind. Aus solchen Zellen würden die männlichen Teile hervorgehen, aus den anderen die weiblichen. Und so würde das Moment, das wir oben hypothetisch für das multiple Auftreten identischer Geschwülste verantwortlich gemacht haben: Verschleppung bestimmter Chromosomen, für den analogen Fall gewisser zwitteriger Mißbildungen als etwas kaum mehr zu Bezweifelndes dastehen.

Das Gesagte wird genügen, um zu zeigen, daß wir uns auch bei der Deutung der besprochenen seltenen Geschwulstfälle auf sehr weitgehende Analogien stützen können.

7. An die Erörterungen des vorigen Absatzes sei eine Betrachtung über die Erbllichkeit von Tumoren angeschlossen. Es ist von vornherein klar, daß es nach unserer Hypothese eine erbliche Übertragung nur in dem Sinn geben kann, daß eine gewisse Disposition übertragen wird. Es könnte ja schon genügen, wenn entstehende Tumoren bei manchen Individuen von dem gesunden Nachbargewebe viel weniger leicht unterdrückt würden als bei anderen, und wenn diese Eigenschaft erblich wäre. Aber auch die besonderen Annahmen unserer Hypothese lassen die Möglichkeit einer vererbaren Disposition zu. So könnte z. B. eine geringe Widerstandskraft der Zellen gegen Einwirkungen, welche die Teilung hintanhaltend und dadurch zu mehrpoligen Mitosen führen, vererbbar sein; oder auch

eine Neigung der Centrosomen zu simultaner Mehrteilung könnte sich vererben. Endlich könnte auch die im vorigen Absatz zur Erklärung gewisser Erscheinungen herangezogene Schwächung bestimmter Chromosomen erblich sein. Auf diesen Punkt sei hier zur Ergänzung des vorher Gesagten noch etwas näher eingegangen. Wenn eine Schwächung gewisser Chromosomen eintreten kann, in der Weise, daß sich diese Elemente hier oder dort, vielleicht unter dem Einfluß des Alterns der Zellen, bei dem karyokinetischen Prozeß nicht richtig spalten, so müssen, damit aus solchen Vorkommnissen ein Tumor entstehen kann, die homologen Elemente beider Chromosomenserien in gleicher Weise geschwächt sein. Denn nur, wenn dies der Fall ist, besteht die Aussicht, daß gelegentlich eine Tochterzelle gebildet wird, der alle in Frage kommenden Chromosomenarten fehlen. Dieses Postulat setzt voraus, daß in den beiden elterlichen Keimzellen die gleichen Chromosomen jenen abnormen Zustand besessen haben. Und hiermit gelangen wir zu dem Schluß, daß die Häufigkeit des Auftretens der in solcher Weise verursachten Tumoren durch Inzucht sehr erheblich gesteigert werden müßte. Daß Inzucht in der Tat eine solche Wirkung hat, scheint aus verschiedenen Angaben hervorzugehen. Ich brauche nur auf das Xeroderma pigmentosum hinzuweisen, bei dem das häufige Auftreten in jüdischen Familien und speziell in Ehen zwischen nahen Verwandten die erbliche Disposition außer Zweifel stellt. Es wäre sehr interessant, wenn da, wo sich Gelegenheit zu solchen Studien bietet, nicht nur die Genealogie der befallenen Individuen, sondern auch der histologische Charakter der aufgetretenen Tumoren aufs genaueste untersucht würde.

8. Nicht selten scheinen maligne Tumoren zu sein, die sich, obgleich aus dem gleichen Muttergewebe hervorgegangen, aus zwei oder mehr verschiedenen Zellentypen zusammensetzen. Auch hierüber könnte unsere Hypothese in einfacher Weise Rechenschaft geben. Schon durch die mehrpolige Mitose jener Zelle, von der die Geschwulst herkommt, könnten gleichzeitig zwei oder drei Tochterzellen gebildet werden, die unter sich zwar verschiedene Chromosomenkombinationen, aber doch solche erhalten haben, daß jede die Urzelle eines Tumors darstellt. So erscheint es möglich, daß schon von Anfang an zwei oder drei mehr oder weniger innig ineinander geschweißte Tumoren von verschiedenem Typus gemeinsam wachsen.

Eine zweite Möglichkeit ist die, daß in einer Zelle der ursprünglich einheitlichen Geschwulst eine mehrpolige oder asymmetrische Mitose auftritt, die den primären abnormen Chromatinbestand abermals abändert, ohne daß damit die Lebens- und Wucherungsfähigkeit der Zellen erlischt.

Nach diesem Modus glaube ich vor allem die Fälle erklären zu müssen, wo sich ein durch immer wiederholte Transplantation fortgeplanter Tumorstamm in zwei oder mehrere Tochterstämme spaltet, die sowohl unter sich, wie von dem ursprünglichen Stamm in hohem Grad abweichen können.

Nach dem Gesagten scheint es mir grundsätzlich unrichtig zu sein, einen Geschwulstkomplex, der an verschiedenen Stellen verschiedenen Bau zeigt, als einen einzigen Tumor zu bezeichnen; es müssen — soweit es sich bei diesen Verschiedenheiten nicht etwa um Reaktion auf verschiedenartige Nachbarschaft handelt — so viele Tumoren unterschieden werden, als verschiedene Zelltypen nachweisbar sind, mögen diese auch unter Umständen in sehr vielen und kleinen Portionen durcheinander gemengt sein.

9. Die Bildung der Metastasen hängt, wie allgemein angenommen zu werden scheint, aufs innigste mit der Wirkung zusammen, welche die Tumorzellen auf die Nachbarschaft ausüben. Wenn wir also oben eine solche veränderte Wirkung als Folge veränderten Stoffwechsels aus unserer Hypothese begreiflich machen konnten, so hat die Hypothese in der Metastasenfrage genug geleistet.

Es ist hier jedoch noch auf eine interessante Parallele zwischen den malignen Geschwülsten und den aus der simultanen Mehrteilung eines doppeltbefruchteten Seeigeleies hervorgehenden Keimen aufmerksam zu machen. Als besonders charakteristisch für viele Tumoren wird angegeben, daß ihre Zellen in hohem Maße die Neigung haben, den normalen festen Zusammenschluß zu lockern oder ganz zu lösen, eine Erscheinung, die zur Entstehung der Metastasen wahrscheinlich sehr erheblich beiträgt. Bei den aus dispermen Seeigeleiern gezüchteten Blastulae tritt nicht selten etwas Ähnliches ein. Während die Blastulazellen normalerweise ein einschichtiges Epithel darstellen und ihnen eine ungemein starke Tendenz innewohnt, den gegenseitigen lückenlosen Anschluß nach Störungen wieder herzustellen, verlieren Blastulazellen dispermer Keime nicht selten diese Eigenschaft vollständig. Obgleich sie in ihrer Lebensfähigkeit keine Einbuße zeigen, wenigstens in typischer,

ja sogar besonders lebhafter Teilung begriffen sein können, geben die aus einer primären Blastomere stammenden Blastulazellen ihren epithelialen Zusammenhang innerhalb ganz kurzer Zeit auf und stellen unregelmäßige, lockere, leicht zerfallende Haufen runder Zellen dar, die zu dem mikroskopischen Bild des „Medullarkrebses“ ein sehr auffallendes Analogon bilden.

Wir wissen durch die Untersuchungen von C. HERBST¹⁾, daß sich in kalkfreiem Seewasser die Blastomeren der Seeigelkeime unter Abrundung voneinander lösen, daß also zur epithelialen Bindung der Zellen aneinander mindestens ein bestimmter Stoff notwendig ist. In Analogie hiermit wird man aus den erwähnten Erfahrungen an dispermen Keimen den Schluß ziehen dürfen, daß der normale Kern einen Stoff liefert, der zum Zusammenhalten der Blastulazellen notwendig ist. Fehlen die Chromosomen, die diesen Stoff liefern, so geben die Zellen ihren Zusammenhang auf. Für die sich ebenso verhaltenden Geschwulstzellen wäre das Gleiche anzunehmen.

10. Neben Änderungen maligner Tumoren, die offenbar plötzlich und ohne Übergänge eintreten und nach unserer Hypothese dadurch zustande kommen, daß die bereits abnorme Chromosomenkombination abermals verändert wird, scheint es auch vorzukommen, daß sich der Charakter eines Tumors allmählich ändert, sei es schon in der ursprünglichen Geschwulst, sei es erst in den Metastasen oder, was am beweisendsten ist, in den durch Impfung übertragenen Tochtergeschwülsten. Bei dieser Erscheinung könnte vielleicht eine Reaktion des gesunden Nachbargewebes auf die Geschwulstzellen eine Rolle spielen. Es ist aber auch vorstellbar, daß durch die Herstellung gewisser abnormer Chromosomenkombinationen das Gleichgewicht im Haushalt des Kerns so sehr gestört wird, daß einzelne Chromosomen sich unter der veränderten Einwirkung der übrigen immer mehr ändern, daß die einen ein immer stärkeres Übergewicht über die anderen erlangen und sie vielleicht schließlich ganz unterdrücken. So ließe sich verstehen, daß ein bösartiger Tumor von großer Ähnlichkeit mit seinem Ursprungsgewebe zu immer größerer Unkenntlichkeit herabsinkt, ja daß er schließlich ganz erlischt.

¹⁾ C. HERBST, Über das Auseinandergehen von Furchungs- und Gewebezellen in kalkfreiem Medium. Arch. f. Entw.-Mech., Bd. 9. 1900.

Aber auch das in gewisser Hinsicht Umgekehrte ist denkbar, daß die unrichtige Chromosomenkombination gerade im Anfang eine sehr starke Beeinträchtigung der cellulären Funktionen bewirkt und daß später, ohne daß eine Rückkehr zum Normalen stattfinden kann, doch eine gewisse Erholung eintritt. Es wäre z. B. möglich, daß das starke quantitative Überwiegen einer Chromosomenart über eine andere die assimilatorische Tätigkeit der Zelle hemmen könnte, bis diese letzteren Chromosomen sich durch regulatorisches Wachstum so weit vergrößert hätten, um jenen anderen das Gleichgewicht zu halten.

Selbst eine vorübergehende Änderung im Charakter einer Geschwulst mit späterer mehr oder weniger vollkommener Rückkehr zum ursprünglichen Zustand wäre auf Grund solcher Erwägungen denkbar. Über diesen Punkt seien noch einige Worte gesagt. Ich habe früher das Verhältnis zwischen den Chromosomen und dem Protoplasma mit einer Symbiose verglichen, der Art, daß die Chromatin-Individuen in dem Protoplasma-Individuum wie selbständige Lebewesen angesiedelt seien. Der Cyclus der Chromosomen läßt eine solche Auffassung zulässig erscheinen. Diese Körperchen verhalten sich selbst wie Protisten, und es ist denkbar, daß die bei frei lebenden Protisten beobachteten vorübergehenden Depressionszustände, mögen sie nun beruhen, worauf sie wollen, auch bei den in ihr Protoplasma eingebetteten Chromatin-Individuen auftreten könnten. Die Depression würde vielleicht nur ein einziges Chromosoma treffen und in seiner Funktion lähmen. Die Folge wäre eine Veränderung des Zellcharakters während der Depressionsperiode. Wollte man einwenden, daß solche Depressionen einzelner Chromosomen mit ihren Folgen dann wohl auch im normalen Gewebe eintreten müßten, wofür wir keinen Anhaltspunkt haben, so ließen sich für die Geschwulstzellen doch gewisse Besonderheiten geltend machen, die gerade in ihnen jene Erscheinung begünstigen müßten. Erstens würden in dem abnorm zusammengesetzten Kern — und damit berühren wir ein schon oben herangezogenes Moment — für die einzelnen Chromosomen andere Bedingungen herrschen als in dem normalen Zelle; zweitens aber ist zu bedenken, daß in der normalen Gewebezelle jede Chromosomenart zweifach vertreten ist, so daß die Depression von nur einem dieser beiden Repräsentanten unbemerkt vorüber gehen könnte, wogegen es in den Zellen wohl eines jeden malignen Tumors einfach vertretene Chromosomenarten gibt, wo dann deren Depression zu einem vorübergehenden Ausfall bestimmter Leistungen führen könnte.

11. Bei der Bedeutung, die wir den Chromosomen zuschreiben, wird die Annahme nicht zu umgehen sein, daß die Unterschiede zwischen den Zellen der verschiedenen Gewebe in gewissen Verschiedenheiten des Chromatinbestandes ihren Grund haben. Diese Verschiedenheiten sind nicht so zu denken, daß in dem einen Gewebe andere Chromosomenarten vorhanden wären als in einem anderen; wissen wir doch, wenigstens für einzelne Fälle, daß die Chromosomenzahl in den verschiedenen Geweben die gleiche ist. Vielmehr müßten die in Frage stehenden Unterschiede darin ihren Grund haben, daß in jedem Gewebe gewisse Chromosomenteile besonders erstarken, die in einem anderen Gewebe in den Hintergrund treten oder gänzlich schwinden. Eine solche Annahme schwebt keineswegs völlig in der Luft; nicht nur scheinen die Größen- und Formverhältnisse der Chromosomen in verschiedenen Geweben verschieden zu sein, wir kennen auch Fälle, wo die Differenzierung eines ursprünglichen Chromatinbestandes nach zwei verschiedenen Richtungen wirklich verfolgt werden konnte, so bei *Ascaris*-Arten, wo eine Heteropolie des Plasmas zwei aus einer Zelle entstehende Tochterzellen in der Weise different macht, daß die eine den ursprünglichen Chromosomenzustand fortführt, wogegen in der anderen die Enden eines jeden Chromosomas abgestoßen werden, um zu degenerieren.

Falls wir berechtigt sind, das Differentwerden der einzelnen Gewebe nach solchen Befunden zu beurteilen, könnte von hier aus vielleicht auch auf gewisse Tatsachen der Geschwulstlehre noch einiges Licht fallen. Es wird angegeben, daß die Zellen mancher maligner Tumoren in der Weise abgeändert sind, daß sie den Zellen eines anderen Gewebes ähnlicher werden, als desjenigen, aus dem sie stammen. Nach der soeben angestellten Betrachtung könnte dies begreiflich sein. Wenn z. B. ein Gewebe eine seiner besonderen Eigenschaften dem Umstand verdankt, daß in gewissen Chromosomen einzelne Teile sich besonders stark entwickelt haben, die in einem anderen Gewebe rudimentär sind, so könnte in den Zellen des ersteren Gewebes, wenn die fraglichen Chromosomen durch eine abnorme Mitose beseitigt werden, ein Ausfall entstehen, der das Verhalten der Zellen dem jenes anderen Gewebes annähert.

12. So sehr die Meinungen über die Ursachen der Geschwülste auseinander gehen, so einhellig findet sich die Tatsache hervorgehoben, daß maligne Neubildungen besonders häufig dort entstehen, wo ein Gewebe schädigenden Einflüssen ausgesetzt ist.

Hier müssen aber noch zwei Möglichkeiten aus einander gehalten werden, ob nämlich die schädigenden Agentien als chronische Reize wirken, ob der Tumor aus dem Boden einer entzündlichen Reaktion des Gewebes, eines Geschwürs u. dgl. hervorgeht; oder ob schon die einmalige vorübergehende Schädigung unter Umständen zur Entstehung eines bösartigen Tumors führen kann. Unsere Hypothese bietet für beide Möglichkeiten Anhaltspunkte.

Fassen wir zunächst die zweite Alternative ins Auge, also Fälle, wo ein Stoß oder eine Quetschung, wo Verbrennung oder zu starke Abkühlung die Veranlassung zu einer malignen Neubildung gewesen sein sollen, so besteht hier zu den Experimenten an Eiern und Blastomeren die auffallende Analogie, daß durch Pressung wie auch durch heftige Erschütterung, durch übermäßige Erwärmung und Abkühlung die Teilung dieser Zellen, ohne daß ihre Lebensfähigkeit dadurch geschädigt sein muß, unterdrückt werden kann, so daß dann beim nächsten Teilungsschritt eine vierpolige Mitose mit ihren verderblichen Folgen eintritt. Sollte die Annahme zu kühn sein, daß auch bei Gewebezellen, die sich gerade in Teilung befinden, die gleichen Einflüsse zur Verhinderung der Plasmadurchschnürung und damit zur Entstehung von doppelwertigen Zellen führen könnten? Freilich muß dann, um einen abnormen Chromatinbestand zu bewirken, noch hinzukommen, daß die doppelwertige Zelle abermals zur Teilung schreitet. Dies geschieht bei Blastomeren ohne weiteres durch den ihnen vom Ei her vererbten Teilungstrieb. Bei Gewebezellen dagegen muß noch ein besonderer Teilungsreiz hinzutreten, der in gesundem Gewebe oft lange auf sich warten lassen wird oder überhaupt niemals eintritt. Es wird daher angenommen werden müssen, daß sich die traumatische Auslösung eines bösartigen Tumors im allgemeinen in zwei Schritten vollzieht, die durch ein langes Zeitintervall voneinander getrennt sein können. Der erste Schritt würde der sein, daß eine gerade in Teilung begriffene Zelle durch eine Schädigung an der Durchschnürung verhindert wird, wodurch sie doppelwertig gemacht wird; der zweite Schritt aber würde in einem Reiz bestehen, der diese Zelle zur Teilung — mit pluripolarer Mitose — veranlaßt.

Diese Betrachtung könnte vielleicht für gewisse speziellere Tatsachen der Geschwulstlehre eine Erklärung geben. Es ist eine vielfach konstatierte Erscheinung, daß sich Carcinome der Haut aus Narben, besonders aus Brandnarben entwickeln, daß diese Narben oft lange bestehen, ehe das Carcinom auftritt, und daß seine Ent-

stehung durch Schädigung der Narben stark begünstigt wird. Die Anwendung des vorher Gesagten auf diese Fälle ergibt sich von selbst.

Ähnliches mag für versprengtes embryonales Gewebe gelten, für das die Annahme nicht fern liegt, daß es seine Vermehrung unter Bedingungen aufgeben mußte, durch welche der normale Parallelismus zwischen dem Cyclus des Kerns und dem der Centrosomen, der für die Bildung zweipoliger Mitosen notwendig ist, gestört wurde. So könnten in größerer Menge Zellen entstehen, die vielleicht erst viel später durch einen lokalen Reiz, wie Trauma oder Entzündung, oder durch allgemeine Veränderungen im Körper, wie Pubertät oder Schwangerschaft, zu einer erneuten Mitose, und nun zu einer mehrpoligen, veranlaßt werden.

Von großem Interesse in dieser Hinsicht scheinen mir die aus den sog. Naevi der Haut entstehenden malignen Tumoren zu sein, für die HANSEMANN angibt, daß sie nicht aus allen Naevi sich entwickeln, sondern nur aus solchen, welche eigentümliche große Zellen enthalten. Von der Anwesenheit dieser Zellen geht nach HANSEMANN die Geschwulstgefahr des Naevus aus. Liegt es nicht nahe, diese ungewöhnlich großen Zellen als doppelwertige aufzufassen, deren nächste Teilung durch eine vierpolige Mitose geschehen muß?

13. Die zweite oben angeführte Erscheinung, daß sich bösartige Geschwülste besonders häufig an den Stellen chronischer Irritationen entwickeln, ist nach dem, was soeben über die vorübergehenden Traumen zu sagen war, auf Grund unserer Hypothese leicht zu verstehen. Erstens wird die chronische Schädigung durch die Zerstörungen, die sie setzt, und durch die damit Hand in Hand gehende Regeneration eine reichliche Zellvermehrung veranlassen und damit in ungewöhnlich hohem Grade die Voraussetzung für das Auftreten von Teilungen und also auch von abnormen Teilungen liefern. Zweitens aber wird die schädigende Einwirkung selbst zugleich das Auftreten abnormer Mitosen in hohem Grade begünstigen. Nachdem wir bereits Pressung und heftige Erschütterung sowie abnorme Temperaturen als Agentien kennen gelernt haben, welche bei Echinidenkeimen zur Entstehung mehrpoliger Mitosen führen können, ist hier noch die wichtige Tatsache zu verzeichnen, daß, wie wir vor allem aus den Untersuchungen der Brüder HERTWIG¹⁾ wissen, auch Gifte, wie Chinin, Chloralhydrat, Morphin,

¹⁾ O. und R. HERTWIG, Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluß äußerer Agenzien. Jena 1887.

Nikotin und gewiß viele andere die gleiche Wirkung haben. Vor kurzem haben O. und G. HERTWIG¹⁾ an Seeigelleiern durch Radiumbestrahlung des Spermas vor der Befruchtung mehrpolige Mitosen hervorgerufen. Auch an befruchteten Ascaris-Eiern kann, wie ich mich überzeugt habe, die Einwirkung von Radium das Auftreten vierpoliger Teilungsfiguren begünstigen.

Vergleicht man damit die chronischen Reize, von denen bekannt ist, daß sie häufig Krebs zur Folge haben, so ist die Übereinstimmung eine höchst auffallende. Carcinom der Gallenblase bei sich stark schnürenden Frauen, besonders in Kombination mit Gallensteinen, mag die Wirkung der Pressung illustrieren. Ähnlich wird wohl die Zerrung wirken, wenn wir erfahren, daß die in Indien stets nur am rechten Horn angespannten Rinder ausschließlich an der Wurzel dieses Horns an Hautkrebs erkranken. Erhöhte Temperatur scheint den Speiseröhrenkrebs der chinesischen Männer zu veranlassen, die ihr Reisgericht möglichst heiß essen, wogegen die Frauen es in abgekühltem Zustand verzehren. Der Röntgenkrebs braucht nur erwähnt zu werden. Noch klarer als bei diesen physikalischen Irritationen ist der Zusammenhang mit Krebs bei gewissen chemischen Reizen, wofür nur auf die Carcinome der Paraffinarbeiter hingewiesen sei.

Wie oben schon erwähnt, scheint in allen diesen Fällen der maligne Tumor niemals eine direkte Folge des Reizes zu sein; dieser ruft nur entzündliche, geschwürige Prozesse hervor und damit reichliche Zellteilung. Auf die sich teilenden Zellen wirkt nun nach meiner Ansicht die spezifische Schädigung ein, meist wohl durch Unterdrückung der im Gang befindlichen Zellteilungen. Und indem der unter dem immer wiederkehrenden Reiz sich stets erneuernde Wucherungsprozeß auch die entstandenen doppelwertigen Zellen wieder zur Teilung treibt, ist die günstigste Gelegenheit zur Entstehung sarkomatöser oder carcinomatöser Urzellen gegeben.

Nicht ausschließen aber möchte ich die andere Möglichkeit, daß der abnorme Reiz die Centrosomen zu simultaner Mehrteilung anregen könnte, womit die Entstehung abnormer Chromosomenkombinationen noch leichter erreicht würde.

Neben der Mannigfaltigkeit der Tumoren aus gleichem Muttergewebe ist wohl ihre häufige Entstehung auf der Basis chronischer

¹⁾ O. HERTWIG, Sitzungsberichte der K. preuß. Akademie der Wiss. 1910, 1911 und 1912.

Reizung diejenige Eigenschaft, die am gewichtigsten für unsere Hypothese spricht.

14. Als Erreger maligner Tumoren sind Parasiten der verschiedensten Art beschrieben worden, von Bakterien, Pilzen und Protozoen bis zu Würmern und Arthropoden. Die meisten dieser Angaben haben eine ablehnende Beurteilung erfahren. Sicher aber scheint zu sein, daß das *Distomum haematobium* die Ursache von Carcinomen und Sarkomen sein kann, und ebenso scheinen einige Nematoden diese Wirkung zu haben. Was die letzteren anlangt, so hat in jüngster Zeit FIBIGER durch planmäßige Versuche gezeigt, daß eine Spiroptera, die im Fundus des Rattenmagens schmarotzt, außer anderen pathologischen Veränderungen metastasierende Carcinome hervorrufen kann. FIBIGER selbst spricht die Überzeugung aus, daß die Wirkung der Parasiten auf einem von ihnen produzierten Gift beruht, und er reiht damit diese Wirkungsweise unter die chronischen Reize ein. Ich halte es für höchst wahrscheinlich, daß diese Auffassung für alle Fälle gilt, wo Parasiten als Geschwulsterreger in Betracht kommen. Ein durch Parasiten erzeugtes Carcinom würde in die gleiche Kategorie zu stellen sein wie ein Paraffinkrebs oder der Krebs der Pfeifenraucher.

Wenn sonach diese Verhältnisse von unserem Standpunkt aus keiner eingehenden Erörterung zu bedürfen scheinen, so fordert doch die Beschreibung, die FIBIGER von seinen Befunden gegeben hat, noch zu einer weiteren Auseinandersetzung auf. Die Spiroptera ruft im Magen der Ratte entzündliche Prozesse und Papillome, oft von gewaltiger Größe, hervor. Die Papillomatose betrachtet FIBIGER als das Vorstadium zur Entwicklung der malignen Neubildungen. Sollte dieser Satz im strengen Sinn richtig sein, so müßte er unserer Hypothese wohl verderblich werden. Denn er würde besagen, daß das Carcinom eine Steigerung des vorausgehenden, in den Papillomen sich äußernden krankhaften Prozesses ist. Nach meiner Auffassung aber wäre das Carcinom von dem Papillom ebenso grundsätzlich verschieden wie von dem gesunden Plattenepithel des Magenfundus; die durch den Parasiten hervorgerufenen Entzündungs- und Wucherungsprozesse würden nur äußerst günstige Vorbedingungen dafür schaffen, daß rein lokal Carcinome entstehen, wie ja überhaupt für alle Fälle, wo auf entzündlicher Basis oder aus einem gutartigen Tumor ein Carcinom hervorgeht, nach unserer Hypothese ein ganz lokaler Ursprung durch die Ent-

stehung einer Zelle mit bestimmtem abnormem Chromosomenbestand anzunehmen ist.

Es scheint mir nun, daß auch die Feststellungen FIBIGER's einer solchen Deutung nicht im Wege sind. Seine Befunde sprechen, soweit ich sehen kann, nicht dafür, daß der carcinomatöse Prozeß eine gesteigerte Weiterführung des papillomatösen ist. FIBIGER hebt vielmehr ausdrücklich hervor, daß in den sicher carcinomatösen Fällen die übrigen Veränderungen des Magens nicht so stark waren wie in den Fällen mit bloßer Papillomatose. So dürfte wohl einstweilen die Annahme berechtigt sein, daß an einer oder einigen Stellen des in rapider Wucherung begriffenen Epithels durch abnorme Mitosen carcinomatöse Urzellen entstanden waren, auf deren Vermehrung die ganze krebsige Erkrankung beruht.

Von besonderem Interesse ist FIBIGER's Feststellung, daß die dem Magencarcinom entstammenden Metastasen parasitenlos sind. Aufs klarste zeigt sich hier, daß der Parasit nur der Anlaß ist, der zur Entstehung maligner Zellen führen kann. Sind diese einmal gebildet, so wuchern sie, ohne eines äußeren Reizes zu bedürfen, lediglich infolge der ihnen innewohnenden Eigenschaften.

15. Wenn das im Vorstehenden über die Parasiten Gesagte richtig ist, so wird sich auch die Ansteckungsfrage mit unserer Hypothese leicht in Einklang bringen lassen. Hat irgendein Parasit die Eigenschaft, maligne Tumoren zu verursachen, sei es dadurch, daß der von ihm ausgehende Reiz zur Unterdrückung von Zellteilungen führt, oder daß er die Centrosomen zu abnormer Meilteilung veranlaßt, oder daß er bestimmte Chromosomen zur Degeneration bringt, dann wird die Übertragung des Parasiten auf ein anderes Individuum dieses der gleichen Gefahr aussetzen. Mehr aber als eine solche indirekte Art der Ansteckung scheinen mir die bisher ermittelten Tatsachen nicht nahe zu legen.

16. Ähnliches wie für die parasitären Geschwülste würde nach unserer Anschauung für diejenigen gelten, die im Gefolge eines anderen Tumors auftreten. Es ist oben besprochen worden, wie es nach unserer Chromosomenhypothese erklärlich ist, daß die Zellen maligner Geschwülste abnorme Produkte, und zwar die der verschiedenen Tumoren unter sich verschiedene Produkte liefern und dadurch in sehr verschiedener Weise auf die Umgebung einwirken. In gewissen Fällen wird man diese Wirkung, genau wie diejenige

eines von außen an das Gewebe herangebrachten giftigen Stoffes, unter die chronischen Irritationen zählen dürfen, deren geschwulsterregende Bedeutung wir uns oben verständlich zu machen versucht haben.

BASHFORD hat gefunden, daß es bei der Maus, allerdings als große Seltenheit, Carcinomstämme gibt, die bei jeder Überimpfung innerhalb bestimmter kurzer Zeit in dem neuen Wirt ein Sarkom erzeugen. Die Präzision, mit der hier die Sarkombildung ausgelöst wird, könnte gegen unsere Erklärungsweise Bedenken erregen. Eine Entscheidung wird aber erst dann getroffen werden können, wenn die feineren Vorgänge genauer bekannt sind. Würde sich herausstellen, daß alle von einem bestimmten Carcinom hervorgerufenen Sarkome von gleicher Art sind, so würde dieser Umstand im Verein mit der Sicherheit, mit der das Sarkom auf die Überimpfung des Carcinoms folgt, die Annahme nahe legen, daß das Sarkom auf einem direkteren Weg entsteht, als auf dem der Auslese aus einer großen Zahl von wahllos sich bietenden defekten Chromosomenkombinationen. Und hier könnte vielleicht wieder die Erklärungsweise anwendbar sein, die oben bereits für die multiplen und diffusen Tumoren versucht worden ist. Wir haben an jener Stelle erfahren, daß bei Seeigeln eine gewisse nicht näher bestimmbare Plasmabeschaffenheit die Chromosomen in verschiedener Weise affiziert, derart, daß die einen in der Mitose in typischer Weise auf die beiden Tochterzellen übergehen, bestimmte andere dagegen je nach ihrer zufälligen Lage ungeteilt in die eine oder andere Tochterzelle verschleppt werden. Sollte es nicht denkbar sein, daß die von gewissen Mäusecarcinomen ausgehenden Stoffwechselprodukte das Plasma der angrenzenden bindegewebigen Zellen so verändern, daß bestimmte Chromosomen bei der Mitose in der gleichen Weise versagen würden, wie in dem genannten Fall bei Seeigeln? Wenn dies angenommen werden dürfte, so wäre das Auftreten von Zellen mit bestimmtem Chromatinddefekt eine so ungemein wahrscheinliche Folge, daß, wenn nur dieser Defekt der zur Entstehung des Sarkoms nötige ist, ein solcher Tumor oder gar mehrere innerhalb einer gewissen Zeit wohl in allen Fällen zu erwarten wären.

Aber unbedingt zu verwerfen wird auch die andere Möglichkeit nicht sein, daß der von gewissen Carcinomen ausgehende Reiz eine so rapide Zellvermehrung und zugleich so viele abnorme Zellteilungen hervorrufen könnte, daß die Wahrscheinlichkeit derjenigen Chromosomenkombinationen, welche Sarkom bedeuten, hoch genug

wäre, um das von BASHFORD beschriebene Verhalten zu erklären. BASHFORD gibt an, daß ein von ihm studiertes Adenocarcinom durch mehrere Jahre hindurch sowohl spindel- als auch rund- und polymorphzelliges Sarkom erzeugt habe, was nach unserer Hypothese heißen würde, daß die Urzellen dieser Sarkome verschiedene Chromosomenkombinationen erhalten hatten. Dies würde vielleicht mehr für die zweite Möglichkeit sprechen, wenn es auch die erste nicht völlig ausschließt.

17. Maligne Tumoren sind in den verschiedenen Organen und Geweben sehr verschieden häufig, und aus den hierüber vorliegenden Angaben scheint mir hervorzugehen, daß diese so sehr verschiedene Disposition der einzelnen Örtlichkeiten im großen Ganzen der Häufigkeit parallel geht, mit welcher sich Zellteilungen in ihnen abspielen. In Geweben, deren Zellen sich kaum jemals teilen, sind maligne Tumoren äußerst selten; sie nehmen in dem Maße zu, als ein Gewebe infolge des in ihm stattfindenden Zellenverbrauchs zu reichlicher Zellteilung gezwungen ist. Wird durch chronische Reizung solcher Gewebe die Häufigkeit der Zellteilungen noch weiter gesteigert, so steigt damit die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von bösartigen Geschwülsten abermals. Der beste Boden für ihre Entwicklung aber scheint dann gegeben zu sein, wenn die zur Zellwucherung führende chronische Reizung zugleich ein Moment enthält, das geeignet ist, die ablaufenden Mitosen abnorm zu machen. Es ist nach dem früher Gesagten einleuchtend, wie gut eine solche Stufenfolge unserer Hypothese entspricht.

18. Neben solcher nicht zu verkennender Gesetzmäßigkeit findet sich aber in dem Auftreten bösartiger Geschwülste als viel auffallender etwas sozusagen Kapriziöses, das, wenn auch im Vorstehenden bereits nebenbei berührt, doch hier noch einmal zusammenhängend überblickt zu werden verdient.

Maligne Tumoren sind, wie es besonders für den Krebs gilt, eine ausgesprochene Alterskrankheit; aber sie kommen auch, mit all ihren charakteristischen Merkmalen, ja anscheinend noch verheerender, bei jugendlichen Individuen, sogar im Embryonalzustand vor. Sie finden sich besonders häufig an den Stätten chronischer Reizung; aber an vielen Orten, wo solche Schädigungen lange Zeit hindurch eingewirkt haben, entstehen sie nicht; und andererseits können sie auch an Stellen erscheinen, wo ein chronischer Reiz

sicherlich niemals bestanden hat. Maligne Tumoren entwickeln sich manchmal unter Bedingungen, welche an stehengebliebene Embryonalzellen als Ausgangspunkt denken lassen; aber in den meisten Fällen muß man wohl eine solche Beziehung für ausgeschlossen halten. Und wenn nicht mehr daran zu zweifeln ist, daß durch Parasiten bösartige Gewebewucherungen hervorgerufen worden sind, so erscheint doch für die große Mehrzahl der malignen Tumoren eine parasitäre Ursache unannehmbar.

So kann es uns nicht verwundern, wenn die genauesten Kenner erklären, daß eine einheitliche Ursache der malignen Tumoren oder, um auf einem noch engeren Feld zu bleiben: eine einheitliche Ursache auch nur der Carcinome nicht angenommen werden könne. Ein solcher Ausspruch aber kann nach meiner Ansicht nur in dem Sinn richtig sein, daß man nicht die letzte unmittelbare Ursache im Auge hat. Denn wenn die bösartigen Geschwülste oder wieder nur speziell die Carcinome bei all ihrer Verschiedenheit eine Zellenentartung einheitlicher Art darstellen und nicht etwa eine unnatürliche Gruppe verschiedenartiger Erkrankungen, dann muß auch ihre direkte Veranlassung eine übereinstimmende sein. Embryonale Störung und Altern der Gewebe, vorübergehende Schädigung und chronischer Reiz, und was sonst noch alles mit Recht als ein ursächliches Moment bei der Entwicklung bösartiger Neubildungen aufgezählt werden kann, muß in den Zellen die gleichen Veränderungen bewirken, falls die Folgen wirklich die gleichen sind. So sagt auch BORST: „Die Ursachen mögen sehr mannigfaltig sein und des spezifischen Charakters entbehren — die Art der cellulären Störung ist aber wohl sicherlich eine spezifische.“

Daß höchst verschiedenartige Einwirkungen in der Tat einen prinzipiell gleichen Effekt haben können, mag an einem Beispiel gezeigt sein, das an dieser Stelle umso passender ist, als es sich gerade auf den Punkt bezieht, um den sich in dieser Schrift alles dreht: den unrichtig zusammengesetzten Chromosomenkomplex. Doppelbefruchtung eines Seeigeleies führt in der Regel zur Bildung eines pathologischen, nach wenigen Tagen zugrunde gehenden Produkts. Ein davon nicht zu unterscheidendes erhält man häufig, wenn man ein normal befruchtetes Seeigelei während der ersten Teilung heftig schüttelt. Was könnte verschiedener scheinen als das Eindringen zweier Spermatozoen in ein Ei und jene beim Übergang zum Zweizellenstadium einwirkende Erschütterung! Aber diese beiden so grundverschiedenen Ereignisse haben eben eine übereinstimmende

Folge; sie führen beide zur Entstehung einer vierpoligen Mitose und verursachen dadurch in den Tochterzellen einen abnormen Chromatinbestand. Diese in beiden Fällen gleiche Störung ist ohne Zweifel die Ursache der in beiden Fällen gleichen Erkrankung.

Indem unsere Hypothese als Bedingung für die Entstehung des bösartigen Tumors einen gewissen unrichtig zusammengesetzten Chromosomenkomplex fordert und ein solcher, wie in den vorstehenden Ausführungen gezeigt worden ist, nicht nur in verschiedener Weise erreicht werden kann, sondern auch in seiner Entstehung in hohem Grad vom Zufall abhängig ist, wäre sie wohl geeignet, jenem oben als „kapriziös“ bezeichneten Moment gerecht zu werden.

Denn eine Geschwulst erwerben würde, wenn meine Annahme richtig ist, ungefähr ebenso sein, wie aus einem Sack mit tausend Nummern blindlings eine bestimmte ziehen. Hunderte von Malen kann einer es versuchen und diese Nummer nicht in seine Hand bekommen; ein anderer greift einmal hinein und trifft sie. Und zwar würde dieses Lotteriemoment bei der Entstehung der malignen Tumoren in mehrfacher Weise zur Geltung kommen. Schon die Möglichkeit des Eintretens pluripolarer Mitosen, soweit diese durch Unterdrückung der Zellteilung verursacht sind, wird in hohem Maß vom Zufall abhängen, davon nämlich, ob die Schädigung gerade in dem kurzen Zeitraum in genügender Stärke wirkt, wo die Zelle in der Durchschnürung begriffen ist. Ist dann infolge dieser Schädigung eine doppelwertige Zelle entstanden, so wird es abermals von zufälligen Umständen abhängen, ob gerade diese Zelle von einem Reiz getroffen wird, der sie zur Teilung veranlaßt. Und wenn es endlich so weit gekommen ist, dann beginnt erst in der mehrpoligen Mitose das eigentliche Würfelspiel, von dessen Ausfall es abhängt, ob eine solche Kombination von Chromosomen in einer Tochterzelle zusammenkommt, daß diese damit die Eigenschaften der Malignität erhält. Je mehr abnorme Teilungen sich in einem Gewebe abspielen, um so größer wird natürlich die Wahrscheinlichkeit sein, daß jene geforderte Kombination eintritt; aber es ist denkbar, daß sie trotz sich immer wiederholender abnormer Mitosen nie entsteht. Umgekehrt könnte eine einzige, in einem gesunden Gewebe ablaufende, vielleicht durch simultane Mehrteilung des Centrosomas bedingte pluripolare Mitose die Urzelle des bösartigsten Tumors liefern.

Mag unsere Hypothese richtig sein oder nicht, mit einem Vorgang, der einen solchen Lotteriefaktor enthält, wird nach meiner Überzeugung jede Geschwulsttheorie zu rechnen haben.

19. Die oben schon erwähnte Tatsache, daß sowohl die Sarkome, als ganz besonders die Carcinome mit dem Lebensalter an Häufigkeit zunehmen, ist so auffallend, daß wir uns fragen müssen, ob unsere Annahmen, wenn sich auch diese Erscheinung nicht aus ihnen ableiten läßt, ihr doch gerecht werden können. Hierbei ist uns vor allem wichtig, daß maligne Tumoren zwar bei alternden Individuen leichter entstehen, bei jugendlichen aber, wie die Verpflanzungsexperimente gelehrt haben, besser gedeihen. Dieser Gegensatz deutet, wir mir scheint, auf ein Verhältnis zwischen Entstehung und Wesen der bösartigen Geschwülste, das unserer Hypothese aufs beste entspricht. Was aber die günstigeren Bedingungen für die Entstehung im Alter anlangt, so lassen sie sich durch analoge Erfahrungen an Eizellen wohl begreiflich machen. Wie es alternde Gewebezellen gibt, so auch alternde Eier. Je länger eine Eizelle nach Ablauf der Richtungkörperbildung auf ein Spermatozoon warten muß, um so weniger Widerstandskraft zeigt sie, bis sie schließlich zugrunde geht. Ein solches alterndes Ei kann dem verderblichen Eindringen mehrerer Spermatozoen keinen Widerstand leisten und ist weit empfindlicher gegen schädigende Einflüsse als ein jugendliches. Die Unterdrückung der Plasmadurchschnürung durch die hierfür geeigneten Agentien und also die Schaffung eines Zustandes, der beim nächsten Teilungsschritt zu einer vierpoligen Mitose führt, läßt sich nach meinen Erfahrungen erheblich leichter an einem gealterten Ei als an einem jugendlichen bewirken. Dürfen wir, was gewiß nahe liegt, ein Gleiches für alternde Gewebezellen voraussetzen, so könnte schon diese Erscheinung genügen, um die größere Häufigkeit maligner Tumoren im Alter verständlich zu machen.

20. Ein letztes Moment, das ich als Stütze für meine Annahme glaube betrachten zu dürfen, liegt in den Erfahrungen über die in Carcinomen gefundenen Chromosomenzahlen und Kerngrößen. Schon vor langer Zeit hat HANSEMANN darauf aufmerksam gemacht, daß in malignen Tumoren Mitosen mit erhöhter oder herabgesetzter Chromosomenzahl vorkommen. Ebenso konstatiert BORST, daß in wuchernden Geweben häufig eine ganz grob abzuschätzende Vermehrung, seltener Verminderung der Chromosomen beobachtet wird. So sehr diese Angaben noch der Ergänzung bedürfen, sind sie schon in dieser unbestimmten Form für unsere Hypothese sehr günstig. Und Gleiches gilt für die neueren Feststellungen über die

in Carcinomen vorkommenden Kerngrößen. Für Seeigellarven habe ich (1889, 1902) zeigen können, daß die Größe der Kerne *ceteris paribus* proportional ist der in ihnen enthaltenen Chromosomenzahl. So kann eine Larve aus einem dispermen Ei, infolge der manchmal sehr ungleichmäßigen quantitativen Verteilung der Chromosomen auf die ersten Blastomeren, aus drei oder vier Bereichen mit verschiedenen Kern- (und Zell-) Größen zusammengesetzt sein. Daß diese Proportion auch für Wirbeltiere gilt, ist seither durch BRACHET und HERLANT sowie durch G. HERTWIG gezeigt worden. Es ist gewiß wahrscheinlich, daß auch beim Menschen, und nicht nur im Jugendzustand, sondern auch in den fertigen Geweben, die gleiche Abhängigkeit der Kerngröße von der Chromosomenzahl besteht. In dieser Erwägung sind die Angaben über die Kerngrößen von Geschwulstzellen für unsere Hypothese von großer Bedeutung. Nachdem HEIBERG gefunden hatte, daß die Kerne der Krebszellen in der Regel größer sind als diejenigen des normalen Muttergewebes, hat BORST durch seinen Schüler NOMIKOS Messungen an einem sehr großen Material ausführen lassen. Hierbei ergab sich, daß, in Bestätigung der Angaben HEIBERG's, die Kerne vieler Carcinome größer sind als diejenigen der Mutterzellen und auch meistens größer als die Kerne bei gutartigen Epitheliomen. In manchen Carcinomen aber finden sich Kerne von normaler Größe, in seltenen Fällen sind sie sogar kleiner als diejenigen des Muttergewebes.

Für den Geschwulstforscher, der nach einem durchgreifenden morphologischen Charakteristikum der Tumorzellen sucht, war dieses Ergebnis eine neue Enttäuschung nach so vielen vorausgegangenen. Betrachten wir dagegen die Geschwülste vom Standpunkt unserer Hypothese aus, so sind diese Befunde, vorausgesetzt, daß der Satz von der Proportion zwischen Kerngröße und Chromosomenzahl für den erwachsenden Menschen zutrifft, mit dem zu Erwartenden in sehr guter Übereinstimmung. Wir können zwar aus der Hypothese nicht *a priori* ableiten, welche Kerngrößen (und Chromosomenzahlen) in Carcinomen besonders wahrscheinlich sind; auch ist zu bedenken, daß der abnorm zusammengesetzte Kern eine andere Proportion zu seiner Chromosomenzahl besitzen könnte als der normale. Aber Eines müssen wir postulieren, daß sich in verschiedenen malignen Geschwülsten verschiedene Kerngrößen finden. Wir wissen aus den Experimenten über Merogonie und künstliche Parthenogenese, daß eine Zelle mit haploidem Kern, also mit der Hälfte der in den Gewebezellen vorhandenen Chromosomenzahl, normal sein kann. Es ist kaum

anzunehmen, daß dieser Satz für die Gewebezellen des Menschen nicht gelten sollte. Da nun nach meiner Auffassung die maligne Geschwulstzelle eine Zelle ist, der mindestens eine Chromosomenart fehlt, müssen theoretisch Tumoren möglich sein, deren Kerne weniger als halb so groß¹⁾ sind als diejenigen des normalen Muttergewebes. Dem gegenüber ist jedoch zu beachten, daß, wenn der Tumorzelle auf der einen Seite gewisse Chromosomen fehlen müssen, ihr andererseits jedenfalls bestimmte andere nicht fehlen dürfen, wenn sie lebensfähig bleiben soll. Es ist einleuchtend, daß bei der zufälligen Zusammensetzung des Chromosomenkomplexes, der durch eine mehrpolige Mitose jeder Tochterzelle zugeteilt wird, die Wahrscheinlichkeit für Erfüllung der zweiten Forderung für diejenige Tochterzelle am größten ist, die die meisten Chromosomen erhalten hat. So also könnte es zu erklären sein, daß die Kerne der meisten Carcinome größer sind als die des Muttergewebes. Da aber die für den Tumor nötige Kombination nach dem oben Gesagten auch schon von einer weit geringeren Zahl von Chromosomen hergestellt werden kann, ist es begreiflich, daß, wenn auch selten, Carcinome mit Kernen von unternormaler Größe gefunden werden.

V. Betrachtung einiger Einwände.

Es ist nicht meine Absicht, etwaigen Einwendungen, die sich von seiten der Kliniker oder Pathologen gegen meine Hypothese erheben werden, im voraus entgegenzutreten; ich bespreche nur einige Bedenken, die sich auf cytologische Tatsachen stützen und die, wie ich glaube, der Grund sind, weshalb bisher die in dieser Schrift versuchte Erklärung von vornherein als unannehmbar galt.

Der erste Einwand, der mir mündlich mehrfach gemacht worden ist, ist der, daß atypische Mitosen für die malignen Tumoren keineswegs spezifisch seien; man finde sie auch sonst, in gutartigen Wucherungen sowohl wie in entzündlichem, aber auch in vollkommen normalem Gewebe, wogegen sie in malignen Geschwülsten durchaus

¹⁾ Welche Proportion zwischen haploiden und diploiden Kernen besteht, muß für jeden einzelnen Fall festgestellt werden. Bei den Seeigellarven sind die Kernoberflächen der Chromosomenzahl proportional, in anderen Fällen die Kernvolumina.

nicht immer zur Beobachtung kommen. Diesen letzteren Punkt kann ich selbst bestätigen. Als ich mich vor 26 Jahren mit der Konstitution mehrpoliger Teilungsfiguren beschäftigte und damals die Angaben über solche Abnormitäten in Carcinomen kennen lernte, machte ich Schnitte durch einige frisch operierte Carcinome, die mir aus der von NUSSBAUM'schen Klinik in München zur Verfügung gestellt worden waren. Ich habe keine einzige mehrpolige oder asymmetrische Mitose darin gefunden.

Ich möchte nun glauben, daß die Darlegungen der vorausgehenden Kapitel dem Leser schon gezeigt haben, daß meine Hypothese atypische Mitosen gar nicht als eine wesentliche Eigenschaft maligner Tumoren betrachtet, sondern eher das Gegenteil, wovon sogleich noch die Rede sein wird; und daß zweitens das Vorkommen solcher abnormer Mitosen in sonstigen gesunden oder kranken Geweben gerade eine der wichtigsten Grundlagen für die Hypothese bildet. Denn sie behauptet ja nichts anderes, als daß eine in irgendeiner bis dahin normalen Zelle auftretende mehrpolige oder asymmetrische Mitose zur Bildung einer bösartigen Geschwulst führen kann, aber durchaus nicht führen muß. Wenn also maligne Tumoren mit Vorliebe an entzündlich gereizten Stellen auftreten, wenn gutartige Wucherungen plötzlich in bösartige übergehen und endlich gar aus normalem Gewebe ohne vorherige krankhafte Veränderung ein Carcinom oder Sarkom entsteht, so sind es gerade die in solchen völlig oder wenigstens relativ normalen Geweben nachgewiesenen abnormen Mitosen, die nach meiner Hypothese als Ausgangspunkte der bösartigen Geschwülste vorausgesetzt werden müssen.

Hier könnte nun der zweite Einwand auftreten, daß atypische Mitosen viel zu häufig seien, als daß man annehmen könnte, sie seien die Ursache maligner Tumoren. Hiergegen ist jedoch zu sagen, daß sowohl die analogen Experimente an den Echinideneiern, wie auch allgemeine Überlegungen zu der wohlbegründeten Anschauung führen, daß abnorme Chromatinverteilungen in den allermeisten Fällen nicht zu einer solchen Kombination von Chromosomen führen, wie sie zur Bildung einer malignen Zelle nötig ist. Viele durch mehrpolige Mitosen entstandenen Zellen mögen einen Chromosomenbestand zugeteilt erhalten, der sie annähernd normal erhält; die allermeisten aber wohl einen solchen, daß sie unfähig sind, weiterzuleben. Nichts hindert die Annahme, daß im Durchschnitt von Tausenden, ja Hunderttausenden von abnormen Mitosen nur eine

einzig diejenige Kombination von Chromosomen liefert, welche die Zelle zugleich lebensfähig erhält und in der ganz bestimmten Weise abnorm macht. So sehe ich in dem vielfältigen Nachweis atypischer Teilungen in Nichtgeschwülsten nicht ein Hindernis, sondern eine wichtige Voraussetzung für meine Hypothese.

Um die Bedeutungslosigkeit pluripolarer Mitosen für das Geschwulstproblem darzutun, ist von manchen Seiten auf die Leukocyten hingewiesen worden, bei denen solche Teilungsfiguren so häufig seien, daß man in ihnen sogar die normale Vermehrungsweise dieser Zellen glaubte erblicken zu dürfen. Hier ist aber der wichtige Punkt zu beachten, daß nach den Untersuchungen M. HEIDENHAIN'S¹⁾ die pluripolaren Mitosen der Leukocyten infolge Unterbleibens der Zellteilung zur Entstehung von Riesenzellen führen, die dann die völlig normale Chromosomenkombination, nur in mehrfacher oder vielfacher Auflage besitzen. Ein Gesundbleiben solcher Zellen — soweit sie nicht aus anderen Ursachen krank werden — ist nach meiner Hypothese selbstverständlich. Wenn aber auf die mehrpolige Mitose eines Leukocyten eine simultane Mehrteilung der Zelle folgt, wer vermöchte zu behaupten, daß dann die Tochterzellen noch normal funktionieren? Sie leben eben vielleicht nur so lange noch, als sie in ihrem Protoplasma einen Vorrat von Stoffen enthalten, die von den jetzt fehlenden Chromosomen übrig sind. Aber auch dies scheint mir nicht ausgeschlossen, daß aus solchen simultanen Mehrteilungen der Leukocyten auch einmal zwar lebensfähige, aber in ihrem Charakter veränderte Zellen, speziell solche mit unbeschränkter Wucherungstendenz hervorgehen. Sind doch in der Tat die Leukämien als maligne Neubildungen der Leukocyten in Anspruch genommen worden.

Was aber nun das oft so gehäufte Vorkommen atypischer Mitosen in den Tumoren selbst anlangt, so ist dies in meinen Augen durchaus nicht etwas für das Bestehen der Geschwulst Wesentliches, sondern nur ein Symptom einer gewissen krankhaften Beschaffenheit dieser Zellen, ein Symptom, das vielleicht den Schluß zuläßt, daß schon in dem Ausgangsgewebe eine Tendenz zu abnormer Chromatinverteilung vorhanden war, die eben zur Entstehung der Urzelle der Geschwulst geführt hat. Das eigentliche Wachstum der Geschwulst aber kann nach meiner Hypothese

¹⁾ M. HEIDENHAIN, Neue Untersuchungen über die Zentralkörper usw. Arch. f. mikt. Anat., Bd. 43. 1894.

nur durch reguläre zweipolige Mitosen vor sich gehen. Die mehrpoligen oder asymmetrischen Teilungen der Tumorzellen dagegen würden gelegentlich den ursprünglichen Typus der Geschwulst in einen neuen, wohl stets indifferenten, überführen können; im allgemeinen aber wird anzunehmen sein, daß die aus einem bereits defekten Chromatinbestand durch weitere Neukombinationen hergestellten Chromosomenkomplexe nicht mehr imstande sind, ihre Zellen lebensfähig zu erhalten. Und hier gelangen wir zu einem Punkt, der mir sehr bedeutungsvoll zu sein scheint. Drei Erscheinungen werden als charakteristisch für viele Tumoren hervorgehoben: 1. Das häufige Auftreten atypischer Mitosen, 2. die große Variabilität in der Beschaffenheit der einzelnen Tumorzellen, besonders deutlich meßbar in den Schwankungen der Kerngröße, und 3. ausgedehnte Degenerationserscheinungen. Ich möchte glauben, daß diese drei Erscheinungen in ursächlichem Zusammenhang stehen, daß sie nur drei Glieder eines und desselben Prozesses sind. Die in den Geschwulstzellen auftretenden abnormen Mitosen liefern mit ihrer quantitativ variablen Chromosomenverteilung Zellen mit den verschiedensten Kerngrößen, Zellen, die aber im allgemeinen damit zugleich den Typus der ursprünglichen Geschwulstzellen verloren haben und neue Typen darstellen von einer freilich zumeist nur sehr beschränkten Lebensfähigkeit.

Kurz gesagt: die aus einer Geschwulstzelle durch eine mehrpolige Mitose entstandenen Zellen sind in den weitaus meisten Fällen keine Geschwulstzellen mehr; und es ist also, so paradox dies klingen mag, die atypische Mitose, die im gesunden Gewebe zu der verderblichen Abnormität führen kann, in der bereits bestehenden Geschwulst eher als ein Heilfaktor anzusehen. Ja es wäre, falls mehrpolige Mitosen in einem malignen Tumor zur Regel würden, denkbar, daß der Tumor allmählich in sich selbst zugrunde geht und daß, falls die Zerfallprodukte rasch genug weggeschafft werden können, Gesundheit eintritt.

Den Röntgen- und Radiumstrahlen wird die Fähigkeit zugeschrieben, Krebs zu erzeugen und Krebs zu heilen. Diese seltsame Doppelwirkung könnte zum Teil durch die Eigenschaft dieser Strahlen, abnorme Mitosen hervorzubringen, erklärbar sein. Normale Zellen liefern durch diesen Effekt der Strahlen maligne Zellen, diese auf dem gleichen Weg solche, die nicht mehr lebensfähig sind. Freilich die so ungemein raschen Heilerfolge, die mit radioaktiven Substanzen erzielt

worden sind, können nur in einer direkten Wirkung der Strahlen auf die ruhenden Geschwulstzellen ihren Grund haben.

Wohl der wichtigste cytologische Einwand gegen meine Hypothese ergibt sich aus den in der pathologischen Anatomie vielfach herrschenden Anschauungen über amitotische Zellteilung. Wenn der ruhende Kern überall so gebaut ist, wie die Theorie der Chromosomenindividualität es voraussetzt, dann muß die einfache Durchschnürung des Kerns mit darauffolgender entsprechender Teilung des Protoplasmas zur Bildung von Tochterzellen führen, die in ihrem Chromatinbestand im allgemeinen ebenso von der Norm abweichen, wie diejenigen, die durch mehrpolige Mitosen entstehen. Denn je nach der zufälligen gegenseitigen Lage der Chromosomen im Ruhekern und je nach der Durchschnürungsrichtung müssen die beiden Tochterkerne die verschiedensten Kombinationen von Chromosomen erhalten. Und wenn also, unserer Hypothese zur Folge, die einzelnen Chromosomen verschiedene Eigenschaften haben und nur in bestimmter Kombination normal zu funktionieren vermögen, so müssen die aus direkter Teilung hervorgehenden Zellen im allgemeinen pathologisch und dem Tod verfallen sein.

Was wissen wir nun wirklich über amitotische Teilung und ihre Folgen? Soweit mir bekannt, ist bisher nur ein einziger Fall beschrieben worden, in welchem die Chromosomenverhältnisse nach einer sicherlich direkten Teilung verfolgt worden sind; das ist der kürzlich von G. KAUTZSCH¹⁾ im Würzburger zoologischen Institut beobachtete, der sich auf die Teilung abnorm großer II. Richtungskörper von *Ascaris megalocephala* bezieht. Infolge der reichlichen Ausstattung mit Protoplasma machen diese abortiven Eier den Anfang zu einer parthenogenetischen Entwicklung, allerdings von höchst rudimentärer Art, durch. Die zwei Chromosomen, die ein solcher abnorm großer II. Richtungskörper enthält, bereiten sich zunächst zu einer mitotischen Teilung vor, spalten sich auch in je zwei Tochterchromosomen, so daß deren vier entstehen. Aber die Auseinanderbewegung dieser Spaltheften unterbleibt, da der achromatische Teilungsapparat fehlt. Und so werden alle vier Tochterchromosomen wieder in einem einheitlichen Ruhekern vereinigt.

¹⁾ G. KAUTZSCH, Studien über Entwicklungsanomalien bei *Ascaris*. I. Arch. f. Zellforschung, Bd. 8. 1912.

Nicht selten schnürt sich nun, kurz nachdem sich dieser Kern gebildet hat, das Protoplasma in zwei Stücke durch, und wenn die Furche auf den Kern trifft, zerschnürt sie ihn in zwei mehr oder weniger ungleiche Teile. So sind auf amitotischem Wege zwei kernhaltige Tochterzellen entstanden. Jeder der beiden Kerne erfährt dann abermals die mitotische Metamorphose, und hierbei tritt die wichtige Tatsache hervor, daß nicht die für die *Ascaris*-Zellen charakteristische Zahl von zwei oder vier Chromosomen in jedem Kern erscheint, sondern willkürliche Zahlen, die nur insofern gesetzmäßig sind, als die Gesamtzahl der Chromosomen beider Zellen vier beträgt; das ist eben die Zahl, die der Kern vor der Durchschnürung besessen hatte. Noch bezeichnender aber ist der Umstand, daß bei der mitotischen Vorbereitung der beiden durch jene „direkte“ Teilung entstandenen Kerne auch manchmal ein Bruchstück eines Chromosomas auftritt, zu dem der fehlende Rest in dem anderen Kern gefunden wird. Nichts kann schöner als dieser Befund die Richtigkeit der Vorstellung illustrieren, daß in dem unanalysierbaren ruhenden Kern eine Anzahl selbständiger Bezirke vorhanden sind, deren jeder aus einem Chromosoma der vorhergehenden Mitose hervorgegangen ist und bei der folgenden sich wieder in ein solches zusammenzieht.

Was Kerne mit solchem defekten Chromatinbestand leisten können, ist leider in diesem Fall nicht feststellbar gewesen, da die Keime aus anderen Gründen sehr frühzeitig ihre Entwicklung einstellen.

Wenn wir uns nun zu der direkten Zellteilung wenden, wie sie normalerweise bei Metazoen vorkommen soll, so ist vor allem die Frage zu erörtern, ob darunter ein Vorgang der eben beschriebenen Art zu verstehen sei oder nicht. CHILD¹⁾ hat für den Bandwurm *Moniezia* angegeben — und er hat seinen dort gewonnenen Resultaten die weiteste Verallgemeinerung zu geben versucht — daß mitotische und amitotische Teilung beliebig mit einander abwechseln können, wobei aber in allen mitotischen Teilungen immer wieder die für die Species charakteristische Chromosomenzahl auftritt. Ebenso soll es sich nach den Angaben von SHEARER bei der Eibildung des Wurms *Dinophilus* verhalten.

Wenn dies richtig ist, so muß die direkte Teilung, die sich in diesen Fällen zwischen zwei mitotische einschaltet, ein ganz anderer

¹⁾ C. N. CHILD, Amitosis as a factor in normal and regulatory growth. Anat. Anz., Bd. 30. 1907.

Vorgang sein, als der von KAUTZSCH in allen Stadien verfolgte Prozeß. Nachdem dieser Fall gelehrt hat, daß die Durchschnürung eines gewöhnlichen Ruhekerns jeden Tochterkern nur zu einem Partialkern — dem Complement des anderen — macht, muß in einem Ruhekern, dessen einfache Durchschnürung jedem Tochterkern den vollständigen Chromosomenkomplex überträgt, etwas Besonderes vorgegangen sein. Man könnte sich vorstellen, daß die einzelnen Chromosomen gleichsam aufs feinste zerstäubt werden und daß diese winzigen Teilchen aller Chromosomen sich aufs innigste mischen. Wird diese Mischung beliebig halbiert, so werden in jede Hälfte ungefähr gleich viele Teilchen aller Chromosomen gelangen, und wenn nun die zusammengehörigen Teilchen sich wieder sammeln, wird annähernd das Gleiche erreicht sein, wie durch die mitotische Halbierung.

Es ist klar, daß direkte Teilung solcher Art unsere Geschwulsthypothese nicht berühren würde. Wenn sich dagegen nachweisen läßt, daß bei Säugetieren Tochterzellen, die nach dem KAUTZSCH'schen Modus entstanden sind, lebensfähig und normal bleiben, dann muß die Hypothese falsch sein.

Wir müssen daher betrachten, wie die so zahlreichen Angaben über direkte Teilung in Säugetiergeweben zu beurteilen sind. Vorher aber sei ein Blick auf die erwähnten Beobachtungen CHILD's an den Geschlechtsorganen von Moniezia geworfen, da dieses Untersuchungsobjekt wegen der Möglichkeit, die Aufeinanderfolge der Stadien weit sicherer zu bestimmen, erheblich günstiger ist, als ein Säugetiergewebe. Trotzdem und obgleich die Beobachtungen von CHILD den Eindruck großer Sorgfalt machen, kann der Beweis direkter Teilung nicht als erbracht gelten. Um ihn zu liefern, müßte, wie ich schon an anderer Stelle dargelegt habe, gezeigt sein, daß 1. der doppelkernige Zustand wirklich auf Teilung beruht, daß 2. sich um jeden von diesen Kernen ein Teil des Protoplasmas abgrenzt und daß 3. die so entstehenden Zellen sich wieder mitotisch teilen und dabei die normale Chromosomenzahl besitzen. Von diesen unerläßlichen Nachweisen hat CHILD keinen zu erbringen vermocht.

Es liegt in der Natur der Sache, daß es mit den Angaben über direkte Zellteilung bei Säugetieren nicht besser steht. Ich habe den Eindruck gewonnen, daß die meisten Autoren, in der Überzeugung, direkte Teilung sei schon von ihren Vorgängern mit genügender Sicherheit nachgewiesen, sich mit unzureichenden Indizien begnügen. Es muß immer wieder betont werden, daß gelappte Kerne

oder zwei Kerne in einer Zelle und die schönste Serie von Bildern, die man zwischen einem einfachen und einem doppelten Kern zusammenstellen kann, an sich nicht das mindeste für eine direkte Teilung auch nur des Kerns beweisen. Je nach der gegenseitigen Lagerung der aus der Mitose in eine Tochterzelle übergeführten Chromosomen können alle Arten von schwächer oder stärker eingeschnürten Kernen entstehen, und wenn die Tochterchromosomen in zwei etwas entfernteren Gruppen liegen, so können sich zwei Kerne bilden, die während der ganzen Zellenruhe unverschmolzen bleiben. Aber selbst wo sich ein ruhender Kern wirklich in zwei Kerne durchgeschnürt hat, fehlt noch die Hauptsache. Der Kern der Metazoenzelle ist nicht ein Teilungsorgan, wie die Kerne bei Protozoen; zwei Kerne in einer Metazoenzelle lassen keineswegs erwarten, daß zwischen ihnen eine Protoplasma durchschnürung eintreten wird. Jedenfalls zeigte sich in den Fällen, wo ich selbst die Schicksale zweikerniger Metazoenzellen sicher verfolgen konnte (bei *Ascaris* und Triton), daß der Zustand unverändert erhalten bleibt bis zur nächsten Mitose, wo dann beide Kerne sich auflösen und alle Chromosomen in eine einfache zweipolige Teilungsfigur eingezogen werden.

Für den Nachweis direkter Teilung ist also der Nachweis einer Zelldurchschnürung zwischen den beiden Kernen unbedingt zu fordern. Allein auch dann sind noch Täuschungen möglich. Die aus mitotischer Teilung hervorgegangenen Tochterkerne können zur Zeit der Protoplasma durchschnürung schon wieder so weit in den Ruhezustand übergegangen sein, daß kaum mehr zu entscheiden ist, ob eine mitotische oder amitotische Teilung des Kerns vorausgegangen ist. Ja selbst ein noch bestehender Zusammenhang zwischen zwei ruhenden Kernen, mit Protoplasmaeinschnürung oder -durchschnürung zwischen ihnen, ist kein Beweis für direkte Teilung, da, wie ich vor langer Zeit bei der Furchung des *Ascaris*-Eies beschrieben habe und wie es seither auch für andere Objekte bekannt geworden ist, auch auf eine Mitose solche Bilder folgen können, falls ein oder einige Chromosomen sich etwas verspätet gespalten haben.

Ein Säugetiergewebe, über welches ich selbst einige Erfahrungen besitze, ist das Corneaepithel des Kaninchens. In einer Arbeit über die Regeneration dieses Epithels hat neuerdings JUSELIUS¹⁾ an-

¹⁾ E. JUSELIUS, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration des Epithels der Cornea usw. Arch. f. Ophthalmologie, Bd. 75. 1910.

gegeben, daß zwar anfangs Mitosen auftreten, aber ziemlich bald erlöschen, und daß der Ersatz der weggenommenen Zellen im wesentlichen durch direkte Teilung bewirkt werde. Von einem Beweis für diese letztere Behauptung ist in der Arbeit keine Spur zu finden. Man gewinnt vielmehr den Eindruck, daß JUSELIUS deshalb direkter Teilung den Hauptanteil an der Regeneration zuschreibt, weil ihm die Mitosen zu spärlich vorkommen. Allein hierin befindet er sich in einem Irrtum. Ich habe die Versuche mit der von ihm angegebenen Methode nachgeprüft, nur mit dem Unterschied, daß ich das Corneal-epithel nicht an Schnitten, sondern als Flächenpräparat untersucht habe. Ist die bindegewebige Cornea bis auf geringe Reste abpräpariert und die Färbung nicht zu dunkel, so läßt sich bei guter Beleuchtung das flach ausgebreitete Epithel sehr genau analysieren, wobei Zahl und Verteilung der Mitosen sich ungleich leichter und sicherer bestimmen lassen, als bei der Rekonstruktion aus einer langen Schnittserie¹⁾. Diese Präparate lehren nun, daß durch mindestens

¹⁾ Ich teile bei dieser Gelegenheit in Kürze einen meines Wissens noch nicht bekannten Befund mit. Ich habe meine Untersuchungen über Säugetier-epithelien mit dem Linsenepithel des Kaninchens begonnen, an dem ich nach einer mir von Herrn Kollegen C. von HESS freundlichst mitgeteilten Methode nach Ablassen des Kammerwassers die kokainisierte Cornea mit einem abgerundeten Glasstab massierte, wodurch unregelmäßige Defekte des Linsenepithels hervorgebracht werden. Die Regeneration durch mitotische Teilung der gesunden Zellen beginnt an den Defekträndern und schreitet sehr regelmäßig peripherwärts fort, so daß man, je nach der verflossenen Zeit in immer größerem Abstand von dem Defektrand einen damit annähernd parallelen Streifen von Mitosen erhält, manchmal in erstaunlicher Regelmäßigkeit, öfters mehr verwischt. Unwillkürlich drängte sich mir für dieses Phänomen der Name „karyokinetische Welle“ auf. Während die erste Welle gegen den Rand verläuft, kann eine zweite und dritte weniger regelmäßige entstanden sein.

Bei gelegentlicher Erwähnung dieses Befunds gegenüber Herrn Kollegen BORST machte mich dieser auf die oben erwähnte Arbeit von JUSELIUS aufmerksam, in der etwas Ähnliches für das Corneaepithel beschrieben sei. In der Tat fand ich hier das gleiche Phänomen einer „karyokinetischen Welle“ beschrieben, die aber in der umgekehrten Richtung verlaufen sollte, als wie ich es am Linsenepithel gefunden hatte. Wenige Stunden nach der Operation sollen am Limbus Mitosen auftreten und von hier gegen den Defektrand fortschreiten, während in der Peripherie die Teilungen erlöschen. Meine eigenen Beobachtungen an Präparaten, die in den von JUSELIUS angegebenen Zeiten konserviert worden waren, lassen mich jedoch für seine Angabe nicht den geringsten Anhaltspunkt finden und ich kann mir sein Resultat, abgesehen von der ungeeigneten Untersuchungsart an Schnitten, nur dadurch erklären, daß er durch Zufälligkeiten getäuscht worden ist. Auch im völlig intakten ungereizten Corneaepithel kommen stets Mitosen vor, wahrscheinlich besonders reichlich bei jungen Tieren. Man findet sie in allen Bereichen, besonders häufig in der Peripherie. Ich kann nicht zweifeln, daß es diese Mitosen waren,

sieben Tage eine so lebhaft mitotische Teilung in der Umgebung des Defekts stattfindet, daß ich beim Fehlen jedes Anzeichens für amitotische Teilung nicht zweifeln kann, daß die zum Ersatz der weggenommenen Epithelzellen ausgelöste Zellvermehrung ausschließlich auf mitotischem Weg geschieht.

Direkte Kernteilung ohne Zellteilung läßt natürlich meine Hypothese unberührt, da hier, ebenso wie bei der oben besprochenen mitotischen Mehrteilung ohne darauffolgende Protoplasmateilung, die Zelle alle Chromosomenarten behält. Von diesem Gesichtspunkt aus sind vielleicht die Angaben über direkte Kernteilung bei der Regeneration quergestreifter Muskelfasern aufzufassen. Auch hier bleiben ja die entstandenen Kerne in einer einheitlichen plasmatischen Masse zusammen. Doch scheint mir die Frage, welche Rolle die amitotische Kernteilung bei der regenerativen Neubildung funktionsfähiger Muskelfasern spielt, auch durch die Untersuchungen SCHEINCKE'S noch nicht völlig geklärt zu sein.

Endlich ist, wie bei den in normalen Geweben aufgefundenen abnormen Mitosen, zu sagen: wenn wirklich direkte Zellteilungen nach dem oben besprochenen KAUTZSCH'Schen Modus in Säugetiergeweben stattfinden, wer weiß denn, was aus solchen Zellen wird? Wer kann sagen, daß sie nicht nach kurzer Zeit zugrunde gehen? Eine beschränkte Lebensfähigkeit könnte ihnen immer noch zukommen, ähnlich wie den Blastomeren der dispermen Echinideneier, die trotz ihres defekten Chromatinbestands noch die ganze Furchung normal durchlaufen und dann erst nach wiederholter mitotischer Zweiteilung plötzlich erkranken und sterben. Es liegt eben offenbar, wie ja auch das Weiterleben kernloser Protozoenstücke lehrt, im Protoplasma noch ein Vorrat der aus dem vorher vorhanden gewesenen Kern stammenden Stoffe, der erst nach einiger Zeit verbraucht ist.

In dieser Erwägung wäre es mit meiner Auffassung der Kernkonstitution sogar zu vereinigen, daß direkte Zellteilung eine physiologische Bedeutung haben könnte, dort nämlich, wo es, wie in der Epidermis der Säugetiere, auf die Produktion von Zellen abgesehen ist, deren Aufgabe erst mit ihrem Tod beginnt. Nur die tiefste Schicht der Epidermis müßte sich immer wieder durch Teilung

die JUSELIUS auf seine Idee gebracht haben. Die mitotische Reaktion auf den Defekt beginnt auch beim Corneaepithel in der Nähe des Defektrandes und schreitet nach der Peripherie fort, allerdings nicht in jener regelmäßigen Welle wie beim Linsenepithel.

lungen regenerieren, bei denen jeder Tochterzelle der gesamte Chromatinbestand vermittelt wird. Die Zellen dagegen, die zum Heraufrücken in die höheren Schichten bestimmt sind und denen damit wohl schon das unaufhaltsame Ende irgendwie aufgeprägt ist, könnten sich wohl noch für einige Zeit durch einen Modus vermehren, durch den die Tochterzellen nur noch defekte Kerne erhalten.

Fasse ich diese Betrachtungen kurz zusammen, so ergibt sich Folgendes:

1. Amitotische Kernteilung ohne darauffolgende Zellteilung ist für unsere Hypothese ohne Belang.

2. Alle Angaben über amitotische Kernteilung mit darauffolgender Protoplasmateilung sind mit der größten Skepsis aufzunehmen; soweit sie sich auf normales Geschehen beziehen, beruhen die meisten nach meiner Überzeugung auf Irrtum. Führt aber solche Teilung zur Entstehung von krankhaften Tochterzellen, so liegt darin gerade ein Beweis für meine Auffassung.

3. Direkte Teilung von Zellen, die aus anderen Gründen nur noch eine beschränkte Lebensfähigkeit besitzen, könnte ohne weiteres mit meiner Auffassung bestehen.

4. Die bisherigen Sätze beziehen sich auf amitotische Teilungen, die nach dem KAUTZSCH'schen Modus erfolgen, wo die Tochterzelle nur einen Bruchteil von dem Chromosomenbestand der Mutterzelle erhält. Es ist jedoch denkbar, daß es daneben einen amitotischen Teilungsvorgang gibt, bei dem einer jeden Tochterzelle, wenn auch nicht so exakt wie bei der Mitose, die Hälfte aller im Kern enthaltenen Chromosomenteilchen zufällt. Ein solcher Modus wäre mit meiner Hypothese nicht im Widerspruch.

Alles in allem bin ich der Überzeugung, daß der vorgetragenen Geschwulsthypothese von seiten der amitotischen Teilung keine Gefahr droht.

VI. Schluß.

Mögen nun diese Ausführungen noch so unvollkommen sein, Eines wenigstens wird ihnen, wie ich hoffe, zugestanden werden, daß sie sich nicht an irgendeine vereinzelte Erscheinung heften, sondern versuchen, sich mit einer Reihe der wesentlichsten Phänomene, die die malignen Geschwülste darbieten, auseinanderzusetzen. Angesichts der großen Mannigfaltigkeit der zu erklärenden Tatsachen wird man von einer solchen Hypothese von vornherein kaum erwarten dürfen, daß sie überall als die nächstliegende Lösung erscheint. Sie wird schon dann auf eine Prüfung Anspruch machen dürfen, wenn sie auch nur einige bis dahin ohne Zusammenhang dastehenden Eigenschaften einheitlich zu deuten vermag und im übrigen die Fähigkeit besitzt, sich den anderen anzupassen.

In der letzteren Hinsicht hätten meine Darlegungen noch nach verschiedenen Richtungen ausgedehnt werden können; manches, wie die Ergebnisse über Geschwulstimmunität, über die Wirkungsweise der verschiedenen Heilmittel, habe ich gar nicht berührt. Aber soweit ich sehe, läßt sich hierüber einstweilen nicht viel anderes sagen, als daß die Tumorzellen so oder so reagieren, und es scheint mir keine Tatsache vorzuliegen, die uns nötigen würde, den Grund dieses besonderen Verhaltens nicht in der von uns angenommenen Besonderheit des Kerns zu sehen. Was speziell die Wirkung des Radiums und Mesothoriums auf Carcinome betrifft, so ist besonders von O. HERTWIG und seinen Mitarbeitern gezeigt worden, daß ganz generell die schädigende Wirkung der Bestrahlung vor allem in einer Wirkung auf den Kern beruht; und es liegt gewiß nicht fern, im Sinn der vorgetragenen Hypothese anzunehmen, daß der defekte Kern der malignen Tumorzelle der Einwirkung jener Strahlen eher erliegt als der einer normalen Zelle. Wieder verhalten sich hier die im Lauf unserer Betrachtungen so oft zum Vergleich herangezogenen dispermen Seeigelkeime ähnlich. Auch die wenigen, die sich zu annähernd normalen Plutei entwickeln, erweisen sich doch gegen schädigende Einflüsse empfindlicher als die aus monospermen Eiern hervorgegangenen. Besonders auffallend war mir folgende Erfahrung. Aus den dispermen-dreiteiligen Eiern (vgl. oben S. 10/11) gehen bei allen daraufhin untersuchten Species eine Anzahl annähernd normaler, wenn auch weniger gut entwickelter Larven hervor; das heißt nach unserer Hypothese: es entstehen aus der dreipoligen

Mitose unter Umständen drei Kerne, die zwar gewiß nicht den absolut normalen Chromosomenkomplex besitzen, aber doch einen solchen, daß sie imstande sind, bis in das Pluteusstadium hinein annähernd normal zu funktionieren. Kombiniert man aber diese Dreier-Dispermie, wie ich dies mehrmals versucht habe, mit Bastardierung, so gehen alle Keime ohne Ausnahme zugrunde, während die monospermen Bastarde der gleichen Eltern ebenso ausnahmslos normale Larven liefern. Dieser Effekt der Bastardierung bei solchen Dispermiefällen kann nicht anders gedeutet werden, als daß der in geringem Grad abnorme Chromosomenbestand zwar unter sonst völlig normalen Verhältnissen, wie sie bei der Amphimixis innerhalb der gleichen Species obwalten, seine Aufgabe zur Not erfüllen kann, unter den veränderten Bedingungen aber, die durch die Bastardierung gegeben sind, nicht mehr. Und diese hier in der Bastardierung gelegene Schädigung wäre eben derjenigen zu vergleichen, welche in den malignen Tumoren die radioaktiven Substanzen ausüben. — Die gleiche Betrachtung dürfte auch anwendbar sein bei der spezifischen Wirkung, die das Selen nach den Versuchen A. VON WASSERMANN'S auf gewisse Mäusetumoren ausübt. Denn auch hier sind es, wie HANSEMANN festgestellt hat, in erster Linie die Kerne der Tumorzellen, an denen sich die Selenwirkung zu erkennen gibt.

Im Folgenden sei nun der Gedankengang dieser Schrift nochmals in Kürze überblickt.

Wir gehen von der Annahme aus, daß die Eigenschaften der malignen Zellen ihre Ursache in einem ihnen innewohnenden Defekt haben. Dieser Defekt ist, wie das Schicksal der Tumoren, besonders bei fortgesetzter Überimpfung auf immer neue Individuen lehrt, unreparierbar.

Manche Tatsachen sprechen dafür, daß es unreparierbare Zellen-defekte, die ihre Ursache in einer protoplasmatischen Störung hätten, nicht gibt. Für den Kern dagegen wissen wir, daß ihm Defekte beigebracht werden können, von denen eine Rückkehr zum normalen Zustand nicht mehr eintritt. Chromosomen, die einer Zelle infolge einer abnormen Mitose verloren gehen, treten, durch so viele Generationen solche Zellen verfolgt worden sind, nie mehr auf. Und ebenso stellen sich die durch Kernzerschnürung mit folgender Zellteilung entstandenen Tochterkerne als Partialkerne dar, in denen

nicht allein die fehlenden Chromosomen, sondern auch die fehlenden Stücke einzelner Chromosomen unersetzt bleiben.

Solche Kerndefekte könnten als harmlos gelten, wenn, wie man früher geglaubt hatte, alle Chromosomen eines Kerns essentiell gleichwertig wären. Allein wir besitzen die triftigsten Gründe, eine Verschiedenwertigkeit der Chromosomen im Metazoenkern anzunehmen. Ihre Vielheit bedeutet nicht nur eine gewisse Quantität, wie es bei Protozoen der Fall zu sein scheint, sondern verschiedene Qualität. Sie sind nach verschiedenen Richtungen spezialisiert und nur in bestimmter Kombination erhalten sie die Zelle normal.

Experimente an Seeigelkeimen haben zu dem Ergebnis geführt, daß die meisten von der Norm abweichenden Chromosomenkombinationen zum Tod der Zelle führen, daß jedoch auch Kombinationen vorkommen, bei denen die Zelle lebensfähig bleibt, aber nicht mehr in typischer Weise funktioniert. Hierunter gibt es Fälle, wo die Abweichung darin besteht, daß die in der normalen Entwicklung streng epithelial angeordneten Zellen ihren Zusammenhang aufgeben, eine Eigentümlichkeit, die an das Verhalten gewisser maligner Tumoren erinnert. Freilich die Haupteigenschaft dieser Tumoren, die unbeschränkte Wucherungsfähigkeit, konnte bei jenen Experimenten an den Seeigelkeimen nicht geprüft werden.

Kerndefekte, wie sie im Vorstehenden für Seeigel beschrieben worden sind, sind die Folge mehrpoliger Mitosen. Da solche Abnormitäten in wuchernden Geweben, besonders aber in malignen Tumoren nicht selten gefunden werden, ist der Gedanke naheliegend, daß zwischen ihnen und der Entstehung der Geschwülste ein Zusammenhang besteht. Die Bedenken, die sich aus cytologischen Gründen gegen diese Annahme erheben könnten, glaube ich im V. Kapitel entkräftet zu haben.

Das Wesentliche an unserer Hypothese ist aber nicht die abnorme Mitose, sondern ganz allgemein ein gewisser abnormer Chromosomenbestand. Wie dieser auch entstanden sein mag, stets würde die Folge ein bestimmter Tumor sein. Außer den mehrpoligen Mitosen, die entweder auf einer simultanen Mehrteilung des Centrosomas oder auf einer Verschiebung des Parallelismus zwischen der Centrosomenteilung und der Zellteilung beruhen könnten, kämen für die Geschwulstgenese vor allem asymmetrische Mitosen in Betracht. Ja diese würden, wenn sie, nach Analogie mit gewissen Vorkommnissen bei Seeigeln, auf einem Mangel im Teilungsvermögen bestimmter Chromosomen beruhen würden, die Geschwulst viel sicherer

zur Folge haben, als die in ihrer Chromatinverteilung vom Zufall abhängigen mehrpoligen Mitosen. Am direktesten aber würden, wenn sie vorkommen sollten, Agentien wirken, welche die Eigenschaft haben, bestimmte Chromosomen einer Zelle zu zerstören, während sie die anderen unbeschädigt lassen.

Eine nähere Präzisierung unserer Grundannahme ist einstweilen unmöglich. Eine Nuklearpathologie, in deren Gebiet nach unserer Auffassung die Lehre von den malignen Tumoren fallen würde, ist, wie eine Nuklearphysiologie, kaum in den ersten Anfängen vorhanden. Aber schon die ganz allgemeine Annahme eines Chromatindefekts ist, im Zusammenhang mit der Art und Weise, wie solche Defekte entstehen können, geeignet, eine Anzahl von Eigentümlichkeiten der bösartigen Geschwülste dem Verständnis näher zu bringen.

Unsere Hypothese kann vor allem die mangelhafte histologische Gestaltung und das veränderte biochemische Verhalten der Tumorzellen erklären. Damit zugleich gibt sie Rechenschaft über die veränderte Einwirkung auf die umgebenden Gewebe.

Die Möglichkeit zahlloser verschiedener abnormer Chromosomenkombinationen, von denen allerdings nach unserer Auffassung weit aus die meisten ihre Zelle nicht lebensfähig erhalten könnten, liefert für die Verschiedenheiten der aus dem gleichen Muttergewebe hervorgehenden malignen Tumoren eine sehr einfache Erklärung.

Die Agentien, durch welche experimentell mehrpolige Mitosen hervorgebracht werden können, stehen in auffallender Übereinstimmung mit den chronischen Reizen, die in der Ätiologie der bösartigen Geschwülste eine nicht mehr zu bezweifelnde Rolle spielen.

Andererseits läßt das gelegentliche Auftreten abnormer Kernteilung in gesundem Gewebe die Entstehung eines malignen Tumors an einem Ort möglich erscheinen, wo an eine äußere Ursache kaum zu denken ist, wie denn überhaupt jenes oben als kapriziös bezeichnete Moment im Auftreten dieser bösartigen Neubildungen unserer Hypothese aufs beste entspricht.

Aber auch eine Anzahl weiterer Erscheinungen fügen sich unserer Anschauung ohne Zwang, so die Metastasenbildung, das Vorkommen von multipeln und diffusen Geschwülsten, sowie von solchen, die aus zwei oder mehr Zelltypen zusammengesetzt sind. Auch das Auftreten von bösartigen Tumoren auf parasitärer Grundlage oder

im Gefolge eines überimpften Tumors ganz anderer Art scheint einer Erklärung auf Grund unserer Annahme zugänglich zu sein.

Die Hauptsache freilich ist hypothetisch, ob nämlich ein abnormer Chromosomenbestand von solcher Art entstehen kann, daß er die Zellen, die ihn besitzen, zu immer weiterer Vermehrung treibt. Diese Annahme mußte ad hoc gemacht werden. Allein es scheint manches zu ihren Gunsten zu sprechen. Vor allem halte ich es für unzweifelhaft, daß die Tendenz zu fortgesetzter Vermehrung eine Ureigenschaft der Zellen ist, die erst sekundär im vielzelligen Organismus durch Einflüsse der Umgebung eine Hemmung erfahren hat. Daß die Zellen dieser hemmenden Einwirkung für gewöhnlich sich fügen, um nur bei gewissen Veränderungen der Umgebung ihrem ursprünglichen Teilungstrieb zu folgen, setzt einen besonderen, für die Zustände der Umgebung empfindlichen cellulären Apparat voraus. Ist ein solcher aber vorhanden, so lassen sich an ihm Störungen denken, infolge deren er jene Empfindlichkeit gegen die Zustände der Umgebung verliert. Damit wird dann der der Zelle inhärente Vermehrungstrieb frei gemacht und nimmt nun ohne Rücksicht auf die Bedürfnisse des übrigen Körpers seinen Lauf.

Die angenommene regulierende Vorrichtung aber in den Kern zu verlegen, erscheint deshalb berechtigt, weil Beziehungen des Chromatins zur Regulierung der Teilung sicher bestehen. Und so könnten eben gewisse Veränderungen in der Konstitution des Kerns jene Störung darstellen, durch welche die Reaktionsfähigkeit auf die Zustände der normalen Umgebung verloren geht.

Die Frage wird sein: gibt es Mittel, um zu einer sicheren Entscheidung über die Richtigkeit der vorgetragenen Anschauungen zu gelangen? Nach allem, was wir bis jetzt über die malignen Tumoren wissen, halte ich es für ausgeschlossen, daß man mit Untersuchungsmethoden, wie sie heute im Bereich des Möglichen erscheinen, jemals dahin gelangen könnte, einen solchen Tumor in statu nascendi festzustellen. Jedenfalls gilt diese Behauptung, wenn meine Hypothese richtig ist. Diejenige abnorme Mitose, welche den Ausgangspunkt des Tumors bildet, ist, wenn einmal über die Natur der Wucherung kein Zweifel mehr besteht, längst abgelaufen. Und angenommen, man hätte diese Mitose einmal vor sich, so gäbe es kein Merkmal, sie als solche zu erkennen.

Höchstens dort, wo sich ein Organ innerhalb kurzer Zeit diffus in einen malignen Tumor umwandelt, wo also Urzellen der Geschwulst in großen Mengen entstehen müssen, wäre die Hoffnung gegeben, sie in ihrer Genese zu beobachten.

Aber, auch hiervon abgesehen, wenigstens einer viel genaueren Prüfung, als ich sie hier auf Grund der mir bekannten Tatsachen anstellen konnte, wird die Hypothese unterworfen werden können, und zwar wird es verschiedene Möglichkeiten zu einer solchen Prüfung geben. Am nächsten liegt es wohl, den Chromosomenzählungen erneute Aufmerksamkeit, womöglich mit besseren Hilfsmitteln als bisher, zuzuwenden. Ich habe oben erwähnt, daß sowohl abnorme Chromosomenzahlen, wie abnorme Kerngrößen in Geschwülsten häufig gefunden worden sind. In günstigen Fällen dürfte hier ein weiteres Vordringen wohl möglich sein. Doch wird man sich gegenwärtig halten müssen, was bei solchen Untersuchungen erwartet werden darf. Das Vorkommen der ungefähr normalen Chromosomenzahl in einem malignen Tumor, ja sogar das gelegentliche Vorkommen der exakten Normalzahl ist mit unserer Hypothese nicht unvereinbar. Wenn in einer vierpoligen Mitose, die sich nach Unterdrückung einer Zellteilung entwickelt, die Chromosomen annähernd gleichmäßig zwischen die vier Pole eingeordnet werden, erhält jede der vier Tochterzellen ungefähr die normale Chromosomenzahl. Nur die Kombinationen der Chromosomen in diesen vier Zellen sind unrichtig, und so kann darunter auch eine Kombination sein, die trotz normaler Zahl die Anlage zu einem malignen Tumor darstellt. Erst eine größere Reihe von Zählungen in verschiedenen Geschwülsten könnte also ein brauchbares Ergebnis liefern. Sollte dabei die genaue diploide Chromosomenzahl regelmäßig gefunden werden, so müßte die Hypothese falsch sein.

Auch Chromosomenzählungen innerhalb einer und derselben Geschwulst wären von Wichtigkeit von dem Gesichtspunkt aus, daß sehr wechselnde Zahlen bei voller Gesundheit und einheitlichem Charakter des Tumors gegen unsere Hypothese sprechen müßten. Würde dagegen bei Verschiedenheit der Chromosomenzahl in der gleichen Geschwulst reichliche Zelldegeneration vorkommen und diese Degeneration besonders in denjenigen Regionen gefunden werden, wo die Chromosomenzahlen am kleinsten sind, so wäre ein solcher Befund unserer Hypothese günstig.

Der Weg, auf dem ich selbst — bisher erfolglos — vorgegangen bin, ist der, in einem gesunden Gewebe auf möglichst unschädliche

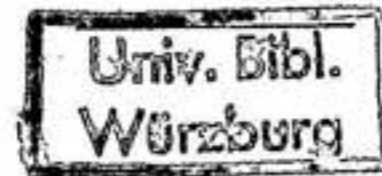
Weise mehrpolige Mitosen hervorzubringen und zu verfolgen, ob auf solchem Boden manchmal ein maligner Tumor entsteht. Die Versuche wurden am Corneaepithel und am Linsenepithel des Kaninchens angestellt. Das Verfahren war dieses, daß ich durch Zerstörung eines Teils des Epithels die umgebenden Zellen zu lebhafter mitotischer Teilung brachte. Auf dem Höhepunkt dieses Vermehrungsprozesses wurde durch verschiedene Mittel versucht, die in Gang befindlichen Zellteilungen zu unterdrücken. Nach einiger Zeit wurde ein neuer Defekt gesetzt, um womöglich die durch Unterdrückung der Teilung doppelwertig gemachten Zellen zu erneuter Teilung — nun zu simultaner Vierteilung — zu bringen. Da die Versuche resultatlos geblieben sind, unterlasse ich eine eingehendere Beschreibung. Ein Argument gegen die Hypothese kann ich in dem bisherigen Mißerfolg nicht erblicken. Nicht allein war nach meiner Auffassung von vornherein zu erwarten, daß nur sehr ausgedehnte Versuche zum Ziel führen würden, sondern es war überdies die Zahl der mehrpoligen Mitosen, die an den zu bestimmter Zeit abgetöteten Kontrollobjekten aufgetreten waren, viel zu gering, als daß auf einen Erfolg hätte gerechnet werden können.

Nachdem der Nachweis einer Entstehung von Carcinomen durch die Einwirkung bestimmter Parasiten gelungen ist, und besonders nachdem das Auftreten von Sarkomen im Gefolge von gewissen transplantierten Carcinomen fast schon von einer experimentellen Erzeugung bösartiger Tumoren zu sprechen erlaubt, dürfte hier der umgekehrte Weg zu einer Prüfung unserer Hypothese gegeben sein, wie in den vorgenannten Versuchen. Wenn es, wie BASHFORD gefunden hat, bei der Maus Krebsstämme gibt, die bei Überimpfung mit Sicherheit innerhalb eines Zeitraums von 6 Wochen ein Sarkom hervorbringen, so wird sich der Zeitpunkt des Beginns dieser neuen bösartigen Wucherung mit ziemlicher Genauigkeit feststellen lassen. Sollten zu dieser Zeit abnorme Mitosen in dem an das transplantierte Carcinom grenzenden Bindegewebe besonders reichlich sein, so wäre dies für unsere Hypothese günstig, wogegen sie beim Fehlen solcher abnormer Teilungen oder überhaupt abnormer Vorgänge im Kern als unhaltbar betrachtet werden müßte.

Noch in manchen anderen Tatsachen, die beim histologischen und experimentellen Studium der malignen Tumoren, wie aus klinischer oder statistischer Erfahrung zu gewinnen sind, werden sich, worauf im Kapitel IV mehrfach hingedeutet worden ist, Kriterien für die Richtigkeit der dargelegten Anschauung finden

lassen. Denn es wird auf diesem Gebiet nicht anders sein als sonst überall, daß trotz eifrigster Durchforschung manche wichtigen Phänomene unbeachtet geblieben sind, weil sie, von keiner der herrschenden Vorstellungen erwartet, als gleichgültige Nebenumstände erscheinen mußten.

Wenn ich also dieser Schrift zum Schluß einen Wunsch mit auf den Weg geben darf, so ist es dieser, daß meine Argumentation die in der Geschwulstfrage tätigen Forscher geneigt machen möge, ihre bisherigen Erfahrungen von dem hier dargelegten Standpunkt aus zu betrachten und bei ihren künftigen Studien sich zu fragen, ob das, was sie finden, die vorgetragene Hypothese widerlegt oder ihr zur Stütze dienen kann.



Der physiologische Stoffaustausch zwischen Blut und Geweben.

Von Prof. Dr. Leon Asher, Bern. („Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze“. Fünftes Heft.) 1909. Preis: 1 Mark 20 Pf.

Geschlechtszellen und Körperzellen im Tierreich.

Ein Vortrag von Dr. med. et phil. von Berenberg-Gossler, Priv.-Doz. f. Anatomie in Freiburg i. Br. („Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze“. Heft 19.) 1912. Preis: 60 Pf.

Zell- und Protoplasmastudien.

Von Dr. F. Doflein, a. o. Prof. der Zoologie an der Universität München.

Erstes Heft: Zur Morphologie und Physiologie der Kern- und Zellteilung. Nach Untersuchungen an Noctiluca und anderen Organismen. Mit 4 Tafeln und 23 Textabbildungen. (Abdr. aus „Zoologische Jahrbücher“, Abt. f. Anat., Bd. IV.) 1900. Preis: 7 Mark.

Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas.

Von Dr. Alfred Fischer, a. o. Prof. der Botanik in Leipzig. Kritische Untersuchungen über Technik und Theorie in der neueren Zellforschung. Mit einer kolorierten Tafel und 21 Abbildungen. 1899. Preis: 11 Mark.

Vererbung und Chromosomen.

Vortrag, gehalten am 27. September 1905 in der Gesamtsitzung der beiden wissenschaftlichen Hauptgruppen der 77. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Meran. Von Dr. Karl Heider, Prof. der Zoologie in Innsbruck. Mit 40 teilweise farbigen Figuren im Text. 1906. Preis: 1 Mark 50 Pf.

Betrachtungen über das Wesen der Lebenserscheinungen.

Ein Beitrag zum Begriff des Protoplasmas. Von Prof. Dr. med. et phil. R. Neumeister. 1903. Preis: 2 Mark.

Die Plasmazellen.

Von Prof. Dr. Josef Schaffer, Wien. („Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze“. Heft 8.) 1910. Preis: 1 Mark 20 Pf.

Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen.

Untersuchungen und Betrachtungen. Von Dr. H. Schriddo, Privatdozent (jetzt a. o. Prof.) für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie in Freiburg i. Br. Mit 21 Figuren im Text. („Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze“. Heft 6.) 1909. Preis: 1 Mark 60 Pf.

Blutkörperchen und Wanderzellen.

Von Prof. Dr. Franz Weidenreich in Straßburg. („Sammlung anatomischer und physiologischer Vorträge und Aufsätze“. Heft 15.) 1911. Preis: 1 Mark 60 Pf.