

Ueber physiologische Degeneration bei
Actinosphaerium Eichhorni.

Nebst Bemerkungen zur Aetiologie der Geschwülste.

Von

Dr. Richard Hertwig,
München.

Mit Tafel IX—XII.

Einleitung.

In einem Vortrag, welcher auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Salzburg gehalten wurde und im Jahre 1882 in erweiterter Form mit reichlichen Anmerkungen versehen als selbständige Broschüre erschien, suchte WEISMANN nachzuweisen, daß der natürliche Tod, d. h. der Tod, welcher nicht durch zufällige äußere Schädigungen erfolgt, sondern aus der Gesamtheit der inneren und äußeren Lebensbedingungen des Organismus sich mit Notwendigkeit ergibt, bei den einzelligen Organismen noch nicht vorhanden ist. Einzellige Organismen sind im Sinne WEISMANN'S unsterblich; sie vermehren sich durch Teilung oder Knospung, also in einer Weise, bei der die „Kontinuität des Lebens in gleicher Form“ gewahrt bleibt. Der „normale, aus inneren Ursachen eintretende“ Tod ist somit eine Neuerwerbung vielzelliger Organismen; er setzt die Differenzierung des Körpers in „somatische“ und „propagatorische Zellen“ voraus, eine Erscheinung, auf deren Bedeutung schon vor WEISMANN, NUSSBAUM (1880) hingewiesen hatte. Nur die propagatorischen Zellen bewahren die Unsterblichkeit der einzelligen Organismen, die Kontinuität des Lebens. Das „Soma“ ist dem Untergang verfallen, je nach den einzelnen Arten bald früher bald später. Der Umstand, daß die Leiber vielzelliger Organismen absterben, sowie der Zeitpunkt, in welchem der Tod bei den einzelnen Arten eintritt, sind für WEISMANN Anpassungen, welche durch den Kampf ums Dasein gezüchtet wurden. Für die Erhaltung der Art ist es von Wichtigkeit, daß der Individuenbestand derselben von widerstandsfähigen, äußeren Schädlichkeiten gewachsenen Organismen gebildet wird. Darum ist eine zeitweilige Erneuerung des Individuenbestandes der Art geboten. Der Zeitpunkt dieser Erneuerung ist gegeben, wenn eine zur Erhaltung der Art genügende Zahl junger Nachkommen vorhanden ist und zwar in einem zu selbständigem Leben befähigten Zustand. Daher hängt, wie WEISMANN durch reiches Material zu erhärten sucht, die Lebensdauer der Individuen bei den einzelnen Arten vornehmlich von zwei Momenten ab, der Fortpflanzung und der Brutversorgung. Die Individuen einer Art können absterben, wenn sie die zur Erhaltung der Art genügende Zahl von Nachkommen erzeugt und in ihrer Entwicklung, soweit es nötig ist, gesichert haben.

Gegen diese Ausführungen, welche WEISMANN in einer Reihe späterer Publikationen im wesentlichen aufrecht erhalten hat, sind vielerlei Einwände erhoben worden, welche darin übereinstimmen, daß sie den natürlichen Tod als eine Einrichtung betrachten, welcher jedwedes Leben unterworfen ist, welche demgemäß auch bei einzelligen Organismen vorkommt. Warum nun aber das Leben als solches den Keim des Todes in sich trägt, darüber gehen die Ansichten auseinander und zwar nach zwei Richtungen. GOETTE (1883) erblickt in der Fähigkeit der Fortpflanzung die Ursache, daß die Organismen sterben müssen. Seine Ausführungen „über den Ursprung des Todes“ leugnen die Kontinuität des Lebens.

Die Eizellen seien tote Gebilde, in welchen das Leben erst allmählich neu entstände, ebenso die Cysten der Protozoen. Diese beiden Grundgedanken sind, wie schon oft hervorgehoben worden, ganz unhaltbar. Ebenso ist die Art, in welcher GOETTE einen notwendigen Zusammenhang zwischen Fortpflanzung und Tod der vielzelligen Organismen zu konstruieren versucht, eine so unnatürliche und gekünstelte, daß sie wohl nirgends Beifall gefunden hat.

Dagegen hat eine zweite Ansicht — und zwar wie ich glaube mit Recht — weite Verbreitung gefunden, daß der Lebensprozeß in sich die Keime des Todes trägt, daß der Organismus im Laufe seines Daseins sich allmählich verbraucht und daher durch neue jugendfrische Individuen ersetzt werden oder an sich selbst eine Neugestaltung, „eine Verjüngung“ erfahren muß.

MAUPAS hat durch lang fortgesetzte Kulturen von Protozoen nachzuweisen versucht, daß in der Tat die Lebensenergie dieser Tiere nur auf eine bestimmte, je nach den einzelnen Arten verschieden große Anzahl von Generationen bemessen ist, daß nach Ablauf dieser Zeit die Individuen infolge von seniler Degeneration zu Grunde gehen und die Art somit aussterben müßte, wenn nicht zuvor eine Verjüngung der Individuen durch Erneuerung des Kernapparates, ein „rajeunissement karyogamique“ erzielt würde. Dieses „rajeunissement karyogamique“ erfolgt durch die Konjugation. MAUPAS glaubt gefunden zu haben, daß die für die Konjugation günstige Zeit, die Zeit der „sexuellen Reife“ lange vor dem Absterben einer Kultur eintritt. Werden Infusorien um diese Zeit durch starke Fütterung an der Konjugation verhindert, so ernähren und vermehren sie sich in lebhafter Weise weiter, aber es tritt eine Periode geschlechtlicher Degeneration ein. Dieselbe soll durch folgende Merkmale charakterisiert sein, zunächst durch „unfruchtbare Konjugationen“, Konjugationen, welche keinen normalen Verlauf nehmen, später durch Rückbildung der Geschlechtskerne, der „Micronuclei“. Schließlich treten auch Störungen in den übrigen Teilen der Organisation, der Bewimperung, dem Bau des Hauptkernes auf. Die Tiere werden kleiner und nehmen Zwergengestalt an. Die Degenerationsvorgänge führen zum Aussterben der Kultur.

MAUPAS' Züchtungsergebnisse habe ich nicht bestätigen können. Ich habe schon vor etwa 15 Jahren *Parameecium* entcopuliert, d. h. ich habe Copulae gesprengt und die getrennten Paarlinge räumlich gesondert bei reichlichem Futter erzogen. Sie lebten viele Monate in reichem Futter weiter und vermehrten sich sehr stark, ohne daß eine Degeneration der Nebenkerne eingetreten wäre. Zeitweilig hörte tagelang die Teilung und wahrscheinlich auch die Nahrungsaufnahme auf. Manche der Infusorien gingen sogar um diese Zeit zu Grunde. Untersuchte ich dann die Tiere genauer, so fand ich das Protoplasma von schwärzlichen Körnchen durchsetzt und die Hauptkerne stark vergrößert. War diese Kernvergrößerung nach einigen Tagen rückgängig gemacht, so begann die Vermehrung von neuem.

Zu prinzipiell gleichen Resultaten ist in der Neuzeit CALKINS (1902) gekommen und zwar ebenfalls bei *Parameecium caudatum*. CALKINS nennt die Zustände der Teilungs- und Assimilationsunfähigkeit „Depression“, ein Name, der im folgenden beibehalten werden soll, da er eine bei Protozoen weit verbreitete, wahrscheinlich allgemeine Erscheinung bezeichnet. Ich sah bei lang fortgesetzter Kultur periodische Depressionszustände, sowohl bei *Actinosphaerium Eichhorni* wie bei *Dileptus gigas*. CALKINS hat bei seinen Untersuchungen die Kernveränderungen übersehen; er hat dagegen die biologischen Erscheinungen, welche während der Kultur zur Beobachtung kommen, noch genauer untersucht als ich. Er hat namentlich nachgewiesen, daß bei *Parameecium* Konjugationsepidemien zu sehr verschiedenen Lebenszeiten beobachtet werden, daß die Neigung zu Konjugationen auf einer Beschaffenheit der Tiere beruht, welche eintritt um zu verschwinden und nach einiger Zeit von neuem aufzutreten, wie ich es für den Encystierungsprozeß von Aktinosphärien und die Konjugation von *Dileptus* gleich-

falls habe feststellen können. CALKINS fand auch keinen Unterschied in der Fertilität der Konjugationen während der verschiedenen Kulturperioden, keine Unterschiede zwischen einer Periode sexueller Reife und sexueller Degeneration.

Man könnte nun einwenden, daß MAUPAS bei seinen Untersuchungen andere Arten verwandt hat, hoch differenzierte Infusorien aus der Gruppe der Hypotrichen; man könnte annehmen, daß diese sich anders verhalten als Paramaecien. Diese Annahme hat sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Zunächst müssen wir daran festhalten, daß in Vorgängen von so fundamentaler Bedeutung, wie sie in der Befruchtung (Konjugation) und in den Einwirkungen der Funktion auf den Organismus gegeben sind, principielle Uebereinstimmung herrschen wird. Ich bin daher bei aller Hochachtung für die glänzenden Leistungen MAUPAS' zur Ansicht gekommen, daß die Ergebnisse seiner Züchtungsversuche bei Stylo-nychien dringend der Nachforschung bedürfen und daß seine allgemeinen Anschauungen über sexuelle Reife und die Notwendigkeit des Todes bei Behinderung des „rajeunissement karyogamique“ sich wohl sicher als irrig heraus stellen werden.

Sind wir nun bei dieser Sachlage gezwungen zu den Anschauungen WEISMANN'S zurückzukehren, wie das in der Tat von seiten CALKINS' geschehen ist? Ist die Erscheinung des natürlichen Todes den Protozoen fremd und der Tod der Metazoen ein Neuerwerb, welcher eine Konsequenz der Vielzelligkeit ist? Meine Ansichten hierüber möchte ich im folgenden in einer zusammenfassenden Darstellung geben, für welche Untersuchungen, die in dieser und einigen weiteren Arbeiten veröffentlicht werden sollen, den Beweis erbringen mögen.

Durch meine Untersuchungen an Protozoen bin ich zum Resultat gekommen, daß bei der Zellfunktion der Kern auf Kosten des Protoplasmas wächst. Soll dabei die Zelle funktionsfähig bleiben, so muß das funktionelle Wachstum des Kernes durch Resorptionsprozesse rückgängig gemacht werden. Bei fortdauernder Funktion überwiegt das funktionelle Wachstum des Kernes die Resorptionsvorgänge und führt schließlich zu einer starken, weitere Funktionen unmöglich machenden Kernhypertrophie; dieser Kernhypertrophie entsprechen die von CALKINS als „Depression“ bezeichneten Zustände der Zelle, von denen oben schon die Rede war, während deren Nahrungsaufnahme und Vermehrung pausieren. Es hängt von dem Grade dieser Depression ab, ob sie wieder beseitigt werden kann, was nur durch eingreifende, eine Verkleinerung des Kernes bewirkende Veränderungen möglich ist. Gelingt die Kernreduktion nicht oder schreitet die Kernvergrößerung sogar weiter fort, so tritt der Tod aus inneren Ursachen, der physiologische Tod ein.

Wenn bei den Protozoen dieser physiologische Tod in der Regel ausbleibt, so hängt das von den vielfältigen Einrichtungen ab, welche getroffen sind, um ihn zu vermeiden. Eine dieser Einrichtungen haben wir schon kennen gelernt in den Zellregenerationen, welche die Depression wieder rückgängig machen und das Gleichgewicht der Zellteile wieder herstellen. Es gibt weitere Einrichtungen, welche den Zweck haben, das Eintreten von Depressionszuständen möglichst hintanzuhalten. Solche Einrichtungen sind in der Encystierung gegeben, während deren sicherlich eine Reorganisation der Zelle sich vollzieht, ferner in der mit der Encystierung häufig verbundenen Befruchtung, bei welcher eine intensive Reduktion und Umgestaltung des Kernapparates, ein „rajeunissement karyogamique“ nachgewiesen ist. Ich nehme an, daß die Kräfte, welche dem funktionellen Anwachsen des Kernes in der Zelle entgegenwirken, durch die Reifungs- und Befruchtungsprozesse eine Stärkung erfahren. Ich muß zugeben, daß diese Interpretation der Wirkung der Befruchtung noch ungenügend gestützt ist. Man könnte ihr sogar die Erfahrungen, zu denen CALKINS in den oben schon erwähnten Untersuchungen gelangt ist, entgegenhalten, daß Paramaecien, welche aus der Konjugation hervorgegangen sind, zur Zucht sich ungeeigneter erweisen

und im Durchschnitt früher absterben als gewöhnliche oder an der Konjugation verhinderte Tiere. Ich habe selbst einige Versuche gemacht, welche die Erfahrungen CALKINS' vollkommen bestätigen, daß Paramaecien, welche aus der Konjugation hervorgegangen sind und unter günstige Futterbedingungen gebracht werden, leicht absterben. Ich erkläre mir aber diese Erscheinung anders als CALKINS, nämlich daraus, daß man bei der Kultur unnatürliche, für das betreffende Entwicklungsstadium ungeeignete Existenzbedingungen geschaffen hat, wie sie in der Natur nicht vorkommen können. Ich bin wie MAUPAS durch Experimente zur Ansicht gekommen, daß die Konjugation bei Protozoen durch einen bestimmten Zustand der Zelle angebahnt wird, welchen man mit MAUPAS „sexuelle Reife“ nennen kann, auch wenn man, wie ich, nicht in allen Punkten mit dem hochverdienten französischen Forscher übereinstimmt. Die sexuelle Reife genügt aber nicht, um Befruchtungsvorgänge zu veranlassen; denn bei starker Fütterung unterbleibt mit seltenen Ausnahmen die Konjugation. Es müssen somit zur „sexuellen Reife“ noch weitere Momente sich hinzugesellen. Ich kenne zur Zeit — und darin stimme ich im Gegensatz zu CALKINS mit MAUPAS überein — nur ein solches Moment, welches zwar für sich allein nicht ausreicht, „Konjugation“ hervorzurufen, wohl aber im stande ist, bei günstigen Bedingungen sie auszulösen. Das ist der Hunger oder ungenügende Ernährung. Bei dieser Sachlage müssen die nach beendeter Befruchtung ablaufenden Umgestaltungen der Zellbestandteile, des Kernes und des Protoplasmas, in der Natur unter Hunger oder mäßiger Ernährung ablaufen und für diese berechnet sein. Veranlaßt man dagegen durch reiche Nahrungszufuhr aus der Konjugation hervorgegangene Protozoen zum Fressen, so werden in den Tieren Assimilationsprozesse hervorgerufen, denen ihre Organisation noch nicht gewachsen ist. Man sollte daher zu Experimenten über den Einfluß der Konjugation auf den Organismus nur Infusorien benutzen, welche zuvor unter den Bedingungen, unter denen die Konjugation eintrat, d. h. bei geringer Nahrung, eine *restitutio in integrum* erfahren haben. Dann wird man erst beurteilen können, ob die Organisation der Protozoen, wie ich in Uebereinstimmung mit den meisten Protozoenforschern annehme, durch die Konjugation eine Festigung erfahren hat oder nicht.

Nach meiner Ansicht ist die Artexistenz von Protozoen in der Natur somit in doppelter Weise versichert. Der Befruchtungsprozeß liefert Tiere von befestigter Konstitution, jugendliche Tiere; die Encystierung und die Reorganisation nach Ablauf von Depressionszuständen verhindern, daß die Tiere nicht funktionell zu Grunde gehen.

Vergleichen wir damit die Metazoen, so liefert hier auch die Befruchtung jugendliche für die Lebensfunktionen gefestigte Tiere. Aber es fehlen die Einrichtungen, welche den physiologischen Tod zu hindern bestimmt sind. So tritt die physiologische Usur in ihr Recht und führt zum Untergang. Die physiologische Usur braucht dabei gar nicht die Grade zu erreichen, welche bei Protozoen Depressionszustände auslöst. Denn für den vielzelligen Organismus ist es nicht ausreichend, daß die einzelnen Zellen am Leben bleiben; sie müssen auch die zur Erhaltung des Ganzen ihnen auferlegten Arbeiten leisten und zwar in einer Weise, welche zu den Lebensfunktionen der übrigen Zellen harmonisch abgestimmt ist. Es genügt somit eine herabgesetzte Lebensenergie der Zellen anzunehmen, um den Tod des gesamten Organismus und im Anschluß daran den Tod seiner einzelnen Elemente zu verstehen.

Anhänger der WEISMANNschen Lehre werden der hier vorgetragenen Auffassungsweise entgegenhalten, daß sie in ihren Konsequenzen mit jener Lehre zusammentrifft. Denn tatsächlich wird ja zugegeben, daß die Protozoen in der Regel dem physiologischen Tod entrinnen, die Metazoen dagegen, sofern sie nicht durch Einwirkung von Schädlichkeiten zuvor dahingerafft werden, dem normalen Tode stets erliegen müssen. Immerhin ist der Unterschied beider Auffassungen ein sehr erheblicher. Denn nach meiner Ansicht sind die Bedingungen des Todes in der lebenden Substanz von Anfang an gegeben;

sie sind eine notwendige Konsequenz der Lebensfunktionen. Sie kommen daher beim funktionierenden Soma der vielzelligen Tiere zum Austrag, gewinnen dagegen keinen Einfluß bei den an den Leistungen des Körpers nicht beteiligten Geschlechtszellen, welche ihrer funktionellen Ruhe ihre „Unsterblichkeit“ verdanken. Bei Protozoen, welche Soma und Geschlechtszelle zugleich sind, müßte der funktionelle Tod ebenfalls eintreten, wenn er nicht durch besondere Einrichtungen verhindert würde. Schaltet man diese Einrichtungen aus oder stellt man ihnen durch Steigerung der Funktion zu hohe Ansprüche, so erliegen auch die Protozoen dem physiologischen Tod. Diesen Satz zu beweisen mögen die im folgenden mitgeteilten Beobachtungen dienen. Dieselben beziehen sich zunächst nur auf eine bestimmte Protozoen-Form, auf *Actinosphaerium* Eichhorni. Auf weitere Protozoen, die holotrichen Infusorien *Dileptus gigas*, *Paramaecium caudatum* und *P. aurelia* werde ich in späteren Publikationen eingehen; vorläufige Mitteilungen über meine an diesen drei Arten gemachten Erfahrungen habe ich schon anderweitig gegeben (1899, 1900, 1903).

Spezieller Teil.

Wenn ich im folgenden versuchen werde, den Nachweis zu führen, daß fortgesetzte Funktion bei *Actinosphaerium* zu einer Degeneration der Zellteile, von Kern und Protoplasma führt, so setzt diese Auseinandersetzung eine genaue Bekanntschaft mit dem Bau eines normalen *Actinosphaeriums* voraus. Ich schicke hierüber einige Bemerkungen voraus, da unsere bisherigen Kenntnisse ungenügend sind.

Bekanntlich ist der Körper eines frei im Wasser schwebenden *Actinosphaeriums* eine Kugel mit radial ausstrahlenden Pseudopodien. Die Pseudopodien sind einzeln von homogenen Achsenfäden gestützt und gleichmäßig über die Oberfläche verteilt; die Kugel besteht aus stark vakuolisiertem Protoplasma und zwar aus einer großvakuoligen, daher durchsichtigeren Rinde und einer feinvakuoligen, infolge dessen sowie infolge größeren Körnerreichtums trüben Markmasse. In der Rinde liegen die kontraktilen Vakuolen, in der Markmasse die Nahrungskörper eingeschlossen in besonderen Nahrungsvakuolen. Die Kerne finden sich in der Markmasse, aber der Hauptsache nach nur in der peripheren Schicht derselben, also dicht unter der Rindenschicht. In die inneren Marksichten geraten normalerweise nur immer wenige vereinzelte Kerne.

Ueber den Bau der Kerne habe ich schon in zwei Arbeiten ausführlich gesprochen. Die in meiner letzten ausführlicheren Publikation genauer begründete Auffassung kann ich auf Grund meiner neuesten sehr eingehenden Untersuchungen in vollem Umfange aufrecht erhalten. Ihr zufolge sind die Kerne 0,010—0,014 mm große Bläschen, welche durch eine Kernmembran scharf abgegrenzt werden, deren inneres von Kernsaft und einem engmaschigen achromatischen „Linin“-Gerüst erfüllt ist. In diesem Liningerüst liegen die für uns wichtigsten Substanzen, die Nukleolarsubstanz und das Chromatin eingebettet in sehr charakteristischer, wenn auch je nach dem Funktionszustand des Kernes wechselnder Anordnung.

Gehen wir vom einfachsten allerdings selten eintretenden Zustand aus, so ist die Nukleolarsubstanz, die Substanz, aus welcher die Nucleoli der Gewebszellen vielzelliger Tiere bestehen, und das Chromatin innig vermischt und zu einem einzigen kugeligen Nucleolus zusammengeballt, einem chromatischen Nucleolus oder Amphinucleolus (WALDEYER 1902). Es ist dies der Zustand funktioneller Ruhe, zugleich auch der Zustand von dem aus die zur Teilung führenden Umgestaltungen beginnen. Selten ist im Amphinucleolus das Chromatin an bestimmten Stellen kondensiert, bald als eine zentrale

Masse, bald als eine dem Nucleolus einseitig aufsitzende Calotte, was an die Chromatinanordnung in den Keimflecken vieler Tiere erinnert.

Gewöhnlich findet man das Material des Amphinucleolus im Kern verteilt, entweder zerlegt in zwei oder mehr kleine Nucleoli, oder in dendritisch verästelte Ausläufer ausgewachsen, welche auf dem Kerngerüst vom Zentrum nach der Peripherie ausstrahlen. Außerst feine dendritische Verästelung, so daß der Kern fast körnig aussieht, ist nach meiner Ansicht ein Zeichen energischer Kernfunktion. Auch bei den Kernen mit verteiltem Amphinucleolus kann es zu einer Sonderung von Nukleolarsubstanz und Chromatin kommen. Letzteres nimmt dann die peripheren Enden der Verästelungen ein, so daß das Zentrum der gesamten Figur, welche ich im folgenden Chromatinrosette nennen werde, licht erscheint.

Auf die feinere Struktur des Protoplasma, ob ein fibrillärer, ein gerüstförmiger oder wabiger Bau vorliegt, hier einzugehen ist nicht der Ort. Dagegen muß ich kleine in großer Zahl eingeschlossene Körperchen erwähnen, für die ich bei einer früheren Gelegenheit den Namen „Chromidien“ eingeführt habe (1902, S. 4). Die Chromidien sind merkwürdigerweise von allen früheren Untersuchern übersehen worden, auch von mir in meiner ausführlicheren Darstellung der Kernteilung, Befruchtung und Encystierung von Actinosphaerium; sie sind feine oder gröbere Körner, oder Stäbchen oder dreieckige oder schwach verästelte Körperchen, die sich genau färben wie die Substanz des Amphinucleolus; sie bestehen auch unzweifelhaft aus einem Gemisch von Chromatin und Nukleolarsubstanz. Sie liegen in den Maschenwänden zwischen den Vakuolen, oft dicht beieinander, so daß die Maschenwände an Imbibitionspräparaten fast gleichförmig rot gefärbt sind, was wohl Ursache ist, daß die Chromidien so lange übersehen worden sind; sie finden sich sehr viel reichlicher in der Marksicht als in der Rinde und können in letzterer ganz fehlen. Unzweifelhaft stammen sie aus dem Kern, aus welchem sie heraustreten. Ich habe das nicht am lebenden Tier beobachten können, sondern aus Präparaten abgetöteter stark assimilierender Tiere erschlossen; bei diesen sind vereinzelt Kerne halb aufgelöst, so daß ein Unterschied zwischen Chromidien und den im Kern enthaltenen die Chromatinrosette bildenden Chromatinbestandteilen gar nicht mehr gemacht werden kann. Die folgende Darstellung der Degenerationsprozesse der Aktinosphären wird uns noch genugsam Beweise für die Ableitung der Chromidien vom Kern liefern. Ich verweise hier zunächst auf Taf. X, Fig. 1—4. Auch bei hungernden Tieren kann man den Zusammenhang der Chromidien mit dem Kern erkennen, indem hier eine starke Reduktion der Kerne durch Auflösung erfolgt, was zu einer Umwandlung der Chromatinrosette in Chromidien führt. Das Protoplasma hungernder Aktinosphären ist daher zeitweilig von Chromidien ganz durchsetzt.

Den Chromidien ähnliche Gebilde sind meines Wissens bisher unter normalen Verhältnissen nur an Eizellen beobachtet worden. Wiederholt ist festgestellt worden, daß auf den Stadien der Vorreife aus den Keimbläschen feine stark färbare Fäden und Körperchen in das Protoplasma übertreten, um daselbst zu Grunde zu gehen. Ich selbst kenne diese Vorkommnisse von Eiern von Medusen und Seesternen und zweifle nicht an ihrer Gleichwertigkeit mit dem was ich soeben geschildert habe.

In einer früheren Publikation habe ich ferner die Chromidien mit dem von mir zuerst (1887) beschriebenen Chromidialnetz der Monothalamien in Parallele gestellt. Bei diesen Rhizopoden findet sich außer den Kernen, die eine sehr geringe Färbbarkeit besitzen, noch eine den Kern umgebende und weithin ohne scharfe Begrenzung in das Protoplasma hineinragende Masse, welche sich ganz wie Chromatin färbt. Der von mir früher gemachte Vergleich ist insofern berechtigt, als es sich um Strukturen von ähnlicher morphologischer Beschaffenheit handelt. Auch das Chromidialnetz der Thalamophoren besteht nach meiner Deutung aus Vereinigung der zwei bei den meisten Protozoen morphologisch noch

nicht gesonderten Substanzen, Nukleolarsubstanz und Chromatin. Aber die physiologische Wertigkeit von Chromidien und Chromidialnetz ist nicht ganz die gleiche. Das Chromidialnetz der Thalamophoren ist nach meiner Auffassung der Hauptsitz der funktionellen Tätigkeit des Kernes; es kann daher auch der Ausgangspunkt für die Bildung neuer Kerne werden. Die Chromidien des Actinosphaerium dagegen scheinen mir vorwiegend überschüssige, aus dem Kern heraustretende und ohne weitere Funktion zu Grunde gehende Teile zu sein, desgleichen wohl auch die oben erwähnten Chromidien der Eizellen. Sie treten im Laufe des Stoffwechsels der Zelle auf. Wenn die Chromatinmasse des Kernes bei seiner Funktion sich vergrößert, muß sie, damit eine weitere Funktion möglich sei, zum Teil rückgebildet werden; dies geschieht, indem Teile der Chromatinrosette in das Protoplasma eliminiert werden. Hier werden sie entweder resorbiert oder in bräunliche Pigmentkörner verwandelt, welche vom Actinosphaerium ausgestoßen werden. Man findet daher bräunliche Pigmentierung der Aktinosphären zu allen Zeiten, in denen größere Mengen von Kernsubstanz vernichtet werden. Am auffälligsten zur Zeit der Encystierung; bei derselben werden über 90 Proz. aller Kerne aufgelöst, woraus es sich erklärt, daß die Cysten einen gelblich-bräunlichen Farbenton annehmen. — Pigmentierung tritt ferner bei Aktinosphären ein, welche, in Hungerkultur gehalten, die Fähigkeit der Encystierung nicht gewinnen, sondern allmählich verhungern. Hier habe ich häufig verfolgt, wie im Inneren bräunliche Körnerhaufen entstehen, die sich zusammenballen und als Ganzes ausgestoßen werden. Dies hat abermals seinen Grund darin, daß bei verhungerten und infolgedessen an Masse abnehmenden Tieren zahlreiche Kerne zerstört werden, welche das Material für die Pigmentbildung liefern.

Eine dritte Ursache zu Pigmentbildung aus Chromidien ist endlich in starker Fütterung gegeben, wenn dieselbe unausgesetzt fortgesetzt wird, bis die in der Einleitung kurz erwähnte und als „Depression“ bezeichnete Assimilationsunfähigkeit erreicht wird. Geringe Grade von Depression treten bei Aktinosphären leicht ein, oft in Zwischenräumen von wenigen Tagen. Zeitweilig treten energischere Depressionsperioden ein, welche 1 bis mehrere Wochen dauern, während deren keine Nahrungsaufnahme, keine Kernvermehrung und kein Wachstum beobachtet wird. Derartige energische Depressionszustände können sogar zum Tode führen. Manche meiner Aktinosphärenkulturen sind in dieser Weise vollkommen zu Grunde gegangen. Die Tiere starben im Ueberfluß von Nahrung ab, als ob sie verhungerten; sie erreichten aber nicht die geringen Dimensionen hungernder Tiere, sondern starben bei ansehnlicher Größe und daher auch früher als verhungerte Tiere ab.

Aktinosphären in Depression besitzen einen Stich ins Bräunliche; sie sind um so intensiver gefärbt, je stärker die vorausgegangene Fütterung und die an dieselbe anschließende Depression war. Während der assimilierenden Tätigkeit waren reichliche Chromidien gebildet worden, welche allmählich verarbeitet werden müssen. Die aus den Chromidien hervorgehenden, stark lichtbrechenden bräunlichen Pigmentkörnchen sammeln sich gewöhnlich in großen Mengen in der oberflächlichsten protoplasmatischen Lage der Rindenschicht an, bis sie ausgestoßen werden. Auch im Inneren des Actinosphaerium können Pigmentansammlungen stattfinden; namentlich sind die Nahrungsvakuolen oft bräunlich umrändert oder es entstehen braune Inseln im Aktinosphärenkörper. In den braunen Pigmentinseln liegen oft die Kerne dicht gehäuft; es kann zur Bildung einer Art Sequester kommen, d. h. die braune Pigmentmasse samt den eingeschlossenen Kernen wird ausgestoßen und verquillt zu einer schleimig-körnigen Masse, in der noch die Kerne zu erkennen sind. In einer meiner Kulturen habe ich die Sequesterbildung häufig beobachten können. In Fig. 5, Taf. XI, habe ich ein pigmentiertes Aktinosphaerium abgebildet, welches einige Tage später unter wiederholter Sequesterbildung abgestorben ist. Fig. 8, Taf. X, stellt ein Stück

von einem Tier dar, bei welchem gerade, als es abgetötet wurde, die bräunliche Pigmentmasse samt Kernen ausgestoßen wurde.

Uebermäßige Pigmentbildung und Elimination kernreicher Protoplasmapierten sind Vorgänge, welche schon aus dem Rahmen normalen Geschehens heraustreten und unter die Prozesse physiologischer Degeneration fallen, von denen hier die Rede sein soll. Ich habe sie hier nur kurz abgehandelt, weil ich mich in dieser Arbeit auf Vorgänge beschränken möchte, bei denen die durch die physiologische Degeneration hervorgerufenen Strukturveränderungen so hochgradig sind, daß sie sofort den Eindruck des Abnormen machen. Diese Strukturveränderungen werden sicherlich sowohl das Protoplasma wie den Kernapparat betreffen; sie kommen aber an letzterem am deutlichsten zum Ausdruck, so daß wir auf ihn unser Augenmerk besonders richten müssen. Sie haben das Gemeinsame, daß das Protoplasma seiner Kerne beraubt wird und, dadurch lebensunfähig geworden, nach kürzerer oder längerer Zeit ebenfalls zu Grunde geht. Was die Art der Kernzerstörung anlangt, so können wir 3 Typen unterscheiden, die wir auch getrennt besprechen wollen, obwohl, wie wir sehen werden, eine scharfe Abgrenzung nicht möglich ist: 1) Gleichzeitige Auflösung sämtlicher Kerne zu Chromidien. 2) Umwandlung eines oder weniger Kerne zu Riesenkernen, welche zum Teil ausgestoßen werden, während die übrigen Kerne der Auflösung unterliegen. 3) Ausstoßung der gesamten, die vergrößerten Kerne umschließenden Marksicht.

I. Chromidialauflösung sämtlicher Kerne.

Die ersten Beobachtungen über Auflösung sämtlicher Kerne eines *Actinosphaerium* machte ich bei meinen Experimenten über Encystierung. Ich hatte bestätigt gefunden, was andere Forscher, vornehmlich BRAUER (1894) schon vor mir festgestellt hatten, daß Aktinosphären, welche in reinem futterfreien Wasser kultiviert werden, sich encystieren. Ich hatte gefunden, daß das Experiment nicht glatt gelingt, daß von ganz gleich aussehenden, gleichartig kultivierten, gleichgroßen Tieren einige schon bald nach Installation der Hungerkultur Cysten bilden, andere erst nach mehr oder minder langer Dauer, dritte überhaupt nicht. Das Prozentverhältnis, in dem die verschiedenartigen Individuen einer Kultur zu einander stehen, wechselt nach den Zeiten. Die beiden extremen Fälle sind, daß alle Tiere einer Hungerkultur in den ersten Tagen des Versuches sich encystieren; oder es tritt gar keine Encystierung ein und im Lauf von 3—4 Wochen verhungern sämtliche Individuen. Mir lag daran, zur näheren Charakteristik der Unterschiede, die in diesem verschiedenen Verhalten zu Tage traten und bei der Gleichartigkeit der Existenzbedingungen den Rückschluß auf eine Verschiedenartigkeit der Kulturtiere gestatteten, ausgedehnte statistische Erhebungen zu machen und hatte daher zahlreiche Hungerkulturen angesetzt. Das Material dazu stammte aus einem Weiher bei Possenhofen am Starnberger See, welcher zum Zweck von Karpfenzucht reich mit verwesendem Material versehen und gedüngt wird, was zur Folge hat, daß sich im Lauf des Sommers ein ganz enormes Tierleben entwickelt. Namentlich vermehren sich die Aktinosphären in ganz unglaublicher Weise. Das Aktinosphärenmaterial war Ende Oktober gesammelt und gleich zu Encystierungskulturen verwandt worden. Es läßt sich daher annehmen, daß eine enorme Assimilationsfähigkeit und Vermehrung der Tiere vorausgegangen war.

In den Encystierungskulturen fielen mir drei Tiere auf, die sich ganz abweichend von den anderen verhielten. Während letztere mit reich ausgebreiteten Pseudopodien in der Kultur frei flottierten oder sich mit ihnen am Boden und an den Wandungen fixierten, um die Encystierung vorzubereiten, lagen jene drei auf dem Boden locker, so daß sie bei Bewegung der Kulturschale widerstandslos herum-

kugelten. Pseudopodien waren nicht vorhanden, höchstens ein feiner Protoplasmafaden, mit dem die Tiere sich etwas wenigstens zu verankern suchten. Sehr auffallend war die Rückbildung der Rindenschicht und der Mangel kontraktiver Vakuolen. Der Körper der Aktinosphären war eine Kugel von gleichförmig trübkörniger Beschaffenheit, nur der äußerste Rand war etwas lichter. Anfangs vermutete ich, es möchte sich um eine Vorbereitung zur Encystierung handeln. Da diese aber ausblieb, tötete ich ein Exemplar ab und kultivierte die beiden anderen Tiere weitere zwei Tage. Dabei erholte sich ein Tier, indem es wieder einen Wald von Pseudopodien aussandte.

Die mikroskopische Untersuchung des zuerst abgetöteten Tieres ergab nach der Färbung einen vollkommenen Schwund der Kerne. Das Protoplasma war nach allen Richtungen gleichmäßig von Chromidien durchsetzt (Taf. X, Fig. 1 u. 2); auch die Vakuolen waren überall gleichartig und gleichgroß mit Ausnahme der äußersten Rinde, wo die Vakuolen parallel der Oberfläche etwas abgeplattet waren. Ich habe das Tier eingebettet und geschnitten, aber auch dann, selbst bei Anwendung der Eisenhämatoxylinfärbung, konnte ich außer Chromidien keine Kernreste nachweisen. Das zweite Exemplar ergab vollkommen gleiche Bilder, beim dritten Exemplar welches die Pseudopodien wieder entwickelt hatte, waren auch die Chromidien in großer Menge vorhanden, außerdem aber auch Kerne in geringer Anzahl. Die gemachten Befunde machen folgende Deutung wahrscheinlich. Durch die vorausgegangene starke Lebenstätigkeit war die Konstitution der Aktinosphären erschüttert, der Widerstand, welchen die Kerne gegen die Umwandlung in Chromidien setzen, herabgesetzt. Die bei der Encystierung zum Ausdruck kommende Tendenz des Protoplasma, die Kerne aufzulösen, war dadurch so übermächtig geworden, daß ihr alle Kerne gleichzeitig erlagen. Während aber bei der Encystierung die der Resorption verfallenden Kerne (90—95 Proz. der Gesamtzahl) so gründlich verarbeitet werden, daß nur eine bräunliche Pigmentierung der Cyste von ihnen übrig bleibt, die übrigbleibenden Kerne um so besser gedeihen, bleibt die Kernsubstanz in Form von Chromidien erhalten und nur Kernreticulum und Kernmembran, letztere wahrscheinlich nur eine Modifikation des erstern, werden zerstört. Starke Eingriffe in die Constitution der Kerne führen, wie wir im Folgenden noch weiter sehen werden, zu einer Veränderung der Pseudopodien, im vorliegenden Fall zu einer völligen Rückbildung derselben. Da nun bei dem längere Zeit kultivierten *Actinosphaerium* die Pseudopodien geschwunden und wieder neu gebildet worden waren und dasselbe auch Kerne erkennen ließ, nahm ich an, daß die Kerne aus Chromidien sich neu entwickelt hatten, wie ich für *Arcellen* (1887, 1899) schon früher eine Neubildung von Kernen aus dem Chromidialnetz wahrscheinlich gemacht hatte.

Inzwischen habe ich weitere Chromidialtiere — so will ich die merkwürdig umgewandelten Aktinosphären nennen — zu beobachten und genauer zu studieren Gelegenheit gehabt. Ich bin dabei in meiner Deutung der Befunde befestigt worden mit Ausnahme des einen Punktes, daß ich eine Neubildung der Kerne aus Chromidien nicht mehr annehme, oder mindestens nicht für erwiesen halte. Ich nehme an, daß bei dem Tiere, welches sich erholt hatte, nicht sämtliche Kerne untergegangen waren, sondern daß ein Teil sich erhalten, vielleicht sogar durch Teilung sich vermehrt und die Reorganisation veranlaßt hatte. Ich habe nämlich wiederholt beobachtet, daß das oben genauer geschilderte Aussehen von Chromidialtieren schon erzielt wird bei Aktinosphären, bei denen nur eine teilweise Auflösung der Kerne eingetreten war; ferner habe ich feststellen können, daß Chromidialtiere, die ich in ähnlicher Weise wie das erstemal aufzuziehen versuchen wollte, sämtlich zu Grunde gingen. Leider sind meine Beobachtungen über den merkwürdigen Degenerationsvorgang zu lückenhaft, als daß ich ein bestimmtes Urteil abgeben könnte. Trotz meiner Bemühungen ist es mir nicht geglückt, ein Verfahren zu finden,

welches es ermöglicht hätte, Chromidialtiere in größerer Zahl zu züchten. Es waren immer nur sporadische Befunde, über die ich hier noch einiges beifüge.

Eine größere Zahl Chromidialtiere erzielte ich im Jahr nach meinen ersten Beobachtungen unter ganz ähnlichen Bedingungen wie das erstemal, d. h. aus einer größeren Zahl von Tieren, welche im Oktober im Possenhofener Weiher frisch gefischt und zur Encystierungskultur angesetzt worden waren. Die Kultur bot insofern neues, als ich auf Grund meiner früheren Erfahrungen mich zum frühzeitigen Abtöten von Tieren entschloß, bei denen die Rückbildung der Pseudopodien und der Rindenschicht den Eintritt der Kerndegeneration erwarten ließ. So gelang es mir, frische Stadien des Prozesses zu gewinnen, wie ein solches in Fig. 3, Taf. X abgebildet ist. An dem betreffenden Präparat kann man die einzelnen Kerne noch erkennen; sie sind aber undeutlich umgrenzt, weil eine Auflösung der Kernmembran eingetreten ist. Auflösung von Kernen kennen wir aus der Zeit der Encystierung und werden wir im folgenden noch mehrfach bei Degenerationsprozessen zu besprechen haben. Zur Unterscheidung von derartigen analogen Vorgängen sei noch als charakteristisch für die Bildung typischer Chromidialtiere hervorgehoben, daß die Kernauflösung eine rapide ist, welche die meisten, in manchen Fällen sogar alle Kerne gleichzeitig ergreift, daß ferner die Kerne, welche aufgelöst und zu Chromidien umgewandelt werden, ein normales Aussehen besitzen und namentlich sich weder in ihrer Größe, noch in ihrer Struktur, noch in ihrem Chromatingehalt von normalen Kernen unterscheiden. Immerhin müssen sich die Chromidialtiere auch vor der Umbildung des Kernapparates schon von normalen Tieren unterscheiden haben. Ein solches unterscheidendes Merkmal ist in der großen Zahl der Kerne gegeben. Dazu kommen wahrscheinlich noch Unterschiede, welche in feineren, morphologisch vielleicht gar nicht zum Ausdruck gelangenden Unterschieden der Kerne und des Protoplasma gegeben sind.

Zum Schluß dieses Abschnittes habe ich noch zu bemerken, daß ich gelegentlich in meinen stark überfütterten Kulturen ebenfalls Chromidialtiere angetroffen habe. Wir haben hierin ein Seitenstück zu der Erscheinung, daß Encystierung der Aktinosphärien sowohl durch Hunger wie durch übermäßige Fütterung veranlaßt werden kann, durch Hunger freilich sehr viel leichter als durch Fütterung. Ich lege auf diesen Parallelismus der Erscheinungen einigen Wert und zwar mit Rücksicht auf die Vorstellungen, welche ich mir über das Wechselverhältnis von Kern und Protoplasma gebildet habe. Ich gehe davon aus, daß normalerweise ein bestimmtes Massenverhältnis von Kern und Protoplasma existiert, eine bestimmte für jede Zelle typische „Kernplasmarelation“. Soll dieselbe aufrecht erhalten werden, so muß ein Antagonismus zwischen Kern und Protoplasma bestehen der Art, daß bei Zunahme des Protoplasma auch die Wachstumsfähigkeit der Kerne zunimmt und andererseits durch Zunahme der Kernmasse die Kern resorbierende Kraft des Protoplasma eine Steigerung erfährt. Bei der Encystierung und noch mehr bei der Bildung der Chromidialtiere hat die Kern resorbierende Kraft des Protoplasma offenbar eine das gewöhnliche Maß weit überschreitende Steigerung erfahren, was daraufhin weist, daß eine außergewöhnliche starke Verschiebung des Verhältnisses von Kern- und Protoplasmamasse zu Gunsten der ersteren vorausgegangen ist. Diese Verschiebung würde bei Hunger durch Abnahme des Protoplasma, bei Futter durch funktionelle Zunahme der Kernmasse bedingt sein. Man müßte dann den energischsten Effekt erwarten, wenn beide Einflüsse sich kombinieren, wenn zu starker funktioneller Kernhypertrophie ein starker Hungerschwund des Protoplasma sich gesellen würde. In der Tat scheinen auch für die Bildung der Chromidialtiere lang andauernde Ueberfütterung mit folgendem Hunger die günstigsten Bedingungen zu bieten.

2. Bildung von Riesenkernen.

Der zweite, die Bildung von Riesenkernen behandelnde Abschnitt der vorliegenden Arbeit bezieht sich auf Degenerationsvorgänge der Aktinophärenkerne von so eigentümlicher Art, daß ich durch ihre erste Beobachtung in ganz außergewöhnlicher Weise überrascht wurde. Die Vorgänge sind aber mehr als überraschende Kuriosa. Denn wie ich glaube zeigen zu können, eröffnet uns ihr genaueres Studium neue Einblicke in intime Vorgänge des Zellenlebens und wirft dadurch Licht auf manche rätselhafte Erscheinungen der normalen Zelle.

Zunächst mögen einige Bemerkungen über die Art, wie ich mein Beobachtungsmaterial gewonnen habe, hier Platz finden. Ich habe drei Winter hintereinander Aktinosphären kultiviert, erstens um festzustellen, ob es möglich ist, durch fortgesetzte Fütterung den zur Encystierung nötigen Zustand von Kern und Protoplasma zu erzielen, zweitens, um die Succession von Fütterungs- und Depressionszuständen, welche ich bei *Paramecium* festgestellt hatte, zu studieren und dazu das nötige Material zu gewinnen. Im ersten Winter litten meine Versuche noch unter mancherlei Mängeln. Das beste Material, um Aktinosphären zu füttern, sind die blauen und grünen Stentoren, weil die intensiven Farben dieser Tiere eine sichere Beurteilung gestatten, in welchem Maß die Aktinosphären Nahrung zu sich genommen haben. Im ersten Winter gelang es mir nicht immer genügendes Stentorenmaterial zu züchten. Auch unterließ ich es, die Zahl der sich schnell vermehrenden Aktinosphären in genügender Weise zu reduzieren, was alles zur Folge hatte, daß der für eine gleichmäßige Ueberfütterung nötige Ueberschuß an Futtertieren nicht immer vorhanden war. Ferner litten meine Kulturen unter starker Wucherung von Pilzen und Bakterien, so daß schließlich in manchen Kulturen die Aktinosphären rein mechanisch am Einfangen und Fressen der Stentoren verhindert wurden. Alle diese Uebelstände wurden im zweiten und dritten Winter vermieden. Sehr vorteilhaft erwies sich mir das Verfahren, die Kulturen in Uhrgläschen vorzunehmen, die durch ein zweites gleich großes, gut passendes Uhrgläschen geschlossen wurden. Es empfiehlt sich, um den die Bakterien- und Pilzentwicklung behindernden Verschuß noch fester zu gestalten, die Ränder der Uhrgläschen einzufetten.

Die verschiedene Erfahrung im Kultivieren der Objekte erklärt es, weshalb im ersten Winter der Verlauf meiner Zuchten ein anderer war, als in den beiden darauf folgenden Wintern. Nur während der letzteren erhielt ich die charakteristischen Riesenkerntiere, so daß ich im folgenden nur von den beiden letzten Winterkulturen reden werde. Die eine der Kulturen wurde im Oktober angesetzt, also im unmittelbaren Anschluß an die sommerliche Vegetationsperiode, die zweite im Januar und zwar wurde letztere mit einigen wenigen futterfreien frisch eingefangenen Tieren von außergewöhnlicher Größe begonnen. Der Weiher, aus welchem sie stammten, war damals zugefroren bis auf eine Stelle, an welcher er durch einen zufließenden Bach gespeist wurde. Der Boden des Weihers sowie alle Pflanzenreste waren über und über mit einem blaugrünen Ueberzug von Stentoren bedeckt. Ich habe nie wieder eine solche Masse von Stentoren gefunden. Die Aktinosphären schienen so gut wie verschwunden zu sein, offenbar weil die sommerliche Vermehrung der winterlichen Encystierung Platz gemacht hatte. Die zur Zucht dienenden Aktinosphären fand ich erst am zweiten Tage in den Zuchtgläsern, in welche die Ausbeute übertragen worden war, vor. Das Aussehen der Tiere machte es unwahrscheinlich, daß sie neu aus Cysten ausgekrochen seien; dasselbe sprach vielmehr dafür, daß sie Reste der Sommer- und Herbstfauna darstellten, welche sich in Depression befanden und zwar unter Einwirkung der vorangegangenen reichen Fütterung und der Kälte, welche den Eintritt von Depressionszuständen begünstigt, wie ich aus meinen Untersuchungen an Infusorien weiß. Mit dieser Auffassung

stimmt auch überein, daß die gleich in Zimmerwärme übertragenen Tiere am 2. Januar zu fressen anfangen, die zunächst (bis zum 5. Januar) in einem kühlen Raum belassenen Tiere dagegen erst am 6. Januar.

Ich werde im folgenden zunächst den Prozeß der Riesenkernbildung nach meinen Beobachtungen an lebendem und konserviertem Material beschreiben, im Anschluß hieran weiterhin schildern, wie der Prozeß allmählich in meinen Kulturen aufgetreten ist und sich ausgebreitet hat, endlich auseinander setzen, was sich aus dem Verlauf der Erscheinungen, sowie aus einigen angestellten Experimenten über die Aetiologie des Prozesses erschließen läßt.

Normale Aktinosphärien haben so kleine und von dem angrenzenden vakuoligen Protoplasma so wenig unterschiedene Kerne, daß man sie am lebenden nicht gepreßten Tiere unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht wahrnimmt oder höchstens ihre Existenz bei oberflächlicher Einstellung des Mikroskopes an den lichten Flecken erkennen kann, welche die Kerne vermöge ihres starken Lichtbrechungsvermögens im Bild hervorrufen. Sowie die Riesenkernbildung beginnt, wird das anders. Fig. 1, Taf. IX gibt ein frühes Stadium von einem Tier bei welchem viele Kerne gleichzeitig in den Degenerationsprozeß eingetreten waren. Die Kerne — ich will sie im Unterschied zu anderen später zu besprechenden Formen nukleolare Rieskerne nennen — sind hier äußerst deutlich sichtbar, nicht nur weil sie erheblich vergrößert sind, sondern weil ihre Umgrenzung auch durch einen trüben Hof von feinen stark lichtbrechenden Körnchen bezeichnet wird. Bei den meisten zur Untersuchung gelangten Tieren ist die Zahl der Rieskerne kleiner, ihr Durchmesser bedeutender als bei dem abgebildeten Exemplar; ja es kommt vor, daß bei Aktinosphärien von mittlerer Größe nur ein einziger Rieskern entwickelt ist, der wie das Keimbläschen eines Froscheies oder das Binnenbläschen eines Radiolars aussieht und eine Größe von 0,196 mm erreicht. Der schwärzlich trübe Hof feinsten Körnchen ist im Vergleich zu dem an erster Stelle geschilderten Tiere gewachsen, zugleich sind die angrenzenden Vacuolen nach der Kernoberfläche orientiert, so daß um jeden Kern eine strahlige Zone entsteht. Die strahlige Zone findet sich schon bei Kernen, welche einen Durchmesser von 0,035 mm erreicht haben und kann bei sehr großen Kernen wieder schwinden. Züchtet man isolierte Rieskerntiere vorsichtig, so kann man feststellen, daß im großen und ganzen die vergrößerten Kerne im Lauf von 1—2 Tagen ausgestoßen werden, ihre trübkörnigen Höfe schließen dann zusammen und bilden streifige schwarze Partien im Körper. An konserviertem Material habe ich feststellen können, daß nukleolare Rieskerne auch aufgelöst werden können. Doch ist dieser Ausgang, über den ich später noch das Nähere mitteilen werde, selten. Um den Leser zu orientieren, in welcher Zeit sich die geschilderten Prozesse abspielen, mache ich einige Zeitangaben.

Am 18. Dezember wurden zwei Tiere, welche ihrem fleckigen trüben Aussehen nach und weil sie aus einer in Degeneration begriffenen Kultur stammten, beginnender Degeneration verdächtig waren, isoliert weiter kultiviert; als sie am 24. Dezember abgetötet wurden, enthielten sie eine größere Anzahl von Rieskernen.

Am 4. Dezember zeigte ein Tier Beginn der Kernvergrößerung, welche am 5. Dezember zunahm und sich mit einem fleckigen Aussehen kombinierte. Am 6. Dezember waren 15—20 Rieskerne vorhanden; dieselben waren am 7. Dezember nicht mehr zu finden, offenbar waren sie ausgestoßen worden. Am 8. Dezember war das Tier tot.

Am 4. Dezember wurde ein Tier mit vergrößerten Kernen herausgefangen, am 5. Dezember war ein einziger riesiger Kern vorhanden, die Pseudopodien waren in großer Zahl vorhanden. Am 6. Dezember lag der Rieskern in einer ganz schwarzen Umhüllung, die Pseudopodien waren noch

zahlreich, aber zu dicken Strängen vereint. Tags darauf war der Kern geschwunden und noch einen Tag später das Tier tot.

Ein am 6. Dezember herausgefangenes Tier hatte mehrere Riesenkerne, von denen am 7. und 8. Dezember ein großer und ein kleiner noch vorhanden waren. Am 9. wurden die beiden Kerne ausgestoßen. Gleichwohl lebte das Tier noch am 10. Dezember, hatte aber die am 9. noch vorhandenen Pseudopodien gänzlich eingebüßt; am 11. Dezember starb das Tier ab.

Ein am 21. Dezember isoliertes enorm großes Riesenkerntier zeigte am 24. Dezember wenige große Kerne, am 26. Dezember eine größere Zahl derselben. Am 27. Dezember wurde ein Teil der Kerne, offenbar die zuerst entstandenen, ausgestoßen. Am 30. Dezember sah das Tier noch leidlich aus, am 31. war es abgestorben. Es war dies eines der langlebigsten Riesenkerntiere, die ich beobachtet habe; offenbar hatte sich die Kernvergrößerung ganz allmählich ausgebreitet.

Wie bei allen eine Schädigung der Kerne bedingenden Prozessen, so zeigen auch während der Riesenkerntwicklung die Pseudopodien auffallende Veränderungen. Sie verlieren ihre in Fig. 1 noch deutlich erkennbare, strahlige Anordnung und kreuzen vielfach ihre Verlaufsrichtung. An manchen Partien der Körperoberfläche verschwinden sie, um an anderen sich besonders reichlich anzuhäufen. Diese lokale Anhäufung ist Ursache, daß sich oft Pseudopodienbündel entwickeln, welche mit breiter Basis an der Körperoberfläche beginnen und sich nach dem peripheren Ende konisch verjüngen. Solche Pseudopodienkegel sehen feinstreifig aus wegen der zahlreichen Achsenfäden, welche in ihnen enthalten sind. In den meisten Fällen büßen die Aktinosphären ihre Kugelgestalt ein, sie sind raupenartig in einer Richtung, oft auch lappig nach mehreren Richtungen ausgezogen, wobei die Pseudopodien die Enden der Körperlappen einnehmen. Im Gegensatz zu den Chromidialtieren sind die Aktinosphären mit Riesenkernen dem Boden der Zuchtbehälter fest angeklebt. Sie behalten diese Befestigung auch bei, wenn die Pseudopodien nach Ausstoßen der Riesenkerne immer mehr schwinden. Da auch der Unterschied von Rinden- und Marksicht sich verwischt, gewinnen die Aktinosphären ein ganz abenteuerliches, an eine Vampyrella erinnerndes Aussehen. Sind einmal sämtliche Riesenkerne ausgestoßen, so schwinden die Pseudopodien vollkommen und tritt nach wenigen Tagen der völlige Zerfall des Actinosphaerium ein.

Dies sind in großen Zügen die Veränderungen, welche man am lebenden Tier feststellen kann. Eine ganz erhebliche Vertiefung erfährt das Verständnis der merkwürdigen Vorgänge durch Anwendung von Reagentien. Tötet man aus einer Kultur, in welcher die Degeneration begonnen hat, zahlreiche Tiere in Sublimat oder Pikrinessigsäure ab, färbt sie und hellt in Nelkenöl auf, so findet man bei genauer Untersuchung der Kerne die ersten Veränderungen schon zu einer Zeit, in welcher das Actinosphaerium noch ganz normal aussieht. An den Kernen macht sich eine geringe Imbibition mit Flüssigkeit durch eine Lockerung der Rindenschicht bemerkbar (Fig. 11, Taf. XII). Bei einigen Kernen ist in der Chromatinrosette eine Sonderung der chromatinhaltigen Nucleolarmasse von chromatinfreien Teilen eingetreten; letztere bilden einen einzigen, manchmal auch zwei rundliche von Flüssigkeitsblasen durchsetzte Körper, die in die Chromatinrosette eingelagert sind und sich von ihr durch geringere Färbbarkeit unterscheiden. Diese Entwicklung typischer, chromatinfreier Nucleoli ist eine den gewöhnlichen Aktinosphärenkernen vollkommen fremde Erscheinung, wenn wir von den Zuständen absehen, welche während der Encystierung der Richtungskaryokinese vorausgehen; sie wird für die Folge von der größten Bedeutung. Denn die Nucleoli fangen an enorm zu wachsen; sie werden zunächst großblasig, im weiteren Verlauf aber immer feinblasiger, bis sie schließlich eine Struktur annehmen, welche nur mit den stärksten Vergrößerungen analysiert werden kann und genau wie ein feines Reticulum aussieht:

Man könnte diese allmähliche Umformung zu Gunsten der BÜTSCHLISCHEN Lehre benutzen, daß auch anderweitige anscheinend reticuläre Strukturen ihr Aussehen einem blasigen Gefüge verdanken.

Bei dem Wachstum nimmt die Färbbarkeit der Nukleolarmasse wieder zu, wenigstens bei den von mir angewandten Untersuchungsmethoden (Chrom-Osmiumsäure mit darauf folgender Färbung in Pikrokarmín oder BEALES Karmín und Pikriinessigsäure mit Boraxkarmínfärbung), immerhin bleibt ein Unterschied zwischen der Nukleolarmasse und dem von der Modifikation nicht betroffenen Rest der Chromatinrosette bestehen.

Bei dem Wachstum der Nukleolarkörper wird das Kernreticulum nach der Peripherie zusammengedrängt und schwindet vollkommen (Taf. XII, Fig. 8). Auch die Reste der Chromatinrosette werden zusammengepreßt; hatten sich zwei Nukleolarkörper entwickelt, so gerät das Chromatin zwischen dieselben und wird zu einem dünnen Strang zusammengepreßt, der an seinen Enden beiderseits sich büschelartig verbreitert (Taf. XII, Fig. 5, Taf. XI, Fig. 2). Ist nur ein Körper vorhanden, was im allgemeinen die Regel ist, so wird die Chromatinrosette zu einer einheitlichen, dem Körper wie die Platte eines Siegelrings aufsitzenden Masse zusammengepreßt. Bei sehr großen Kernen fand ich das Chromatin wieder im Zentrum des Kernes aufs neue in Form einer Rosette mit lichtem Zentrum und feinkörnigen peripheren Haufen und Strängen. Eine Zunahme des nicht in die Nukleolar-Metamorphose einbezogenen Chromatins hat unzweifelhaft stattgefunden. Man braucht, um sich hiervon zu überzeugen, nur die Chromatinrosette eines normalen *Actinosphaerium*kernes mit dem Chromatinhaufen eines Riesenkernes zu vergleichen. Wenn auch die Zunahme nicht im gleichen Maß erfolgt ist, wie bei den Nukleolarkörpern, so ist sie doch immer noch sehr bedeutend. Die Figuren Taf. XI, Fig. 2—4 und Taf. XII, Fig. 5 und 8 sind ohne weiteres direkt mit einander zu vergleichen, da sie genau bei gleicher Vergrößerung gezeichnet wurden. Der Durchmesser der Chromatinrosette des in Fig. 7, Taf. XII abgebildeten Kernes war 0,042 mm groß, also 4mal so groß, ihre Masse mindestens 64mal so groß wie die eines gewöhnlichen Kernes.

Es gibt nun wenn auch selten Fälle, bei denen man neben dem Nukleolarkörper keine Chromatinrosette, auch nicht in Resten nachweisen kann. Diese Fälle erklären sich daraus, daß die Nukleolarkörper bei ihrem Wachstum die Chromatinrosette absorbiert und vollkommen in sich aufgenommen haben. Wie dies geschieht, sieht man in seinen Anfängen in Fig. 2 B, Taf. X. Der Nukleolarkörper geht hier am einen Ende in einen stark gefärbten, offenbar chromatinreichen Körper über, welcher aber das körnige Aussehen der Chromatinrosette schon verloren und das homogene, auf der Oberfläche abgerundete Aussehen der Nukleolarkörper gewonnen hat. Von diesem Stadium aus habe ich alle Uebergänge bis zu dem in Fig. 3a und b abgebildeten Zustand, welchen ich den chromatischen Nukleolarkörper nennen möchte. Derselbe unterscheidet sich von den früher betrachteten Riesenkernformen nicht nur durch den Mangel der Chromatinrosette und die hiermit im Zusammenhang stehende intensivere Färbbarkeit, sondern auch durch eine etwas abweichende Struktur. Der Körper sieht aus, als wäre er von welligen Fasern durchzogen, ähnlich den Fasern, welche FLEMMING und KUPFFER im Protoplasma beobachtet und auf eine fibrilläre Struktur bezogen haben. Im vorliegenden Fall kann nach der Art der Entstehung nur eine blasige Struktur in Frage kommen. Die scheinbaren Fäden sind verdickte, in Falten gelegte, gleichsam verknitterte Vakuolenwände.

Die Umbildung der Kerne zu Riesenkernen tritt gewöhnlich bei Kernen ein, welche nach einer vorausgegangenen Teilung ihre normale Größe wieder erreicht haben, sich also im Funktionszustand befinden. Aeußerst selten habe ich die Bildung von Nukleolarkörpern bei jungen eben aus der Teilung hervorgegangenen Kernen beobachtet, bei Kernanlagen, welche ihr dichtes aus der Teilung hervorgegangenes Gefüge noch nicht gelockert hatten.

Im vorhergehenden habe ich die Bildung der Riesenkerne auf das enorme Wachstum einzelner Kerne zurückgeführt. Wenn man die Größe dieses Wachstums bedenkt, wenn man bedenkt, daß die gewöhnlichen Aktinosphärenkerne einen Durchmesser von 0,014 mm besitzen, daß dagegen die Riesenkerne meist 0,07, ja in Fällen, wo nur ein einziger vorhanden ist, 0,196 mm groß sind, daß somit eine Vergrößerung der Kernmasse auf das 125- bis fast 3000-fache stattgefunden hat und dies alles im Zeitraum von wenigen Tagen, so könnten Zweifel an der Richtigkeit der Deutung auftauchen; es könnte die Frage aufgeworfen werden, ob die Riesenkerne nicht durch Verschmelzung mehrerer Kerne entstanden sein könnten. Ich habe mir diese Frage natürlich auch vorgelegt, bin aber nach eingehender Prüfung zum Resultat gekommen, daß Kernverschmelzungen entweder ganz ausgeschlossen werden müssen oder nur eine ganz untergeordnete Rolle spielen, daß der Hauptsache nach die Vergrößerung auf ein Anwachsen der Nukleolarsubstanzen zurückgeführt werden muß. Ich kann für diese meine Ansicht folgendes anführen.

Zunächst habe ich mich an lebenden Tieren davon überzeugt, welche enorme Wachstumsenergie den Nukleolarkörpern, sowie sie einmal gebildet sind, innewohnt. Ich habe mehrfach — zwei solcher Fälle sind in Fig. 6, Taf. IX dargestellt — Riesenkerne mittlerer Größe genau untersucht und gezeichnet und nach einer Stunde die Veränderungen festgestellt. Man kann an gepreßten Aktinosphären die Nukleolarkörper und die Chromatinrosetten sehr deutlich erkennen. Am Anfang der Beobachtung waren in den untersuchten Kernen die Nukleolarkörper klein und grobblasig, nach Verlauf einer Stunde waren sie stark gewachsen und ganz feinblasig. Ob es möglich sein würde, den Verlauf der Veränderung unter dem Mikroskop von Anfang bis zu Ende zu verfolgen, sei dahingestellt. Ich war zur Zeit der Beobachtung durch die laufenden Arbeiten des Semesters so in Anspruch genommen, daß ich keine Zeit zu dem Versuch fand.

Weitere Gründe für meine Auffassung entnehme ich dem genauen Studium des abgetöteten Materials, in welchem ich wohl mehrere Hunderte von Kernen auf verschiedenen Stadien der Umwandlung gefunden habe. Niemals habe ich Bilder, welche auf Kernverschmelzung hingedeutet hätten, gefunden. Die Existenz der Kernverschmelzung vorausgesetzt, hätten dieselben leicht gefunden werden müssen, da in der Zahl der Nukleolarkörper ein gewisser Anhaltspunkt für etwaige Verschmelzungen gegeben wäre; ich hätte vergrößerte Kerne mit doppelter Chromatinrosette mit 3, 4 und mehr Nukleolarkörpern finden müssen. Nichts von alledem war der Fall. In ganz stereotyper Weise findet man Kerne mit einfacher Chromatinrosette und mit 1 oder 2 Nukleolarkörpern immer in derselben charakteristischen Anordnung, nur in verschiedener Größe wieder. Da somit eine enorme Wachstumsenergie der Nukleolarkörper erwiesen ist und alle Beobachtungen gegen Kernverschmelzung, keine dafür sprechen, hat man wohl ein Recht, die Bildung der Riesenkerne ausschließlich auf das Wachstum einzelner Kerne zurückzuführen.

Auf der Höhe des Degenerationsprozesses findet man außer einigen wenigen Riesenkernen keine Kerne weiter vor. Die Erklärung, welche ich von der Entwicklung der Riesenkerne gegeben habe, setzt daher voraus, daß große Mengen anderweitiger Kerne zu Grunde gehen, was in der Tat auch der Fall ist. Es ist ein leichtes, sich von dieser Kernauflösung zu überzeugen. Derselben verfallen die Kerne auf den verschiedensten Stadien ihrer Entwicklung, was zu einer Menge von Bildern Veranlassung gibt.

Am häufigsten scheint Kernauflösung im Anschluß an eine vorausgegangene Karyokinese zu erfolgen. Wenn bei einer Teilung die letzte Verbindung der Tochterkerne gelöst ist, bilden diese unter normalen Verhältnissen ovale chromatische Körper von wenig lockerem Gefüge; sie sollten sich nun weiter lockern und mit einer Kernmembran umgeben. Schon der erste Prozeß kann in einigen allerdings

nicht häufigen Fällen ausbleiben: dann kondensieren sich die Kernanlagen zu homogenen stark gefärbten Körpern, die an die Richtungskörper bei Infusorien erinnern und wie diese der Resorption anheim fallen. Es können die Kernanlagen dabei sich auch in wurmförmige Stränge verlängern.

Viel häufiger tritt Kernauflösung ein, wenn zwar die Lockerung des chromatischen Knäuels erzielt wird, die Abgrenzung durch eine Kernmembran aber ausbleibt. Die Bilder, welche man dann erhält, sind in Fig. 6, Taf. XII abgebildet. Man sieht, wie die Fäden des chromatischen Knäuels sich loslösen und in das umgebende Protoplasma zerstreuen. Die letzten Kernreste können dann so undeutliche, nur etwas stärker gefärbte Stellen im Protoplasma erzeugen, daß man sie ohne Kenntnis der Uebergänge kaum auf Kerne beziehen würde. Ich habe den Eindruck bekommen, daß bei dieser Art der Kernauflösung keine oder nur wenige Chromidien gebildet werden, daß vielmehr die gesamte Kernsubstanz aufgelöst wird.

Chromidialbildung ist dagegen sehr deutlich, wenn die Kernauflösung und die Entwicklung von Riesenkernen zu einer Zeit auftreten, nachdem die letzte Kernteilung schon längere Zeit abgelaufen ist und die Kerne schon wieder Bläschengestalt angenommen haben. Sehr häufig geht dann der Auflösung der Kerne eine Vergrößerung derselben voraus, welche sich zu einer zweiten Form der Riesenkernbildung steigern kann, welche ich die chromatische nennen will.

Das Charakteristische der chromatischen Riesenkernkerne besteht darin, daß die Sonderung in chromatinhaltige und chromatinfreie nukleolare Teile unterbleibt; das Wachstum ergreift die gesamte Chromatinrosette und nicht nur diese, sondern auch das umgebende Kernreticulum. Das Kernnetz wächst sogar in besonders intensiver Weise; nicht nur wird sein Gerüst dichter, sondern auch umfangreicher. Ich bekam sogar den Eindruck, daß das Verhältnis von Chromatinrosette zur Masse des Kernnetzes sehr bedeutend zu Gunsten des letzteren verändert sei. Der größte Durchmesser der Chromatinrosette beträgt 0,025, also das Doppelte bis Dreifache gewöhnlicher Kerne; der mittlere Durchmesser des gesamten Kerns — da der Kern zumeist etwas langgestreckt ist, habe ich das Mittel zwischen größtem und kleinstem Durchmesser gewählt — beträgt dagegen 0,084, also das 6-fache eines gewöhnlichen Kerns. Auch herrscht keine Proportionalität zwischen Größe des Kerns und Größe der Chromatinrosette, wie z. B. in einem und demselben Tier die Größen von Kern zu Chromatinrosette sich verhielten, bei einem Kerne 0,08:0,017, bei einem anderen 0,07:0,024. Aus diesen Maßen ergibt sich übrigens, daß die chromatischen Riesenkernkerne niemals die Dimensionen der nukleolaren erreichen.

Die Maße der Chromatinrosette geben übrigens von der Größe der Chromatinmenge kein exaktes Bild. Denn sehr häufig sind Kerne, und zwar sind dies wohl die chromatinreicheren, bei denen die Rosette sich in verästelte Stränge auszieht oder sich in mehrere größere und kleinere Anhäufungen (bis zu 12) zerteilt, Anordnungen, welche zahlenmäßige Angaben über die Chromatinmenge unmöglich machen (Taf. XII, Fig. 1 B. C).

Es ist von vornherein zu erwarten, daß eine so scharfe Unterscheidung zwischen chromatischen und nukleolaren Riesenkernen, wie ich sie hier im Interesse der Klarheit der Darstellung zunächst einmal gemacht habe, nicht existiert. In der Tat gibt es Uebergänge zwischen beiden, Uebergänge, die sich dadurch charakterisieren, daß die Nukleolarkörper zwar vorhanden sind, aber sich nur in beschränktem Maße vergrößern, daß dagegen das Kernreticulum und die Chromatinrosette eine Substanzzunahme erfahren. Welcher Gruppe der Kerne man diese Mittelformen zurechnen soll, wird man vielfach nicht bestimmen können. Ebenso wird es vielleicht von Zufälligkeiten abhängen, ob sie wie chromatische Riesenkernkerne aufgelöst werden oder wie nukleolare zum Teil fortbestehen.

Die Auflösung der chromatischen Riesenkerne wird durch die Beschaffenheit des Kernnetzes sehr erleichtert. Dasselbe setzt sich lange nicht so deutlich gegen das umgebende Protoplasma ab, als es bei normalen Kernen der Fall ist. Eine Kernmembran fehlt. Eine Abgrenzung der Kerne wird nur durch die geringfügigen Unterschiede ermöglicht, welche zwischen Kernreticulum und Protoplasmanetz bestehen. An einer Menge von Uebergängen kann man nun feststellen, wie diese Unterschiede allmählich schwinden und das Kernnetz vom Protoplasma assimiliert wird; in vielen Fällen kann man gar nicht mehr mit Bestimmtheit entscheiden, ob eine Abgrenzung noch vorhanden ist oder nicht. Schließlich findet man die Chromatinrosetten und etwaige Nukleolarkörper frei im Protoplasma liegen. Letztere werden resorbiert, erstere lockern sich, ziehen sich zu Strängen aus und liefern reichliche Chromidien (Taf. XII, Fig. 3).

Die Resorption des Chromatins kann bei Auflösung der Kerne schon im Bereich des Kernreticulums eintreten, ohne daß es zur Bildung von Chromidien kommt. So sieht man im Gegensatz zu Figur 3 in der Figur 4 zwei Kerne dargestellt, die sich auf verschiedenen Stadien der Auflösung befinden. Im einen Kern ist die Chromatinrosette noch schwach gefärbt zu erkennen, im anderen nur noch Reste von Kernsubstanz. In beiden Fällen ist übrigens auch die bräunliche Verfärbung zu erkennen, welche die Rückbildung reichlicher Chromatinmengen begleitet.

Am Anfang meiner Untersuchung war mir der Unterschied zwischen nukleolaren und chromatischen Riesenkernen entgangen. Um diese Zeit waren mir Bilder, welche die Auflösung der letzteren am lebenden Tier veranschaulichen und in Fig. 9, Taf. X dargestellt sind, unverständlich. Sie zeigen in einem trübkörnigen Hof helle, undeutlich abgegrenzte größere Flecke, unzweifelhaft vergrößerte Kerne, aber ohne die deutlichen Konturen der nukleolaren Riesenkerne; in anderen Fällen sind die Flecke noch mehr verwaschen. Die Bilder entsprechen den oben nach Präparaten dargestellten Resorptionsstadien chromatischer Riesenkerne.

Ich habe im obigen nur die wichtigsten Bilder besprochen, welche im Laufe der Kernauflösung eintreten. In der Natur herrscht eine verwirrende Mannigfaltigkeit, die ich nur andeute. Es können Kerne verklumpen und als rote, wurstförmige Stränge das Protoplasma durchziehen; sie können Keulenform annehmen, entweder ganze Kerne mit diskreter Chromatinrosette (Taf. XI, Fig. 4) oder einzelne klumpige chromatische Stränge. Schließlich sei noch daran erinnert, was oben schon kurz angedeutet wurde, daß auch die nukleolaren Riesenkerne, wenn auch selten, der Resorption anheimfallen (Taf. XI, Fig. 1). Es geschieht das zur Zeit, in welcher das umgebende Protoplasma zu den Kernen strahlig angeordnet ist. Um diese Zeit habe ich Riesenkerne gefunden, die einseitig in die Länge oder in mehrere Fortsätze ausgezogen waren. An den Kernenden war dann die Strahlung besonders stark entwickelt, das Protoplasma hier körniger und reichlicher. Ohne Unterbrechung ging die sich in Körnchen auflösende Kernmasse in die Plasmastrahlung über. Ich glaube, daß man derartige Bilder nur auf Kernauflösung beziehen kann.

Während der beschriebenen Umgestaltung des Kernapparates erleidet auch das Protoplasma Veränderungen. Ich schließe dies aus schwärzlichen Verfärbungen der Aktinosphären, welche durch die Anwesenheit stark lichtbrechender kleiner Kügelchen bedingt werden. Nukleolare Riesenkerne werden, wie ich schon oben hervorgehoben habe, von einem schwärzlichen Hof umgeben, der beim Ausstoßen der Riesenkerne zurückbleibt. Schwärzliche Flecken entstehen auch an den Stellen, wo chromatische Riesenkerne aufgelöst werden. Die gleiche schwärzliche Verfärbung tritt während der Konjugation der Infusorien auf; ob sie durch kleine Fetttröpfchen bedingt wird oder, wie MAUPAS angibt, durch Körnchen von Paraglykogen, lasse ich dahingestellt.

Will man die verschiedenen Formen der Kernauflösung studieren, so muß man Pikrinessigsäurepräparate mit darauffolgender Färbung in Boraxkarmin verwenden. An den Präparaten, welche mit Chrom-Osmiumsäure, Pikrokarmin oder BEALE's Karmin gewonnen werden, sieht man nichts davon. Bei dieser Präparationsweise verlieren alle in das Protoplasma geratenen Kernteile, die Chromidien, ihre Färbbarkeit, während umgekehrt die Kerne, soweit sie noch scharf konturiert sind, sich im ganzen viel deutlicher als bei jeder anderen Präparationsweise färben. Kernretikulum und Kernsaft erscheinen rosa, die Nukleolarkörper, soweit sie chromatinfrei sind, bräunlichrot, die chromatinhaltigen Teile tief purpurn, das Protoplasma samt allen seinen Einschlüssen gelblich-bräunlich in der Farbe der Chromsäurepräparate. Man könnte aus diesen Beobachtungen schließen, daß die chromatischen Teile bei ihrem Uebertritt in das Protoplasma sofort ihre Beschaffenheit ändern. Der Umstand jedoch, daß der Kernsaft und das Kernretikulum, welche bei anderen Färbungsmethoden achromatisch erscheinen, sich gut färben, warnt zur Vorsicht. Es kann vielleicht auch die morphologische Anordnung der Teile für den Ausfall der Färbung maßgebend sein, so daß chemische Unterschiede der Substanzen nicht so zum Ausdruck kommen, wie sie sollten, oder sogar ganz verdeckt werden. Mir scheint diese Deutung mehr Wahrscheinlichkeit zu haben.

Indem das Osmiumverfahren die Kerne äußerst deutlich hervortreten läßt, ist es sehr geeignet, über die Verbreitungsweise der einzelnen Kerne und ihre relative Zahl sich zu orientieren. Beim Studium dieser Verhältnisse ist mir aufgefallen, wie häufig innerhalb eines und desselben Actinosphaerium eine räumliche Sonderung der Rieskerne und der wenig oder gar nicht veränderten Kerne nachweisbar ist. Wie es in Fig. 8, Taf. XI erläutert ist, sind am einen Ende alle kleinen Kerne zusammengedrängt, am anderen Ende alle Rieskerne. Zur Erklärung dieser Verteilung können zwei Möglichkeiten herangezogen werden.

1. Es sind zwei Aktinosphären von verschiedener Konstitution miteinander verschmolzen.

In dem von mir nach der Konservierung untersuchten Material habe ich einige wenige Präparate gefunden, in denen tatsächlich eine solche Verschmelzung stattgefunden hatte. Von zwei nur durch die Rindensubstanz verbundenen Aktinosphären war das eine in voller Rieskernbildung, das andere hatte normale Kerne. Ich bedaure solche Exemplare nicht lebend beobachtet und in ihrer Weiterentwicklung verfolgt zu haben; die Untersuchung würde von großem Interesse gewesen sein; sie würde gezeigt haben, inwieweit bei Plasmogamien von Aktinosphären eine Durchdringung und Durchmischung der Teile eintritt. Im Fall letzteres sich nicht vollzieht, sondern die Territorien beider Tiere sich getrennt erhalten, würde es möglich gewesen sein, zu entscheiden, ob ein von der Verschmelzungsfläche ausgehender Einfluß des einen Tieres auf das andere ausgeübt wird. Derselbe würde möglicherweise zu einer Art Infektion des gesunden Tieres führen. Ich habe seiner Zeit vergeblich versucht die Frage experimentell zu entscheiden, indem ich Rieskerntiere und aus normalen Zuchten stammende Aktinosphären in innige Berührung brachte, um eine Verschmelzung zu bewirken. Das vielfach wiederholte Experiment ist mir leider nicht geglückt, auch als ich die Tiere anschnitt und mit ihrer Wundfläche näherte.

Wenn mir nun auch keine beweiskräftigen methodischen Beobachtungen zu Gebote stehen, so möchte ich gleichwohl auf Grund zufälliger Erfahrungen eine Bewirkung von Tier auf Tier annehmen. Zum Beweis verweise ich auf Fig. 6, Taf. XI. Es handelt sich hier um ein Actinosphaerium, welches in Hungerkultur gezogen und unzweifelhaft durch Verschmelzung mehrerer kleinerer Tiere entstanden war. Man erkennt eine Hauptmasse, die — in der Figur nach abwärts — in drei Zipfel ausläuft. Der linke Zipfel verlängert sich in einen quergestellten Lappen, der mit dem mittleren Zipfel an einer Stelle in

engere Verbindung getreten ist, mit dem rechten Zipfel dagegen nur locker verbunden ist. Die Hauptmasse nebst dem mittleren Zipfel ist in vorgeschrittener Riesenkernbildung begriffen. Die Degeneration erstreckt sich auf die beiden Seitenzipfel, ist am ausgesprochensten an derer Basis, geringer nach deren Enden. Die Kerne im queren Lappen sind noch normal, namentlich im Bereich des nach rechts gewandten Endes; doch zeigen sie schon beginnende Vergrößerung und zwar da, wo der quere Lappen vom linken Zipfel aus seinen Ursprung nimmt und zweitens da, wo er mit dem mittleren Zipfel in Verbindung getreten ist. Offenbar ist diese Verbindung erst neuerdings zu stande gekommen; die an dieser Stelle vorhandene Kernveränderung läßt sich nur so erklären, daß der stark degenerierte Mittelzipfel auf die in Verbindung getretene Partie einen umgestaltenden Einfluß gewonnen hat.

2. Die zweite Erklärung, welche für den in Fig. 8, Taf. XI abgebildeten Fall die meiste Wahrscheinlichkeit hat, nimmt an, daß innerhalb eines und desselben Tieres eine Sonderung in kranke und relativ normale Teile eingetreten ist. Eine solche Trennung in gesunde und kranke Partien kann in zweierlei Weise zu stande kommen; entweder daß der Prozeß an einem Ende des Tieres begonnen hatte und nach dem anderen Ende fortgeschritten war, oder daß anfänglich degenerierte und normale Kerne bunt durcheinander gelagert waren und erst allmählich eine Art Sortierung sich vollzogen hatte. Für beide Möglichkeiten lassen sich Beobachtungen geltend machen. Ich habe gefunden, daß der Degenerationsprozeß bei manchen Aktinosphären nur sehr wenige benachbarte Kerne ergriffen hatte, bei anderen Aktinosphären war etwa die Hälfte der Kerne in der ersten Bildung von Nukleolarkörpern begriffen, die andere Hälfte war normal, und beiderlei Kerne lagen durch das Protoplasma bunt zerstreut.

In den an Riesenkernbildung erkrankten Kulturen habe ich schließlich hie und da Vorgänge beobachtet, auf die ich im folgenden Abschnitte zurückkommen werde. Das Wesentliche derselben besteht darin, daß kernreiche Partien eines Actinosphaerium geradezu ausgestoßen werden. Man findet dann auf der Oberfläche des Actinosphaerium eine gallertig körnige Masse mit zahlreichen eingestreuten Kernen, die, obwohl abgestorben, sich durch ihre Struktur noch als Aktinosphärenkerne erkennen lassen.

Nachdem ich eine genaue Schilderung der Riesenkernbildung gegeben habe, muß ich noch nachtragen, in welcher Weise sich der eigentümliche Prozeß in meinen Kulturen entwickelt hat.

Ich habe schon in der Einleitung hervorgehoben, daß ich zweimal Gelegenheit gehabt habe, die Degenerationserscheinungen zu beobachten, das erste Mal im Winter 1899/1900, das zweite Mal im Winter 1901/2. Da ich durch die Untersuchungen des vorangegangenen Jahres schon etwas orientiert war, habe ich beim zweiten Mal mein Material besser ausnutzen und genauere Erfahrungen sammeln können. Ich beginne daher mit der zweiten Beobachtungsreihe.

Eine große Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß die wenigen Tiere, mit denen ich im Januar 1902 meine Zuchten begann, die letzten Reste der lebhaften Vermehrungsperiode des Sommers darstellten, somit keine frisch aus den Cysten ausgeschlüpften Tiere waren. Daß die großen, offenbar aus Zusammenfließen vieler Individuen entstandenen Tiere völlig futterfrei waren, erkläre ich mir daraus, daß das Wasser des mit einer Eisdecke bedeckten Tümpels sicherlich nur wenige Grade über 0 maß und daß dadurch die Ernährung behindert war. Bei starker Fütterung im warmen Zimmer stellten sich daher bald unzweifelhafte Symptome von Depression heraus, bei einigen der zahlreichen Kulturen, in welche ich die wenigen Anfangskulturen gespalten hatte, früher, bei anderen später; es wechselten Zeiten starker Fütterung mit Zeiten vollkommener Assimilationsunfähigkeit.

Schon im Lauf des Februars traten hie und da Riesenkerntiere in den Zuchten auf, ohne daß jedoch der Degenerationsprozeß weitere Ausdehnung erfahren hätte. Dies war erst im März der Fall. In der zweiten Hälfte dieses Monats breitete sich die Degeneration so weit aus, daß am Ende des

Monats von meinen zahlreichen Kulturen nur noch zwei überlebten. Auch aus diesen Kulturen waren die meisten Individuen abgestorben und nur wenige überlebende Tiere wurden Ausgang einer reichen Individuenmenge, über deren weiteres Schicksal im folgenden Abschnitt gehandelt werden soll.

In ähnlicher Weise, wie ich es soeben geschildert habe, war der Prozeß der Riesenkernebildung im Winter 1899/1900 verlaufen. Nachdem Aktinosphären, welche aus der Zeit der Sommergebung stammten, während des Oktobers und Novembers durch starke Fütterung zu reicher Vermehrung gebracht worden waren, gingen die Kulturen im Lauf des Dezembers und Anfang Januar zum größten Teil zu Grunde, also ungefähr nach gleicher Andauer der Zucht, wie im darauffolgenden Winter. Es ist dies die Kultur, über die ich schon in einer vorläufigen Mitteilung berichtet habe. Damals verlegte ich auf Grund meiner an lebendem Material gewonnenen Erfahrungen das Zustandekommen des Degenerationsprozesses in die zweite Hälfte des Dezembers. Dieser Mitteilung zufolge würde ein kleiner Unterschied im Verlauf der ersten und zweiten Kultur bestehen. Die bei der zweiten Kultur vorhandenen Prodromalsymptome, das sporadische Auftreten von Degenerationen im zweiten Monat der Zucht, würden bei der ersten Kultur fehlen. Ich habe jetzt das abgetötete Material der ersten Kultur noch einmal durchgesehen und mich dabei überzeugt, daß auch bei ihr im zweiten Monat (dem November) Riesenkerntiere schon hie und da entwickelt waren. Bei der ersten Kultur habe ich offenbar das erste Auftreten von Riesenkerntieren übersehen, weil ich auf die eigentümlichen Erscheinungen nicht vorbereitet war. Bei der zweiten Kultur war meine Aufmerksamkeit auf die mir aus früherer Zeit bekannten Vorgänge gerichtet, so daß mir die ersten diesbezüglichen Veränderungen sofort auffielen.

Ich trage daher kein Bedenken, mich dahin auszusprechen, daß in beiden Versuchen ein ähnliches Ausgangsmaterial unter gleichartige Bedingungen gebracht im wesentlichen denselben Entwicklungsgang genommen hat. Ich lege mit Rücksicht auf die Aetiologie der Vorgänge Wert darauf, dieses festzustellen, weil es dadurch sehr wahrscheinlich wird, daß die Veränderungen, welche der Bau der Aktinosphären im Laufe beider Kulturen erfahren hat, eine unmittelbare Folge der angewandten Kulturmethode ist, nämlich der fortgesetzten übermäßigen Fütterung. Man hätte ja auch an eine infektiöse Erkrankung der Aktinosphären denken können. Dann würde aber unverständlich sein, daß der Erkrankungsprozeß mir niemals in der Natur, auch nicht in meinen früheren Kulturen begegnet ist, obwohl ich doch nun seit 20 Jahren Aktinosphären in großen Mengen alljährlich zu Unterrichtszwecken kultiviere. Dagegen wird dieser Tatbestand verständlich, wenn man die von mir gegebene Erklärung annimmt. Denn eine so intensive Fütterung, wie ich sie in den beiden Versuchen durchgeführt habe, ist nur unter ganz besonderen Bedingungen möglich, wie sie in der Natur wohl kaum je erfüllt sind: Die besonderen Bedingungen bestehen darin, daß man das Fütterungsmaterial getrennt züchtet und aus der Kultur von Futtertieren zu einer immer auf geringe Zahlen reduzierten Aktinosphärenzucht reichliche Mengen hinzufügt. Würden Futter- und Freßtiere in derselben Kultur gehalten werden — und so ist es doch in der Natur — so würden erstere auch unter den günstigsten Futterbedingungen durch die übermäßige Vermehrung der letzteren in kurzer Zeit vernichtet sein.

Daß die Bildung der Riesenkerne nicht bei allen Individuen einer Kultur gleichzeitig eintritt, sondern sich über einen längeren Zeitraum erstreckt, in einzelnen Fällen sogar ganz ausbleibt, läßt sich leicht erklären. Der Grund ist darin gegeben, daß es bei den Zuchten, wie ich sie durchgeführt habe, nie geglückt ist, vollkommen gleiche Existenzbedingungen für alle Aktinosphären zu schaffen. Die Stentoren sammeln sich mit Vorliebe in dichten Haufen an bestimmten Stellen des Zuchtglases. Die zufällig an reich besiedelte Stellen gelangenden Aktinosphären werden rücksichtlich der Ernährung vor den anderen begünstigt sein. Ich habe denn auch immer feststellen können, daß, wenn man Abkömmlinge

eines und desselben Ausgangstiers unter anscheinend gleichen Bedingungen züchtet, doch binnen kurzem Unterschiede im Verlauf der Vermehrung und Fütterung vorhanden sind.

Ueber die der Riesenkernbildung vorausgehenden und dieselbe gleichsam vorbereitenden Stadien muß ich noch einiges nachtragen. Die erste Vorbereitung wird durch andauernde enorme Fütterung und Vermehrung bedingt. Dann folgt eine starke Depression, eine Zeit in welcher unter Umständen wochenlang die Aktinosphären weder fressen noch sich vermehren. Beginnt nun die Fütterung von neuem, so kann entweder sofort die Riesenkernbildung einsetzen oder erst, nachdem einige Zeit die Vermehrung und Fütterung, wenn auch in beschränktem Maße angehalten hatte. Wenn die ersten Andeutungen von Riesenkernbildung sich bemerkbar machen, sind die Aktinosphären entweder arm an Futter oder futterfrei. Bei ausgesprochener Riesenkernbildung findet man nur ausnahmsweise noch Nahrung im Innern der Tiere.

Hat man viele Aktinosphären in einer und derselben Uhrglaszucht, so ist das Bild des Verlaufes gewöhnlich nicht so scharf ausgeprägt, wie ich es hier geschildert habe, da ja die Aktinosphären einer und derselben reich bevölkerten Kultur, wie ich es schon auseinander setzte, sich immer etwas verschieden entwickeln. Ein sehr charakteristisches Bild erhielt ich dagegen, als ich einige wenige Tiere, die in tiefer Depression begriffen waren, einzeln für sich kultivierte.

Nicht jede tiefe Depression endet übrigens mit Riesenkernbildung; vielmehr gibt es Depressionen nach deren Beendigung die Aktinosphären noch Wochen und Monate fortgezüchtet werden können, Offenbar muß schon vorher durch die der Depression vorausgegangene Kultur die Organisation der Aktinosphären in tief greifender Weise verändert worden sein. Ich habe daher einige meiner Zuchten genauer daraufhin geprüft, ob nicht schon in der Zeit vor der Depression, in der Zeit starker Fütterung und Vermehrung Besonderheiten im Bau der Aktinosphären sich erkennen lassen. Das ist in der Tat auch der Fall. Ich beobachtete eine Neigung der Aktinosphären zur Encystierung, so daß trotz reicher Nahrung hie und da Tiere in den Ruhezustand übergingen; ferner fand ich eine ganz beträchtliche Kernvergrößerung. Schon viele Wochen zuvor fand ich viele Kerne auf 0,018—0,02 vergrößert; in entsprechender Weise konnte ich auch auffallend große Kernteilungsfiguren nachweisen, z. B. Spindeln deren Aequatorialplatten 0,015, anstatt 0,011 mm breit waren. Bei Kernen deren Durchmesser 0,028 mm das Doppelte des normalen beträgt, beginnt die Bildung des Nukleolarkörpers. Es ist dann immer das Chromatin zu einer zentralen Rosette konzentriert, während in der Zeit vorher es in einer bis zur Kernmembran reichenden dendritischen Figur angeordnet ist.

Das Protoplasma zeigt zu Beginn der Riesenkernbildung die Beschaffenheit, welche allen in Depression begriffenen Aktinosphären eigentümlich ist; es ist schwärzlich trüb wie das Protoplasma konjugierender Infusorien.

Nach Konservierung und Färbung kann man feststellen, daß die Brücken zwischen benachbarten Vakuolen breit sind. Die Chromidien in den Brücken sind spärlich und fein verteilt, wie pulverisiert. Auch zeigen Karminpräparate eine rötlich bräunliche Färbung, weil die Chromidien in Umwandlung zu Pigment begriffen sind.

Die hier mitgeteilten Erfahrungen lassen erkennen, daß die Riesenkernbildung das Endglied einer Reihe von Veränderungen sind, die in ihren Anfängen sich weit zurückverfolgen lassen. Dieselben bestehen darin, daß die Kerne sich immer mehr auf Kosten des Protoplasmas vergrößern. Das Kernwachstum wird so lange gesteigert, bis die Wachstumsintensität der Kerne einen normalen Verlauf der Lebensvorgänge unmöglich macht und so den Tod der Tiere verursacht. Nach dieser Deutung der Befunde würde die Bildung von Riesenkernen durch die starke Funktion der Zelle veranlaßt sein. Wir

würden in ihr einen Fall von physiologischer Degeneration zu erblicken haben, einer Degeneration, welche durch die, wenn auch übermäßig gesteigerte, so doch an und für sich normale Lebenstätigkeit herbeigeführt wird, dagegen nicht die Folge einer Krankheit im engeren Sinne, einer Krankheit, wie sie durch lebende Krankheitskeime, z. B. Bakterien herbeigeführt wird.

Um nun meine Auffassung noch weiter sicher zu stellen und die Annahme einer infektiösen Krankheit auszuschließen, habe ich folgende Experimente angestellt. Ich fing aus einer die Krankheits-symptome zeigenden Kultur einige noch gesund aussehende Tiere heraus und züchtete sie in reinem Wasser; sie gingen gleichwohl, sämtlich unter Bildung von Riesenkernen zu Grunde. Ferner nahm ich aus Gläsern, in denen die Aktinosphären bisher nicht überfüttert worden waren und keine Krankheit herrschte, zahlreiche Exemplare heraus, gesellte ihnen einige Tiere mit Riesenkernen hinzu und fütterte die kombinierte Zucht reichlich mit Stentoren. Trotzdem ich derartige Kulturen drei Wochen lang kultivierte und täglich kontrollierte, trat keine neue Riesenkernbildung ein; die aus der infizierten Kultur stammenden Tiere starben allmählich ab; die übrigen blieben erhalten und vermehrten sich lebhaft. Nun wäre es denkbar, daß die Aktinosphären nur auf frühen Stadien der Degeneration, bevor die Rieskerne bei ihnen nachweisbar sind, Infektiosität besäßen oder daß der Krankheitserreger nicht direkt von Individuum auf Individuum übertragbar wäre, sondern vorübergehend einen außerhalb des Actinosphaerium befindlichen Nährboden passieren müsse. Ich modifizierte daher meine Versuche nach zwei Richtungen; einerseits benutzte ich Aktinosphären als etwaige Quelle der Infektion, welche aus erkrankten Kulturen stammten, aber selbst noch keine Degenerationserscheinungen aufwiesen; andererseits benutzte ich zur Infektionskultur den Futterboden von erkrankten Kulturen, das bunte Durcheinander von Bakterien-gallerte, Pflanzenresten, anderweitigen Infusorien und Würmern. Auch fügte ich den Kulturen, die nicht infiziert worden waren, von Zeit zu Zeit immer wieder neu erkrankte Tiere zu. In der geschilderten mannigfach modifizierten Weise habe ich wohl 20 Infektionskulturen angesetzt, aber mit dem gleichen negativen Erfolg.

Nur in zwei Kulturen trat je ein krankes Tier, über dessen Herkunft ich nichts aussagen konnte, auf, und zwar in den ersten Tagen des Versuches. Der Befund läßt aber nur die Deutung zu, daß außer den mit Absicht eingesetzten und abgezählten kranken Tieren ein dem Substrat anklebendes ebenfalls erkranktes Tier unbeachteter Weise in die Infektionskultur hineingeraten war, oder daß ein erkranktes Tier sich geteilt hatte. Denn die Infektiosität der Erkrankung vorausgesetzt — würde es höchst unwahrscheinlich erscheinen, daß sich eine Infektion am Anfang entwickelt, aber nicht auf die übrigen Tiere fortgesetzt habe. Wenn nun auch die mitgeteilten Experimente die Möglichkeit, daß die Bildung der Rieskerne durch Krankheitserreger verursacht wird, nicht absolut ausschließen, so machen sie dieselbe doch im höchsten Maße unwahrscheinlich.

III. Hyperplasie und Hypertrophie der Kerne.

Von den zahlreichen Einzelkulturen, aus welchen sich meine Aktinosphärenzuchten in den Wintern 1899/1900 und 1901/1902 zusammensetzten, waren die meisten in der Weise, wie ich es im vorigen Abschnitt auseinandersetze, im Laufe des dritten Monates unter Riesenkernbildung oder infolge intensiver Depression ganz ausgestorben; von einigen dagegen war ein kleiner Bestand von Aktinosphären übrig geblieben, die sich dann noch längere Zeit weiter kultivieren ließen. Bei meinem ersten Zuchtversuch (1899/1900) ließ ich die Kultur leider eingehen, nachdem im Laufe des ersten Monats keine weiteren besonders auffälligen Erscheinungen eingetreten waren, bei dem zweiten (1901/1902)

führte ich die Kulturen noch weitere 3 Monate fort bis auch die letzten Individuen abgestorben waren. Diese fortgesetzten Kulturen machten mich mit neuen interessanten Erscheinungen bekannt, welche ich nun noch nachtragen muß.

Als Ende März 1902 die meisten meiner Kulturen im Absterben waren, mußte ich am 28. März 1902 10 Tage verreisen. Die noch übrigen acht Uhrgläschen mit Aktinosphären versah ich mit Weisungen, wie die Tiere zu verpflegen seien, und bat Herrn Dr. SCHEEL, die Verpflegung zu übernehmen. Als ich wieder von der Reise zurückkam, waren noch zwei Kulturen übrig, bei denen nunmehr erneute lebhaftere Vermehrung und Ernährung eintrat. Von diesen zwei Kulturen ließ sich die eine bis Ende Juni kultivieren. In ihr trat noch einmal vorübergehend Riesenkernbildung ein, welcher aber nicht sämtliche Tiere zum Opfer fielen. Der Rest, welcher die Zeit der Riesenkernbildung überstanden hatte, ging schließlich unter den Symptomen starker Pigmentbildung und intensiver Depression zu Grunde. Ob noch außerdem besondere Vorgänge zu beobachten sind, kann ich nicht sagen, da ich das eingelegte Material noch nicht eingehend untersucht habe. Ich werde in einer späteren Publikation noch einmal auf dasselbe zurückkommen. Die zweite Kultur endete Anfang Juni; sie nahm einen besonders interessanten Verlauf, über den ich auf Grund genauer Untersuchungen nunmehr berichten werde.

Ich hatte am 28. März die betreffende Kultur in folgendem Zustande verlassen. Nach starker Fütterung am 25. März war am 26. März Depression eingetreten. Am 27. und 28. März waren viele kleine Tiere vorhanden, dazu einige größere aus Verschmelzung von mehreren Einzeltieren entstandene Klumpen. Die größeren Klumpen waren sehr reich an Kernen und enthielten enorm viele in bräunlicher Verfärbung begriffene Chromidien. Die kleineren Tiere, welche nach meinem Dafürhalten aus den größeren durch Zerteilung entstanden waren, enthielten im Inneren bräunliches Pigment, häufig um große leere Vakuolen (wie entleerte Nahrungsvakuolen) angehäuft. Bei den größeren Tieren hatten die Kerne noch die normale Größe (0,014), zeigten aber beginnende Zentralisation des Chromatins, wie ich sie in einer früheren Arbeit schon beschrieben habe: das Zentrum der Chromatinrosette war intensiver rot als die peripheren Teile. Bei den kleineren herrschten Kerne von 0,012 mm Durchmesser vor. In ihnen war das Chromatin zu einem kleinen zentralen Körper verdichtet; in sehr vielen Fällen war ferner die Nukleolarmasse zu 1 oder 2 kleinen chromatinfreien, vakuolisierten Körpern angeschwollen. Es war im kleinen eingetreten, was ich für die ersten Stadien der nukleolaren Riesenkernbildung geschildert hatte. Selten fanden sich schon Kerne, wie sie in der Folge immer häufiger wurden: ein wenig vergrößert, mit mehreren blasigen Nukleoli, die alles Chromatin enthielten.

Als ich dann am 7. April die Beobachtung neu aufnahm, fand ich Aktinosphären von zweierlei Art, zunächst einmal viele größere und kleinere futterlose klumpige Tiere, welche außerordentlich an die oben geschilderten Chromidialtiere erinnerten; sie hatten meist keine Pseudopodien oder nur noch Reste von solchen, rollten im Uhrglas herum; auch war Rinden- und Marksubstanz kaum unterschieden. Das ganze Innere erwies sich bei genauer Untersuchung gefärbter Tiere ganz von chromatischen Riesenkernen durchsetzt. Die kleinsten derselben waren 0,04 mm groß mit einem zentralen, 0,014 mm großen Chromatinkörper, die größten waren oval, 0,1 mm lang, 0,07 mm breit, ihr Chromatinkörper 0,085 mm lang, 0,024 mm breit. Außerst selten waren in der Chromatinrosette 1—2 vakuolisierte Riesennukleoli entstanden. Das Kernreticulum der kleineren Kerne war locker, das der größeren sehr engmaschig. Die Kerne waren von dichten Chromidialmassen umgeben, während die Hauptmasse des Protoplasmas ein bräunliches Kolorit zeigte. Ein Kulturversuch mit derartig hochgradig veränderten Aktinosphären ergab, daß sie sich nicht mehr erholten; sie wandelten sich beim Tode in bräunliche Massen um, in denen die vergrößerten Kerne noch eingeschlossen waren.

Der größte Teil der Kultur bestand aus kleinen oder mäßig großen, sehr gut aussehenden Tieren mit reichlichen Pseudopodien und deutlich differenzierter Mark- und Rindensubstanz. Die meisten derselben waren futterfrei; ihr Protoplasma war diffus und reichlich von Chromatinkörnchen durchsetzt oder in bräunlicher Verfärbung. Bei futternden Tieren war das Protoplasma licht. Die Kerne waren ganz ungewöhnlich zahlreich, zugleich auffallend klein, $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ so groß wie normale (0,007—0,01 mm); sie besaßen die gewöhnliche Struktur, ein Reticulum, in dem das Chromatin reiche Verästelungen bildete. Echte Nukleoli, wie ich sie Ende März gefunden hatte, waren nicht mehr vorhanden. Selten waren schwach vergrößerte Kerne mit einem einzigen oder mehreren kleinen chromatischen Nukleoli. Letztere waren, wie ich es für die Abtötung vom 27. März geschildert habe, vakuolisiert.

Diese Befunde von kleinkernigen Aktinosphären veranlaßten mich, die aus früheren Stadien meiner Kultur abgetöteten Aktinosphären, das aus dem Januar, Februar und März stammende Material, noch einmal auf die Kerngröße hin genauer zu untersuchen. Dabei stellte es sich heraus, daß auffallend kleinkernige Formen schon im Februar vereinzelt aufgetreten waren, daß sie sich im Laufe des März etwas an Zahl vermehrt hatten. Immerhin bildeten sie eine unbedeutende Minderheit. Im allgemeinen herrschte die normale Kerngröße, Kerne von 0,014 mm, dazwischen einzelne Kerne bis zu 0,018 mm. Bei diesen Bestimmungen blieben junge, noch nicht lange aus Teilung hervorgegangene Kerne unberücksichtigt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die normalkernigen Formen der Riesenkernbildung verfallen waren, daß dagegen der Uebergang zu einer kleineren Kernform eine Minderzahl vom Untergange gerettet hatte.

Die kleinen und zugleich auch kleinkernigen Aktinosphären wurden das Ausgangsmaterial für eine durch ganz enorme Futterkraft und Vermehrungsfähigkeit ausgezeichnete Kultur, die in ihrem ganzen Habitus, in der Beschaffenheit der Kerne, in ihren Stoffwechselprodukten, in ihrem Verhalten bei der Encystierung so überraschende Besonderheiten entwickelte, daß sie eine eingehende Schilderung verlangt.

Schon am 8. April, einen Tag nach erneuter Aufnahme meiner Untersuchungen, begann eine riesige Fütterung, welche bis zum 9. Mai im wesentlichen fort dauerte, wenn auch Tage vorkamen, an denen die Nahrungsaufnahme etwas herabgesetzt war. Nur am 18. April verzeichnen meine Notizen ein allgemeines Aufhören der Ernährung. Am 9. und 10. Mai sistierte die Nahrungsaufnahme abermals, wurde am 11. wieder stark, nahm am 12. wieder ab und so schwankte von nun an die Fütterungsintensität bis zum 23. Mai auf und ab, bis eine ausgesprochene, tagelang anhaltende Depression eintrat. Während dieser Depressionszeit fing hier und da wieder Ernährung in mäßigem Grade an. Schließlich starb aber die Kultur in den ersten Tagen des Juni völlig aus. Wir können somit in der mit dem April beginnenden und dem Anfang Juni zu Ende gehenden Kulturperiode zwei Zeiträume unterscheiden, bis zum 9. Mai eine Zeit nahezu ununterbrochener enormer Fütterung und Vermehrung, von da ab eine mit dem Untergang abschließende Zeit beständig hin und her schwankender Fütterungsintensität.

Im Verlauf der starken Futterperiode stieg die Masse der Aktinosphären so ganz außergewöhnlich, daß ich immer wieder viel Material abtöten und neue Zweigkulturen, namentlich Hungerkulturen anlegen mußte. Dabei entwickelte sich eine auch in die zweite Periode hinein fort dauernde Tendenz zur Verschmelzung und Verklumpung der Aktinosphären, wie ich sie nie wieder beobachtet hatte. Zwar kamen immer wieder Tage vor, an denen viele einzelne kleine Tiere zu finden waren oder die Kultur fast nur aus Einzeltieren bestand. In der Regel aber bekam man den Eindruck von riesigen Plasmodien, welche sich verästelten, anastomosierten, den Nährboden nach allen Richtungen durchsetzten, so daß man kaum die Ausdehnung eines Tierkomplexes bestimmen konnte. Fig. 8, Taf. IX gibt einen

Teil eines solchen Plasmodium aus der zweiten Periode, der Periode abnehmender Fütterung, bei schwacher Vergrößerung wieder.

Unzweifelhaft unterscheiden sich die umgezüchteten Tiere von gewöhnlichen Tieren durch größeren Flüssigkeitsgehalt. Ich entnehme dies aus ihrer auffallenden Weichheit, aus der Art, wie sie sich dehnen ließen. Außergewöhnlich vakuolisiert war der Körper dabei nicht, so daß man die weiche Beschaffenheit der Tiere aus dem Flüssigkeitsgehalt des Protoplasma erklären muß.

In den Figg. 7 u. 8 erkennt man noch eine weitere auffällige Eigentümlichkeit der Aktinosphären. Ihre Marksubstanz füllte sich mit fortschreitender Zucht immer mehr mit stark lichtbrechenden Körnchen, so daß sie bei durchfallendem Licht schwarz, bei auffallendem Licht kreideweiß aussahen. Dieses auch während der Encystierung so charakteristische kreidige Aussehen war am auffälligsten in den letzten Wochen, besonders kurz bevor die Kultur zu Ende ging. Auch auf früheren Stadien wurde es gesteigert, wenn man Tiere hungern ließ; man konnte dann leicht getäuscht werden, daß man solche kreideweiße Punkte schon für Cysten hielt, während sie tatsächlich von Aktinosphären gebildet wurden, welche noch alle Pseudopodien besaßen und sehr häufig auch später nicht die Fähigkeit zur Encystierung entwickelten. Wo die kreidige Beschaffenheit besonders deutlich entwickelt war, war die Grenze von Rinde und Marksubstanz ganz außergewöhnlich scharf gezogen, ähnlich etwa, wie die Centralkapsel eines Radiolars vom extrakapsulären Weichkörper getrennt ist (Fig. 7, Taf. IX).

Die kreideweißen, resp. schwarzen Tiere sahen meist nicht gleichmäßig aus, sondern hatten eine fleckige marmorierte Zeichnung, welche besonders bei großen Exemplaren auffiel. Zum Teil hing die Zeichnung damit zusammen, daß die großen Plasmodien aus vielen kleinen Tieren zusammengefloßen waren und daher Reste der Rindenschicht in die Marksubstanz einschnitten oder in ihr Inseln erzeugten. Aber auch ganz einheitlich abgerundete kugelige Tiere besaßen das fleckige Aussehen, zum Zeichen, daß die stark lichtbrechenden Körnchen stellenweise dichter angehäuft sind. Wir werden die Erklärung hierfür bei der Besprechung der Kernveränderung kennen lernen.

Merkwürdige stark lichtbrechende Körner und Körperchen fanden sich endlich auch in der Rindenschicht, wo sie im Innern der Vakuolen lagen und kleine Haufen erzeugten. Diese Körnerhaufen sind es, welche in Fig. 8 zu den vielen dunklen Flecken Veranlassung gegeben haben, welche in den hellen aus Vakuolen der Rindenschicht bestehenden Partien eingeschlossen sind. Sie ergeben beim Abtöten in Pikrinessigsäure eine merkwürdige Reaktion. Kurz nach Anwendung des Reagens wandelten sich nämlich die Körnerhaufen in kristallinische Plättchen und Nadeln um. Ich hätte gern die Kristallform der merkwürdigen, sich im Wasser und Alkohol äußerst leicht lösenden Körperchen festgestellt, um so vielleicht ihre chemische Konstitution erschließen zu können. Ich habe mich deshalb mit meinem Herrn Kollegen GROTH ins Einvernehmen gesetzt. Leider stellte es sich heraus, daß die Kristalle zu klein, ihre Winkel zu undeutlich waren, als daß sie eine kristallographische Bestimmung ermöglicht hätten. Da ich die Kristalle in keiner meiner vielen Aktinosphärenkulturen bei den zahlreichen Abtötungen in Pikrinessigsäure wieder gefunden habe, komme ich zum Resultat, daß eigentümliche Stoffwechselprodukte bei der uns beschäftigenden Kultur gebildet worden sind.

Die vorstehende Schilderung des allgemeinen Habitus der merkwürdigen *Actinosphaerium*-Kultur habe ich noch zu vervollständigen, indem ich auf die Art, wie das Absterben vor sich ging, genauer eingehe. Als die Nahrungsaufnahme aufhörte, lösten sich die größeren Aktinosphärenklumpen in kleinere Stücke auf. Diese wurden immer seltener, ohne daß ich mir lange Zeit ihr Verschwinden hätte erklären können, bis es mir gelang, folgenden Vorgang zu beobachten. Unter dem Auge des Beobachters platzten die Aktinosphären und entleerten den größten Teil ihrer Marksubstanz. Die Vakuolen der Rinde drängten

gegen die Markmasse vor, von welcher nur schwache Körnchenhaufen erhalten blieben. Nicht lange darauf zerfiel das ganze Tier.

Nachdem ich so alles, was die Beobachtung der lebenden Tiere gefördert hat, zusammengestellt habe, komme ich zu dem Wichtigsten, nämlich zur Besprechung der Veränderungen am Kernapparat, welche während der Zucht sich entwickelt haben. Dieselben sind nicht so auffällig wie die in Kapitel 1 und 2 besprochenen Erscheinungen, aber von gleichem Interesse wie jene. Sie bestehen in einer Vermehrung der Kernsubstanz, welche aber sowohl in einer Vermehrung der Zahl als auch in einem Größenwachstum der Einzelkerne zum Ausdruck kommt.

Wir hatten gesehen, daß die Tiere, von welchen die in Rede stehende Kultur abstammte, abnorm kleine Kerne in kolossaler Menge hatten. Diese eigentümliche Beschaffenheit der Kerne blieb zunächst gewahrt. Während des ganzen Aprils war die Kultur ausgezeichnet durch die Zahl und Kleinheit der Kerne, wodurch sie in einen scharfen Kontrast zu den im Laufe des März beobachteten Riesenkernbildungen verschiedenster Art trat. Nur allmählich stieg die Kerngröße gegen Ende des Monates wieder auf das normale Maß. Ich erläutere dies durch einige Angaben: 7. April Kerne 0,007—0,011 mm; 14. April Kerne 0,009—0,011, selten 0,014; 25. April Kerne 0,011—0,012; 26. April 0,011, sehr häufig 0,014. In einer vom 2. Mai stammenden Abtötung fand ich vielfach noch Tiere mit 0,01 Kernen, doch überwogen jetzt die Tiere mit 0,014—0,016 mm. Angaben über Kernmaße haben etwas Mißliches bei Tieren, die selbst in starker Vermehrung sind, bei denen daher auch die Kerne sich lebhaft teilen. Aus der Teilung hervorgegangene Kerne sind klein und schwellen erst allmählich an. Man könnte nun stets die Maximalgrößen der Kerne wählen. Allein auch das ist nicht so einfach bei einem Tier, das mehrere Hundert, wenn verschmolzene Komplexe von Tieren vorliegen, mehrere Tausend Kerne enthält. Dazu kommt, daß nach meinen Erfahrungen einzelne abnorm große Kerne in jedem Actinosphaerium vorkommen. Es gibt nur einen Weg, bezüglich der Normalgröße von Kernen sichere Resultate zu erzielen, freilich ein sehr mühsamer, wenn man Kerne in Karyokinese mißt, und beim Vergleich immer genau korrespondierende Stadien wählt.

Ich habe diesen Weg daher eingeschlagen und einige erläuternde Daten dabei gewonnen. Ich wählte für meine Messungen 3 Zustände der Kernteilung: I. den Zustand, in welchem alles Chromatin zu einem zentralen dichten Klumpen zusammengeballt ist; II. die Zeit der Aequatorialplatte; III. die Zeit der auseinander getretenen, aber noch nicht halbkugelig eingekrümmten Seitenplatten. Ich maß den Durchmesser des Chromatinklumpens und die Breite von Seiten- und Aequatorialplatten. Ich gebe über meine Messungen folgende Tabelle:

	7. Jan.	24. Jan.	5. März	5. März	19. April	25. April	27. April	7. Mai	9. Mai
I.		0,011	—	0,011	0,0085	0,0085	0,009—0,011	0,011	0,012
II.	0,014	—	0,012	0,015	0,012—0,013	0,011—0,013	0,013—0,014		0,015
III.	0,014	—	—	—	0,011—0,012	0,011	0,013		

Diese Zahlen lassen ebenfalls erkennen, daß im April eine Abnahme der Kerngröße eingetreten war, welche aber bis zum Anfang Mai ausgeglichen wurde.

Schon während des Aprils, namentlich gegen Ende des Monates fanden sich zwischen den gewöhnlichen kleinen Kernen erheblich größere, meist von ovaler Gestalt, etwa so groß wie zwei verschmolzene Kerne. Das Chromatin war in ihnen in verästelten Strängen verteilt. Sie sind als die ersten Vorboten einer abermaligen Kernvergrößerung anzusehen, welche den Aktinosphären aus dem Monat Mai im abgetöteten Zustand ein sehr merkwürdiges Gepräge verlieh. Zur Charakteristik dieser erneuten Kernvergrößerung möchte ich gleich hier schon hervorheben, daß sie sich ganz erheblich von

der früheren Riesenkernbildung unterscheidet: weder erreicht sie die außerordentlichen Grade derselben, noch auch zeigt sie die tiefgreifenden Veränderungen der Kernstruktur, welche selbst bei den chromatischen Riesenkernen vorhanden sind. Ich werde sie daher mit einem besonderen Namen belegen und von „hypertrophischen Kernen“ sprechen.

Aktinosphären aus der Periode der Kernhypertrophie lassen dreierlei Kernformen erkennen: 1) Kerne welche aus einer Teilung neu hervorgegangen sind und im folgenden nicht weiter berücksichtigt werden sollen, 2) Kerne von mehr oder minder normaler Struktur und Größe, 3) in Hypertrophie begriffene Formen. Es ist selbstverständlich, daß zwischen 2 und 3 keine scharfe Grenze gezogen werden kann.

Als normale Kerne bezeichne ich solche, deren Durchmesser zwischen 0,014 und 0,020 mm schwankt. Sie enthalten eine Chromatinrosette, welche das periphere Kernreticulum frei läßt. Sie werden im Verlaufe der Kultur immer seltener; auch stellt sich heraus, daß die im April schon erkennbare Größenzunahme fort dauert, so daß die relative Zahl von 0,02 mm großen Kernen immer mehr zunimmt.

Die hypertrophischen Kerne weichen in Form, Größe und Struktur von gewöhnlichen Aktinosphärenkernen ab, sind auch viel mannigfaltiger gebaut und verlangen daher eine genauere Besprechung.

Was Größe und Form anlangt, so haben die abnormen Kerne Durchmesser von 0,021—0,035, selten 0,04 mm. Sehr häufig sind ovale Kerne, dazwischen aber auch kugelige Formen.

Hinsichtlich der Struktur kommt in erster Linie die Anordnung des Chromatins in Frage. Man kann hier eine Entwicklungsreihe aufstellen (Taf. X, Fig. 5, 6). Gewisse Kerne, und zwar meist solche von ovaler Gestalt, zeigen das Chromatin durch das ganze Kernnetz bis nahe an die Oberfläche verteilt und zwar in außergewöhnlicher Menge, so daß man sie mit einem der pathologischen Anatomie entnommenen Ausdruck *hyperchromatisch* nennen kann. Aus ihnen läßt sich leicht eine zweite Kernform ableiten: im Reticulum liegen zahlreiche chromatische Nucleoli, die sich noch mit kurzen strahligen Ausläufern auf die Bälkchen des Kerngerüsts fortsetzen; sie sind offenbar dadurch entstanden, daß das Chromatin sich aus dem Reticulum zurückgezogen und auf wenige Stellen konzentriert hat. Für eine dritte Kernform sind zahlreiche scharf umschriebene chromatische Nucleoli charakteristisch, die in ihrem Inneren eine Vakuole enthalten. Kerne mit wenigen chromatischen Nucleolarblasen leiten über zu Kernen mit einem einzigen großen vakuolisierten Nucleolus. Sind in dessen Innerem die Vakuolen zu einer einheitlichen Blase zusammengefließen, so ist sehr häufig die eine Seite der Hohlkugel (nach Art einer in Gastrulation begriffenen Blastula) eingestülpt. Die uninucleolaren Kerne sind ausnahmslos kugelig; um den Nucleolus sind die Maschen des Kernnetzes auffallend regelmäßig radial angeordnet.

Das Kerngerüst ist in den besprochenen Kernformen nicht immer gleich. Auch hier kann man eine Reihe konstruieren, beginnend mit Kernen, deren Gerüst feinmaschig, zart und körnig ist, endigend mit Kernen mit grobmaschigen, homogenen, hart gezeichneten Gerüstbalken. Stets ist das Kerngerüst gegen das angrenzende Protoplasma scharf durch eine membranartige Verdichtung abgesetzt, wodurch sich die hypertrophischen Kerne wesentlich von den chromatischen Riesenkernen unterscheiden. Im allgemeinen korrespondieren die beiden aufgestellten Reihen der Chromatinumlagerung und der Veränderungen des Reticulums miteinander.

Das Kerngerüst mit grobmaschigem Gefüge hat an meinen Präparaten, die in Pikrin-Essigsäure konserviert und in Boraxkarmin gut gefärbt waren, einen merkwürdig schmutziggelben Farbenton. Derselbe ist besonders ausgeprägt an Kernen, welche vollkommen chromatinfrei geworden sind und daher an Aktinosphären, welche im ganzen betrachtet werden, leicht übersehen werden können. Diese achromatischen Kerne enthalten meist noch einen achromatischen Nucleolus, der im Zentrum liegt, noch häufiger aber

wandständig ist; andere Kerne bestehen nur aus dem Kerngerüst. In diesen sich gar nicht mehr färbenden Kernen ist das Chromatin offenbar vollkommen degeneriert. Nach dem Aussehen des zurückbleibenden Reticulum zu schließen, kann die Chromatidegeneration sowohl auf dem Stadium feiner Chromatinverteilung zu stande kommen, als auch und zwar häufiger auf dem Stadium des zentralisierten Nucleolus. Wir werden hier mit einem auffallenden Unterschied zu den chromatischen Riesenkernen des vorigen Kapitels bekannt. Dort löste sich zunächst das Reticulum auf, das Chromatin blieb lange noch im Protoplasma in Form von Chromidien oder großen Chromatinkörpern erhalten. Hier leistet das Kerngerüst der Zerstörung Widerstand; es geht erst allmählich unter Schrumpfung zu Grunde. Der Unterschied erklärt sich daraus, daß bei chromatischen Riesenkernen keine Kernmembran zu erkennen ist und das Reticulum sich kaum vom Protoplasma unterscheidet, während die hyperchromatischen und achromatischen Kerne ganz besonders scharf vom Protoplasma abgesetzt sind.

Das Protoplasma, in welchem die pathologischen Kerne lagern, ist bei lebenden Tieren intensiv schwärzlich bei durchfallendem Licht, offenbar von eingelagerten Fetttropfchen; an gefärbten und aufgehellten Präparaten ist es bald mehr purpurn, bald mehr bräunlich, weil die Fettkörnchen durch die vorausgegangene Behandlung gelöst sind und die Beschaffenheit der Grundsubstanz nunmehr hervortritt. Chromidien fehlen. Ich deute dies in der Weise, daß der Ueberschuß von Chromatin in feinsten Körnchen verteilt aus dem Kern austritt und eine bräunliche Verfärbung erfährt. Hieraus sowie aus dem Auftreten achromatischer Kerne kann man schließen, daß die Konstitution der chromatischen Strukturen an Festigkeit eingebüßt hat.

Vergrößerte Kerne und umhüllendes bräunlich-rotes Plasma können durch den Körper der Aktinosphären gleichmäßig verteilt sein. Das sind die Bilder, welche lebenden Aktinosphären mit gleichmäßig schwarzer Marksubstanz entsprechen. Oder Kerne und Plasma sind zu dichten Strängen und Netzen angeordnet, welche durch lichtetes vakuolisirtes Plasma getrennt werden. So erklärt sich das Aussehen der im lebenden Zustande schwärzlich marmorierten Tiere.

Ich möchte zum Schluß noch hervorheben, daß auch die früher besprochenen Arten von Kernrückbildung ab und zu vorkommen: daß Kerne in wurstförmige Stränge ausgezogen werden, welche wohl schwerlich die Fähigkeit haben, lebensfähige Strukturen wieder zu erzeugen, daß frisch geteilte Kerne zu kompakten, allmählich einschmelzenden Körpern werden. Endlich habe ich mehrfach gesehen, daß ganze Teile des *Actinosphaerium* nekrotisieren und ausgestoßen werden als bräunliche, viele Kerne enthaltende Massen. Die Entstehung solcher Massen im Anschluß an Nahrungsvakuolen macht es wahrscheinlich, daß bei geschwächtem Material der letzte Anstoß zur Zerstörung durch den die Sekretion auslösenden Reiz der Nahrungskörper gegeben wird.

Ehe ich an eine zusammenfassende Darstellung meiner Befunde gehe, muß ich noch einige Fragen einschalten. Wie entstehen die vergrößerten Kerne? Was haben wir von ihrer Leistungs- und Entwicklungsfähigkeit zu halten?

Für die chromatischen und nukleolaren Riesenkernkerne des vorigen Abschnittes konnte ich mit ziemlicher Sicherheit den Satz vertreten, daß sie ihre Größe dem enormen Wachstum eines einzigen Kernes verdanken. Für die jetzt in Rede stehenden Kerne ist eine derartige Erklärung mindestens zweifelhaft. Sie zeigen eine Tendenz, sich in Reihen aneinanderzulagern. Einige Male fand ich Figuren, welche wie zwei unvollkommen geschiedene, also da Teilung ausgeschlossen ist, in Verschmelzung begriffene Kerne aussahen. Auch die ovale Form vieler Kerne macht Verschmelzung wahrscheinlich. So halte ich es denn für wahrscheinlich, daß der Ausgangspunkt der Vergrößerung eine Verschmelzung zweier Kerne ist, daß dieser Doppelkern dann durch Substanzaufnahme weiter wächst.

Was nun die Lebensfähigkeit der hypertrophischen Kerne anlangt, so scheint mir ein gewisses Maß von Teilfähigkeit vorhanden zu sein. In einer Abtötung, welche vom 21. Mai stammte, fand ich Anfänge von Kernteilung, Kerne, bei denen die Polkappen schon entwickelt waren. Die Kerne waren sämtlich vergrößert (0,021 mm), ebenso ihre Chromatinrosetten (0,011—0,014 mm), bei einigen Kernen war anstatt der Chromatinrosette ein Haufen chromatischer Nukleolarblasen vorhanden. Es liegt kein Grund vor anzunehmen, daß solche Kerne, die der III. Stufe der oben von mir geschilderten Hyperchromasie entsprechen, sich nicht geteilt haben würden.

Daß die hypertrophischen Kerne noch funktionieren und bei der assimilatorischen Tätigkeit der Zelle eine Rolle spielen, scheint mir keinem Zweifel zu unterliegen; es wird nach meinem Dafürhalten durch folgende Tatsachen bewiesen. In der 2. Woche des Mai fingen die bis dahin nur sporadisch auftretenden hyperchromatischen Kerne an, allmählich die Kerne normaler Struktur und Größe zu verdrängen, so daß im letzten Drittel des Monats nur noch wenige normale Kerne anzutreffen waren. Gleichwohl dauerte die Kultur noch bis in den Anfang Juni weiter und traten Zeiten energischer Fütterung ein. Ich fand verdaute und halbverdaute Stentoren bei Aktinosphären, welche nur noch äußerst spärliche normale Kerne enthielten. Es ist aber nicht wahrscheinlich, daß ein so geringer Rest normaler Kerne genügt, um das *Actinosphaerium* funktionsfähig zu erhalten.

Ob nun hypertrophische Kerne als solche noch zu funktionieren vermögen oder zuvor eine Rückverwandlung in normale Kerne erfahren müssen, lasse ich unentschieden. Eine Rückverwandlung vergrößerter Kerne in kleine Kernformen muß unzweifelhaft angenommen werden. Ich erkläre mir so die gelegentliche Beobachtung von Mikrokaryokinesen. Es handelt sich hierbei um Kernteilungsfiguren, welche sofort auf den ersten Blick einen zwerghaften Eindruck machten. Die Kernblasen waren nur 0,014 mm groß, ihre Chromatinrosette 0,007 mm, die gesamte Figur nebst den protoplasmatischen Polkegeln nur 0,035 mm lang. Als Produkte solcher Mikrokaryokinesen fasse ich in Nestern zusammenliegende kleine Kerne auf, die ich gelegentlich auffand.

Zu einer Rückverwandlung der großen hyperchromatischen Kerne in kleine normal chromatische oder sogar chromatinarme (hypochromatische) Kerne zwingt auch das genaue Verfolgen einer bestimmten Uhrglaskultur. Die Aktinosphären der betreffenden Kultur hatten schon am 22. Mai fast nur noch hypertrophische Kerne; sie fütterten an dem betreffenden sowie am folgenden Tag sehr spärlich; am 24. Mai hörte die Nahrungsaufnahme auf, begann in sehr beschränkter Weise wieder am 25. Mai, um abermals zu erlöschen. Alle Tiere sahen kreidig aus und zogen ihre Pseudopodien ein. Ich tötete einen Teil am 28. Mai, den Rest am 29. Mai ab. Bei den am 28. Mai abgetöteten Tieren fand ich zumeist nur kleine chromatinarme Kerne (0,01—0,02), bei denen öfters das Chromatin auf ein kleines centrales Korn reduziert war, selten Tiere, welche noch einige schwach vergrößerte Kerne hatten. Die Abtötung am 29. Mai ergab Tiere mit hypertrophischen Kernen (0,02—0,03), welche aber offenbar im Absterben begriffen waren. Die Befunde lassen nur die Deutung zu, daß kurz vor dem Ende der Kultur die Aktinosphären noch einen letzten Versuch gemacht hatten, die hypertrophischen Kerne in normale zurückzuverwandeln, daß aber die Zellorganisation schon so erschüttert war, daß ein nur vorübergehender Erfolg erzielt wurde.

Einen sehr interessanten Beitrag zur Charakteristik der hyperchromatischen Kultur liefern die zahlreichen Hungerkulturen, welche ich angesetzt habe. Ich bin nicht in der Lage, heute schon eine von Abbildungen begleitete ausführliche Darstellung zu geben, wohl aber kann ich die wichtigsten Resultate mitteilen, welche dazu dienen werden, Vieles in den Ergebnissen der Futterkultur zu bestätigen und verständlicher erscheinen zu lassen.

Encystierungskulturen, welche Ende Februar von der Hauptkultur abgezweigt worden waren, ergaben äußerst günstige Resultate, indem schon am fünften, bei einer zweiten Kultur sechsten Tag der größte Teil des Materials encystiert war. Eine am 18. Februar angesetzte, am 23. Februar abgetötete Kultur ergab folgendes Bild. Viele Muttercysten waren schon in die Primärcysten, einige sogar schon in die Sekundärcysten geteilt. Die größten Primärcysten hatten einen mittleren Durchmesser von 0,095 mm, die kleinsten einen solchen von 0,07; die am häufigsten vertretene Größe war 0,084. Die Kerne der Primärcysten waren 0,018 mm groß oder etwas größer. Die im großen und ganzen halbkugeligen Sekundärcysten waren bis zu 0,08 hoch und 0,05 breit, meistens jedoch 0,07:0,04. Eine Muttercyste, bei welcher die Kernreduktion schon abgeschlossen war und die Teilung in die Primärcysten vorbereitet wurde, enthielt 5 Kerne à 0,017 mm Größe; sie selbst war scheibenförmig abgeplattet und war 0,133 mm lang und 0,102 breit. Die mitgeteilten Größen entsprechen im allgemeinen den Maßen, wie man sie unter gewöhnlichen Verhältnissen bei der Encystierung von Aktinosphären findet.

Die zweite am 21. Februar angesetzte und am 27. Februar abgetötete Kultur zeigte sehr ähnliche Verhältnisse; nur wurden bei einem Teil der Primärcysten und demgemäß auch einem Teil der Sekundärcysten geringere Größen festgestellt. So fand ich bei manchen Primärcysten mittlere Durchmesser von 0,06, bei vielen Sekundärcysten Proportionen wie: 0,05:0,028, 0,056:0,028, 0,056:0,035. Man kann nach diesen Messungen schätzen, daß die kleineren Cysten etwa $\frac{1}{3}$ der Substanz der großen besaßen. Da die Kerne in allen Cysten sehr deutlich gefärbt waren, konnte ich mich überzeugen, daß bei großen und kleinen Cysten das gleiche Verhältnis von Protoplasmamasse und Kernmasse eingehalten war. Primärcysten von 0,09 mm hatten Kerne von 0,02; solche von 0,06 dagegen hatten nur 0,013 mm große Kerne.

Die Hungerkulturen Ende März ergaben ebenfalls sehr günstige Encystierungsergebnisse, indem in zwei Zuchten (18.—24. März), (23.—28. März) in 5—6 Tagen die meisten Tiere es bis zur Bildung von Primärcysten gebracht hatten. Ungemein auffallend war jetzt die in der Februarkultur schon angedeutete verschiedene Größe der Cysten; es waren ebensoviel oder sogar mehr kleine Primärcysten wie große vorhanden. Unter den kleinen fand ich sogar ein Exemplar, welches 0,035 breit und 0,049 lang war, also nur noch $\frac{1}{10}$ der einer gewöhnlichen Primärcyste zukommenden Maße enthielt. Ich konnte an diesen Kulturen feststellen, daß die geringe Größe der kleinen Primärcysten nicht durch eine Teilung größerer Primärcysten zu erklären ist, was nach dem gesamten Verlauf der Actinosphaerium-Encystierung übrigens von vornherein sehr unwahrscheinlich war. Durch zahlreiche Messungen von Muttercysten, welche die Teilung in Primärcysten begannen, und durch Bestimmen ihrer Kernzahl konnte ich nachweisen, daß die Unterschiede von kleinen und großen Primärcysten schon auf diesem Stadium festgelegt sind. Eine Muttercyste von 0,168 mm hatte 3 Kerne à 0,02 mm; sie stimmte in ihren Maßen ungefähr mit den Muttercysten früherer Encystierungskulturen überein und würde im weiteren Verlauf große Primärcysten geliefert haben. Kleine Primärcysten wären dagegen zu erwarten gewesen von Muttercysten, welche folgende Maße besaßen: 1) 0,08:0,1 mm mit 6 Kernen, 2) 0,1:0,12 mit 5 Kernen u. s. w. In den relativ vielkernigen Cysten waren die Kerne kleiner als in den kernarmen.

In einer Encystierungskultur aus dem Anfang April (9.—16. April), bei welcher nur die Hälfte der Tiere sich encystierte, diese aber ziemlich prompt im Lauf von 4—7 Tagen, waren große Primärcysten kaum noch vorhanden. Die Größen schwankten zwischen 0,06 und 0,05. Im weiteren Verlauf des April habe ich viele Hungerkulturen angesetzt, so ziemlich alle aber mit negativem Erfolg. Nur ausnahmsweis erhielt ich die eine oder die andere Cyste. Dieser Mißerfolg kann nur aus der Konstitution der benutzten Aktinosphären erklärt werden. Denn bei Aktinosphären, welche aus einer anderen

von mir gleichzeitig gezüchteten Kultur stammten, erzielte ich um dieselbe Zeit günstige Encystierungsergebnisse.

Gegen Ende April stellte sich auch bei der durch Kernhyperplasie ausgezeichneten Kultur wieder die Encystierungsfähigkeit ein. Eine vom 24. April bis 4. Mai fortgesetzte Kultur encystierte sich fast vollständig, wenn auch verlangsam, insofern bis zum Beginn des Prozesses je nach den Aktinosphären 7—10 Tage verstrichen. Die Cysten gehörten sämtlich dem kleinen Typus an, 0,06—0,07 mm, wobei noch zu beachten ist, daß die Cysten in ihrer Rinde vakuolisiert sind, weshalb sie größere Maße besitzen, als der Menge des Protoplasmas entspricht. Um so auffälliger ist die Größe der Kerne, welche 0,021 messen und somit den Kernen der großen Cysten früherer Kulturen nicht nachstehen. Im Lauf des April hat somit eine Umregulierung des Verhältnisses von Kern- und Protoplasmagröße, der „Kernplasmarelation“, stattgefunden. Ich bin geneigt, in diesem Umformungsprozeß die Ursache zu erblicken, weshalb im Lauf des April die Encystierungskulturen so ungünstige Resultate gezeitigt haben.

Ich komme zu den Encystierungskulturen des Monats Mai; sie nahmen sämtlich einen merkwürdigen Verlauf. Viele Tiere starben ab, ohne sich zu encystieren, viele starben auf den ersten Encystierungsstadien. Die bei dem Encystierungsversuch absterbenden sowie die die Encystierung beendenden Tiere entleerten große Mengen intensiv sich färbenden, oft auch Kerne enthaltenden Protoplasmas. Dabei erfuhr das schon für die vorige Kultur hervorgehobene Mißverhältnis von Kern und Protoplasma eine weitere Steigerung. In den Maßen der Cysten kommt diese Erscheinung für das Protoplasma nicht zu ihrem vollen Ausdruck; die Durchmesser der Primärcysten schwankten zwischen 0,04—0,065 mm, unterschieden sich also kaum in ihren Maßen von den kleinen Cysten früherer Kulturen. Aber es hatte die Vakuolisierung weitere Fortschritte gemacht, was sich nur durch Figuren erläutern läßt. Ich verweise daher auf eine später zu veröffentlichende genauere Mitteilung. Dagegen läßt sich durch Maße feststellen, daß die Kerne nicht nur eine relative, sondern sogar eine absolute Vergrößerung erfahren haben. Sie sind größer als die Kerne der großen Cysten früherer Kulturen. Ich maß bis zu 0,025 mm.

Einiges von den hier geschilderten Befunden habe ich schon in einer vorläufigen Mitteilung kurz erwähnt: daß bei lange fortgesetzter Kultur eine Verkleinerung der Konjugationscysten eintritt, wie eine solche durch Kälteeinwirkung nach den unter meiner Leitung von Herrn SMITH ausgeführten Untersuchungen erzielt worden ist. Ich hatte daraus den Schluß gezogen, daß die Kernplasmarelation durch langdauernde Funktion wie durch Kälteeinwirkung abgeändert wird und zwar zu Gunsten des Kernes. Damals hatte ich über die Kerngrößen der kleinen und großen Cysten keine Maße beibringen können; ich nahm aus allgemeinen Erwägungen an, daß die Kerne in beiderlei Cysten gleich groß sein würden. Inzwischen hat Herr SMITH (1903) gezeigt, daß die Kerne seiner kleinen Kältecysten größer sind als die der großen Wärmecysten. Ein entsprechendes Resultat haben die obigen Untersuchungen ergeben. Wir haben gesehen, daß durch fortgesetzte Kultur die relative Zahl von Konjugations- und Primärcysten, welche ein *Actinosphaerium* liefert, vergrößert, das Volumen der Einzelcysten in gleichem Maß verringert wird. Anfänglich haben kleinere Cysten auch kleinere Kerne, später haben sie gleich große Kerne wie die großen Normalcysten, schließlich sogar erheblich größere Kerne. Damit ist in der Tat der Beweis erbracht, daß die Kernplasmarelation eine durch äußere Einflüsse veränderliche Größe ist.

Ich hatte in meiner früheren Mitteilung ferner betont, daß bei den Sexualzellen von Tieren und Pflanzen ebenfalls die normale Kernplasma-Relation verändert ist und zwar im männlichen und weiblichen Geschlecht im entgegengesetzten Sinn: die männlichen Sexualzellen sind durch relativen Reichtum an Kernsubstanz ausgezeichnet, die weiblichen umgekehrt durch bedeutende Protoplasma-masse. Die durch

die Kultur herbeigeführte Umformung der normalen Actinosphaerium-Cysten in kleinere Cysten mit größeren Kernen würde somit eine Umformung in der Richtung männlicher Differenzierung sein.

Männliche und weibliche Sexualzellen unterscheiden sich ferner durch den verschiedenen Verlauf der Reifeteilungen. Durch die zwei Reifeteilungen werden aus einer Mutterzelle im männlichen Geschlecht 4 Spermatozoen, im weiblichen Geschlecht ein Ei und 3 rudimentäre Zellen, die Richtungskörper geliefert. Normaler Weise verläuft die der Konjugation vorausgehende Reifung bei Aktinosphären nach dem weiblichen Typus. Die zwei aus der Teilung einer Primärcyste entstandenen Sekundärcysten schnüren zwei Richtungskörper ab, bevor sie unter einander zur Konjugationscyste verschmelzen. Ich glaubte nun gefunden zu haben, daß unter Umständen auch die Reifung der Sekundärcysten bei meinen überfütterten Aktinosphären verändert werden könne und zwar nach dem Typus der Spermatozoenreife. Ich fand, wenn auch selten, im Rahmen einer Primärcyste 4 extrem kleine Cysten; ich schloß aus diesem Befund, daß die Sekundärcyste, anstatt einen Richtungskörper zu bilden, sich in zwei gleichwertige Stücke geteilt habe, welche sich ohne Konjugation encystiert hatten. Ich habe nun bei Durchsicht meines Materials weitere Zustände gefunden, welche zeigen, wie berechtigt mein Schluß war. Mehrfach habe ich feststellen können, daß zum Schluß der ersten Richtungskaryokinese das eine Teilprodukt auf einem relativ späten Stadium die retrograde Entwicklung zum Richtungskörper einschlägt.

In zwei weiteren Fällen habe ich Sekundärcysten gefunden, welche zwei völlig gleichwertige Kerne enthielten, bei welchen zugleich der Protoplasmakörper eingeschnürt war, als ob er zwei gleichgroße Stücke liefern sollte. Endlich habe ich noch gesehen, daß in einer Primärcyste 4 Stücke lagen, die noch nicht die den Konjugationscysten zukommende feste Hülle besaßen. In allen diesen Fällen hatten die übrigen Sekundärcysten des betreffenden Cystenkomplexes normale Richtungskörper gebildet oder waren in Bildung derselben begriffen, ein weiterer Beweis, daß die zu völliger Teilung der Sekundärcyste führende Karyokinese das Äquivalent der Richtungskaryokinese war. Ein zweiter Richtungskörper wird bei dem abnormen Verlauf der Reifung offenbar nicht gebildet, wie das bei vielen parthenogenetischen Eiern ja auch der Fall ist, sondern nach der ersten Reifeteilung tritt Encystierung ein. Die abgeänderte Entwicklung der Sekundärcyste würde somit die Mitte halten zwischen der Reifung der Spermatozoen und der Entwicklung parthenogenetischer Eier.

Ehe ich diesen Abschnitt schließe, möchte ich noch die Erfahrungen, welche die Encystierungskulturen und die Futterkulturen geliefert haben, zu einem Gesamtbild vereinigen; ich möchte hierbei gleich von Anfang betonen, daß die Resultate beider Untersuchungsreihen in bester Uebereinstimmung stehen.

Wir haben gesehen, daß von Aktinosphären, welche lange Zeit unter gleichen oder doch wenigstens sehr ähnlichen Bedingungen gehalten worden waren, die meisten durch Riesenkernbildung zu Grunde gingen, daß eine Minderheit erhalten blieb, welche nunmehr sich durch zahlreiche auffallend kleine Kerne von normalen Aktinosphären unterschied. Ich deute diesen Befund durch die Annahme, daß allen Aktinosphären der betreffenden Kulturen gemeinsam ist das Anwachsen der Kernsubstanz auf Kosten des Protoplasma, eine Erscheinung, die ich auf eine Lockerung der konstitutionellen Beschaffenheit des Protoplasma zurückführen möchte. Umformungen, welche bei einem hohen Grad von Kernplasma- spannung erst zu stande kommen sollten, treten bei geringeren Graden derselben schon ein. Hier sind nun zwei Möglichkeiten gegeben, einerseits übermäßiges Anwachsen der einzelnen Kerne, zweitens Vermehrung der Kernzahl. Vergrößerung einzelner Kerne, eine Erscheinung, welche bei Radiolarien, Eizellen und vielen anderen Zellen ein normaler Prozeß ist, führt bei Aktinosphären zu Zuständen, welche mit den äußeren und inneren Lebensbedingungen dieser Tiere offenbar unvereinbar sind, welche

daher, sei es unter Auflösung, sei es unter Ausstoßung der Riesenkerne, je nachdem es chromidiale oder nukleolare Riesenkerne sind, zum Untergang des Tieres führen. Die Vermehrung der Kernzahl dagegen führt zu einem neuen Gleichgewichtszustand zwischen Kern und Protoplasma. Daß im Laufe des März sich ein derartiger neuer Gleichgewichtszustand entwickelt hat, lehrt die Kleinkernigkeit der Futterkulturen; es müßte noch die Vermehrung der Kernzahl erwiesen werden. Dieser Beweis ist durch Untersuchung fütternder Tiere aus rein technischen Gründen nicht leicht zu erbringen, wohl aber durch Untersuchung der Encystierungen. Wir haben gefunden, daß Aktinosphären Ende März sehr viel mehr und sehr viel kleinere Cysten bilden als früher; man kann dies Verhältnis quantitativ auf Grund der früher gegebenen Zahlen und Maße genauer bestimmen. Demnach würde ein Actinosphaerium von bestimmter Größe mehr als die doppelte Zahl von Cysten ergeben, zugleich Cysten von entsprechend geringerer Größe ($\frac{1}{2}$ oder weniger). Da die Zahl der Cysten von der Zahl der Kerne abhängt, welche der Kernresorption Widerstand leisten, so ist die größere Zahl der Cysten entweder dadurch bedingt, daß von Anfang an mehr Kerne vorhanden waren, das Doppelte oder mehr, und daß ein gleicher Prozentsatz wie unter normalen Verhältnissen resorbiert wurde; oder es war von Anfang die normale Zahl der Kerne vorhanden, die resorbierende Kraft des Protoplasma aber herabgesetzt. Nach meiner Ansicht kann im vorliegenden Fall nur die erste Erklärung in Betracht kommen.

Ich komme daher zum Resultat, daß die erste Futterperiode der die Riesenkernbildung überlebenden Aktinosphären mit Individuen beginnt, welche übermäßig viele, zugleich aber abnorm kleine Kerne haben. Die enorme Assimilationsfähigkeit und Vermehrungsenergie der Tiere würde sich dann daraus erklären, daß für die assimilatorische Tätigkeit der Zelle viele kleine Zentren gegeben sind. Während dieser Futterperiode wächst die Kerngröße, wie wir gesehen haben, bis zu normalen Dimensionen heran, so daß wir schließlich normal große Kerne in vermehrter Zahl haben. Demgemäß sind die Cysten am Ende dieser Periode vermehrt und verkleinert, ihre Kerne aber haben wieder die Größe der Kerne gewöhnlicher Aktinosphärenzysten erreicht, so daß eine Veränderung im Verhältnis von Kern- und Protoplasma eingetreten ist. Es ist eine auffällige Erscheinung, daß die Aktinosphären in der Zeit, in welcher die Umwandlung der Kernplasmarelation vor sich geht, die Encystierungsfähigkeit verloren haben.

Nachdem die normale Größe der Aktinosphärenkerne wieder erreicht ist, beginnt in der zweiten Periode die Hypertrophie der Kerne, welche dahin führt, daß zu der schon früher erzielten Vermehrung der Zahl sich noch eine sehr ansehnliche Vergrößerung der Kerne hinzugesellt. Diese alles Frühere übertreffende Zunahme der Kernmasse kommt bei der Encystierung in kleinen, protoplasmaarmen Cysten mit riesig großen Kernen zum Ausdruck; sie führt bei den Futterkulturen zu Depressionszuständen, welche von kurzen Futterperioden unterbrochen werden, schließlich zum Untergang, indem die übermäßig angehäuften Zellkerne in toto ausgestoßen werden.

Allgemeiner Teil.

Die im Voranstehenden mitgeteilten Beobachtungen haben uns mit mehr oder minder tiefgreifenden Veränderungen des Baues der Aktinosphären bekannt gemacht. Dieselben betreffen fast alle Teile der Organisation. Die Pseudopodien können vollkommen schwinden (Chromidialtiere [Taf. X, Fig. 1]), sie können in größerer Zahl untereinander in ganzer Länge verschmelzen und schließlich kegelförmige Aufsätze erzeugen, in denen die Achsenfäden in parallelen Bündeln angeordnet sind (Taf. IX,

Fig. 4, 5). Die Unterschiede von Mark- und Rindensubstanz können vollkommen aufgehoben (Chromidialtiere [Taf. X, Fig. 1]) oder in abnormer Weise gesteigert werden (Tiere mit Kernhyperplasie und Kernhypertrophie [Taf. IX, Fig. 7]). Die Neigung zu Verschmelzung kann dahin führen, daß weiche plasmodienartige Zustände entstehen (Fig. 8). Der Stoffwechsel kann modifiziert werden, wie die unter Pikrinsäurewirkung zu Kristallen sich umformenden Körnerhaufen lehren (Taf. IX, Fig. 9). (Beides bei Tieren mit Vermehrung der Zahl und Verringerung der Größe der Kerne.)

Alle diese Veränderungen treten, wie die in Parenthese eingeklammerten kurzen Bemerkungen erkennen lassen, im Anschluß an Veränderungen des Kernapparates auf und müssen, was in bestem Einklang mit den herrschenden Auffassungen von der Wechselwirkung von Kern und Protoplasma steht, wohl auf dieselben zurückgeführt werden. Die Veränderungen der Kerne sind daher das Wichtigste bei allen Umgestaltungen und verlangen eingehende Besprechung. Sie haben bei aller Vielgestaltigkeit einen Grundzug: die Vermehrung der Kernsubstanz auf Kosten des Protoplasma, eine Erscheinung, die im Anschluß an eine vorangegangene übermäßige Fütterung eintritt und daher wohl auf die mit der Fütterung einhergehende assimilatorische Tätigkeit zurückgeführt werden muß. Dieses Anwachsen der Masse von Kernsubstanz steht im Widerspruch mit der herrschenden Auffassung, daß der Kern bei der assimilierenden Tätigkeit der Zelle behufs Bildung verdauender Sekrete Stoffe an das Protoplasma abgibt, wird dagegen verständlich, wenn man annimmt, daß das Protoplasma bei der Bildung von Sekreten Stoffe abspaltet, welche in den Kern aufgenommen werden.

Ich halte es daher für notwendig, daß die Frage der Veränderung der Kerne in stark funktionierenden Zellen eine Nachprüfung erfährt. Ich habe schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß man zur Vorstellung eines funktionellen Wachstums des Kerns kommt, wenn man sich an die einschlägigen Beobachtungen, nicht an die aus den Beobachtungen gezogenen, meiner Auffassung meist widersprechenden Schlüsse hält. MATTHEWS hat eine Zusammenstellung der Resultate gegeben, zu denen die Untersuchung der Kerne funktionierender Drüsenzellen geführt hat; sie stimmen darin überein, daß die Kerne bei der Sekretion an Größe zunehmen. Ebenso vergrößern sich auch die Zellkerne von *Drosera*, wenn die zugehörigen Zellen mit Fleisch gefüttert werden und daher assimilieren müssen. Sehr interessant sind die Ergebnisse von CARNOY und LEBRUN über die Vorreife des Amphibieneies; solange hier die Dotterbildung und das Wachstum des Eies andauern, vergrößert sich auch das Keimbläschen. Würde der Dotter, wie es so oft behauptet wird, durch Abgabe von Kernteilen an das Protoplasma gebildet, so sollte man meinen, müßte das Keimbläschen immer kleiner werden.

In allen Fällen löst das Anwachsen der Kernmasse eine antagonistische Tätigkeit des Protoplasma aus, welche auf Resorption von Kernmaterial hinarbeitet. Dabei können Kernteile, um zerstört zu werden, aus dem Kern in das Protoplasma übertreten. In diesem Sinne deute ich die Bildung der Chromidien, welche in ihrem Vorkommen offenbar nicht auf Aktinosphären beschränkt sind, sondern auch andernorts beobachtet werden. Das Wachstum des Keimbläschens z. B. scheint dadurch verlangsamt zu werden, daß chromidienartige Körper aus ihm in das Protoplasma übertreten und hier zu Grunde gehen.

Die antagonistische auf Kernverkleinerung hin arbeitende Tätigkeit des Protoplasma wird bei *Actinosphaerium* unzweifelhaft durch Eintritt von Hunger begünstigt. Läßt man Aktinosphären hungern, so zeigen sie eine Neigung zu Encystierung, in deren Verlauf bis zu 95 Proz. sämtlicher Kerne aufgelöst werden. Es wird auf diese Weise leichter erreicht, was durch starke Fütterung und demgemäß besonders energisches funktionelles Anwachsen der Kerne nur selten erreicht wird, daß das Mißverhältnis von Kern und Protoplasma eine solche Steigerung erfährt, daß es nur durch ganz intensive

Eingriffe in die Zellorganisation ausgeglichen werden kann. Unter besonderen noch nicht näher erforschten, selten erfüllten Bedingungen tritt an Stelle von Encystierung die Bildung von Chromidialtieren ein, eine Form der Kernzerstörung, bei welcher die allmähliche Kernresorption eines großen Teiles der Kerne durch Auflösung sämtlicher Kerne ersetzt wird. Bei derselben zerstreuen sich ihre chromatischen Teile im Protoplasma und bleiben zunächst noch erhalten. Auch diese Form der Kernzerstörung wird leichter durch Hunger als durch Ueberfütterung erzielt.

Dafür, daß Hungerzustände der Zelle Kernauflösung begünstigen, können wir aus der Gewebelehre vielzelliger Organismen weitere Belege beibringen. Als ALBRECHT die Nierenepithelien von Kaninchen, denen er die Nierenarterie unterbunden hatte, untersuchte, fand er neben dem Kern der Zelle Chromatinkörper, die aus dem Kern herausgetreten waren; oft fand er auch die Kernmembran aufgelöst, so daß die Chromatinbrocken ähnlich, wie wir es für chromidiale Aktinosphären kennen, frei im Plasma lagen.

Das bekannteste Beispiel von Kernauflösung ist aber die Eireife. Nachdem das Keimbläschen die besprochene enorme Vergrößerung auf Kosten des Protoplasma erfahren hat, wird das Protoplasma plötzlich gleichsam Herr des Kerns und löst bis auf einen kleinen zur Spindelbildung dienenden Rest seine Massen auf. Denn die Ansicht, daß die zur Richtungsspindel nicht verwandte Hauptmasse des Keimbläschens aus dem Ei ausgestoßen werde, wie früher vielfach angegeben wurde, ist durch keinerlei Beobachtung bewiesen, im Gegenteil wird ihr durch alle neueren Untersuchungen widersprochen. Nach meinen Erfahrungen an Aktinosphären wäre es denkbar, daß allein das starke funktionelle Wachstum des Kerns, wenn es eine bedeutende Größe erreicht hat, genügen würde, die antagonistische Tätigkeit des Protoplasma auszulösen. Ich halte es aber für wahrscheinlicher, daß der letzte Anstoß zur Kernauflösung und Eireife durch ungenügende Ernährung herbeigeführt wird, welche eintritt, wenn die Vergrößerung des Eies zu einer Atrophie des Follikels führt. Ohne mich im Einzelnen den Anschauungen LEBRUNS anschließen zu wollen, befinde ich mich mit ihm darin in Uebereinstimmung, daß er im Hungerzustand des Eies den Anstoß zu seiner Reifung erblickt. Ist diese Auffassung richtig, so wird man von einem bestimmten Zeitpunkt an willkürlich die Eireife hervorrufen können. Dafür finde ich einen Beleg in Erfahrungen, welche ich an Eiern von *Asteracanthion* habe machen können. Bekanntlich tritt hier der Reifungsprozeß ein, wenn die Eier in das Seewasser entleert werden. Geschieht die Entleerung auf der Höhe der Geschlechtsreife, so beginnt die Auflösung des Keimbläschens sehr rasch. Werden die Eier früher entleert, so verlangsamt sich der Prozeß ganz außerordentlich, kommt aber schließlich doch zum normalen Abschluß. Offenbar wird hier dem noch nicht genügend vorbereiteten Ei die Reifung dadurch, daß es von seinem Nährboden getrennt wird, aufgenötigt.

Was nun die Einzellerscheinungen des bei *Actinosphaerium* beobachteten Kernwachstums anlangt, so kann sich dasselbe in dreierlei Weise äußern: 1) in einer Vergrößerung der Einzelkerne, 2) in einer Vermehrung der Kernzahl, 3) in einer Vermehrung und Vergrößerung der Kerne zugleich.

Die Vergrößerung der Kerne kann unter Umständen zu Kernen von 3—4000-fachem Volumen normaler Kerne führen. Ich habe unter ihnen chromatische und nukleolare Rieskerne unterschieden, zwei Extreme, welche durch Zwischenformen verbunden sind. Bei den chromatischen Rieskernen wird der Kern in allen seinen Teilen vergrößert, sowohl das Kernreticulum, wie die aus Chromatin und Nukleolarsubstanz bestehende Chromatinrosette. Bei den nukleolaren Rieskernen tritt frühzeitig Nukleolarmasse aus der Chromatinrosette aus, bildet zunächst kleine Körperchen, später vakuolisierte, riesig heranwachsende, alle übrigen Kernteile bei Seite drängende Kugeln. Sehr auffallend ist das ver-

schiedene Verhalten der beiden Kernformen der resorbierenden Tätigkeit des Protoplasma gegenüber. Die chromatischen Riesenkerne werden leicht aufgelöst, zunächst ihr Reticulum, später ihre zu Chromidien im Protoplasma sich verteilende Chromatinrosette. Wie die Untersuchung von Riesenkerntieren auf vorgerückten Stadien ergibt, verfallen sie der „Karyorhexis“ offenbar viel leichter als normal gebaute Kerne, deren totale Auflösung ich nur selten habe beobachten können (chromidiale Tiere). Die nukleolaren Riesenkerne werden dagegen nur selten resorbiert, sie leisten nicht nur zähen Widerstand, sondern nehmen sogar Chromatin auf, so daß ihre Nukleolarkörper sich schließlich ganz intensiv in Karmin färben.

Diese Beobachtungen an Aktinosphärien lehren, welche wichtige Rolle die Nukleolarsubstanzen für das Kernwachstum besitzen. Unter normalen Verhältnissen, bei denen es keine Nucleoli gibt, führt das Anwachsen der Kernsubstanzen bei *Actinosphaerium* zu typischen indirekten Kernteilungen und somit zur Kernvermehrung. Ändert sich der Stoffwechsel der Tiere und entwickeln sich ächte Nucleoli, so hört die Kernvermehrung auf und wird die Massenzunahme der Kernsubstanz durch Größenwachstum der Einzelkerne herbeigeführt. Dieses gegensätzliche Verhalten der Kerne bei einem und demselben Tiere unter wechselnden Existenzbedingungen verdient Beachtung, weil sich Anknüpfungspunkte an analoge Vorkommnisse bei anderweitigen Tieren ergeben. Wir kennen bei ein- und vielzelligen Tieren zwei verschiedene Arten, in denen die lebende Zellsubstanz an Masse zunehmen kann. Im einen Fall vermehren sich mit der Zunahme des Protoplasma die Kerne durch Teilung, wobei dann zweierlei eintreten kann, daß die Zelle ebenfalls sich teilt und viele kleine Tochterzellen erzeugt oder daß sie ungeteilt bleibt und sich in eine vielkernige Riesenzelle verwandelt. Im anderen Fall unterbleibt die Kernteilung und in entsprechender Weise auch die Zellteilung; es bilden sich riesige Zellen mit einem einzigen auffallend großen Kern; als Beispiele führe ich die Mehrzahl der monozoen Radiolarien, ferner Eizellen und Ganglienzellen der Metazoen an. Die Kerne werden bei dieser Art des Wachstums so groß, daß man für sie besondere Namen eingeführt hat: Keimbläschen der Eier, Binnenbläschen der Radiolarien. Für die Kerne der Ganglienzellen, besonders aber die Riesenkerne der Eizellen ist es bekannt, daß sie ebenfalls große, oft auch sehr zahlreiche Nucleoli enthalten, welche im Bau ganz mit den beschriebenen Nucleoli der Riesenkerne von Aktinosphärien übereinstimmen. Es scheint somit das starke Anwachsen der Nukleolarsubstanzen mit dem eigentümlichen Wachstum von Kern und Zelle in einem ursächlichen Zusammenhang zu stehen.

In seinen vergleichend cytologischen Studien, in denen hauptsächlich die Morphologie der Nucleolen abgehandelt wird, hat schon MONTGOMERY ähnliche Ideen ausgesprochen. Er sagt: *Thus these nuclei which are characterized by an especially large amount of nucleolar substance are growing nuclei*. *“In the gland cells of Piscicola the volume of the nucleolar substance rapidly increases in amount during the phase of growth of the nucleus”*.

Diese Ansicht ist um so mehr berechtigt, als sie auch für die Pflanzen Geltung besitzt. ZACHARIAS hat schon vor Jahren zum Teil auf eigene, zum Teil auf andere Untersuchungen gestützt, durchgeführt, daß die Zellen im Meristem der Pflanzen zunächst klein sind und sich karyokinetisch vermehren; daß sie später dagegen die Teilbarkeit verlieren und größer werden; dann besitzen sie große Kerne mit großen Nucleoli. „Aus der Gesamtheit der mitgeteilten Beobachtungen“, sagt er, „ergibt sich, daß in den Kernen wachsender Zellen bestimmte Veränderungen eine verbreitete Erscheinung sind. Zu diesen Veränderungen gehört insbesondere Vergrößerung der Massenzunahme der Nucleolen in den ersten Stadien des Zellenwachstums“. Also überall dieselbe Erscheinung!

Mit Rücksicht auf die weite Verbreitung der Kernvergrößerung bei der Bildung von Nukleolarsubstanzen hätte ich gern genauer ermittelt unter welchen Bedingungen bei Aktinosphärien das Riesenwachstum der Kerne eintritt; ich bin aber bisher noch zu keinen bestimmten Resultaten gekommen. Das

Protoplasma der Tiere ist in der kritischen Zeit zwar verändert; es ist beim lebenden Tier schwärzlich, nach der Abtötung und Färbung diffus rötlich bräunlich, als wäre es von pulverisiertem Chromatin durchsetzt. Aber diese Beschaffenheit des Protoplasma findet sich auch zu anderen Zeiten, wie z. B. bei Tieren in Depression, bei welchen im weiteren Verlauf keine Riesenkernbildung eingetreten sein würde. Vielleicht wird es möglich sein, durch Anwendung der Schnittmethode weitere Resultate zu erzielen.

Wenn es mir nun auch nicht möglich gewesen ist, die Ursachen zu dem veränderten Kernwachstum ausfindig zu machen, so liegt doch der Einfluß, den die Vermehrung der Nukleolarsubstanzen auf das Zellenleben ausübt, klar zu Tage. Ein Vergleich des Schicksals der chromidialen Riesenkernkerne einerseits, der nukleolaren andererseits lehrt, daß die reichliche Ausbildung von Nukleolarsubstanz bei Riesenkernen für die Erhaltung derselben notwendig ist. Ich habe oben von einem Antagonismus gesprochen, welcher zwischen Kern und Protoplasma besteht und sich darin ausspricht, daß Stoffteilchen vom Protoplasma in den Kern strömen (Kernwachstum), letzterer somit auf Kosten des Protoplasma wächst, daß andererseits Teilchen wieder vom Kern in das Protoplasma zurück wandern und hier aufgelöst werden (Kernresorption). So lange die erst erwähnte Bewegung überwiegt, ist die Existenz des Kernes gesichert; das Ueberwiegen der letzteren führt zur partiellen oder totalen Kernauflösung. Bei diesem Stoffwechsel spielen offenbar die Nukleolarsubstanzen eine wichtige Rolle, insofern ihre Bildung dem Kern ein Uebergewicht im Stoffwechsel der Zelle verleiht.

Bei Aktinosphären erreicht das Wachstum der nukleolaren Massen einen Grad, wie bei keinem anderen Objekt, auch nicht bei dotterreichen Eiern. Darin ist wohl der Grund gegeben, daß die Kerne schließlich nicht an Größe reduziert, sondern im ganzen ausgestoßen werden. Insofern dabei die Tiere zu Grunde gehen, ist die Riesenkernbildung, welche für Eizellen und monozoe Radiolarien ein normaler Prozeß ist, ein pathologischer Vorgang. Ein Vorgang, welcher für eine bestimmte Zellform die Norm ist, kann für eine andere pathologisch sein, weil ihre ganzen Existenzbedingungen nicht auf ihn abgestimmt sind. Eine derartige Konkordanz der Zellorganisation mit den allgemeinen Existenzbedingungen setzt voraus, daß die osmotischen Vorgänge zwischen den einzelnen Zellteilen, ferner der Zelle einerseits und ihrer Umgebung andererseits in Gleichgewicht gebracht sind; sie ist offenbar bei den Riesenkern-Aktinosphären nicht erzielt, da dieselben früher oder später ihre Kerne ausstoßen. In der Ausstoßung der nukleolaren Riesenkernkerne bin ich geneigt, ein rein physikalisches Phänomen zu erblicken.

Wenn wir sehen, wie rasch der Spermakern sich zu einem Bläschen imbibiert und ebenso die Chromosomen nach Ablauf der Teilung zu Bläschen werden, so liegt es nahe, den Kernsubstanzen ein höheres osmotisches Äquivalent als dem Protoplasma zuzuschreiben. Dann müssen die nukleolaren Kerne des *Actinosphaerium* vermöge ihres ganz außergewöhnlichen Gehaltes an Kernsubstanz in ganz besonderer Weise osmotisch empfindlich sein und von Flüssigkeit angezogen werden, was bei ungenügendem Widerstand des Protoplasma zu einer Entleerung der Kerne führen muß.

Von den vorstehenden Erwägungen ausgehend, habe ich mir die Frage vorgelegt, ob es nicht möglich sei, durch Kultivieren der Aktinosphären in Flüssigkeiten von größerem Salzgehalt das Ausstoßen der Kerne zu verhindern. Ich übertrug Riesenkern-Aktinosphären ganz allmählich in eine 0,4-proz. Kochsalzlösung. Leider starben die Tiere in derselben rasch ab.

Wenn die Ausstoßung der Riesenkernkerne von *Actinosphaerium* ein osmotischer Vorgang sein sollte, so läge es nahe, auch das Aufsteigen der Keimbläschen reifender Eier auf osmotische Wirkungen zurückzuführen, da bei ihnen ja auch reichliche Nukleolarsubstanz enthalten ist. Ich werde übrigens auf die Frage, in wie weit osmotische Vorgänge auf die Funktion der Zellteile einen Einfluß gewinnen können,

später bei der Besprechung der Kernhyperplasie und -hypertrophie noch einmal zurückkommen, weil hier analoge Vorgänge vorliegen.

Ich wende mich nun zur zweiten Form des Anwachsens der Kernsubstanz, welche durch Vermehrung der Kernzahl herbeigeführt wird. Vermehrung der Kernzahl trat bei einer Minderzahl von Aktinosphären zu einer Zeit ein, in der die Mehrzahl von der Riesenkernbildung ergriffen wurde. Während aber die Riesenkerntiere ausnahmslos zu Grunde gingen, zeigten die wenigen Aktinosphären mit vermehrter Kernzahl eine gesteigerte Vitalität: sie assimilierten enorm und vermehrten sich enorm; auch zeigten sie eine Neigung zu plasmodienartigen Verschmelzungen. Beachtenswert bei der Kultur mit vermehrter Kernzahl war die geringe Größe der Kerne, durch welche vielleicht das Anwachsen der Kernsubstanz ganz oder wenigstens zum Teil wieder ausgeglichen wurde.

Daß Zellen mit vielen kleinen Kernen oder viele kleine und kleinkernige Zellen bessere Bedingungen für die Entfaltung der Lebensvorgänge bieten werden, als Zellen mit einem einzigen großen Kern resp. wenige Zellen mit größeren Kernen, ist a priori sehr wahrscheinlich. Auch stimmt hiermit sehr gut die Erfahrung, daß gerade die höchst organisierten Tiere, die Säugetiere und Vögel, unverhältnismäßig kleine Zellelemente besitzen. Für die bei den Lebensvorgängen sich abspielenden Wechselwirkungen zwischen Kern und Protoplasma ist offenbar eine Vergrößerung der den Austausch bewirkenden Oberfläche von der größten Bedeutung. Wie auch schon anderweitig hervorgehoben wurde, wird daher oft für Vielkernigkeit dadurch Ersatz geschaffen, daß der Kern in reiche Verästelungen auswächst, wie uns die Kernverhältnisse mancher Acineten und vieler Insektengewebe lehren.

Es wäre hier vielleicht der Ort, auf die merkwürdigen Vorgänge bei der Encystierung der kleinkernigen Formen einzugehen. Ich verzichte aber darauf, da ich auf diese Vorgänge noch einmal behufs genauerer Darstellung zurückkommen muß. Ich werde dann auch die Umformung der Reife der Sekundärcysten vom weiblichen zum männlichen Typus besprechen.

An dritter Stelle hätten wir endlich die Zellzustände zu erörtern, die sowohl durch Kernvermehrung als auch durch Kernvergrößerung, durch Hyperplasie und Hypertrophie der Kerne zugleich charakterisiert sind; sie entwickeln sich aus den Zuständen mit übermäßig vermehrter Kernzahl, indem immer mehr Kerne hypertrophisch werden, bis nahezu alle die normale Größe weit überschritten haben.

Beim ersten Studium der Vorgänge war die Aehnlichkeit der hypertrophischen Kerne mit chromidialen Riesenkernen für mich Veranlassung anzunehmen, daß es sich um die Wiederholung von Prozessen, welche mir von früher her bekannt sind, handle. Eine genauere Untersuchung hat mich Unterschiede kennen lernen, Unterschiede in der Größe, in der Struktur und im weiteren Schicksal der Kerne.

Niemals werden die kolossalen Dimensionen chromidialer Kerne erreicht. Wenn diese in ihren größten Formen fast 0,1 mm messen, sind die hypertrophischen Kerne höchstens $\frac{1}{3}$ so groß (0,03 mm). In der Chromatinanordnung ergeben sich Unterschiede, bezüglich deren ich auf die spezielle Schilderung verweise. Vor allem aber zeigt das Kernreticulum einen anderen Charakter; es ist bei den hypertrophischen Kernen grobmaschiger und nach außen durch eine Kernmembran abgeschlossen. Aus diesem abweichenden Verhalten erkläre ich mir das verschiedene Schicksal der Kerne. Die hypertrophischen Kerne leisten der Kernaflösung energischen Widerstand; vor allem verschmilzt ihr Netzwerk nicht mit dem Protoplasma; es wird so verhütet, daß das Chromatin in das Protoplasma unmittelbar verlagert und hier zu Chromidien umgewandelt wird. Dagegen bilden sich hypochromatische und achromatische

Kerne, d. h. Kerne, bei denen das Chromatin und schließlich auch die Nukleolarsubstanz schwindet. Eine Zeit lang erhält sich dann noch das Kernnetz, welches aber allmählich einschrumpft.

Die besprochenen Unterschiede machen das Schicksal der der Kernhyperplasie und Hypertrophie verfallenen Aktinosphären verständlich. Wir haben gesehen, daß dieselben durch Platzen fast ihre ganze Marksubstanz entleeren. Die Ursache zu dieser merkwürdigen Erscheinung erblicke ich in osmotischen Verhältnissen. Wenn es richtig ist, daß die Kernsubstanzen ein hohes osmotisches Äquivalent besitzen, so muß Vermehrung und Vergrößerung der Kerne eine hohe osmotische Spannung in der Markschicht hervorrufen. Würden die Kerne resorbiert werden können, wie die chromidialen oder ausgestoßen wie die nukleolaren Riesenkerne, so würde die osmotische Spannung ausgeglichen werden. Die dichte Anhäufung und gleichförmige Beschaffenheit der Kerne bringt es mit sich, daß sie in ihrer Gesamtheit wie eine einheitliche Masse wirken und daher auch einheitlich ausgestoßen werden.

Anschließend an die Besprechung der Kernverhältnisse möchte ich noch einige Worte im Zusammenhang über die im Protoplasma vor sich gehenden Veränderungen sagen. Sie lassen sich zum Teil nicht erklären und sollen daher hier nicht besprochen werden, wie z. B. das wechselnde Aussehen oder gänzliche Fehlen der Pseudopodien. Dagegen verlangt die wechselnde Verfärbung des Protoplasma Berücksichtigung.

Sehr häufig ist das Protoplasma im durchfallenden Licht schwärzlich, im auffallenden Licht weißlich verfärbt. Diese Verfärbung tritt ein bei Encystierung, bei starker Chromidialbildung der Tiere im Umkreis der Riesenkerne, zur Zeit der starken Fütterung, welche bei kleinkernigen Tieren erzielt wird, und auch später, wenn die Futterperiode durch Depressionszustände unterbrochen wird. Sie kommt auch sonst bei Protozoen vor; so ist sie schon lange bekannt als eine Folgeerscheinung der Konjugation bei Infusorien und außerdem von mir für die Depressionszustände des *Paramecium* beschrieben worden.

Die Ursache des schwärzlichen Aussehens ist in feinen stark lichtbrechenden Körnchen gegeben. Da dieselben sich in Alkohol und Xylol lösen, sind sie an Kanadabalsampräparaten nicht mehr zu finden. Ich deute sie als Fettkörnchen, ob sie aber vom Plasma oder vom Kern aus geliefert werden, lasse ich unentschieden. Für genetische Beziehungen zum Kern spricht ihre Lokalisation im Umkreis der Kerne, z. B. der Riesenkerne, und ihre Anhäufung an Stellen, wo die hypertrophischen Kerne sich zu Haufen vereinigen, woraus sich das marmorierte Aussehen vieler Aktinosphären erklärt.

Das beim lebenden Tier schwärzliche Protoplasma zeichnet sich nach der Abtötung durch starke Färbbarkeit, oft auch durch ein bräunliches Kolorit aus. Die bräunliche Pigmentierung war unzweifelhaft schon im lebenden Tier vorhanden und nur verdeckt durch die schwärzliche Färbung der stark lichtbrechenden Körnchen. Wenn diese fehlen oder schwach entwickelt sind, kann daher die bräunliche Pigmentierung schon beim lebenden Tier sehr deutlich sein, wie Fig. 5, Taf XI lehrt.

Die starke Färbbarkeit des Protoplasma hängt von der Bildung von Chromidien ab. Dieses ist nie zweifelhaft, wo die Chromidien deutlich umschriebene größere oder kleinere Körper sind. Aber es kommt auch eine diffuse Rotfärbung vor; dieselbe erkläre ich daraus, daß die Chromidien sich gleichsam pulverisiert und fein verteilt haben. Wenn die Chromidienbildung zurücktritt, wie bei den hypertrophischen Kernen, so scheint mir das Chromatin direkt in fein verteilter Form in das Protoplasma eingelagert zu werden.

Stets folgt auf reichliche Chromidialbildung Bildung bräunlichen Pigments. Diese Beobachtung, wie die Beobachtung von Uebergängen zwischen Chromidien und Pigmentkörnchen läßt es mir außer Zweifel erscheinen, daß die Chromidien sich in Pigment verwandeln. Wenn die Chromidien in feinsten „pulverförmiger“ Verteilung im Protoplasma eingelagert sind, so resultiert eine diffus bräunliche Verfärbung

desselben. Da nun die Chromidien aus dem Kern stammen, so wäre damit die Möglichkeit einer Pigmententwicklung vom Kern aus erwiesen, wie sie übrigens auch für tierische Gewebe von einem französischen Forscher, BOHN, behauptet worden ist.

Wenn gewisse Pigmente — nämlich solche die vermöge ihres Mangels an Eisen nicht vom Blutfarbstoff abgeleitet sein können — vom Kern aus entstehen, so müssen alle auf Vermehrung der Kernsubstanz hinwirkenden Momente Pigmentbildung begünstigen. Bei meinen Versuchen habe ich 2 Agentien, welche eine relative Vergrößerung der Kernmasse bewirken, kennen gelernt: starke Tätigkeit der Zelle und Kältewirkung.

Daß lebhaftere Funktion Pigmentbildung begünstigt, kann wohl als sicher angenommen werden. Bei Wirbeltieren kann aber dieses Pigment auch aus dem Blut stammen, welches bei starker Funktion reichlicher die Organe durchströmt; es muß also hier immer unterschieden werden, ob eisenhaltige vom Blutfarbstoff stammende Pigmente oder in der Zelle selbst gebildete eisenfreie Pigmente vorliegen.

Ueber die Einwirkung der Kälte auf Pigmentbildung liegen Untersuchungen FISCHELS und meines Schülers VOINEA vor. FISCHEL fand, daß Salamanderlarven, welche bei niedriger Temperatur gezüchtet werden, sehr viel dunkler gefärbt sind, als solche aus Wärmekulturen. Das Gleiche fand VOINEA, bei Larven von *Rana temporaria*, als er den Einfluß der Temperatur auf Zell- und Kerngröße untersuchte. Zum Teil ist die verschiedene Färbung durch den verschiedenen Kontraktionszustand der Chromatophoren bedingt, zum Teil aber auch durch den verschiedenen Pigmentgehalt. Namentlich sind die Pigmentkörner in den Epithelzellen bei Kältetieren viel reichlicher als bei Wärmetieren.

Bisher habe ich mich darauf beschränkt, die merkwürdigen Kern- und Plasmaveränderungen überfütterter Aktinosphären zu normalen Vorgängen anderer ein- und vielzelliger Tiere in Beziehung zu bringen. Es ergaben sich dabei mancherlei Vergleichspunkte, neben denen aber erhebliche Differenzen bestanden, dadurch bedingt, daß die Vorgänge bei Actinosphaerium mehr oder minder pathologischer Natur sind und daher die Grenzen, innerhalb deren die zum Vergleich herangezogenen normalen Prozesse sich halten, weit überschreiten. Es war daher immer mehr eine bestimmte Entwicklungstendenz den beiderlei Vorgängen gemeinsam, als die durch die Entwicklung erreichten Formzustände.

Das ändert sich, wenn wir den Vergleich weiter ausdehnen und auch pathologische Befunde berücksichtigen und zwar, da wir hierüber am besten informiert sind, pathologische Befunde des menschlichen Körpers.

Die Veränderungen bei Actinosphaerium traten im Lauf starker Fütterung und Vermehrung und zwar als Folgeerscheinungen derselben auf. Wir werden daher nach Analogien in der pathologischen Anatomie zu suchen haben, da wo lebhaftere Zellwucherungen vorkommen, d. h. bei entzündlichen Prozessen und bei stark wuchernden und infolge dessen

malignen Neubildungen.

Ich beschränke mich auf die letzteren und werde im Folgenden zu zeigen versuchen, daß viele der Kernveränderungen der Aktinosphären ihr Seitenstück in Veränderungen bei Carcinomen und Sarkomen finden. Die Arbeit wird uns sehr erleichtert dadurch, daß gerade die von der Norm abweichenden Zellveränderungen und Degenerationserscheinungen in Carcinomen und anderen Geschwülsten eine intensive Bearbeitung gefunden haben. Die Bearbeitung wurde von sehr verschiedenen Gesichtspunkten aus unternommen, zum Teil um nach spezifischen, für die jedesmalige Geschwulstform charakte-

ristischen Zellveränderungen zu suchen, zum Teil um die mannigfachen Bilder, welche man erhält, auf parasitische Krankheitserreger zu beziehen, zum Teil um nachzuweisen, daß die auf Parasiten bezogenen Bilder durch degenerative Vorgänge der Zellen bedingt sind.

Die verbreitetsten Abweichungen von der Norm bei malignen Geschwülsten, zugleich aber auch bei entzündlichen Vorgängen sind Störungen im Verlauf der Karyokinese. Es bilden sich pluripolare Mitosen, ferner Mitosen mit zu viel und zu wenig Chromatin (hyperchromatische und hypochromatische Mitosen). Für diese Erscheinungen haben meine Untersuchungen bisher nur wenig Parallelen bei *Actinosphaerium* ergeben, was wohl mit der Ungunst der Beobachtungsbedingungen zusammenhängt. Man muß zu solchen Untersuchungen ein enormes Material haben und dasselbe auf Schnitten untersuchen, was beides zunächst nicht zutrifft. Immerhin habe ich unter den verhältnismäßig wenigen Kernteilungen eine dreipolige Mitose, auffallend kleine und auffallend große Kernteilungsfiguren, ferner solche mit hyperchromatischer Äquatorialplatte gefunden. Abnahme des Chromatins bis zu völligem Schwund (Hypochromasie die sich bis zu völliger Achromasie steigert) habe ich während der Teilungsvorgänge nicht beobachtet, wohl aber sehr häufig bei ruhenden Kernen, und zwar in der Kultur, welche sich lange Zeit über durch ganz besondere Assimilations- und Vermehrungsenergie ausgezeichnet hatte.

In der älteren Literatur spielt weiterhin die Zunahme der Zellgröße bei Carcinomen eine gewisse Rolle. Großzelligkeit ist ja in der Tat auch bei vielen, namentlich bei stark wuchernden Carcinomen eine auffallende Erscheinung; sie tritt aber auch bei anderen stark wuchernden Geschwülsten (Riesenzellensarkom) und entzündlichen Wucherungen (Tuberkulose) auf. Nach den experimentellen Untersuchungen, durch die eine Korrelation von Zell- und Kerngröße erwiesen ist, beruht Vergrößerung der Zellen auf einer Vergrößerung der Kerne. Bei einem melanotischen Riesenzellensarkom, welches ich der Güte des Vorstandes der zweiten Frauenklinik in München, Herrn Dr. AMANN, verdanke, war diese Korrelation von Zell- und Kerngröße sehr auffallend. Die Riesenzellen hatten ganz enorme und zugleich sehr chromatinreiche Kerne, manchmal sogar 2 und mehr solcher Kerne. Wenn die Großzelligkeit vieler Geschwülste auf der Kernvergrößerung beruht, so würden wir in ihr eine analoge Erscheinung haben, wie wir sie bei Aktinosphärien in der Kernvergrößerung kennen gelernt haben. Die Vielkernigkeit des *Actinosphaerium* bringt es mit sich, daß hier die Kerngröße nicht auf die Zellgröße Einfluß gewinnen kann. Würde es möglich sein, Aktinosphärien mit vergrößerten Kernen zur Encystierung zu bringen, so würde die Cystengröße einen geeigneten Maßstab geben. Da es mir bisher nicht gelungen ist, auch von mir noch nicht versucht worden ist, derartige vergrößerte Cysten zu erzielen, so ist es von Interesse, auf einen anderen Fall zurückzugreifen, indem es mir gelungen ist, durch lang fortgesetzte Kultur eine Vergrößerung der Zellgröße, die ebenfalls sicher auf Vergrößerung der Kernmaße beruht, zu erzielen. Ich meine das Infusor *Dileptus gigas*, über das ich an einer anderen Stelle das Nötige gesagt habe.

Sehen wir nun die vergrößerten Kerne, wie sie bei Carcinomen und stark gefütterten Aktinosphärien vorkommen, etwas genauer an, so erhalten wir ähnliche Bilder in beiden Fällen.

Die auffälligsten Riesenerne von Aktinosphärien sind die nukleolaren Formen, die Formen, bei denen die Nukleolarmasse eine einseitige Vergrößerung erfährt. Wachstum und Vermehrung der Nucleoli ist in Carcinomen und Riesenzellensarkomen eine verbreitete Erscheinung. Vom Carcinom schildert PIANESE (S. 93), „wie der Anfang der Amitose durch eine auffallende Vergrößerung des Nucleolus oder der Nucleoli charakterisiert ist“. „Die häufigste Alteration, welche man in den Nucleolen der Krebszellen antrifft, ist die Vakuolisierung (S. 142)“. Wahrscheinlich gehört auch zu den nukleolaren Degenerationsvorgängen das, was PIANESE über Hyalinose des Nukleoplasma schildert und vornehmlich

auf Taf. II und VI seiner Arbeit abbildet. Wir finden homogene, die Reaktion der Nucleoli ergebende meist Chromatinflocken enthaltende Körper in der Zelle, oft nur noch von spärlichem Protoplasma umgeben. Sie sind selten unregelmäßig geformt, meist zeigen sie eine Tendenz zur Abrundung. Diese auf der Darstellung PIANESE'S basierende Schilderung und noch mehr die begleitenden Abbildungen erinnern ganz außerordentlich an meine Befunde an Actinophaerium.

Ueber die Genese der merkwürdigen Bildungen teilt PIANESE Folgendes mit.

Die Hyalinose „soll von einem zentralen Block ausgehen“, von dem er vermutet, „daß er das Kernkörperchen darstellt oder wenigstens daß das degenerierende Kernkörperchen größtenteils zu seiner Bildung beiträgt, in welchem letzteren Fall es gleichsam zum Mittelpunkt der fortschreitenden hyalinen Degeneration des Nucleoplasmas werden würde“ (S. 148). „Zuletzt gelangt man dahin, daß der ganze Kern sich darstellt als ein homogener kompakter Haufen, innerhalb dessen zwei oder mehr Nucleinflocken vortreten.“

Was in den vorstehenden Sätzen über die Genese der hyalinen Kerndegeneration gesagt wird, paßt zu meinen Beobachtungen nur insofern, als PIANESE den Prozeß von einem zentralen Nucleolus ausgehen läßt. Im übrigen weichen unsere Schilderungen voneinander ab. Während ich bei Actinosphaerium durch direkte Beobachtung habe feststellen können, daß die Nucleoli als solche wachsen, das Kernreticulum dagegen verdrängt wird, spricht PIANESE von einer Umwandlung des Reticulums. Man darf auf diesen Unterschied nicht zu viel Gewicht legen; man muß beachten, daß PIANESE die Umwandlung des Reticulums nicht gesehen, sondern nur erschlossen hat. Seine Befunde gestatten sehr wohl die Deutung, daß das Kernreticulum durch einen enorm anwachsenden Nucleolus verdrängt wird. — Die merkwürdigen Zelleinschlüsse, welche durch nukleolare Degeneration des Kernes erzeugt werden, sind oft für coccidienartige Parasiten gehalten worden. Ich bin geneigt, namentlich die von SOUDAKIEWITSCH und PFEIFFER beschriebenen Körperchen in diesem Sinn zu deuten.

Außer nukleolaren Riesenkernen scheinen in Carcinomen noch vergrößerte Kerne vorzukommen, die den Chromidialkernen der Aktinosphären gleichen. Bei ihnen erfährt der von PIANESE als Nucleolus bezeichnete Körper, in dem ich das Aequivalent der Chromatinrosette des Aktinosphärenkernes erblicke, keine sehr bedeutende Vergrößerung, wohl aber der gesamte Kern, dessen Konturen dabei ganz undeutlich werden. Schließlich mischt sich Kernmasse und Protoplasma, so daß der aus dem Nucleolus hervorgegangene Körper frei im Protoplasma liegt, wie ich es ebenfalls von den chromatischen Riesenkernen der Aktinosphären geschildert habe.

Offenbar sind es vergrößerte Kerne, wie wir sie eben besprochen haben, welche von KOROTNEFF seiner Zeit für Parasiten, speziell für Gregarinen, gehalten und unter dem Namen „Rhopalocephalus“ beschrieben worden sind. Ich stimme hierin vollkommen mit PIANESE überein, welcher diesen Vergleich ebenfalls gezogen hat. Es ist bezeichnend für die Aehnlichkeit der abgeänderten Aktinosphären- und Carcinomkerne, daß PIANESE und ich, beide unabhängig voneinander, auf die gegebene Deutung der KOROTNEFF'SCHEN Befunde geführt worden sind.

Wie in Carcinomen, so vergrößern und vermehren sich auch in den Riesenzellen maligner Sarkome die Nucleoli; wenigstens finde ich es an dem oben erwähnten melanotischen Riesenzellsarkom, welches ich der Güte des Herrn Dr. AMANN verdanke. Herr Dr. RÖSSLE hat die betreffenden Präparate genauer mit geeigneten Färbungsmitteln untersucht (Eisenhämatoxylin und Jodgrünfuchsin) und in den Kernen der Riesenzellen sowohl sehr große als auch sehr zahlreiche Nucleoli nachgewiesen.

Wahrscheinlich sind mit den besprochenen Zell- und Kernveränderungen die Vergleichspunkte zwischen überfütterten Aktinosphären und malignen Geschwülsten noch lange nicht erschöpft. Nament-

lich wären noch zu beachten die Erscheinungen der Karyorhexis (Auflösung der Kerne zu zerstreut im Plasma liegenden Chromatinkörpern) und die infolge von Kernveränderungen auftretende Pigmentbildung, ferner die als Nekrose, gallertige, kolloide Degeneration bekannten Veränderungen, welche mich an die Gallertklumpen erinnern, die von überfütterten Aktinosphärien ausgestoßen werden und aus abgestorbenem, von Kernen durchsetztem Protoplasma bestehen. Ich möchte aber diese Betrachtungen nicht zu weit ausdehnen, besonders mit Rücksicht darauf, daß ich die einschlägigen Vorkommnisse der pathologischen Anatomie zu wenig aus eigener Anschauung kenne. Immerhin wird das Gesagte schon genügen, um zu zeigen, wie sehr die Kern- und Plasmaveränderungen überfütterter Aktinosphärien an die degenerativen Vorgänge erinnern, wie sie bei rasch wachsenden Geschwülsten vorkommen. Diese Uebereinstimmung gewinnt an Bedeutung, wenn wir in Rechnung ziehen, daß die Ausgangspunkte für beiderlei Formenreihen, für die Zell- und Kernveränderungen bei Aktinosphärien und bei den Geschwülsten vielzelliger Tiere, so sehr verschiedener Natur sind. Man beachte nur, daß die Kerne von Actinosphaerium keine Centrosomen und keine echten Nucleoli besitzen, daß das Chromatin nicht auf dem Kernreticulum zu einem chromatischen Kernnetz verteilt, sondern mit der Nucleolarsubstanz zu einem Amphinucleolus vereint ist, daß dem Protoplasma normalerweise Chromidien eingelagert sind, welche den Gewebszellen fehlen. Zu diesen in Worten faßbaren und beschreibbaren Unterschieden kommen alle die gewaltigen Unterschiede, die durch die weite Kluft bedingt sind, welche den Organismus des Menschen oder eines Warmblüters von einer Protozoe trennt. Wenn trotzdem so viele Vergleichspunkte sich ergeben, so ist das ein Zeichen, daß in den Ursachen, welche die Abweichungen vom Normalen bedingen, eine weitgehende Uebereinstimmung zwischen den beiderlei Untersuchungsobjekten bestehen muß.

Für die Erscheinungen bei Actinosphaerium habe ich in einer früheren Publikation den Ausdruck „physiologische Degeneration“ angewandt; ich wollte damit ausdrücken, daß die Veränderungen durch eine in der Natur kaum vorkommende und in diesem Sinne abnorme Steigerung der wichtigsten Funktionen der Ernährung und im weiteren Verlauf des Wachstums und der Fortpflanzung veranlaßt worden sind. Ich hatte damals schon die Möglichkeit erwogen, ob nicht die merkwürdigen Degenerationsvorgänge maligner Geschwülste, deren Produkte so häufig für parasitäre Einschlüsse gehalten worden sind, in gleicher Weise gedeutet werden könnten wie die Degenerationsvorgänge bei Actinosphaerium, hatte aber damals mit meinen Vermutungen zurückgehalten, weil ich die einschlägigen Verhältnisse zu wenig kannte. Jetzt, nachdem ich eine Reihe der wichtigeren Arbeiten über Carcinom, welche sich namentlich auch mit den Zelldegenerationen befassen, genauer studiert habe, brauche ich mir diese Reserve nicht mehr aufzuerlegen und trage kein Bedenken, mich dahizu erklären, daß die Kerne und die Zelleiber des Carcinoms ähnlich degenerieren wie die Kerne und das Protoplasma von Aktinosphärien, und zwar weil sie sich unter ähnlichen Entwicklungsbedingungen befinden. Die Zellen des Carcinoms und anderer maligner Neubildungen leben ständig in demselben Ueberfluß von Nahrung, den ich bei meinen Futterkulturen von Aktinosphärien künstlich erzielt habe; sie besitzen wie Protozoen die Fähigkeit, diesen Nahrungsüberfluß zu ständigem Wachstum und Vermehrung auszunutzen; sie unterscheiden sich durch dieses „autonome“ Wachstum von den normalen Geweben, deren Wachstum und Ernährung von dem Bedürfnis des Ganzen beherrscht wird.

Ich möchte den Gedankengang der beiden letzten Sätze etwas genauer durchführen. Im Lebenslauf jedes höher organisierten Tieres können wir zwei Typen der Ernährung und des Wachstums seiner Zellen unterscheiden, welche ich im folgenden den *cytotypen* und den *organotypen* nennen werde. Das *cyTOTYPE* Wachstum ist das Wachstum, welches ausschließlich aus den Gesetzen des Zellenlebens resultiert; es ist das den Protozoen eigentümliche Wachstum: die Zelle ernährt sich und

vermehrt sich, solange ihr Nahrung geboten wird und solange ihre Organisation nicht funktionell geschädigt wird, d. h. solange keine Depression eintritt, welche die Zelle assimilationsunfähig macht. In dieser Weise vermehren sich auch die embryonalen Zellen, dagegen nicht die Zellen eines erwachsenen Organismus. Diese besitzen vielmehr das „organotype“ Wachstum. Ihre Ernährung, Verarbeitung der Nahrung und Vermehrung hängt von dem Bedürfnis des Gesamtorganismus ab, von dem Grad, in welchem der Organismus seine Organe funktionell in Anspruch nimmt. Ein nicht funktionierender Nerv oder Muskel atrophieren und ebenso die zugehörigen Zellen, wenn auch noch so viel Nahrung vorhanden ist; funktionierende Teile wachsen dagegen, bis zu einem gewissen Grad auch bei beschränkter Nahrungszufuhr und zwar dann auf Kosten benachbarter Gewebe. Im späteren Verlauf des embryonalen Lebens und während des postembryonalen Lebens wandelt sich das cytotypische embryonale Wachstum des Menschen in das organotype um; es hört auf, wenn die dem Individuum vorgezeichnete Normalgröße erreicht ist. Es ist sogar wahrscheinlich, daß das Stehenbleiben auf einer bestimmten Größe, das „Ausgewachsensein“, eine Folge des gänzlichen Erlöschens des cytotypischen Wachstums ist. Denn das organotype, an die Funktion der einzelnen Organe gebundene Wachstum kann nur Massenzunahme der einzelnen Organe, d. h. lokalisiertes Wachstum hervorrufen.

Das Charakteristische der Geschwülste ist die Rückkehr ihrer Zellen zum cytotypischen Wachstum; daß sie sich vom funktionellen Bedürfnis des Gesamtorganismus emanzipieren und fortwuchern, soweit es die vorhandene Nahrung im besonderen und die Bedingungen des Zellenlebens im allgemeinen gestatten. Daher erklärt es sich, weshalb die Neigung zu Bildung maligner Geschwülste bei den einzelnen Geweben eine so sehr verschiedene ist und dem Grad histologischer Differenzierung umgekehrt proportional ist, am größten bei den beiden Primärgeweben, dem Epithel und dem Mesenchym, am geringsten bei den abgeleiteten Geweben, bei Muskel- und Nervengewebe, in denen die Zellen hinter ihren die Funktion vermittelnden Bildungsprodukten, den Neuro- und Muskelfibrillen so sehr zurücktreten, daß sie öfters, wie z. B. in den Nervenfasern der Wirbeltiere, ganz zu Grunde gehen. Unter den Primärgeweben ist die Neigung zu cytotypischer und daher dem Organismus feindlicher Wucherung am größten beim Epithel, dem Gewebe, das im wesentlichen nur aus Zellen besteht, bei welchem Plasmaproducte wenigstens in dem zu maligner Wucherung führenden Teil, dem Stratum Malpighi der Haut, fehlen. Hat man doch lange Zeit Carcinom und maligne Geschwulst synonym gebraucht.

Es ist bekannt, daß in der Neuzeit das Verhältnis der Geschwülste zur Funktion ihres Ausgangsgewebes viel diskutiert worden ist. Von manchen Seiten ist versucht worden, als Charakteristikum der Geschwülste hinzustellen, daß ihre Zellen keine Funktion ausüben. Dieser Auffassung wurde von anderen Seiten entgegengehalten, daß es Hautcarcinome gibt, in denen verhornte Stellen eingesprengt sind, Drüsenkarzinome, in denen Reste secernierender Zellen vorkommen. In einem sehr bemerkenswerten Aufsatz sagt RITTER: „Es scheint, als ob mit dem Aufhören der Funktion eine größere Wachstumsenergie in die Zellen gelangt wäre“. In allen diesen Erörterungen hat das so offenkundige Wechselverhältnis von Funktion und Wachstum der Geschwülste nicht den richtigen Ausdruck gefunden. Nicht weil die Zelle ihre Funktion verloren hat, gerät sie in Wucherung, sondern weil sie sich in ihrem Wachstum von der Funktion emanzipiert, weil sie eine Umformung ihrer Stoffwechselprozesse erfahren hat. Daß eine derartige Umstimmung der Zellen sich erst allmählich entwickeln wird und daß sie immer mehr auf Kosten des funktionellen Charakters der Zelle erfolgen wird, ist selbstverständlich.

Aber es ist nicht notwendig, daß die Emanzipation der Zellen vom physiologischen Bedürfnis des Ganzen mit Notwendigkeit zur Preisgabe ihres funktionellen Charakters führen muß. Das lehren die Enchondrome, Osteome, Myome u. s. w. Denn ob eine Zelle Sekrete liefert oder ob sie Knorpel- und Knochen-

grundsubstanz ausscheidet, ist prinzipiell das Gleiche. In allen Fällen handelt es sich um Erzeugung von Plasmakörpern. Wenn somit die Wahrung des funktionellen Charakters der Zellen mit dem Begriff der Geschwulstbildung sehr wohl vereinbar ist, so trifft dies doch vorwiegend bei gutartigen Geschwülsten zu. Im allgemeinen herrscht eine gewisse Proportionalität zwischen physiologischer Emanzipation vom Ganzen, Funktionspreisgabe und Wucherungsfähigkeit (Malignität) der Geschwülste.

Soweit ich Kenntnis habe von der Carcinomliteratur, steht meiner Auffassung die Lehre HANSEMANN'S von der „Anaplasie“ der Zellen in Carcinomen am nächsten. Um die Veränderungen zu charakterisieren, welche die Geschwulstzellen von den normalen Körperzellen unterscheiden, stellt HANSEMANN den Satz auf: „Die Zellen haben an Differenzierung verloren und an selbständiger Existenzfähigkeit gewonnen.“ Diese „Anaplasie“ soll eine aufs neue beginnende Differenzierung, eine „Prosoplasie“ ausschließen. „Da sich von Ganglienzellen und quergestreifter Muskulatur aus selten oder gar nicht maligne Geschwülste entwickeln, wäre es möglich, daß diese beiden höchst differenzierten Zellenarten des menschlichen Körpers die Fähigkeit, anaplastisch zu werden, nicht mehr oder in sehr geringem Grade besitzen.“ Ebenso möchte ich nicht unterlassen, auf die Auseinandersetzungen DÜRCK'S hinzuweisen, welche mit meinen eigenen Ansichten sehr viele Berührungspunkte bieten.

Die Ähnlichkeit, die zwischen Geschwulstzellen und embryonalen Zellen in den Bedingungen ihres Wachstums und ihrer Ernährung besteht, hat die von vielen pathologischen Anatomen besonders seiner Zeit von COHNHEIM vertretene Auffassung veranlaßt, es seien die Geschwülste auf zurückgebliebene, in funktionierendes Gewebe eingesprengte Reste embryonaler Zellen zurückzuführen. Trotz des Beifalles, den die Hypothese gefunden hat, ist sie ganz unhaltbar. Embryonale Zellen sind nicht nur Zellen von cytotypem Wachstum, sondern zugleich auch Zellen, die mit zunehmender Proliferation immer mehr die Fähigkeit entwickeln, das cytotypische gegen das organotypische Wachstum einzutauschen; sie besitzen Differenzierungsfähigkeit, während die Geschwulstzellen den anfänglich noch vorhandenen geringen Grad von Differenzierungsfähigkeit immer mehr verlieren. Ich habe in einem Vortrag im Januar 1900 diesen Gedankengang schon ausgesprochen, indem ich mich gegen die COHNHEIMSche Lehre wandte: „Meine Ideen bewegen sich genau in entgegengesetzter Richtung: Embryonale Zellen sind Zellen, welche die Merkmale der befruchteten Eizelle bewahrt haben, bei welchen die das Zellenleben in normale Bahnen leitenden Einrichtungen besonders gekräftigt sind. Atypische Vermehrung ist vielmehr von senilen Zellen zu erwarten, weil die atypische Entwicklung nicht auf einem Plus von Lebensenergie, sondern auf einem Nachlassen der das Wachstum regulierenden Vorrichtungen beruht.“ In gleicher Weise führt MARCHAND (1902) „die wieder neu auftretende enorm gesteigerte Zellwucherung“ auf einen „Entartungszustand“ zurück. „Es handelt sich nicht um eine Rückkehr auf einen embryonalen Zustand, sondern um eine Degeneration, eine Abweichung von der normalen Beschaffenheit. Die Zellen erlangen dabei eine größere Selbständigkeit, sind also mit anderen Worten den normalen regulierenden Einwirkungen entzogen.“ Noch mehr stimmt meine eigene Auffassung mit der Formulierung, welche BORST (1902) dem Grundgedanken gegeben hat. Derselbe sagt: „Ein embryonales Gewebe ist übrigens ein solches, welches die Fähigkeit zu höherer typischer Fortentwicklung in sich enthält; für die Geschwülste ist aber gerade die atypische Entwicklung charakteristisch; es handelt sich um eine Degeneration des Wachstums.“ Auch HANSEMANN unterscheidet „anaplastische“ Zellen scharf von embryonalen; diese „sind noch nicht ausdifferenziert“, jene „haben an Differenzierung verloren“.

Ein zweiter Einwand gegen die COHNHEIMSche Lehre läßt sich aus derjenigen Eigentümlichkeit der Zellen ableiten, welche Veranlassung zur Lehre gewesen ist. Die Annahme, daß die den Ausgangspunkt der Geschwulst bildenden Zellen Reste embryonaler Materials sind, ist unvereinbar mit der Tatsache,

daß die Geschwülste, besonders die bösartigen, mit zunehmendem Alter häufiger werden. Wir müssen annehmen, daß der Körper überall von Nährmaterial durchsetzt ist, welches nur der Verwendung harret. Wenn es nicht in dem Maße verbraucht wird, als es möglich wäre, so hängt das von der organotypischen Stoffwechselbeschränkung der Gewebszellen ab. Denn Zellen von cytotypem Wachstum wie die Carcinomzellen finden überall die Bedingungen zu Proliferation. Das lehren die Metastasen. Ferner beweisen die Wucherungen, welche an eingepfitem embryonalem Gewebematerial beobachtet wurden, die weite Verbreitung der Ernährungsmöglichkeit. Wie soll man nun erklären, daß die Embryonalreste jahrzehntelang von der Ernährungsmöglichkeit nicht Gebrauch machen? Entweder sind sie nicht fähig, von der Ernährung Gebrauch zu machen, dann fehlt ihnen gerade derjenige Charakter embryonaler Zellen, den die COHNHEIMSche Theorie allein betont und auf dem sie aufgebaut ist, das Merkmal cytotypen Wachstums; oder sie müßten durch besondere Einrichtungen von der Ernährung ausgeschlossen sein. Das ist aber gar nicht vorstellbar, steht auch im Widerspruch zu der Tatsache, daß Carcinome mit Vorliebe an Stellen entstehen, an denen infolge von Reizung langdauernde entzündliche Prozesse geherrscht haben, so daß die Zellen, welche zum Carcinom Veranlassung geben, oder mindestens die Zellen der unmittelbarsten Nachbarschaft schon vorher in leibhafter Wucherung begriffen waren.

Und noch ein dritter Einwand muß gegen die Theorie erhoben werden. Ist es denn notwendig, auf embryonale Eigenschaften zu rekurrieren, um ein cytotypes Wachstum zu erklären? Gibt es nicht auch anderweitige Ursachen, um zu erklären, daß organotype Zellen ihren Charakter verändern und cytotyp werden? Mit Recht ist von MARCHAND, vielleicht auch von anderen Forschern hervorgehoben worden, daß Zellproliferationen bei allen Regenerationen und entzündlichen Vorgängen vorkommen. Freilich zeigen bei diesen Vorgängen die Zellen im großen und ganzen die Tendenz, zum Normalen zurückzukehren und das cytotype Wachstum wieder zum organotypen einzuschränken. Aber gerade hierin stimmen sie mit den embryonalen Zellen vollkommen überein, so daß sich die Prozesse der Regeneration, Entzündung und der Embryogenese gemeinsam von den aus sich heraus niemals zum Abschluß gelangenden Prozessen bei der Geschwulstbildung unterscheiden.

Ich glaube, die vorstehenden Auseinandersetzungen ergeben in unzweifelhafter Weise, daß gar keine Veranlassung vorliegt, bei der Erklärung der Geschwülste auf Reste embryonalen Materials zurückzugreifen. Wir können vielmehr sagen — und diese Fassung schließt die Lehre COHNHEIMS aus, stimmt dagegen mit der Grundansicht MARCHANDS, HANSEMANNS, BORSTS und vieler anderer pathologischen Anatomen überein — daß Geschwülste entstehen, wenn Zellen das vom physiologischen Bedürfnis des Gesamtorganismus diktierte, durch die Funktion des Organs bedingte „organotype“ Leben gegen das „cytotype“ nur aus den Lebensbedingungen des Elementarorganismus resultierende Wachstum eingetauscht haben, und zwar nicht nur vorübergehend wie bei den entzündlichen und regenerativen Prozessen, sondern dauernd. Damit würde das Problem der Geschwulstbildung ein doppeltes sein. Wir müßten erklären, wie es kommt, daß normaler Weise bei einem zum Maximum seiner Größe gelangten Organismus die Zellen ihr autonomes Wachstum verlieren und sich der Gesamtheit unterordnen. Zweitens müssen wir erklären, welche Veränderungen in den Zellen eintreten müssen, damit sie diese bei höheren Organismen so außerordentlich ausgeprägte Einschränkung ihrer Lebensprozesse wieder verlieren. Es sind das Fragen der Zellregulation, welche nur durch ein intensives Studium der Physiologie der Zelle und zwar der Zelle auf den verschiedensten Stufen ihrer Entwicklung beantwortet werden können.

Was zunächst die erste Frage anlangt, so möchte ich hervorheben, daß es vielzellige Organismen gibt, bei denen das, was ich organotypes Wachstum genannt habe, überhaupt noch nicht existiert oder nur in sehr unvollkommenem Maße. Ich nenne in dieser Hinsicht die Cölenteraten und andere vegetativ

(ungeschlechtlich) sich vermehrende Tiere, bei denen offenbar die Zellvermehrung durch reiche Fütterung in ähnlicher Weise beeinflußt wird, wie bei Protozoen. Leider wissen wir nicht, wie sich diese Organismen bei fortgesetzter reicher Fütterung verhalten. Wahrscheinlich werden sich bei ihnen Anklänge an die Protozoen ergeben.

Auch das Studium der Zellveränderungen, welche ein Organismus mit beschränktem Wachstum, der allmählich vom cytotypen zum organotypen Wachstum übergeht, in seinen verschiedenen Lebensperioden zeigt, wird vielleicht einmal Mittel an die Hand geben, das Problem zu lösen, sofern nicht dieses völlig unbebaute Gebiet wissenschaftlicher Forschung zu große Schwierigkeiten bietet.

Die zweite oben aufgeworfene Frage wäre identisch mit der Frage nach der Aetiologie der Geschwülste.

Da das cytotypische Wachstum bei Protozoen den normalen Zustand darstellt, welcher nur gelegentlich durch Depressionszustände unterbrochen wird, sind die Erfahrungen an Protozoen ungeeignet, um uns Aufschluß zu geben, wie jene Form des Wachstums entstehen, resp. sich aus dem organotypen Wachstum entwickeln kann. Immerhin sind sie nach zwei Richtungen für das Studium der Geschwülste von Interesse. Einmal erläutern sie uns, daß eine Vermehrungsweise der Zellen, welche bei den Geschwülsten nur als eine krankhafte Erscheinung auftritt, auch bei normaler Entwicklung möglich ist. Zweitens werfen sie Licht auf die eigentümlichen Degenerationserscheinungen der Geschwülste. In letzter Hinsicht haben die von mir an *Actinosphaerium* gemachten Beobachtungen immerhin ein gewisses Interesse für die Aetiologie der Geschwülste. Die Bedeutung meiner Befunde für die Aetiologie der Geschwülste ist darin gegeben, daß sie gegen die Parasitentheorie sprechen. Einerseits bestätigen sie die Lehre PIANESES u. A., daß die als Parasiten gedeuteten Zelleinschlüsse nur Degenerationsprodukte von Zellen sind. Zweitens liefern sie Argumente gegen die Anschauungen der Forscher, welche zwar die irrtümliche Deutung von Degenerationsprodukten als Krankheitserreger nicht annehmen, aber in der Existenz der Degenerationsvorgänge einen Wahrscheinlichkeitsbeweis für die Existenz von Parasiten erblicken. Es hat sich herausgestellt, daß es nicht möglich ist, die Zelldegenerationen auf Ungunst der Ernährungsverhältnisse oder entzündliche Vorgänge zurückzuführen. Daraus schloß man, daß sie nur als direkte Folgen der schädigenden Einwirkung spezifischer Krankheitserreger aufgefaßt werden könnten. RITTER sagt geradezu: „Ein guter Anhalt für die Infektionstheorie liegt meines Erachtens in den Degenerationen, die nur unter diesem Gesichtspunkt eine Erklärung finden, deren bisherige Erklärung nicht ausreicht.“

Dieser Art des Argumentierens ist durch die vorliegenden Untersuchungen der Boden entzogen. Denn sie zeigen, daß unausgesetzte Vermehrung und Ernährung als solche schon die Existenz der Zellen gefährden und unter Umständen zu Degenerationen führen. Die Vielgestaltigkeit der hierbei zur Beobachtung kommenden Erscheinungen und die Inkonstanz ihres Auftretens passen vollkommen zu den an malignen Geschwülsten gemachten Erfahrungen; sie erklären dieselbe viel besser als die Annahme zerstörender Wirkungen, welche von einem hypothetischen Krankheitserreger ausgehen. Indem ich mich mit meinen Auseinandersetzungen gegen eine der Hauptstützen der Infektionstheorie der Geschwülste richte, schliesse ich mich zugleich den gewichtigen Einwänden an, welche in der Neuzeit von hervorragenden pathologischen Anatomen gegen die Theorie erhoben wurden und in klarer Weise zeigen, daß das Bild der Geschwulstwucherungen gar nicht zu dem, was wir von infektiösen Prozessen wissen, paßt. Alle Krankheitserreger stimmen darin überein, dass sie selbst sich vermehren, im Körper dabei verschleppt werden und daher immer neue Zellen aus den verschiedensten Körperprovinzen zu Wucherungen veranlassen. Bei Geschwülsten, den „Blastomen“, dagegen handelt es sich um einen geschlossenen

Wachstumsherd; wenn es zu Metastasen kommt, so sind dieselben nur Ausbreitungen dieses Wachstumsherdes. Maligne Geschwülste verhalten sich nicht wie die Reaktionen des Organismus gegen wuchernde Krankheitserreger, sondern wirken auf den Organismus, der an ihnen erkrankt ist, wie Krankheitserreger selbst. Pathogene Organismen erzeugen vielerorts entzündliche Wucherungen von begrenzter Zeitdauer. Um die Geschwulstbildung zu erklären, sind wir dagegen genötigt, eine lokalisierte Umstimmung der Zellen anzunehmen, welche dauernd die Rückkehr vom organotypen zum cytotypen Wachstum zur Folge hat.

Dieser Sachverhalt ist wenig dazu angetan, um zu ermutigen, die in ihren bisherigen Resultaten wissenschaftlich so unerfreuliche Jagd nach Carcinomparasiten fortzusetzen. Dagegen ist in ihm die Aufforderung enthalten, die Ursache der Geschwulstbedingungen in besonderen Zuständen des Zellenlebens zu suchen, welche das Produkt sein können entweder einer besonderen angeborenen Beschaffenheit der Zellen oder einer besonderen Beeinflussung derselben oder eines Zusammenwirkens beider Momente. Damit hört die Geschwulstlehre auf, ein spezielles Problem der Pathologie zu sein und wird zu einer Frage der allgemeinen Zellphysiologie.

Ich habe oben die Begriffe „cytotypes und organotypes Zellwachstum“ eingeführt und damit Namen geschaffen für Erscheinungen so offenkundiger Natur, daß sie nicht erst bewiesen zu werden brauchen. Ich habe dann über die Verbreitung dieser beiden Arten des Wachstums gesprochen und und zwar sowohl vom vergleichend anatomischen als auch vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt aus. Vergleichend anatomisch können wir eine Reihe konstruieren, beginnend mit dem rein cytotypen Wachstum der Protozoen, endigend mit dem rein organotypen Wachstum der Säugetiere, dazwischen schieben sich zahlreiche in mannigfachster Weise vermittelnde Formen, bei denen in mehr oder minder ausgesprochener Weise das cytotype Wachstum neben dem organotypen fortbesteht, indem es bald in einer nahezu unbegrenzten Zunahme der Körpergröße, bald im Fortbestand von Teilungs- und Knospungsvorgängen, bald in großer Regenerationsfähigkeit verlorener Teile zum Ausdruck gelangt. Im Entwicklungsleben eines Säugetiers haben wir dieselbe aufsteigende Reihe, zunächst das rein cytotype Wachstum der ersten Embryonalstadien, dann zunehmende Einschränkung desselben durch das immer mehr dominierende organotype Wachstum während der Wachstumsperiode des Individuums. Schließlich tritt in der ontogenetischen, wie in der vergleichend anatomischen Reihe als ein letztes und höchstes Differenzierungsstadium, gleichsam eine Art Schlußstein die organotypische Beschränkung der Zelltätigkeit in die Erscheinung.

Um alle Erscheinungen der Geschwulstbildung zu erklären, würde nun die einzige Annahme genügen, daß bei Störungen, welche die Energie des Zellenlebens beeinträchtigen, die in der Entwicklung zuletzt erworbenen Eigenschaften auch zuerst wieder schwinden, das wäre die organotypische Beschränkung des Zellenlebens. Diese Annahme wird allen, welche an der alten Auffassung von der Bedeutung der Befruchtung festhalten, unverständlich erscheinen. Diese Auffassung sieht in der Befruchtung eine Einrichtung, welche den Zweck hat, dem Ei die ihm abhanden gekommene Energie zu Teilungen wieder zu verleihen. Das Altern eines Organismus bestände darin, daß allmählich diese Teilungsenergie aufgebraucht werde. Die alte Auffassung ist aber gänzlich unhaltbar. Die Befruchtung ist, wie besonders WEISMANN und ich selbst wiederholt nachgewiesen haben, ihrem Hauptcharakter nach Individualitätenmischung, „Amphimixis“ (WEISMANN). Bei vielzelligen Organismen gewinnt sie noch die Nebenbedeutung, daß sie, ohne dem Ei neue Energie zuzuführen, die Bedingungen zur Teilung schafft. Ich habe diese bei Protozoen zumeist noch fehlende Nebenbedeutung der Befruchtung auf die Vielzelligkeit der Metazoen zurückgeführt; sie ist eine notwendige Konsequenz der Vielzelligkeit, weil Amphimixis vielzelliger

Organismen nur auf dem Stadium, wo ihre Organisation auf den Formwert einer einzigen Zelle reduziert ist, durchgeführt werden kann. Ich sehe nachträglich, daß denselben Gedanken schon vor mir WEISMANN ausgesprochen hat, wie ich überhaupt mit diesem Forscher die Auffassung vom Wesen und von der Bedeutung der Befruchtung teile.

Wer in dem Lebensprozeß eines geschlechtlich erzeugten Organismus nicht den allmählichen Verbrauch einer durch die Befruchtung geschaffenen Teilungsenergie erblickt, sondern die gesetzmäßige Entfaltung einer durch Amphimixis geschaffenen Anlage, dem wird die oben gemachte Annahme nicht nur nicht unverständlich erscheinen, sondern sogar eine große innere Wahrscheinlichkeit besitzen. Denn für ihn wird nicht darin, daß die Teilfähigkeit der Zelle erlahmt, eine Gefährdung des Lebens liegen, sondern in der Störung der durch die Befruchtung gegebenen regulatorischen Vorgänge, welche die Teilfähigkeit einschränken und in bestimmte Bahnen lenken.

Ich wende mich nun zu der Frage, wie sich zu der oben gemachten Annahme die Ergebnisse der Krebsforschung gestalten. Zunächst kommt hier die viel diskutierte fundamentale Erscheinung in Betracht, daß Geschwulstbildungen mit zunehmendem Alter häufiger werden, daß speziell die stark wuchernden bösartigen Geschwülste (Carcinome, Sarkome) vor dem mittleren Lebensalter selten sind, von da ab dagegen in erschreckender Weise sich häufen. Wir sehen also konform der oben geäußerten Anschauung: nicht die Teilungsfähigkeit der Zelle, sondern die Regulation der Lebensvorgänge schwindet mit zunehmender Senilität.

Ein zweiter Punkt, der schon zu vielen Diskussionen Anlaß gegeben hat, ist die Bedeutung äußerer, besonders mechanischer Schädlichkeiten. Durch genaue Analyse anamnestischen Materials hat man ermittelt, daß Traumen und chronische Entzündung hervorrufende mechanische und chemische Schädlichkeiten der Geschwulstbildung häufig vorgehen. Durch statistische Erhebungen über den Prozentsatz, in welchem die einzelnen Organe in den beiden Geschlechtern erkranken, hat sich herausgestellt, daß sich vermöge der verschiedenen Lebensbedingungen und Lebensgewohnheiten bei Männern ganz andere Resultate ergeben als bei Frauen, daß es immer die mechanischen Störungen oder starker funktioneller Usur ausgesetzten Organe sind, die besonders zu Carcinom prädisponiert sind. Ich brauche auf diese in jedem Lehrbuch der pathologischen Anatomie besprochenen Dinge nicht weiter einzugehen. Mir scheint es keinem Zweifel zu unterliegen, daß häufig einwirkende und dadurch chronische Entzündungen auslösende Schädlichkeiten in hohem Grade die Entstehung von Geschwülsten begünstigen. Wir wissen nun aber, daß entzündliche Prozesse entdifferenzierend wirken und, wie in diesen Auseinandersetzungen schon wiederholt hervorgehoben wurde, das cytotypische („embryonale“) Wachstum entfesseln. Benutzt doch die Natur unter normalen Verhältnissen die Eigentümlichkeit der Zelle, auf Reize durch Wucherung und Entdifferenzierung zu antworten, um Zweckmäßiges zu schaffen. Ich erinnere nur an die Umwandlung der Odontoblasten und Osteoblasten in Odontoklasten und Osteoklasten.

Hier reihen sich die Erfahrungen über kompensatorische Hypertrophie ein. Es hat sich herausgestellt, daß Schwund oder Excision einer Niere starkes Wachstum der anderen Niere, Zerstörungen von Leberteilen kompensatorische Wucherungen in anderen Abschnitten der Leber verursachen. Auch hier wird, unter Beibehaltung der Funktion, ähnlich den Verhältnissen, wie wir sie beim postembryonalen Wachstum finden, die organotype Beschränkung des Zellwachstums aufgehoben. In den meisten Fällen tritt nach einiger Zeit Rückkehr zur Norm ein, ab und zu aber unterbleibt die organotype Beschränkung und die kompensatorische Wucherung wird zum Ausgangspunkt dauernder Wucherung, d. h. von Geschwulstbildung.

Eine sehr merkwürdige Erscheinung, die lange nicht bei der Aetiologie die ihr gebührende Berücksichtigung gefunden hat, ist die Verteilung der Neigung zur Geschwulstbildung auf die einzelnen

Gewebsformen und der Einfluß, den der Gewebscharakter auf den Grad der Bösartigkeit des aus ihm hervorgegangenen Blastoms hat. Am seltensten sind die aus quergestreiften Muskeln und Nervelementen hervorgegangenen Blastome, ziemlich häufig sind Myome und Binde-substanztumoren, bei weitem am häufigsten aber sind Epithelgeschwülste. Was die Malignität anlangt, so kennt man gar keine oder so gut wie keine malignen Geschwülste aus quergestreifter Muskulatur und Ganglienzellen, so daß HANSE-MANN sich zur Aeüßerung veranlasst sieht: „Diese beiden Zellenarten, die Ganglienzellen und die quergestreifte Muskulatur, sind die höchst differenzierten des menschlichen Körpers, und es ist wohl möglich, dass sie die Fähigkeit, anaplastisch zu werden, nicht mehr besitzen.“ Myome und Binde-substanzgeschwülste sind relativ gutartig, namentlich Geschwülste aus hochdifferenziertem Gewebe, wie Knorpel und Knochen. Die größte Malignität herrscht bei den epithelialen Geschwülsten, nächst dem bei den an embryonales Bindegewebe erinnernden Sarkomen.

Als ich vor 4 Jahren diese Verhältnisse besprach, machte ich darauf aufmerksam, daß eine umgekehrte Proportionalität besteht zwischen Neigung zu blastomatöser Entartung und Malignität einerseits und dem Vorherrschen von Plasmaproducten im Gewebe andererseits. Die Epithelien bestehen nur aus Zellen; was das Epithel zu leisten hat, sei es Empfindung, sei es Sekretion, sei es Schutz, leistet die Zelle als solche. Die Epithelien sind in dieser wie in jeder anderen Hinsicht die primitivsten Gewebe, deren Elemente (von Leukocyten abgesehen) sich am meisten den Protozoen vergleichen lassen. Bei den Binde-substanzen überwiegt funktionell die Intercellularsubstanz und zwar besonders bei Knorpel und Knochen. Im noch höherem Maß treten bei Muskulatur und Nervengewebe die Plasma-producte in den Vordergrund, insofern neben den spezifischen Elementen, den Muskel- und Nervenfibrillen, die Zellen eine verschwindende Rolle spielen. Ich folgerte damals aus diesen Erhebungen ein verschiedenes Teilungsalter der verschiedenen Gewebszellen. Wenn im Epithel beständig Zellen zu Grunde gehen, weil sie durch Aufopfern ihres Leibes die Funktion unterhalten, müssen in einem gegebenen Zeitpunkt im Epithel außerordentlich viel mehr Zellteilungen abgelaufen sein als z. B. in der Muskulatur, innerhalb deren alle Wirkung von der Muskelfibrille ausgeht, die Zelle höchstens als ein Nahrung vermittelnder Körper wirkt. Epithelzellen müssen demnach „seniler“ sein als korrespondierende Muskelkörperchen.

Noch wichtiger für die Erklärung der in Rede stehenden Erscheinungen ist aber der Einfluß, welchen die histologische Differenzierung auf die Zellen ausübt. Je größer die histologische Differenzierung eines Gewebes ist, um so größer muß auch seine organotype Beschränkung sein, um so geringer die Gefahr, sich vom Ganzen zu emanzipieren und zum cytotypen Wachstum zurückzukehren.

Diese Erörterungen bringen mich auf den Anteil, den gewisse embryonale Zellen an der Bildung maligner Geschwülste haben. Es ist bekannt, daß das Epithel von Chorionzotten leicht Ausgangspunkt von malignen Geschwülsten wird, und das Gleiche gilt von den Resten, welche sich von den Embryonalanlagen rudimentärer Organe gelegentlich erhalten. Man hat diese Erfahrungen zu Gunsten der COHNHEIMSchen Lehre verwandt und könnte aus ihnen Argumente gegen die oben von mir an der Lehre ausgeübte Kritik entnehmen. Indessen muß man beachten, daß in den beiden genannten Beispielen embryonale Zellen von außergewöhnlichen Charakteren gegeben sind. Die überwiegende Mehrzahl der Embryonalzellen besitzt die Fähigkeit zu histologischer Differenzierung und unterliegt auch derselben. Hier dagegen haben wir es mit Zellen zu tun, die ihre Funktion ausgespielt haben, denen keine weitere histologische Differenzierung und Beschränkung bevorsteht. Sie sind entweder gar nicht oder nur in geringem Maß organotypisch beschränkt; sie werden nach der von mir vertretenen Auffassung für Wucherungsprozesse somit ein ganz besonders geeignetes Material liefern.

Die Art, wie ich hier nicht nur Schädlichkeiten und äußere Einwirkungen, sondern auch das Aufhören der organoplastischen Bestimmtheit der Zelle zur Erklärung der Geschwulstbildung herangezogen habe, läßt erkennen, welche große Bedeutung ich der konstitutionellen Beschaffenheit der Zelle bei der uns beschäftigenden Frage einräume. Ich komme daher wie MARCHAND und andere pathologische Anatomen zu dem Schluß, daß wir bei der Erklärung von Geschwülsten gezwungen sind, auf die im befruchteten Ei enthaltenen Anlagen, auf eine gewisse Prädisposition des Keimes zu Geschwülsten zurückzugreifen und damit in beschränktem Maß die Erbllichkeit der Geschwulstbildung anzunehmen. Ich kann meine Ansicht hierüber in folgender Weise zum Ausdruck bringen.

Das befruchtete Ei besitzt 1) die Fähigkeit zu Teilungen, deren Rhythmus und Richtung durch die Anordnung seiner Teile Kern, Protoplasma und Dotter bestimmt ist, so daß ein gesetzmäßig angeordnetes Zellmaterial resultiert; 2) besitzt das Ei regulierende Kräfte, welche mit zunehmender Zahl der Zellteilungen in Tätigkeit treten, organologische Differenzierung auslösen und damit die Teilungsfähigkeit der Zellen beschränken. Die Teilungsfähigkeit der Zellen kann von dieser Beschränkung befreit werden und zu atypischer Wucherung führen. Ein derartiges Heraustreten aus den normalen Bahnen kann theoretisch genommen eine doppelte Ursache haben. 1) Die regulierenden Kräfte sind zu schwach, um die organotypische Beschränkung der Zellvermehrung dauernd aufrecht zu erhalten: daher der Einfluß, den zunehmendes Alter auf die Bildung von Geschwülsten hat. 2) Die Schädigungen des Organismus durch äußere Einwirkungen sind übermäßig, die regulierenden Kräfte sind ihnen nicht gewachsen; daher der die Geschwulstbildung begünstigende Einfluß gewisser Existenzbedingungen. In der Natur werden voraussichtlich beide Momente sich in mannigfachster Weise kombinieren und so die ungeheure Mannigfaltigkeit der Erscheinungen hervorrufen, die in der Geschwulstbildung zu Tage tritt.

Der hier vorgetragenen Anschauung liegt eine Hypothese zu Grunde. MARCHAND hat in seinem mehrfach zitierten Aufsätze die Ansicht ausgesprochen, daß wir in unseren Anschauungen über die Aetiologie der Geschwülste wohl nie über Hypothesen hinauskommen werden. Ich glaube, daß wir keine Ursache haben, uns einer so pessimistischen Auffassung hinzugeben. Wenn die Theorie einer parasitären Entstehung der Geschwülste sich, wie ich glaube, als unhaltbar erweisen wird, dann bleibt nur die Möglichkeit übrig, die Frage aus den regulatorischen Vorgängen des Zellenlebens zu erklären. Das ist eine Aufgabe, welche mit enormen Schwierigkeiten verknüpft ist, im übrigen sich aber im Bereich der durch Beobachtung und Experiment zu lösenden Fragen befindet. Es gilt nur tiefer, als es bisher geschehen ist, in die physiologischen Vorgänge des Zellenlebens einzudringen. Der Weg den eine solche Forschung zu nehmen hat, ist, wie ich schon oben auseinandersetze, genau vorgezeichnet: die Forschung hat mit den Lebensprozessen organologisch noch nicht bestimmter Zellen zu beginnen (Protozoen, Embryonalzellen) und die Veränderungen zu studieren, welche die Zellen mit zunehmender organologischer Differenzierung erfahren. Auch fehlt es nicht an Direktiven für experimentelle Untersuchungen. Solche sind durch die vielfältigen Erfahrungen über die Bedingungen, unter denen sich Geschwülste entwickeln, zur Genüge gegeben.

Literaturverzeichnis.

- 1902 BORST, MAX, Die Lehre von den Geschwülsten. Bd. I, Wiesbaden 1902.
- 1887—1889 BÜTSCHLI, O., Protozoen. III. Abt., 2. Aufl., BRONN, Klassen und Ordnungen des Tierreichs.
- 1902 CALKINS, G. N., Studies on the Life History of Protozoa.
 I. The Life Cycle of Paramecium caudatum. Arch. Entwickl. Mech., Bd. XV, S. 139—186.
 II. The six hundred and twentieth Generation of Paramecium caudatum. Biological Bulletin of the Marine Biological Laboratory, Woods Hall, Mass., Vol. III, p. 192—206.
- 1877 COHNHEIM, JULIUS, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Bd. I, Berlin 1877.
- 1903 DÜRCK, H., Atlas und Grundriß der allgemeinen pathologischen Histologie. München 1903.
- 1883 GOETTE, A., Ueber den Ursprung des Todes. Hamburg und Leipzig 1883.
- 1887 HERTWIG, R., Ueber Kernteilung bei Infusorien. Sitzungsber. Gesellsch. für Morph. u. Physiol., Bd. III, S. 127.
- 1889 — Ueber die Konjugation der Infusorien. Abhandl. bayer. Akad. Wissensch., II. Kl., Bd. XVII, Abt. 1, S. 153—233, nebst 4 Tafeln.
- 1899 — Was veranlaßt die Befruchtung der Protozoen? Sitzungsber. Gesellsch. für Morph. u. Phys., Bd. XV, S. 62—69.
- 1900 — Ueber physiologische Degeneration bei Protozoen. Ebenda, Bd. XVI, S. 88—94.
- 1902 — Ueber Wesen und Bedeutung der Befruchtung. Sitzungsber. math.-phys. Kl. d. bayer. Akad. d. Wissensch., Bd. XXXII, S. 57—73.
- 1903 — Ueber das Wechselverhältnis von Kern und Protoplasma. Sitzungsber. Gesellsch. für Morph. u. Physiol., Bd. XVIII.
- 1903 — Ueber Korrelation von Zell- und Kerngröße und ihre Bedeutung für die geschlechtliche Differenzierung und die Teilung der Zelle. Biol. Centralblatt, Bd. XXIII, S. 49—62.
- 1897 HANSEMANN, DAVID, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1897, 2. Aufl., 1902.
- 1901 KASANZEFF, Experimentelle Untersuchungen über Paramecium caudatum. Inaug.-Diss., Zürich 1901.
- 1893 KOROTNEFF, Sporozoen als Krankheitserreger. Heft I. Untersuchungen über den Parasitismus des Carcinoms. Berlin 1893.
- 1901 LEBRUN, H., La Vesicule germinative et les globules polaires chez les Batraciens. La Cellule, T. XX, fasc. 1.
- 1902 MARCHAND, F., Ueber Gewebswucherung und Geschwulstbildung mit Rücksicht auf die parasitäre Aetiologie der Carcinome. Deutsche medicin. Wochenschr., Jahrg. 1902, No. 39 u. 40.
- 1899 MATTHEWS, A., The changes in structure of the Pancreas cell, a consideration of some aspects of cell metabolism. Journ. Morph., Vol. XV, Suppl., S. 171.
- 1888 MAUPAS, E., Sur la multiplication des Infusoires Ciliés. Arch. Zool. Exper. et Génér. Ser. II, T. VI, p. 165—276, nebst 4 Tafeln.
- 1889 — Le rajeunissement karyogamique chez les ciliés. Ebenda, Ser. II, T. VII, p. 149—512, nebst 15 Tafeln.
- 1899 MONTGOMERY, THOS., Comparative Cytological studies with especial regard to the Morphology of the Nucleolus. Journ. Morph., Vol. XV, p. 2.
- 1880 NUSSBAUM, M., Zur Differenzierung des Geschlechts im Tierreiche. Arch. mikr. Anat., Bd. XVIII.
- 1893 — Beiträge zur Lehre von der Fortpflanzung und Vererbung. Ebenda, Bd. XLI, S. 119—145.
- 1893 PFEIFFER, L., Untersuchungen über den Krebs. 4^o. Jena 1893.
- 1896 PIANESE, G., Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms. ZIEGLER, Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Supplement I.
- 1901 RITTER, CARL, Die Aetiologie des Carcinoms und Sarkoms auf Grund der pathologischen Forschung. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. LX, S. 161—192.
- 1903 SMITH, GEOFFROY, Actinosphaerium Eichhorni. A biometrical study in the mass relations of nucleus and cytoplasm. Biometrika, Vol. II, p. 241—254.
- 1892 SOUDAKEWITSCH, Parasitisme intracellulaire des Néoplasies cancéreuses. Ann. Inst. Pasteur, Année VI, S. 545—558 mit 2 Tafeln.
- 1882 WEISMANN, A., Ueber die Dauer des Lebens. Jena 1882.
- 1902 ZIEGLER, G., Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie. 10. Aufl.
- 1894 ZACHARIAS, Ueber die Beziehungen des Zellwachstums zur Beschaffenheit des Zellkerns. Berichte deutsch. botan. Gesellsch., Bd. XII, S. 103—108.
- 1895 — Ueber das Verhalten des Zellkerns in wachsenden Zellen. Flora, Bd. LXXXI, S. 207—266, nebst 3 Tafeln.

Tafel IX.

Alle Angaben über Vergrößerungen beziehen sich auf Zeißsche Apochromate und Kompensationsokulare.

- Fig. 1. Actinosphaerium mit beginnender Kernvergrößerung; Pseudopodien noch normal. Syst. 16, Ok. 4.
- „ 2. Riesenkernbildung im Gang; Anordnung der Pseudopodien gestört. Syst. 8, Ok. 4.
- „ 3. Ausgedehnte Riesenkernbildung, die dunklen Stellen entsprechen aufgelösten chromatischen Riesenkernen. Syst. 16, Ok. 4.
- „ 4a. Ein Actinosphaerium mit einem einzigen Riesenkern, Pseudopodien wirr angeordnet und spärlich.
- „ 4b. Dasselbe Tier, ein Tag später nach Ausstoßen des Riesenkerns. Beide Figuren bei Syst. 16, Ok. 4.
- „ 5. Actinosphaerium mit 4 ausgestoßenen Riesenkernen. Syst. 8, Ok. 4.
- „ 6. Zwei nukleolare Riesenkerne a¹, b¹; dieselben Kerne eine Stunde später a², b² um das Wachstum und die Veränderungen der Nucleoli am lebenden Tier zu erläutern. Homog. Imm. 1,5, Ok. 4.
- „ 7. Kleinkerniges Actinosphaerium mit schwärzlicher Marksubstanz und Körnchenhaufen in den Rindenvakuolen. Syst. 16, Ok. 8.
- „ 8. Ein durch Verschmelzung vieler Tiere entstandenes Plasmodium mit schwarzer Marksubstanz und Körnchenhaufen in den Rindenvakuolen, nur $\frac{1}{3}$ des Ganzen dargestellt; a ein abgelöstes kleines Stück. Syst. 16, Ok. 2.
- „ 9. Kristalle, wie sie sich bei Zusatz von Pikrin-Essigsäure aus den Körnchenhaufen der in Fig. 7 und 8 abgebildeten Aktinosphären entwickeln. Hom. Imm. 1,5, Ok. 2.
-

1.



2.



3.



4 a.



5.



4 b.



a¹

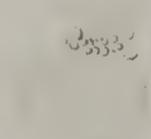


a²



6.

b¹



b²



7.



8.



9.

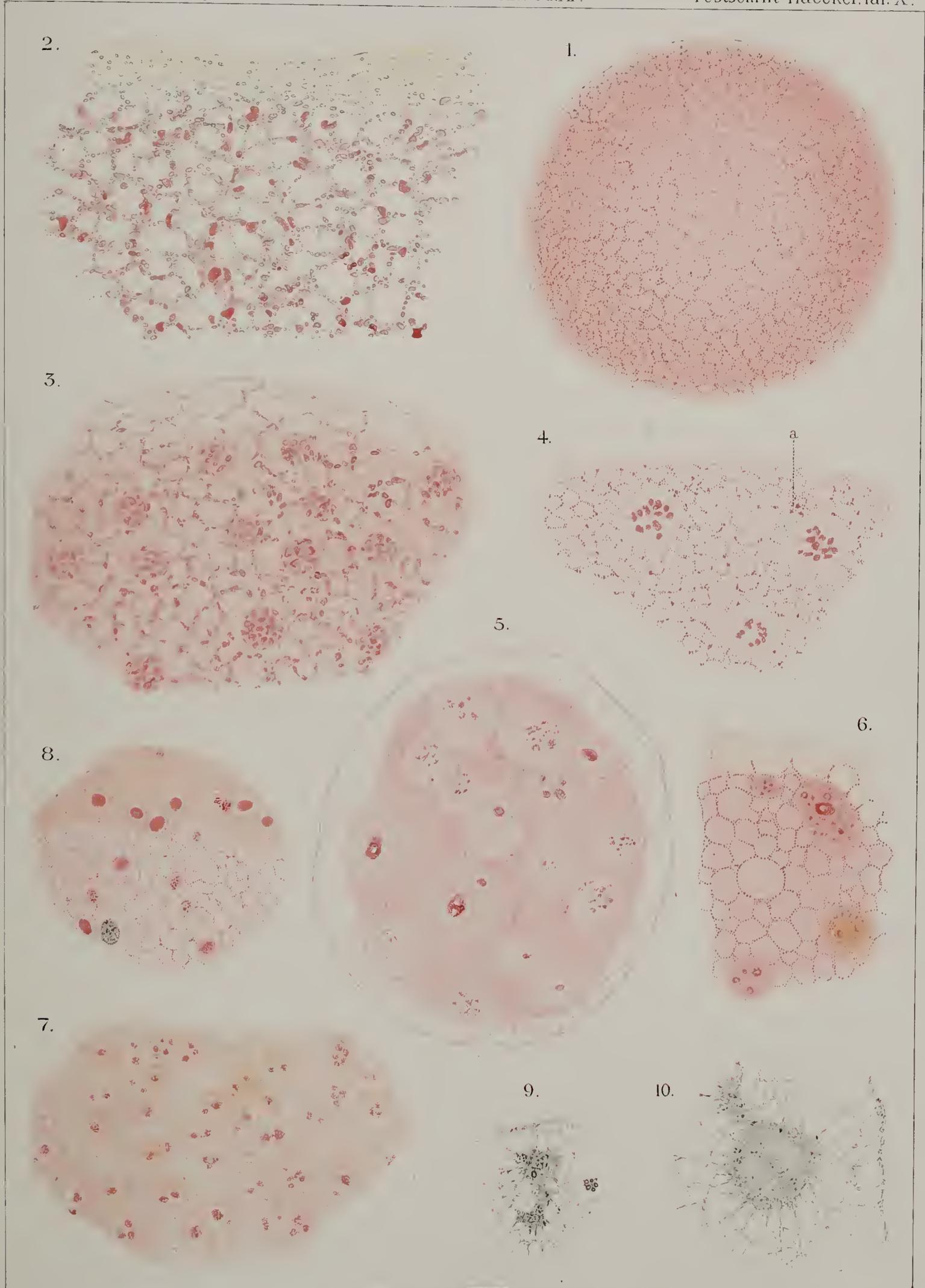


Tafel X.

Tafel X.

Alle Figuren mit Ausnahme der Figur 9 u. 10 nach Pikrin-Essigsäure Präparaten.
Färbung in Boraxkarmin.

- Fig. 1. Ein Chromidialtier, d. h. ein Actinosphaerium mit zu Chromidien aufgelösten Kernen. Hom. Imm. 1,5, Ok. 2.
- „ 2. Teil eines Chromidialtiers stärker vergrößert. Hom. Imm. 1,5, Ok. 4.
- „ 3 u. 4. Kerne in Auflösung begriffen; a Chromatinhaufen aus einem Kern hervorgegangen. Hom. Imm. 1,5, Ok. 4.
- „ 5. Actinosphaerium mit Kernhyperplasie aus einer Hungerkultur. Hom. Imm. 1,5, Ok. 4.
- „ 6. Stück eines ähnlichen Tiers. Hom. Imm. 1,5, Ok. 4.
- „ 7. Beginn der Nekrose einer kernreichen Protoplasmapartie. Hom. Imm. 1,5, Ok. 2.
- „ 8. Ein abgestorbenes Stück aus dem Tier ausgestoßen.
- „ 9 u. 10. Verschiedene Stadien der Auflösung chromatischer Riesenkerne nach einem lebenden Tier gezeichnet. Hom. Imm. 1,5, Ok. 2.

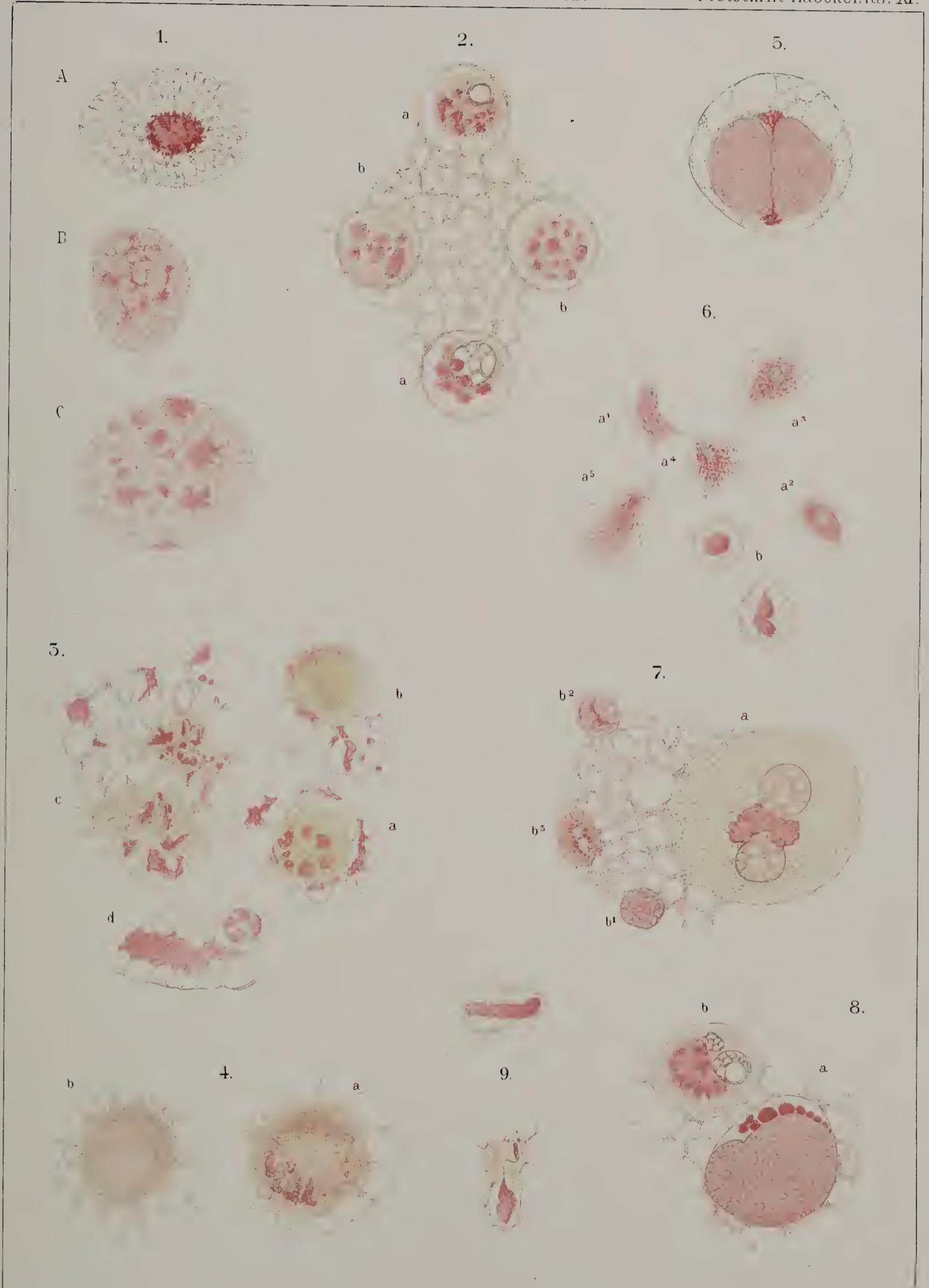


Tafel XI.

Tafel XI.

Sämtliche Figuren bei Zeiß, Apochr. hom. Im. 1,5, Komp.-Ok. 4 auf $\frac{4}{5}$ verkleinert.

- Fig. 1. Chromatische Riesenkerne, A mit einheitlicher Chromatinrosette, B mit verästelter Chromatinrosette, C Chromatinrosette in 12 größere und kleinere Rosetten zerteilt.
- „ 2. Beginnende Vergrößerung der Kerne, Anfänge der Riesenkernbildung, a mit Entwicklung blasiger Nucleoli, b chromatische Kerne.
- „ 3. Auflösung chromatischer schwach vergrößerter Kerne bei Anwesenheit zahlreicher Chromidien im Protoplasma. a ein fast unveränderter Kern, b Kern mit teilweise heraustretendem Chromatin, während ein Rest im Inneren verarbeitet wird, c zwei Kerne in vorgeschrittener Auflösung, d Zusammenklumpen der Chromidien.
- „ 4. Auflösung chromatischer Kerne bei Abwesenheit von Chromidien; das Chromatin wird im Kerninnern verarbeitet, a Reste der Chromatinrosette noch deutlich zu erkennen, Chromatin in Pigmentumwandlung.
- „ 5. Nukleolarer Riesenkern mit zwei feinschaumigen Nucleoli, welche die Chromatinrosette zusammenpressen; im Umkreis eine vakuolige Kernschicht.
- „ 6. Frischgeteilte Kerne in Auflösung, a¹ a² in streifiger Differenzierung, a³ a⁴ a⁵ in fortschreitender Auflösung, a² a³ a⁴ mit achromatischen Einschlüssen, b Kerne in einen homogenen Chromatinklumpen und ein achromatisches Reticulum differenziert, ähnlich wie Fig. 9.
- „ 7. Chromatischer Riesenkern mit zentraler Chromatinrosette und 2 verspätet entwickelten Nucleoli in beginnender Auflösung, b¹—b³ Reste derartiger Kerne, in Auflösung begriffen.
- „ 8. Ein nukleolarer Riesenkern (a) mit einem einzigen, fast den ganzen Kern erfüllenden feinschaumigen Nucleolus, b ein chromatischer Riesenkern mit verspäteten großblasigen Nucleoli (dasselbe Tier wie bei Fig. 6).
- „ 9. Umwandlung frisch aus Teilung entstandener Kerne zu Chromatinklumpen.



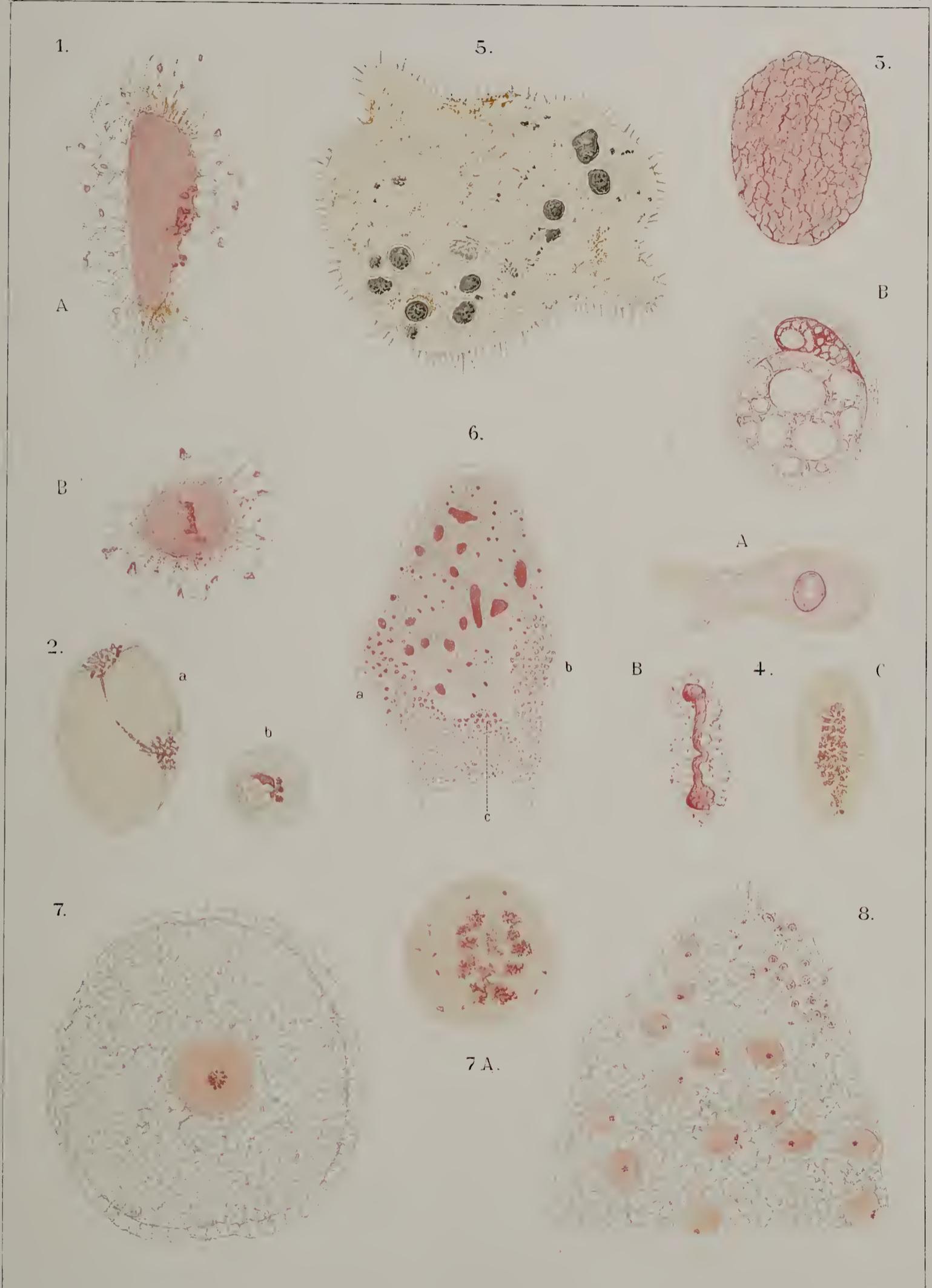
Tafel XII.

Tafel XII.

Fig. 1, 2, 4, 7A bei Apochr. hom. Im. 1,5, Komp.-Ok. 2, Fig. 3 Apochr. 1,5, Komp.-Ok. 4.

Fig. 5 u. 6 Apochr. 16, Komp.-Ok. 2, Fig. 7 u. 8 Apochr. 8, Komp.-Ok. 2.

- Fig. 1. Nukleolare Riesenkerne mit Plasmastrahlung, A in Auflösung begriffen.
- „ 2. Nukleolare Riesenkerne (Chrom-Osm.-Behandlung), A zwei schaumige, die Chromatinrosette zusammenquetschende Nucleoli, B Chromatin zum Teil in den nukleolaren vakuolisierten Körper aufgenommen.
- „ 3A. Nukleolarer Riesenkern, in den das Chromatin eingetreten ist.
- „ 3B. Ein solcher Kern in Entwicklung begriffen.
- „ 4. Kerndegenerationsformen, welche an die beim Carcinom für Parasiten gehaltenen Körper erinnern. A Rhopalocephalus ähnlich, ebenso C; B lang gestreckter, an den Enden keulig angeschwollener Chromatinklumpen.
- „ 5. Ein überfüttertes Tier mit starker Pigmententwicklung und vielen Futtereinschlüssen.
- „ 6. Riesenkerntier aus einer Hungerkultur, welches durch Verschmelzung aus mehreren Tieren hervorgegangen ist. Die Hauptmasse bräunlich mit vielen nukleolaren Riesenkernen und Resten chromatischer Riesenkerne, geht bei a und b in zwei Tiere aus, die noch nicht so weit vorgeschritten sind, ein drittes Tier quer vorliegend, bei c inniger verbunden mit Haupttier.
- „ 7 u. 8. Riesenkerntiere, Chrom-Osm. mit Pikrokarmine gefärbt, Fig. 7 mit einem besonders großen zentralen Kern, dessen chromatisches Zentrum in 7A stärker vergrößert ist, Fig. 8 an einem Ende schwach vergrößerte Kerne.



ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Denkschriften der medicinisch-naturwissenschaftlichen Gesellschaft zu Jena](#)

Jahr/Year: 1904

Band/Volume: [11](#)

Autor(en)/Author(s): Hertwig Wilhelm Karl Theodor Ritter von

Artikel/Article: [Ueber physiologische Degeneration bei Actinosphaerium Eichhorni. Nebst Bemerkungen zur Aetiologie der Geschwülste. 301-354](#)