

## XXIII.

## Ueber die Anaplasie der Geschwulstzellen und die asymmetrische Mitose.

Von Dr. David Hansemann,

Privatdocent und III. anatomischen Assistenten am Pathologischen Institut zu Berlin.

Als man zuerst anfing, Geschwülste histologisch genauer zu analysiren, da stand vielen Forschern das Ziel vor Augen, ein histologisches Specificum für die Carcinome zu finden und eine Zeit lang glaubte man in den geschwänzten Zellen, in der specifischen Carcinomzelle dieses Kriterium gefunden zu haben. Doch hat man bald einsehen müssen, dass solche specifischen histologischen Kriterien nicht existiren und dass ebensowenig, wie der Käse oder die Riesenzelle für die Tuberculose, eine spezifische Zelle für das Carcinom charakteristisch ist.

Man hat dann neuerdings in gewissen karyokinetischen Vorgängen specifische Eigenschaften der Carcinome zu sehen geglaubt (Schütz, Mikroskopische Carcinombefunde, Frankfurt a. M. 1890). Als ich vor einigen Jahren die asymmetrische Zelltheilung beschrieb und angab, dass ich sie beim Menschen nur in Carcinomen gefunden und dass sie im übrigen Thierreich nur ausnahmsweise vorkäme, hat man daraus vielfach die Ansicht entwickelt, dass diese Form der Zelltheilung für die Carcinome absolut charakteristisch sei, obgleich ich die theoretische Möglichkeit, ja Wahrscheinlichkeit ihres Vorkommens an anderen Orten stets betont habe (dieses Archiv Bd. 119).

Nun ist in fast allen Arbeiten, die sich mit dem Zelltheilungsprozess der Carcinome, mit der ausgesprochenen Absicht ein histologisches Specificum zu finden, beschäftigen, immer ganz allgemein von den Carcinomen die Rede. Es ist aber seit langen bekannt, dass die Carcinome des Magens, des Mastdarms, der Epidermis, der Leber, des Oesophagus u. s. w. sich ganz verschieden verhalten. Und da wir nach allen neueren Untersuchungen annehmen müssen, dass sich die Carcinome aus dem

Stroma und dem specifischen Parenchym eines Organes entwickeln, so wird man daraus folgern müssen, dass auch die Carcinome sich unter einander ebenso verschieden verhalten, wie diese Organe selbst.

Aber nicht einmal die Carcinome eines und desselben Organes stimmen in ihrer Configuration und in dem physiologischen Werth ihrer Zellen überein. So giebt es z. B. Carcinome der Epidermis, deren Zellen sich sehr ähnlich den normalen Epidermiszellen verhalten, deutliche Riffzellen bilden und die regelmässig durch Verhornung zu Grunde gehen, wie diese. Carcinome, die aus solchen Zellen bestehen, gehen nicht in Geschwüre über, sondern bilden nur ein makroskopisch an Narbengewebe oder Sklerodermie erinnerndes epidermoides Organ. Die Zellen anderer Epidermiskrebse verhornen nur unvollständig und verwandeln sich nicht in eine schützende Decke: hier kommt es zu exzematösen oder auch ulcerösen Wucherungen. Wieder anderen Epidermiscarcinomen fehlt jede Andeutung einer Verhornung und diese sind es, die oft zu ausgedehnten Geschwüren führen. Dieselben Unterschiede lassen sich an jedem anderen Organe durchführen. Da giebt es z. B. Mastdarmkrebse mit schönen Cylinder- und Becherzellen, die den einfachen Polypen bei oberflächlicher Betrachtung histologisch sehr ähnlich sehen; andere wiederum, bei denen die cylindrische Form der Zellen und die Bildung von drüsenähnlichen Schläuchen nur noch wenig charakteristisch ist; und wieder andere, deren Bau kaum oder gar nicht mehr an das Muttergewebe erinnert.

Bei Gelegenheit der Entwicklung einer histogenetischen Theorie der Carcinome habe ich (dieses Archiv Bd. 119 S. 314 u. ff.) für deren Zellen das Wort „anaplastisch“ eingeführt und habe damit ausdrücken wollen, dass die Zellen der Carcinome weniger differenzirt sind, als die Zellen des Muttergewebes und dass sie eine grössere selbständige Existenzfähigkeit haben. Man sieht aus den oben angeführten Beispielen, dass die Anaplasie der Geschwülste nicht überall denselben Grad erreicht. Um wieder auf das so ausserordentlich charakteristische Beispiel der Epidermis zurückzukommen, so würde ich den Carcinomen mit ausgesprochener Verhornung eine geringere Anaplasie zuerkennen, als denjenigen ohne Verhornung. Oder bei

Darmkrebsen würden diejenigen die geringere Anaplasie aufweisen, die noch Drüenschläuche enthalten, deren Zellen cylindrisch sind, oder gar noch Becherformen erkennen lassen, als die Darmkrebsse, mit polymorphen Uebergangszellen.

Ribbert hat in seinen Referaten meiner Arbeit (dieses Arch. Bd. 119) in der Deutsch. med. Wochenschr. 1890 und im Centralblatt für pathologische Anat. (1890 S. 362), als auch in einer Besprechung (D. med. W. 13. Oct. 1891 S. 1183 No. 42) den von mir angewendeten Vergleich mit der Ausstossung des Richtungskörperchens beim Ei ausschliesslich in den Vordergrund gedrängt und auch Ströbe (Ziegler's Beiträge Bd. XI S. 10 u. 11) scheint die Sache so aufgefasst zu haben, als sei meine Theorie von der Anaplasie der Geschwulstzellen allein auf dem Vergleich mit den Richtungskörperchen aufgebaut. Meine Bemerkungen darüber (S. 321 a. a. O.) lauten: „Mag dies nun die Bedeutung des ersten Richtungskörperchens sein, wie Weismann will, oder mag dies (nehmlich die Entdifferenzirung) schon vorher in irgend einer Weise geschehen“ — und weiter unten: „Man sieht, dass ich mich den Weismann'schen Anschauungen sehr nähere und es nur vorerst unbestimmt lassen möchte, ob an diesem Vorgang wirklich das erste Richtungskörperchen, oder dieses allein Schuld ist“. Man sieht hieraus wie aus der ganzen Entwicklung meiner Theorie über die Anaplasie, dass ich an diesen Stellen weiter nichts als einen Vergleich gebraucht habe, durchaus aber nicht den Vorgang der Anaplasie mit der Ausstossung des Richtungskörperchens in Analogie gesetzt habe. Auch ist meine Theorie durchaus nicht auf der Theorie der Ausstossung des Richtungskörperchens aufgebaut, wie Ribbert und Ströbe zu meinen scheinen. Es geht das deutlich aus dem von mir aufgestellten Satz hervor: „Jede asymmetrische Theilung einer Zelle bedeutet eine Veränderung ihrer Differenzirung; sie ist also in Parallele zu setzen mit einem neuen Generationsstadium der ontogenetischen Entwickelung. Demnach muss die asymmetrische Theilung jedesmal mit einer Veränderung der Wachstumsenergie und der Wachstumsrichtung verbunden sein“. Wo ist hier etwas vom Richtungskörperchen gesagt? und doch liegt gerade in diesem Satz das Wesen meiner Theorie von der Anaplasie sehr deutlich ausgesprochen. Aber es scheint,

dass der Vergleich mit den Richtungskörperchen so geblendet hat, dass alles Uebrige dagegen verschwand und ich bedaure deshalb aufrichtig ihn gemacht zu haben. Man sieht hieraus, dass ich auf das Richtungskörperchen nur durch die von Weismann demselben untergeschobene Deutung verfallen bin. Weismann hat nun selbst diese Anschauung aufgegeben (Amphimitis Jena 1891), und es fällt mir nicht ein, eine Theorie gegen ihren Urheber vertheidigen zu wollen. Damit fällt mein Vergleich mit den Richtungskörperchen aber nicht die Sache selbst. Nach wie vor möchte ich behaupten, dass sowohl die Entstehung des reifen Eies aus der somatischen Zelle, als der Carcinomzellen aus dem Muttergewebe vor sich geht durch Anaplasie, d. h. Entdifferenzirung und vermehrte selbständige Existenzfähigkeit. Hat das Richtungskörperchen nichts mit der Anaplasie des Eies zu thun, so hat es auch keine Analogie mit der asymmetrischen Zelltheilung, was doch die Sache selbst in keiner Weise ändert, wie Ribbert und Ströbe zu glauben scheinen.

Nun ist es aber bei den Aeusserungen dieser beiden Autoren nicht geblieben, sondern die Darstellung, die Ribbert meiner Theorie gegeben hat, hat noch weitere Folgen gehabt. Noeggerath nemlich schreibt auf S. 31 seiner Monographie (Beiträge zur Structur und Entwicklung des Carcinoms. Wiesbaden 1892) den untersten Absatz wörtlich (bis auf die Auslassung eines Wortes „Figuren“ hinter „asymmetrischen“ und die Zufügung eines Wortes „ersten“ vor „Richtungskörperchen“ in der 1. und 4. Zeile des Absatzes) von Ribbert (Deutsche med. W. 13. October 1891. Separatabdr. S. 12 Zeile 25—36) ab, ohne diesen zu citiren. Natürlich wiederholen sich dann bei ihm auch die irrthümlichen Anschauungen Ribbert's. Damit aber noch nicht genug, sondern Hauser hat die Arbeit Noeggerath's recensirt (Münchener med. Wochenschr. 1892. 7. Juni. S. 411) und dabei gesagt, dass Noeggerath meine „auf irrigen Voraussetzungen begründete Hypothese“ zurückgewiesen habe, der ich „die beim Carcinom zu beobachtende asymmetrische Kerntheilung mit der Ausstossung der ersten Richtungskörperchen aus dem Ei in Parallele bringe“ u. s. w.

Nun enthält aber der betreffende Satz von Ribbert (a. a. O. S. 12 Zeile 25—36) noch 2 irrthümliche Angaben über meine Theorie, die ich niemals geäußert habe, nemlich dass die Carcinomzellen „ihre Eigenschaft als Epithelien verlieren und dadurch zu indifferenten und besonders wucherungsfähigen Zellen werden“. „Indifferent“ setzt Ribbert an die Stelle, wo ich „weniger differenzirt“ sage, und „wucherungsfähig“, wo ich von „größerer selbständiger Existenzfähigkeit“ spreche. Das sind doch Worte, die nicht synonym sind und die man nicht beliebig vertauschen kann.

„Weniger differenzirt“ bedeutet doch noch nicht „ganz entdifferenzirt“, was erst „indifferent“ sein würde; und eine grössere selbständige Existenzfähigkeit involvirt noch lange keine grössere Wucherungsfähigkeit. Wucherungsfähig ist jede gesunde thierische Zelle, aber die Zellen der Metazoen sind von einander abhängig und diese Abhängigkeit ist es, die, wie ich meine, bei den Carcinomzellen geringer, aber nicht ganz aufgehoben wird.

Das Wort „wucherungsfähig“ bedeutet aber noch etwas ganz anderes. Es erweckt den Schein, als habe ich eine ätiologische Theorie der Carcinome aufgestellt, was Noeggerath entschieden glaubt und nach ihm auch Hauser, wie es scheint. Auch Alberts (Deutsche Medicinalzeitung. 1891. No. 34) und Ströbe scheinen der Ansicht zu sein. Nach meinen ganzen Ausführungen, die ich hier natürlich nicht wiederholen kann, handelt es sich selbstverständlich nur um eine histogenetische Theorie, in der die Aetiologie gar nicht berührt ist.

Wenn nun jedem Carcinom ein gewisser Grad der Anaplasie zukommt, so muss es interessiren, ob dieser sich bei ein und demselben Krebs zu ändern im Stande ist. Nicht jedes Carcinom giebt darüber Aufschluss, sondern nur solche, die einen gewissen Grad der Anaplasie aufweisen, dabei Metastasen haben und sich von einem Organ aus entwickeln, dessen Zellen mit histologisch gut charakterisirten physiologischen Eigenschaften ausgestattet sind. Solche Organe sind z. B. die Epidermis, der Oesophagus, die Trachea und der Mastdarm. Ich habe eine grosse Zahl solcher Carcinome mit geringer Anaplasie und deren Metastasen untersucht und gefunden, dass der Grad der Anaplasie sich nicht immer ändert, dass er aber sehr häufig zunimmt und zwar so, dass in der ersten Lymphdrüsenetappe der Grad der Anaplasie nur wenig, mit jeder folgenden aber mehr zugenommen hatte. Nie habe ich beobachtet, dass ein Schritt zum Normalen zurück, d. h. prosoplastisch erfolgt wäre, womit aber nicht behauptet werden soll, dass dies nicht gelegentlich vorkommen könnte.

So beobachtete ich z. B. ein Cancroid des Oesophagus mit Riffzellenbildung und charakteristischer Verhornung. In den Bronchialdrüsen, die dem Primärkrebs am nächsten lagen, war die Verhornung geringer, weniger deutlich ausgeprägt und weniger vollständig, auch fand man nur selten deutliche Riffzellen, obgleich deren hier und da noch vorhanden waren. Weitere Metastasen fanden sich in den mesenterialen Drüsen und in der Leber. In diesen fehlte die Verhornung bis auf einige gering-

füüge Ansätze ganz und Riffzellen waren gar nicht mehr zu finden. Die Zellen können also ihren Charakter verändern, sie entfernen sich in ihrem Wesen immer mehr von den Mutterzellen und das Resultat ist dann auch ein verschiedenes, das ganze histologische Bild in extremen Fällen durchaus anders in den Metastasen als im Primärtumor, so dass man glauben könnte einen anderen Krebs vor sich zu haben, wenn man nicht die Uebergänge in den einzelnen Lymphdrüsenetappen vor sich hätte.

Wende ich mich danach wieder den Zell- und Kerntheilungsvorgängen zu, so geht aus alle dem hervor, dass man die Kerntheilungsvorgänge in den Carcinomen nicht an und für sich betrachten darf, sondern stets im Vergleich setzen muss zu denjenigen ihres Muttergewebes. Dabei stellt sich nun ganz allgemein heraus, dass die mitotischen Vorgänge im Stroma sich nicht anders verhalten, als bei einfacher Regeneration oder entzündlicher Wucherung, während die Karyokinesen des „Carcinoparenchyms“ von denen des Muttergewebes oft ganz erheblich abweichen.

Es lag in der Natur der Sache, dass man bisher sich bestrebt, die einzelnen Formen der Karyokinese auf das gemeinsame Schema zurückzuführen und durch die sorgfältigen Untersuchungen zahlreicher Forscher ist die Uebereinstimmung dieses Prozesses in den meisten Geweben nachgewiesen worden. Nur wenige Andeutungen in der Literatur finden sich, die darauf deuten, dass hier und da den Autoren spezifische Unterschiede einzelner Gewebsarten innerhalb dieses Schemas aufgefallen sind (z. B. Grawitz, Verhandlungen d. X. intern. Congresses. Berlin Bd. II 3. Abtheil. S. 9; Müller zur Leukämiefrage. Deutsches Arch. f. kl. Med. 48. Bd. S. 51. Auch Flemming u. A.).

In kurzer Form habe ich im vorigen Herbst (Karyokinese und Cellularpathologie. Berl. klin. Wochenschrift 13. October 1891) darauf hingewiesen, dass es bei genügender Uebung gelingt, die mitotischen Figuren vieler Gewebe von einander zu unterscheiden und ihre charakteristischen Eigenschaften zu präcisiren und ich habe bei dieser Gelegenheit angeführt, dass sich diese Unterschiede auf alle Theile des Vorganges oder auch nur auf einzelne derselben erstrecken können. Die Unterschiede be-

ziehen sich auf die Form, vielleicht auch auf die Zahl der Chromosomen, auf die Centrosomen, auf die achromatischen Spindeln, auf den Theilungsraum und auf die Grösse der ganzen Figuren; ferner bestehen Unterschiede in Bezug auf die Dauer der Phasen und auf die Lage der Mitosen im Gewebe. Ich muss es mir hier leider versagen die Belege für diese Behauptungen zu bringen, da die Reproduction derselben über den Rahmen dieser Zeitschrift hinausgehen würde. Die Unterschiede sind so charakteristisch, dass sie sich durch die Photographie sehr gut wiedergeben lassen. Auf dem Chirurgencongress in Berlin 1892 hatte ich eine grössere Zahl solcher Photogramme ausgestellt und Gelegenheit, dieselben einer Anzahl Collegen zu demonstrieren. Diese Bilder werden demnächst an anderer Stelle veröffentlicht werden. Die typischen Formen kehren in den einzelnen Geweben mit ausserordentlicher Regelmässigkeit wieder und wenn man eine grosse Zahl derselben gesehen hat, so gewöhnt man sich so an die Verschiedenheit der Formen, dass man an der einzelnen Mitose die Art des Gewebes erkennen kann.

Im Parenchym der Carcinome wird das jedoch ganz anders und zwar weichen die Mitosen um so mehr von denen des Muttergewebes ab, je stärker anaplastisch die Geschwulst ist. Und das ist ein Befund, der sich überall mit der grössten Regelmässigkeit wiederholt: die Mitosen gering anaplastischer Geschwülste gleichen denen des Muttergewebes, diejenigen stark anaplastischer Tumoren gleichen denen des Muttergewebes nur noch wenig, oder gar nicht mehr. Sie werden aber auch unter sich ausserordentlich verschieden, so dass überhaupt manchmal von einem bestimmten Typus nicht mehr die Rede sein kann. Hier finden sich am häufigsten Zwerg- und Riesenformen, überhaupt Excesse der verschiedensten Art, und hier ist es auch, wo man am deutlichsten die asymmetrischen Mitosen zu Gesicht bekommt, einen Vorgang, durch den aus den gewöhnlichen Zellen solche mit verminderter Chromosomenzahl hervorgehen und der, wie ich glaube, zur Anaplasie der Geschwulstzellen in naher Beziehung steht.

Gegen diese, von mir seiner Zeit a. a. O. aufgestellte Theorie wendet sich Ribbert (Deutsche med. Wochenschr. 13. Oct. 1891. Sep.-Abdr. S. 13)

mit den Worten: „Nimmt man noch hinzu, dass von der vorausgesetzten Entdifferenzirung der Epithelzellen insofern doch wohl kaum die Rede sein kann, als dieselben auch in den jüngsten Metastasen ihre ursprünglichen epithelialen Charaktere beibehalten, so dürfte es einigermaassen fraglich werden, ob die von Hansemann versuchte Deutung der asymmetrischen Mitosen sich wird begründen lassen.“ Es geht hieraus nicht klar hervor, ob unter „ursprünglich“ das Muttergewebe oder die ersten Carcinomanfänge gemeint sind. Was das erste betrifft, so ist es bekannt, dass die Carcinomzellen weder morphologisch, noch functionell den Charakter ihrer Mutterzellen genau beibehalten. Wenn sich aus einem Cylinderepithel Carcinome mit Uebergangszellen, oder aus einem Flimmerepithel Cancroide bilden können, so kann man doch kaum mehr von dem Beibehalten der ursprünglichen „epithelialen Charaktere“ sprechen, gar nicht der feineren zahllosen Unterschiede zu gedenken, die sich sowohl an den ruhenden Zellen, als ganz besonders an den sich theilenden erkennen lassen. Ich habe oben über den verschiedenen Grad der Anaplasie gesprochen und auseinandergesetzt, dass sich derselbe begründet auf die verschieden starke Abweichung der Carcinomzellen von denen des Muttergewebes. — Was aber die zweite Möglichkeit betrifft, nemlich, dass Ribbert mit dem Worte „ursprünglich“ die ersten Carcinomanfänge gemeint hat, so habe ich gezeigt und kann es durch zahlreiche Präparate belegen, dass in vielen Fällen in den Metastasen die Zellen Abweichungen principieller Art von denen des Primärtumors erkennen lassen, die sich sowohl morphologisch, als ganz besonders functionell definiren lassen: der Grad der Anaplasie kann in den Metastasen zunehmen. Also auch in diesem Falle muss ich der Ribbert'schen Ansicht widersprechen.

Endlich aber habe ich meine grossen Bedenken gegen den Ausdruck „epitheliale Charaktere“ überhaupt. Man liest denselben zwar an vielen Orten und Jeder stellt sich etwas darunter vor, aber Jeder etwas Anderes. Es würde zu weit gehen, hier auf die Bedeutung und auf die Geschichte des Wortes „Epithel“ einzugehen und seine Verquickung mit den Keimblättertheorien. Die Verhältnisse sind augenblicklich noch gar nicht geklärt und wohl nicht umsonst ist in Kölliker's meisterhaftem Handbuch der Gewebelehre (6. Aufl. 1889) bei der Eintheilung der Gewebe nirgends vom Epithel die Rede. Hier, wo von morphologischen Dingen des ausgewachsenen Körpers die Rede ist, kann man doch die Definitionen nicht anders nehmen, als morphologisch und als solches bedeutet „epithelial“ nur eine Situation. Wie man auch die Definition fasst, immer ist es die Situation, die sich in den Vordergrund drängt mit der Betonung der Bedeckung von Flächen und Hohlräumen und dem Hinweis auf eine freie Oberfläche. Das Wort „Charakter“ verlangt, dass man die Zelle an und für sich betrachtet, losgelöst von ihrer Umgebung. Da ist es mir nun stets unverständlich gewesen, wie man ganz allgemein von einem epithelialen Charakter sprechen kann, im Gegentheil hat die Geschichte der normalen, wie der pathologischen Histologie mich gelehrt, dass hierdurch vielfach Verwirrung angerichtet wurde. Man kann den Charakter einer Nieren-, Leber-, Epidermis- u. s. w.



Zelle, oder den einer cubischen, cylinderförmigen, Flimmer- und Becher-Zelle definiren, aber es ist mir nicht möglich, einen morphologisch gemeinsamen Charakter für alle diese Zellen herauszufinden. So oft auch in der Literatur von epithelalem Charakter, ja von epitheloid die Rede ist, so habe ich doch nirgends eine wirklich ausreichende Definition für diesen Charakter auffinden können. Und nun gar soll der „ursprünglich epitheliale Charakter“ in Carcinomen beibehalten bleiben, an Zellen, die mit jeder neuen Eruption eine andere Situation annehmen und die unter sich und von den Zellen des Muttergewebes oft so verschieden sind. Wenn ich resümiere, so dürfte es vielleicht richtiger sein, das Wort „Epithel“ für eine Gewebsart überhaupt fallen zu lassen und es nur da anzuwenden, wo von Zellen in bestimmten Situationen die Rede ist, wie es übrigens Disse (Grundriss der Gewebelehre. Stuttgart 1892) thut.

Die Chromosomen lassen sich beim Menschen gewöhnlich nicht zählen, man muss sie taxiren und das hat seine grossen Schwierigkeiten. In Carcinomen aber finden sich Zellen, die mit Sicherheit nicht durchschnitten sind (da sowohl darüber, als darunter noch Zellenlagen liegen), an denen es sehr leicht gelingt, die Chromosomen zu zählen und man findet zuweilen sogar eine überraschend niedrige Zahl derselben. Solche Zellen entstehen nun, wie ich glaube nachgewiesen zu haben (dieses Archiv Bd. 119 und 123), auf zwei verschiedene Arten, die nicht principiell von einander getrennt sind. Einmal durch das Zugrundegehen einzelner Schleifen (nicht zu verwechseln mit verirrten Schleifen) und zweitens durch asymmetrische Zelltheilung. Ribbert sagt (a. a. O. Sep.-Abdr. S. 12): „Dieser Anschauung (sc. über die Bedeutung der asymmetrischen Mitose) möchte ich entgegenhalten, dass es mir nicht recht gelungen ist, eine Grenze zwischen asymmetrischen Mitosen und den pathologischen Kerntheilungsfiguren<sup>1)</sup> aufzufinden. Es scheint mir vielmehr, als ob die Asymmetrie und die Versprengung einzelner oder weniger Chromosomen nur verschiedene Grade derselben Abnormität darstellen. Und wenn dort eine Zelltheilung nachfolgen kann, so hat sie bei der verhältnissmässig geringen Abweichung nichts Auffallendes.“ Ribbert führt hier nur aus, was ich selbst schon (dieses Archiv Bd. 123. S. 362) beschrieben habe. Die verirrten Chromosomen sind meines Wissens zuerst von Retzius (Bio-

<sup>1)</sup> Das soll wohl heissen: „den übrigen pathologischen Kerntheilungsfiguren“, denn es ist doch nicht zu zweifeln, dass auch die asymmetrischen Figuren pathologische sind.

logische Untersuchungen. 1881. No. IX) unter dem Namen „peripherisch gelegene Schleifen“ beschrieben und auf Taf. XII Fig. 11, 14 und 26 abgebildet worden. Schottländer hat dann (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 31. S. 457) dieselben für pathologisch erklärt und den Namen „verirrte Schleifen“ eingeführt. Flemming hat die Häufigkeit derselben in den Lungen von Salamanderlarven nachgewiesen und auf dem Anatomencongress 1891 (in München) demonstrirt. Von dieser letzten Thatsache habe ich mich selbst an zahlreichen Präparaten überzeugt. Die versprengten Chromosomen liegen gewöhnlich im Monasterstadium in der Gegend des einen Pols und sie finden sich nicht nur in den Lungen der Salamanderlarven, sondern auch in den Kiemenplättchen, der Mylohyoidplatte, dem Lungenmesenterium und dem Peritonäum. Sie sind vollkommen so scharf und deutlich wie die übrigen Chromosomen und ich zweifele nicht, dass sie später in die Kernfigur eintreten, besonders da sich in späteren Stadien Unregelmässigkeiten nicht nachweisen lassen. Solche Figuren, die sich nicht selten auch beim Menschen finden, kann man danach nicht für pathologisch halten.

Nun giebt es aber Figuren, wie ich sie z. B. auf Taf. X. Fig. 22 (dieses Archiv Bd. 123) abgebildet habe. Die Chromosomen liegen gänzlich ausserhalb der Kerntheilungsfigur, nicht nur ausserhalb der Spindel, was auch sonst vorkommt, sondern auch ausserhalb des Theilungsraumes. Sie färben sich weniger intensiv und sind oft nicht scharf begrenzt, so dass sie den Eindruck erwecken, als ob sie in Protoplasma sich auflösten, zerfliessen. Diese Formen der verirrten Chromosomen gehen meiner Ansicht nach zu Grunde, während die übrige Kernfigur vollkommen intact ist und sie führen, wie a. a. O. von mir auseinandergesetzt wurde, zur Hypochromatie. Ribbert stimmt also mit mir vollkommen überein, so weit er sich auf diese 2. Form der verirrten Chromosomen bezieht, wenn er diese nicht scharf von der asymmetrischen Mitose zu trennen vermag. Auch ich setze sie auf eine Stufe mit denselben und zwar so, dass wenn eine grössere Zahl von Chromosomen abgesprengt wird, dies in der Form der asymmetrischen Zelltheilung geschieht, während einzelne Chromosomen in der Zelle selbst zu Grunde gehen können. Dass Ribbert hierin „nichts Auffallendes“ sieht, ändert

nichts an den Thatsachen und dürfte kaum ausreichen, meine Angaben zu widerlegen. Versprengte „degenerirte Chromosomen“ habe ich bisher nur in Carcinomen und einigen Sarcomen gesehen.

In Bezug auf die asymmetrische Mitose hat sich am meisten in Gegensatz zu mir Ströbe gestellt (Celluläre Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. Ziegler's Beiträge Bd. XI). Ströbe spricht den asymmetrischen Mitosen jede besondere biologische Bedeutung ab und behauptet, dieselben auch in Sarcomen in gutartigen Geschwülsten und bei verschiedenen entzündlichen und regenerativen Zuständen gesehen zu haben. Er sagt auf Seite 3: „Wir stellen im Allgemeinen eine Asymmetrie der beiden Tochterkerne fest, wenn dieselben, im Flächenbilde gesehen, eine verschiedene Grösse zeigen.“ Hierzu ist zu bemerken: Wenn man nur das Flächenbild betrachtet, also zweidimensional sieht, so wird man allerdings sehr häufig asymmetrische Mitosen finden. Es ist absolut nothwendig, dass man hier, wie ja überhaupt bei mikroskopischen Untersuchungen, sich der dreidimensionalen Untersuchung befleissigt und dass Ströbe darin noch nicht die nöthige Uebung erlangt hat, geht daraus hervor, dass er alle Figuren ausschliessen will, die nicht genau in einer Gesichtsebene liegen. Wie selten man Figuren, die dem Ströbe'schen Postulat entsprechen, antrifft, wird dann recht klar, wenn man die Figuren photographirt, wie ich es seit einiger Zeit thue. Nur sehr selten gelingt es, Tochtersterne zu finden, die bei der Photographie gleich gross ausfallen. Darauf kommt es aber auch gar nicht an. Ich habe stets betont, dass man nicht die Chromatinmasse, sondern die Zahl der Chromosomen taxiren soll. Selbstverständlich ist es, und, wie ich glaube, für jeden mit diesen Dingen Vertrauten fast unnöthig zu bemerken, dass man nicht etwa taxiren kann, ob ein Stern 28 oder 30 Chromosomen enthält. Wohl aber ist es möglich, zu taxiren, ob ein Stern etwa 30 oder etwa 10 Chromosomen enthält. Dazu brauchen die Sterne gar nicht in „einer Ebene“ zu liegen, wenn man nur genügend geübt ist, solche Dinge zu sehen und ich gebe Ströbe vollkommen recht, wenn er sagt (S. 5): „Ich meinerseits bin zu der Ueberzeugung gelangt, dass die betreffende Erfahrung eben doch nicht so leicht zu erlangen ist, selbst bei recht intensiver Beschäftigung mit diesem Gegenstande.“ Dass man eine Reihe zweifelhafter Bilder findet, gebe ich gerne zu und man wird gut thun, dieselben bei diesen Untersuchungen auszuschliessen.

Vor einer Gefabr muss man sich indessen ganz besonders hüten, das ist die des Durchschneidens einzelner Zellen. In jedem Gewebe mit zahlreichen Mitosen findet man, je dünner der Schnitt ist, um so mehr durchschnitene Zellen. Darauf hinzuweisen habe ich in meiner ersten Arbeit weniger für nöthig gehalten (dieses Archiv Bd. 119), weil ich dieselbe für so selbstverständlich hielt, dass ihre Vermeidung meine erste Sorge war. Ich habe deshalb von vornherein die Schnitte so dick genommen, als es die Untersuchung nur irgend zulies (selten unter  $10\mu$ ). In meiner zweiten Veröffentlichung habe ich dann folgenden Satz aufgenommen, nachdem mir

einige mündliche Einwendungen gemacht waren: (dieses Archiv Bd. 123 S. 357) „Man geht immer ganz sicher, wenn man zur Schätzung der Chromatinmenge bezw. der Chromosomenzahl nur solche Zellen auswählt, deren obere und untere Grenze von den benachbarten Zellen noch überragt wird, so dass ein Durchschneiden nicht gut möglich war“. Dieser Satz ist Ströbe offenbar entgangen, denn er hat alle übrigen hierherzielenden Bemerkungen aus meiner Arbeit zusammengetragen, citirt und an ihrer Hand meine Figuren einzeln kritisiert, nur diesen Satz hat er nicht berücksichtigt, es wäre sonst auch vielleicht seine Kritik in manchen Punkten anders ausgefallen.

Die Figuren auf meinen Tafeln, die ich für nicht ganz sicher hielt, habe ich übrigens stets selbst hervorgehoben, so dass Ströbe es nicht nöthig hatte, diese Zweifel noch einmal zu betonen und zu einem Angriff gegen mich zu gestalten. Das sind so ziemlich die einzigen Punkte, wo wir conform gehen (Fig. 8, 12). Meine Fig. 15, die Ströbe ganz besonders bezweifelt, habe ich seitdem wieder aufgesucht, und feststellen können, dass sie sicher nicht durchschnitten ist, da über und unter derselben noch Zellschichten gelegen sind.

Danach glaube ich, dass die Differenz zwischen Ströbe und mir dadurch entstanden ist, dass Ströbe die Flächenbilder als maassgebend betrachtet und die Chromatinmasse, nicht die Chromosomenzahl zu taxiren versuchte, wie er dann auch Seite 10 chromatinarme Kerne (er spricht hier offenbar von ruhenden Kernen) ohne Weiteres mit hypochromatischen identificirt und mir diese Anschauung irrtümlicher Weise unterschiebt. Auch jetzt noch muss ich Ströbe entgegen wiederholen, dass ich bisher niemals eine asymmetrische Mitose (in meinem Sinne) in einem anderen Gewebe als in Carcinomen gefunden habe. Fast komisch wirkt es, wenn Ströbe sagt (S. 7), dass er asymmetrische Mitosen in Geschwülsten vermisst habe, in denen überhaupt keine Zellproliferation zu entdecken war.

Wenn wirklich die asymmetrischen Mitosen sich in so zahlreichen Geweben vorfinden würden, wie Ströbe es beschreibt, so würde ich bereit sein, die ganze Angelegenheit in die Rumpelkammer der Kunstprodukte zu verweisen, da ein solcher Befund zu sehr der Vorstellung von der Bedeutung der Karyokinese widersprechen würde. Dazu kann ich mich aber einstweilen noch nicht verstehen, da mir die positiven Resultate bei Carcinomen und die negativen in anderen Geweben, die sich inzwischen so sehr gemehrt haben, dass ich davon absehen muss, die untersuchten Objecte einzeln zu erwähnen, zur Seite stehen. Vorläufig muss ich aber glauben, dass Ströbe zum grössten Theil Kunstprodukte gesehen hat und ich werde in dieser Ansicht um so mehr bestärkt, als Ströbe zur Untersuchung zum Theil ältere Präparate benutzte, die von Experimenten Podwyssozki's, Coën's und Fischer's herrührten. Wenn es mir nun auch fern liegt, an der Güte dieser Präparate zu zweifeln, im Gegentheil beweisen die bekannten Arbeiten dieser Forscher, dass ihnen die für ihre Zwecke vorzüglichsten Präparate zur Seite standen, so muss es doch gefährlich erscheinen, nicht selbst und zu einem ganz anderen Zwecke angefertigte Präparate, deren Fehlerquellen man

ganz ausser Stande ist zu controliren, zu so subtilen Untersuchungen zu verwenden. Schliesse ich doch selbst alle Präparate von diesen Untersuchungen aus, die ich nicht selbst fixirt und weiter behandelt habe, so dass ich ihre ganze Genese von vornherein kenne<sup>1)</sup>.

Karg (Ueber das Carcinom, Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, Bd. 34. Festschrift an Thiersch, S. 143—145) schliesst sich im Grossen und Ganzen den Anschauungen Ströbe's an, doch giebt er leider nicht die einzelnen Belege, wie er zu dieser Anschauung gelangt ist, so dass eine sachgemässe Erwiderung nicht gut möglich ist. Es wäre im Interesse der Sache sehr zu wünschen, wenn sowohl Karg, wie Ströbe möglichst getreue Abbildungen der asymmetrischen Mitosen geben möchten, die sie in nicht carcinomatösem Gewebe gefunden haben. Besonders würde dies von Karg interessiren, der als bekannt vorzüglicher Mikroskopiker sich sicher nicht auf die Betrachtung von Flächenbildern beschränkt hat.

In Bezug auf den folgenden Satz Karg's: „Aus der Epithelzelle aber kann, trotz aller Einfüsse, die sie von aussen treffen mögen, nie etwas Anderes werden, als wieder eine Epithelzelle“, den er gegen meine Theorie in's Feld führt, kann auf das oben (S. 443) Gesagte verwiesen werden.

Asymmetrische Mitosen habe ich bis jetzt, wie gesagt, nur in Carcinomen gefunden, habe aber selbst darauf hingewiesen, dass sie wahrscheinlich auch bei der embryonalen Entwicklung vorkommen müssen. Ich habe überhaupt bis jetzt nie behauptet, dass sie ausschliesslich in Carcinomen vorkämen, obgleich ich geneigt bin anzunehmen, dass sie sich im ausgewachsenen Körper nur in Carcinomen deutlich darstellen. Vor Allem aber sind

<sup>1)</sup> Ich habe früher gesagt, dass ich asymmetrische Mitosen niemals in Sarcomen gesehen habe und es ist mir das immer besonders leid gewesen, da ich von vornherein sehr geneigt war, die Sarcome in die Theorie der Zellaplasie mit hinein zu ziehen. Nun ist bereits in diesem Archiv Bd. 123 Taf. X in Fig. 20 eine Figur mit degenerirten verirrten Chromosomen abgebildet, die aus einem Sarcom stammt und ich habe diese Befunde seitdem öfter erheben können. Asymmetrische Zelltheilungen sind mir aber auch bis jetzt in Sarcomen nicht vorgekommen. Sollte es Ströbe gelungen sein, solche wirklich aufzufinden, so würde mich das sehr freuen. Nach seinen sonstigen Befunden muss ich indessen leider noch daran zweifeln. Uebrigens irrt Ströbe vollständig, wenn er glaubt, ich wolle durch die asymmetrischen Mitosen Carcinome von Sarcomen unterscheiden. Vom rein histologischen Standpunkte, der besonders von Virchow festgehalten wird, giebt es so viele Uebergänge zwischen diesen beiden Geschwulstformen, dass ich überhaupt zweifele, ob sich eine scharfe Grenze jemals wird ziehen lassen. Auch liegt dies gar nicht im Interesse der Praxis, da es nur darauf ankommt, bösartige von gutartigen Tumoren zu scheiden.

sie selbst in Carcinomen selten, manchmal sogar sehr selten, was ich stets betont habe und ich begreife nicht, wie Ströbe sagen kann: „ich möchte glauben, dass wir dem Vorgang der asymmetrischen Karyokinese . . . nicht die von Hanse mann ihm zuerkannte Häufigkeit zutheilen dürfen“. Sie sind so selten, dass ich ihnen, selbst wenn sie für das Carcinom charakteristisch wären, im Allgemeinen kaum eine hervorragend diagnostische Bedeutung zuertheilen möchte. Und doch giebt es Ausnahmen hiervon. Neelsen hat eine Beobachtung gemacht (und in der Dresdner Gesellschaft für Naturwissenschaften mitgetheilt), die ich hier mit seiner Erlaubniss wiedergebe. Ein Mann entleerte mit dem Urin kleine Geschwulstpartikel, die im Uebrigen ganz den Charakter eines Zottenpolypen an sich trugen, aber auffallend viele asymmetrische Mitosen enthielten. Daraufhin stellte Neelsen mit Wahrscheinlichkeit die Diagnose auf Carcinom und diese Diagnose bestätigte sich im weiteren Verlauf der Krankheit.

Im Allgemeinen muss man lange suchen, wenn man nicht gerade besonderes Glück hat, bis man eine ächte asymmetrische Mitose, d. h. eine solche, deren Sterne eine verschiedene Anzahl von Chromosomen enthalten, auffindet. Es kommt hier nicht darauf an, dass der eine Stern etwas grösser als der andere ist, auf diese Figuren lege ich gar keinen Werth; es kommt ihnen weder eine diagnostische, noch eine biologische Bedeutung zu: sondern nur solche Figuren sind von Wichtigkeit, bei denen man mit einiger Sicherheit auf eine verschiedene Zahl der Chromosomen schliessen, oder diese sogar zählen kann.

Damit sind die allgemeinen Angaben, die man über die Mitosen in Carcinomen machen kann, meiner Erfahrung nach erschöpft. Alle übrigen Veränderungen sind nur relative zu dem Muttergewebe und erheischen, wie oben gesagt, eine Besprechung der verschiedenen Formen der Carcinome mit ihrem Muttergewebe im Zusammenhang. Ich behalte mir für eine andere Gelegenheit vor, darüber ausführliche Mittheilungen zu machen.