

# Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns.

Von

**Th. Boveri.**

---

Seit den Untersuchungen von *Fol* und *O. Hertwig* ist bekannt, dass das Eindringen zweier Spermatozoen in das Seeigel-Ei zur Bildung einer vierpoligen karyokinetischen Figur und im Gefolge zu einer simultanen Vierteilung des Eies führt<sup>1)</sup>. *Driesch* (13) hat 82 in dieser Weise viergeteilte Eier isoliert und gefunden, dass sie sich nicht über das Stadium einer pathologischen Blastula (sog. Stereoblastula) hinaus zu entwickeln vermögen; höchstens der erste Beginn einer Einstülpung konnte beobachtet werden. „Zu einer nur einigermaßen ausgeprägten Gastrula kam es nie“. Die gleiche Erfahrung hatte ich 3 Jahre vorher bei nicht veröffentlichten Untersuchungen an etwa 10 isoliert gezüchteten dispermen Echinus-Eiern gemacht. Eine ganz entsprechende Wirkung konnte ich später an normal befruchteten Eiern durch Unterdrückung der ersten Furche erzielen, eine Prozedur, die, ähnlich der Dispermie, der Zelle an Stelle von zweien vier Centren giebt. Isoliert gezüchtete Objekte dieser Art endigten als Stereoblastulae.

Zur Erklärung dieser Erscheinung waren verschiedene Möglichkeiten denkbar, von denen wenigstens einige einer experimentellen Prüfung unterworfen werden konnten. Ich beschloss daher, durch möglichst genaue Analyse doppelt befruchteter Eier zu versuchen, ob die Frage lösbar sei.

1. Nachdem *O.* und *R. Hertwig* (21) gefunden hatten, dass Schädigung der Eier das Eindringen mehrerer Spermatozoen begünstigt, war vor allem die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass

---

<sup>1)</sup> Über Ausnahmen von dieser Regel vgl. *Boveri* (8).

die pathologische Entwicklung dispermer Eier nicht durch das Eindringen zweier Spermatozoen, sondern durch einen schon vorher vorhandenen pathologischen Zustand der Eier verursacht werde. Zur Prüfung dieser Möglichkeit wurde folgender Versuch gemacht, der auf meiner früher mitgeteilten Erfahrung (7, pag. 439) beruht, dass der Prozentsatz doppelt befruchteter Eier in hohem Masse von der Spermamenge abhängig ist. Tadellose Eier eines Weibchens wurden in zwei Portionen geteilt, der einen wurde sehr wenig, der anderen sehr viel Sperma zugesetzt; eine Untersuchung nach dem Auftreten der ersten Furche ergab, dass die erstere Portion sehr wenige, die letztere sehr viele disperse Eier enthielt. Der Prozentsatz pathologischer Larven in beiden Zuchten entsprach genau dem der Dispermie<sup>1)</sup>. Damit war bewiesen, dass die pathologische Entwicklung eine Folge der Dispermie ist.

2. Da nun eine sichere Wirkung der zu simultaner Vierteilung führenden Dispermie die ist, dass jede von den vier Blastomeren in der Regel sowohl eine andere Zahl als eine andere Kombination von Chromosomen erhält, so war die nächste Frage, ob diese verschiedene Verteilung des Chromatins auf die Eigenschaften der vier Zellen von Einfluss ist. Durch die Entdeckung von *Herbst* (20), dass kalkfreies Seewasser die Bindung zwischen den einzelnen Blastomeren des Seeigeleies löst, ist man in den Stand gesetzt, jede beliebige Blastomere zu isolieren und in ihren Schicksalen zu verfolgen. *Driesch* (17) hat auf diese Weise ermittelt, dass sich die  $\frac{1}{4}$ -Blastomeren normal befruchteter Eier zu typisch gebildeten Zwergplutei zu entwickeln vermögen. Ob jede der vier Blastomeren eines Eies hiezu im Stande ist, ist von *Driesch* nicht festgestellt worden. Ich habe deshalb den Versuch in der Weise wiederholt, dass ich isolierte Eier nach dem Auftreten der zweiten Furche in ihre vier Blastomeren zerlegte und diese zusammengehörigen vier Zellen für sich züchtete. Wie von vornherein zu erwarten war, ging aus jeder ein Pluteus hervor.

Ganz anders ist nun der Erfolg, wenn man die vier Blastomeren eines doppeltbefruchteten, simultan viergeteilten Eies voneinander löst. Erstens entwickeln sie sich — mit verschwindenden Ausnahmen — nicht zu Plutei. Zweitens aber liefern doch viele von ihnen zum mindesten mehr oder weniger normale Gastrulae, in so hohem Prozentsatz, dass im Durchschnitt nahezu auf je zwei disperse

<sup>1)</sup> Zahlenmässige Belege für diese und andere Angaben sollen an anderer Stelle gegeben werden.

Eier eine  $\frac{1}{4}$ -Gastrula trifft, so dass also, nach den oben erwähnten Schicksalen ganzer dispermer Eier, gewisse Viertel einzeln mehr leisten als alle vier vereint. Drittens endlich — und hierin liegt das wesentlichste Resultat des Versuchs — entwickelt sich in der Regel eine jede der vier Blastomeren anders. Da die Entwicklung bei den meisten nicht sehr weit geht, sind diese Unterschiede gewöhnlich nicht bedeutend; doch kommen auch sehr frappante Fälle vor, wo neben einem Viertel, das sich als junge Blastula in Zellen auflöst oder als langlebige Stereoblastula sein Ende erreicht, eine mehr oder weniger normale Gastrula auftritt oder gar ein jugendlicher Pluteus mit Gliederung des Darms und Skelettanlagen. Während also die vier Blastomeren eines normal geteilten Eies einander genau gleichwertig sind, zeigen sich die Eigenschaften derjenigen eines doppeltbefruchteten in mannigfaltiger Weise, mehr oder weniger hochgradig, von einander verschieden.

3. Nach diesem Ergebnis war zu erwarten, dass sich auch in der Entwicklung der ganzen dispermen Keime häufig eine Verschiedenwertigkeit ihrer vier Viertel müsse nachweisen lassen. Dies ist in der That der Fall. Haben die Eier das Stadium einer geblähten, polar differenzierten Blastula erreicht, auf dem sie in der Regel noch völlig normal aussehen, so beginnen nun in vielen Fällen ein oder zwei zwischen zwei Meridianen gelegene Blastulaquadranten Zellen in's Innere abzugeben, wodurch dieser ganze Wandabschnitt trüb erscheint, oder es löst sich ein ganzes Viertel unter Abstossung seiner Zellen nach aussen auf, worauf der zunächst offene Rest sich wieder zur Blase zusammenschliesst. Aber noch anderes tritt ein, und hier weichen nun meine Ergebnisse von den oben erwähnten Erfahrungen *Drieschs* und von meinen eigenen früheren ab. Es entwickeln sich nämlich manche Simultanvierer zu Gastrulae und bilden Skelett, aber nun auch zumeist in einer Weise, welche die Verschiedenwertigkeit der einzelnen Bereiche zum Ausdruck bringt, indem z. B. der Urdarm in Stärke oder Verlauf assymetrisch entwickelt oder das Skelett nur auf einer Seite vorhanden und auch hier mehr oder weniger abnorm ist.

4. Allein selbst Plutei von hochgradig abnormer bis zu völlig normaler Beschaffenheit können aus dispermen Eiern hervorgehen, und hier ist es besonders eine experimentell erzielbare Abart der dispermen Entwicklung, welche ergiebig ist. Für die oben beschriebenen Versuche über die Entwicklung der isolierten Blastomeren dispermer Eier war es nötig, die Dotterhaut zu entfernen,

was sich nach den Angaben von *Driesch* durch Schütteln der Eier einige Minuten nach der Befruchtung erzielen lässt. Bei dieser Prozedur fand ich nun fast immer die schon von *Morgan* (24) bei dem gleichen Verfahren beobachtete, aber in ihrer Entstehung nicht aufgeklärte Erscheinung, dass sich manche Eier simultan in drei Zellen teilen. Auf zweierlei Weise lässt sich darthun<sup>1)</sup>, dass die Simultandreier aus dispermen Eiern stammen, in denen sich infolge des Schüttelns das eine Spermacentrum nicht geteilt hat; dieses liefert den einen Pol, während die beiden anderen durch die reguläre Teilung des anderen Spermacentrums entstanden sind. *Morgan* hat bereits 10 derartige Simultandreier in ihrer Entwicklung verfolgt, von denen drei das Stadium einer fertigen Gastrula erreichten. Ich selbst habe über neunhundert isolierte Exemplare, teils ganz, teils in ihre drei Blastomeren zerlegt, gezüchtet und dabei prinzipiell die gleichen Erscheinungen gefunden, wie bei den Simultanvierern, vor allem die gleiche Verschiedenwertigkeit der durch die simultane Mehrteilung gebildeten Bereiche. Nur ist die Tendenz zu normaler Entwicklung in den Dreiern eine viel grössere als in den Vierern und man erhält aus ihnen einen ganz erheblichen Prozentsatz von Plutei, von denen einzelne vollkommen normal sind. Auch aus den viergeteilten dispermen Eiern gehen in ganz geringem Prozentsatz Plutei hervor; doch fand ich darunter niemals einen völlig normalen.

5. Zur Erklärung der mitgeteilten Thatsachen gehen wir am besten von der Frage aus, wie die Verschiedenheit in dem Vermögen der aus simultaner Mehrteilung hervorgegangenen Zellen zu Stande kommen kann. Im Protoplasma kann die Verschiedenheit nicht liegen. Denn der ebene Tetraster eines dispermen Eies — nur solche habe ich zu den Zerlegungsversuchen verwendet — und ebenso der Triaster liegen in einer auf der Eiachse senkrechten Ebene (karyokinetischen Ebene)<sup>2)</sup>, wie man dies bei *Strongylocentrotus* an dem Verhältnis zu dem Pigmentring direkt feststellen kann und wie es indirekt schon aus den von *Driesch* (13) und *Morgan* (24) studierten Furchungstypen der beiden Abnormitäten in Zusammenhang mit den von mir nachgewiesenen Achsenverhältnissen hervorgeht. Die vier Blastomeren des Simultanvierers sind einander also in ihrem Protoplasma genau ebenso gleichwertig, wie die des normalen Vier-

1) Bezüglich dieser und anderer Nachweise verweise ich einstweilen auf die ausführlichen Darlegungen.

2) Vgl. hiezu meine Nachweise in 9 und 10.

zellenstadiums. An eine Differenz in den Centrosömen kann gleichfalls nicht gedacht werden; denn die vier Centren der Dispermie entsprechen zu je zweien denen des normal befruchteten Eies, die unter sich, wie die normale Entwicklung und alle einschlägigen Experimente lehren, gleiche Eigenschaften besitzen. Höchstens bei den Simultandreiern wäre die Möglichkeit zu erwägen, dass das eine (ungeteilte) Centrum in seiner Qualität von den beiden anderen verschieden sei; allein, ganz abgesehen von dem völlig identischen Verhalten der drei Zellen bei den folgenden Teilungsschritten, sind es gerade die dreiteiligen Eier, aus denen absolut normale Larven hervorgehen können. Aber selbst eine Verschiedenwertigkeit der Centren könnte das nicht hervorrufen, was uns die Entwicklung der dispermen Eier darbietet, nämlich eine fast unbegrenzte Variabilität des Geschehens von völliger Normalität bis zu den hochgradigen Missbildungen, und speziell die so äusserst verschiedenen, in jedem Einzelfall sich wieder anders kombinierenden Potenzen der aus der simultanen Mehrteilung entstandenen Blastomeren. Diese Erscheinungen können nur aus einem Vorgang erklärt werden, der einer ganz entsprechenden Variabilität unterworfen ist, und ein solcher liegt nur vor in der Verteilungsweise der Chromosomen.

Nachdem ich 1887 (1) erkannt hatte, dass die karyokinetische Figur durch eine sekundäre Verknüpfung zweier vorher von einander unabhängiger Zellenorgane: einerseits der Centrosomen mit ihren Sphären, andererseits der Chromosomen, entsteht, vermochte ich 1888 (3, pag. 180 ff.) durch die erste genaue Analyse mehrpoliger Teilungsfiguren zu zeigen, dass die Einordnung der Chromosomen zwischen mehr als zwei Pole Sache des Zufalls ist. „Die Karyokinese, die bei Anwesenheit zweier Pole ein Mechanismus von nahezu idealer Vollkommenheit ist, um einen Kern in zwei quantitativ und qualitativ identische Tochterkerne zu zerlegen, sie verkehrt diese Vorzüge gerade in das Gegenteil, sobald eine grössere Zahl von Centrosomen in Wirksamkeit tritt.“ ... „Zahl, Grösse und — falls wir den einzelnen chromatischen Elementen verschiedene Qualitäten zuerkennen müssen — auch die Qualität der entstehenden Tochterkerne sind vom Zufall bestimmt.“ (3, pag. 185). Gehen wir auf unseren speziellen Fall ein, so ist die Chromosomenzahl des reifen Strongylocentrotus-Eies ungefähr 18, die gleiche Zahl findet sich im Spermatozoon. Die erste Furchungspindel enthält also 36 Elemente, von denen jede Tochterzelle je die eine Hälfte, also gleichfalls 36 enthält. Die Zahl der Chromosomen im doppeltbefruchteten Ei beträgt  $3 \times 18 = 54$ . Durch

Spaltung eines jeden in zwei Hälften entstehen 108 Tochterchromosomen, welche (typischerweise) auf vier Zellen verteilt werden. Bei gleichmässiger Verteilung würde jede dieser vier Zellen 27 Elemente erhalten, also 9 weniger als normal. Thatsächlich kommt eine solche gleichmässige Verteilung wohl nur in ganz verschwindenden Ausnahmefällen vor; die vier Zellen erhalten also nicht nur im Durchschnitt weniger, sondern auch eine verschiedene Anzahl von Chromosomen und vor allem ganz verschiedene Kombinationen. Bezeichnen wir die einzelnen Chromosomen des dispermen ersten Furchungskernes mit A, B, C, D u. s. w., so können bei simultaner Vierteilung des Eies nur immer je zwei Blastomeren einen Anteil von A, von B etc. haben, während in die beiden anderen Zellen von diesem bestimmten Chromosoma nichts gelangt.

6. Jetzt erhebt sich die Frage: ist es die ungleiche Verteilung der Menge nach, worauf die verschiedene Potenz der einzelnen Blastomeren des Simultanvierers beruht, oder müssen wir, um diese Verschiedenwertigkeit zu erklären, den einzelnen Chromosomen verschiedene Qualitäten zuschreiben. Dass nicht eine bestimmte Chromosomenzahl an sich zu normaler Entwicklung nötig ist, habe ich durch meine von *Delage* (11) und *Winkler* (32) bestätigten Versuche über die Entwicklung monosperm befruchteter kernloser Eifragmente (5, 7) bewiesen, aus denen, trotzdem sie nur die Hälfte der normalen Chromatinmenge und Elementzahl, nämlich nur die Chromosomen eines Spermakerns enthalten, doch normale Plutei hervorgehen. Was hier für den Spermakern gezeigt ist, haben *J. Loeb*s (23) und *E. B. Wilson*s (30) Untersuchungen über künstliche Parthenogenese seither auch für den Eikern bewiesen<sup>1)</sup>. Man könnte nun noch so argu-

<sup>1)</sup> Es ist für diese Argumentation irrelevant, ob sich in späteren Embryonalstadien die normale Chromosomenzahl herstellt, was ich freilich auf Grund meiner Untersuchungen noch immer bezweifle. *Delage* hat zwar kürzlich (12) seine früher für die Merogonie aufgestellte Behauptung, dass in späteren Embryonalstadien die Normalzahl der Chromosomen zu finden sei, auch auf die künstliche Parthenogenese ausgedehnt. Er vermochte in den Zellen des parthenogenetischen Embryos von *Strongylocentrotus lividus* mit Sicherheit und in zahlreichen Fällen 16—19, im Durchschnitt 18 Chromosomen zu zählen und hält damit seine früheren Angaben für völlig bewiesen. Hiebei ist ihm jedoch entgangen, dass die normale Chromosomenzahl von *Strongylocentrotus* nicht, wie er annimmt, durchschnittlich 18, sondern 36 beträgt, wie ich dies in drei verschiedenen Jahren (1888, 1896 und 1902) ausnahmslos gefunden habe; die Chromosomenzahl des einzelnen Vorkerns ist also im Mittel 18, eine Zahl, die *R. Hertwig* (22) für den sich selbständig zur Teilung vorbereitenden Eikern in der That so (16 bis 18) bestimmt hat. Nach der Individualitätshypothese ist sonach im partheno-

mentieren: Die Zahl der Chromosomen ist — oberhalb einer gewissen Minimalgrenze — so lange gleichgültig, als in jeder Zelle die gleiche Zahl vorhanden ist; enthalten die einzelnen Bereiche des gleichen Embryos Kerne mit verschiedener Chromosomenzahl, so treten Störungen ein. Allein auch diese Annahme ist, und zwar in zweierlei Weise, widerlegbar. Einmal durch die Zerlegungsversuche. Jede isolirte Blastomere des Simultanvierers hat im Durchschnitt mehr als die notwendige Minimalzahl von Chromosomen, und selbst bei ungünstigster Verteilung müssen mindestens zwei von den vier Blastomeren mehr als die Minimalzahl besitzen. Nach unserer Voraussetzung müsste also jeder in seine vier Blastomeren zerlegte Simultanvierer wenigstens zwei Plutei ergeben, was nicht der Fall ist.

Aber auch an den ganzen dispermen Keimen lässt sich die Unhaltbarkeit der Annahme erweisen. Ich hatte früher bei meinen Versuchen über Merogonie (5, 7) festgestellt, dass die Larven aus kernlosen Eifragmenten beträchtlich kleinere Kerne besitzen als die aus kernhaltigen Bruchstücken oder aus ganzen Eiern. Diese Beobachtung habe ich bei einer jetzt ausgeführten Wiederholung der Versuche aufs klarste bestätigt gefunden, worüber ich in einer besonderen Arbeit eingehend berichten werde. Hier sei nur erwähnt, dass wenn man aus den fragmentierten Eiern eines Weibchens einerseits kernhaltige, andererseits kernlose Stücke auswählt und mit gleichem Samen befruchtet, die Larven aus den letzteren viel kleinere und — wie ich nun noch hinzuzufügen habe — viel mehr Kerne enthalten als gleichgrosse<sup>1)</sup> gleichalterige Larven aus den ersteren. Die Kerngrösse und Kernzahl und demgemäss auch die Zellengrösse und Zellenzahl einer Seeigellarve ist also — *ceteris paribus* — proportional, bzw. umgekehrt proportional der Zahl der Chromosomen, die in der

---

genetischen wie im merogonischen Keim von *Strongylocentrotus* die von *Delage* gefundene Durchschnittszahl 18 zu erwarten und seine neuen Zählungen beweisen also genau das, was er zu widerlegen glaubt: die Nichtregulation der Chromosomenzahl.

<sup>1)</sup> Der Satz gilt jedoch auch, wenn auch nicht so streng, für Larven aus verschieden grossen Stücken. Er gilt weiterhin nicht nur für Fälle mit erniedrigter, sondern auch für solche mit abnorm erhöhter Chromosomenzahl. Es ist mir gelungen, Zweiteilung des Eies mit der doppelten Normalzahl, also bei *Strongylocentrotus* mit ca. 72 anstatt 36 Chromosomen, zu erzielen. Die Larven enthalten dementsprechend viel grössere Kerne als die aus normalen Kontroll-eiern und im Zusammenhang damit viel grössere und viel weniger Zellen. Sie zeigen nur etwa die Hälfte der normalen Mesenchymzellenzahl und liefern, offenbar wegen dieser geringen Zellenzahl, niemals völlig normale Plutei.

Ausgangszelle vorhanden waren. Dass dieses Gesetz nicht nur zwischen verschiedenen Larven, sondern auch für verschiedene Bereiche einer und derselben Larve gilt, falls diese Bereiche von Blastomeren mit verschiedener Chromosomenzahl abstammen, vermochte ich durch Züchtung von Larven, bei denen mir die Chromosomenzahl der einzelnen Blastomeren sicher bekannt war, unzweifelhaft festzustellen. Ich führe hier nur den nicht seltenen Fall von Dispermie an, wo sich bloss der eine Spermakern mit dem Eikern vereinigt und aus den Chromosomen beider eine normale erste Furchungsspindel gebildet wird, während der andere Spermakern in eine besondere Spindel zu liegen kommt, die also nur halb so viele Chromosomen enthält. Derartige Eier teilen sich fast stets, wie ich früher beschrieben habe (8), in zwei Zellen, jede mit einem grossen und einem kleinen Kern. Es kommt aber, manchmal schon im Anfang, häufiger bei einem der folgenden Teilungsschritte vor<sup>1)</sup>, dass sich kleinkernige und grosskernige Bereiche rein von einander sondern und dann Larven entstehen, auf deren Beschaffenheit und Bedeutung ich unten zurückkomme. Hier genügt die Feststellung, dass diese Larven aus einem grosskernigen und einem kleinkernigen, entsprechend zellenreicheren Teil bestehen, ganz im gleichen Verhältnis, wie wir es zwischen Larven aus kernhaltigen und kernlosen Eifragmenten konstatiert haben.

Steht dies fest, so ist der Schluss unabweisbar: Nachdem Larven aus normal gefurchten Eiern an entsprechenden Körperstellen wesentlich gleich grosse Kerne besitzen, müssen solche, in denen sich Bereiche mit verschiedener Kerngrösse finden, aus Keimen stammen, wo jeder dieser Bereiche eine Furchungszelle mit anderer Chromosomenzahl zum Ausgangspunkt hat. Ich habe nun unter den fast normalen Plutei der oben beschriebenen Simultandreier vier gefunden, bei denen ein Drittel sehr kleine und entsprechend zahlreiche, die andern zwei Drittel grosse Kerne enthalten<sup>2)</sup>. Am lebenden Pluteus ist die Grenze, wo zwei solche Bereiche an einander stossen, meist gar nicht erkennbar. Damit ist bewiesen, dass die verschiedene Zahl von Chromosomen, wie sie als Folge simultaner Mehrteilung den einzelnen

1) Über die Variationen, die hier vorliegen, wird Herr Dr. *E. Teichmann* nach eigenen Untersuchungen Näheres mitteilen.

2) Es sei bemerkt, dass dieses kleinkernige Drittel verschiedenen Bereichen des Pluteus angehören kann; stets aber repräsentiert es einen Bezirk, der alle Zonen vom animalen zum vegetativen Pol umfasst, so dass also auch der Darm ein entsprechendes kleinkerniges Drittel besitzt.



Keimbezirken zufallen kann, an der pathologischen Entwicklung dispermer Eier nicht Schuld ist.

Als wichtige Ergänzung zu dieser Feststellung ist anzuführen, dass ich aus Simultandreiern zahlreiche hochgradig pathologische Produkte erhalten habe, bei denen Grössenunterschiede in den Kernen nicht nachweisbar waren, bei denen also eine gleichmässige oder annähernd gleichmässige Verteilung der Chromosomen auf die drei primären Blastomeren stattgefunden haben muss. Damit ist von der entgegengesetzten Seite die Bedeutungslosigkeit einer bestimmten Chromatinmenge bewiesen.

Noch eine Vorstellung könnte vielleicht auftauchen, dass zwar wohl verschiedene Chromosomenzahlen in den einzelnen Zellen vorkommen dürften, aber doch nur ganz bestimmte Zahlen, nämlich die für den einzelnen Vorkern typische Zahl und Multipla derselben, dagegen keine Zwischenzahlen. Bedenkt man, dass es möglich ist, Bastarde zwischen Arten mit verschiedener Chromosomenzahl zu erzielen, so wird diese Annahme schon höchst unwahrscheinlich. Aber auch sie ist streng widerlegbar. Will man nämlich für die oben beschriebenen Plutei mit kleinkernigem Drittel annehmen, dass diese kleinen Kerne die Chromosomenzahl des einzelnen Vorkerns enthalten, so ist eine notwendige Konsequenz, dass die beiden anderen Drittel mit ihren annähernd gleich grossen Kernen Zwischenzahlen darbieten, womit die Annahme fällt.

7. Somit bleibt nur übrig, dass nicht eine bestimmte Zahl, sondern eine bestimmte Kombination von Chromosomen zur normalen Entwicklung notwendig ist, und dieses bedeutet nichts anderes, als dass die einzelnen Chromosomen verschiedene Qualitäten besitzen müssen. Wir können diesem unabweisbaren Resultat einstweilen keine bestimmtere Fassung geben; nur die eine genauere Angabe lässt sich machen, dass im dispermen Ei alle Qualitäten, soweit sie wenigstens zur Erreichung des in unseren Aquarien züchtbaren Pluteus-Stadiums nötig sind, mindestens dreimal vertreten sein müssen. Denn nach den Versuchen über Merogonie und Parthenogenese enthält sowohl der Eikern wie jeder Spermakern sämtliche Qualitäten.

Wenn wir uns nun alle Chromosomen eines dispermen Eies in einem einheitlichen ersten Furchungskern wahllos gemischt denken und annehmen, dass jede Qualität nur in drei Chromosomen — in einem Element aus jedem Vorkern — vorkommt, so beträgt die

Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Qualität in jede Blastomere gelangt, bei simultaner Dreiteilung 70 %, bei simultaner Vierteilung 40 %. Sind die einzelnen Qualitäten eines jeden Vorkerns auf neun Chromosomen verteilt (die bei *Echinus microtuberculatus* vorkommende Zahl), so berechnet sich die Wahrscheinlichkeit, dass jede Blastomere des Simultandreiern alle Qualitäten, d. h. mindestens neun das Ganze repräsentierende Chromosomen erhält, auf 4 %, beim Simultanvierer auf 0,0026 %<sup>1)</sup>. Diesen Zahlen ist kein sehr grosser absoluter Wert beizulegen. Es bestehen bei diesen Verteilungen Verhältnisse, die sich aller Berechnung entziehen. Sodann ist es zweifelhaft, was noch als normaler Pluteus gelten soll, und besonders ist es denkbar, dass manche Larve ausgeschlossen wird, deren Abnormität in anderer Weise als durch einen Defekt der Chromatinqualitäten zu erklären ist. Endlich ist die Zahl der mir zur Verfügung stehenden Fälle (695 Dreier und 1170 Vierer) nicht sehr beträchtlich; auch stammen dieselben von drei verschiedenen Arten. Berücksichtigt man dies alles, so wird man die Übereinstimmung des berechneten Verhältnisses zu dem tatsächlichen immerhin erheblich finden. Ich habe unter den 695 als Ganzes gezüchteten Dreiern 58 annähernd normale Plutei gefunden, d. i. 8,3 % gegenüber den berechneten 4 %. Unter den 10 als Plutei anzusehenden Larven aus den 1170 Vierern war kein einziger von so normaler Beschaffenheit, wie die 58 soeben für die Dreier angeführten. Nach unserer Rechnung ist ja hier ihr Vorkommen kaum zu erwarten.

8. Aber nicht nur im allgemeinen sind die Aussichten auf günstige Chromosomenverteilung bei dem Simultandreier weit grösser, es besteht hier noch eine Möglichkeit besonders regulärer Verteilung, die dem Simultanvierer fehlt. Es kann nämlich bei drei Polen in jede der drei Spindeln ein vollständiger Vorkern gelangen, und aus dieser Konstellation würde sich ein Chromatinbestand der drei Blastomeren ergeben, der fast vollkommen dem normalen entspricht: jede Zelle würde die Normalzahl von Chromosomen und alle Qualitäten doppelt besitzen, die eine die des Eikerns und des einen Spermakerns, die zweite die des Eikerns und des zweiten Spermakerns, die dritte die der beiden Spermakerne. Aus diesem Zustand möchte ich, neben sehr interessanten assymetrischen Formen, die wenigen absolut normalen Plutei ableiten, die ich aus Simultandreiern

<sup>1)</sup> Dieser Berechnung liegt die Voraussetzung zu Grunde, dass alle drei oder vier Pole durch Spindeln zu einem Dreieck oder Viereck verbunden sind.

erhalten habe und deren durchgehends gleich grosse Kerne die Annahme einer gleichmässigen Chromatinverteilung fordern.

9. Überblicken wir nun von dem gewonnenen Standpunkt aus die abnormen und pathologischen Larven, so lassen sich dieselben zweckmässiger Weise in drei Gruppen teilen:

a) stark pathologische. Hierher rechne ich alle Larven, die in keiner Hinsicht die morphologischen Eigenschaften eines normalen Pluteus erreichen. Diese Gruppe umfasst im übrigen grosse Verschiedenheiten, worauf hier nicht weiter einzugehen ist.

b) Larven, bei denen einzelne Pluteusmerkmale fehlen oder sich abnorm entwickelt zeigen, während die anderen normal sind. Aus dieser Gruppe seien als Beispiele angeführt: ein Fall, wo eine blasenförmige völlig darmlose Larve das linke Skelett in tadelloser Ausführung darbietet, vom rechten keine Spur, dann Fälle, wo einem sonst normalen Dreier-Pluteus genau ein Drittel oder zwei Drittel des Skeletts wie abgeschnitten völlig fehlen, endlich Fälle, gleichfalls aus dreigeteilten Eiern, wo sich in einem Drittel des sonst annähernd normalen Pluteus keine Pigmentzellen finden. In einzelnen dieser Fälle konnte aus der Kerngrösse nachgewiesen werden, dass die Grenze, wo der Defekt beginnt, mit der Grenze zweier auf verschiedene Ausgangsblastomeren zurückzuführender Bereiche zusammenfällt.

c) Larven aus Simultandreiern stammend, die, in jedem einzelnen Stück normal, das gleiche Merkmal auf jeder Seite in anderem „individuellen“ Typus darbieten, so dass sie mehr oder weniger asymmetrisch sind. Diese Fälle berühren sich nahe mit meinen früheren Versuchen über Bastardierung kernloser Eifragmente, und wenn sie auf der einen Seite nicht mit so grossen Unterschieden (Spezies-Verschiedenheiten) operieren, so sind sie andererseits auch nicht den Einwendungen ausgesetzt, die gegen jene Versuche erhoben werden konnten. Es ist in den eben genannten Fällen unzweifelhaft, dass verschiedene Kernsubstanz in völlig gleichem Protoplasma verschiedenen Larventypus hervorbringt. Diese Larven könnten auf jene sub 8.) erwähnte besonders reguläre Chromatinverteilung zurückzuführen sein, wobei es z. B. vorkommen wird, dass ein Larvendrittel, welches den rechten Mund- und Analarm enthält, neben den Derivaten aller mütterlichen Chromosomen diejenigen des einen Spermakerns enthält, während die entsprechenden Teile der anderen Seite neben den mütterlichen Elementen die des anderen Spermakerns erhalten haben. In diesem Fall werden die in den beiden Spermakernen begründeten

individuellen Verschiedenheiten, die sonst in zwei verschiedenen Larven auftreten würden, in den symmetrischen Organen einer und derselben Larve neben einander zur Entfaltung kommen. In der That konnte ich aus den verschiedenen Typen der normalen Kontrollzuchten, durch Kombination der rechten Hälfte einer Larve mit der linken einer anderen, Bilder herstellen, die den in Rede stehenden Dreierplutei fast genau entsprechen.

Durch die mitgeteilten Versuche halte ich die Erscheinungen der pathologischen Dispermie für erklärt. Wir können sagen: Doppelbefruchtung und pathologische Entwicklung stehen nicht etwa in einem bloss indirekten Verhältnis, der Art, dass eine krankhafte Beschaffenheit des Eies einerseits zu pathologischer Entwicklung führt, andererseits Dispermie ermöglicht, sondern die pathologische Entwicklung ist eine Folge der Dispermie, das Eindringen zweier Spermatozoen ruiniert das völlig normale Ei. Allein die Dispermie führt nicht unter allen Umständen zu pathologischer Entwicklung, sondern nur unter gewissen Bedingungen, die freilich fast stets erfüllt sind. Diese Bedingungen liegen nicht ohne weiteres in der auf drei oder vier erhöhten Zahl der Centrosomen; denn wir haben gefunden, dass auch aus simultan drei- und viergeteilten Eiern Plutei entstehen können. Und da sich das Protoplasma in allen Fällen simultaner Mehrteilung gleich verhält, so folgt aus der Entwicklung dieser Plutei zugleich, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen *E. B. Wilsons* (31), dass für das Protoplasma eine gleichzeitige Zerlegung in mehr als zwei Zellen unschädlich ist<sup>1)</sup>. Vielmehr liegt die schädigende Wirkung mehrerer Pole darin, dass sie in der Regel in den entstehenden Zellen einen abnormen Chromatinbestand bewirken.

Auf die Zahl der Chromosomen kommt es bei dieser abnormen Verteilung nicht an. Zwar müssen die Chromosomen als Träger verschiedener Qualitäten in jeder Zelle in einer gewissen alle Qualitäten umfassenden Minimalzahl vorhanden sein; aber darüber hinaus ist ihre Zahl — bis zu einer aus anderen Gründen schädlichen oberen Grenze — gleichgültig; und umgekehrt gewährt normale Chromo-

<sup>1)</sup> Schon 1888 (3, pag. 185) hat mich die Analyse mehrpoliger Mitosen zu dem Resultat geführt, „dass wohl die Zellsubstanz für eine simultane Mehrteilung eingerichtet ist, nicht aber der Kern“. Doch habe ich gerade jetzt Anlass zu der Vermutung, dass dieser Satz nicht für alle Eizellen gilt.

somenzahl in allen Zellen, wie sei bei simultaner Dreiteilung möglich ist, damit noch keine Gewähr für normale Entwicklung.

Dass trotz der Verteilung der sich zweiteilenden Chromosomen auf mehr als zwei Zellen doch alle diese Zellen sämtliche Qualitäten erhalten können, beruht darauf, dass im dispermen Ei jede Qualität mindestens in drei verschiedenen Chromosomen vertreten ist. Bei simultaner Mehrteilung eines normalen ersten Furchungskerns könnte zwar auch jede Zelle alle Qualitäten erhalten, allein das Eintreten eines solchen Falles wäre fast unendlich unwahrscheinlich.

Mit diesen Ergebnissen über Dispermie stehen diejenigen über das Verhalten von Zellen, welche aus anderen Ursachen mehrere Centren enthalten, in vollkommenster Übereinstimmung. Wie eingangs schon erwähnt, lässt sich durch Unterdrückung der ersten Furche bewirken, dass die zwei Spindeln, die den beiden  $1/2$ -Blastomeren angehören sollten, im ungeteilten Ei neben einander liegen. *E. B. Wilson* (31) hat kürzlich Fälle dieser Art beschrieben, in denen dieser Zustand zu einer direkten Vierteilung des Eies führte, und er erhielt aus solchen Objekten normale Plutei. Bei meinen eigenen früheren Versuchen (8) hatten sich derartige Eier zunächst in zwei zweikernige Zellen geteilt, in denen wieder zwei Spindeln auftraten, und dieser Zustand wurde weitergeführt, bis sich früher oder später die beiden Spindeln zu einer vierpoligen Figur vereinigten, worauf durch simultane Vierteilung einkernige Zellen entstanden, die sich nun regulär weiter teilten. Wie oben schon erwähnt, gingen diese Keime nicht über das Stadium pathologischer Blastulae hinaus. Die Erfahrungen über Dispermie geben für diese verschiedene Entwicklung die einfache Erklärung. In den Fällen von *Wilson* erhält jede der vier simultan entstehenden Blastomeren genau die gleichen Chromosomen, wie bei der normalen Furchung; in den von mir beobachteten sind die Kerne, so lange sie alle selbständig bleiben, gleichfalls normal; sobald aber an Stelle der zwei getrennten Spindeln eine vierpolige Figur auftritt, müssen die Abkömmlinge, gerade wie bei der Dispermie, in der Regel unrichtige Kombinationen von Chromosomen erhalten und damit pathologisch werden.

An diese Fälle schliesst sich nun aufs engste jener Typus der Dispermie an, wo der eine Spermakern selbständig bleibt, was zur Bildung zweier getrennter, meist paralleler Spindeln führt. Über die erste Entwicklung derartiger Eier wurde oben sub 6.) kurz berichtet. Da der selbständige Spermakern alle (zur Pluteusbildung) nötigen Qualitäten besitzt, müssen die Aussichten dieser Art doppelbefruch-

teter Keime mit denen der eben beschriebenen Fälle von Unterdrückung der ersten Furche im wesentlichen identisch sein. Würde, wie bei den *Wilson*schen Versuchen, simultane Vierteilung eintreten, so wäre normale, wenn auch nicht absolut normale, Entwicklung zu erwarten. Bei den von mir isolierten dispermen Eiern mit zwei parallelen Spindeln trat eine solche direkte Vierteilung niemals ein, wohl aber bei mehreren eine Dreiteilung in eine zweikernige und zwei einkernige Zellen. Ich will auf die ziemlich variablen Einzelheiten hier nicht weiter eingehen; das Resultat aus den verschiedenen Fällen lässt sich dahin formulieren, dass derartige Keime so lange und insoweit die Fähigkeit zu normaler Entwicklung bewahren, als die vier im Ei oder den folgenden Zellgenerationen vorhandenen Centren sich nicht zu einer mehrpoligen Figur kombinieren. Vollzieht sich, ehe dies eintritt, eine Teilung in einkernige Zellen, so ist der aus diesem Teil hervorgehende Keimbereich damit definitiv zu normaler Weiterentwicklung gerettet. So ist es erklärlich, dass der Prozentsatz über das Blastula-Stadium hinausgehender Larven bei dieser Konstellation weit grösser ist als dort, wo sich beide Spermakerne mit dem Eikern vereinigt haben, und es ist eine schöne Bestätigung für unsere gesamten Schlussfolgerungen, dass die bestgebildete Larve, die ich aus einem tetracentrischen dispermen Ei erhalten habe, einem solchen Fall mit selbständiger Spermaspindel entstammt.

Ganz allgemein aber lässt sich (für den Echinidenkeim) sagen: Vielfache Centren in einer Zelle sind so lange für den schliesslich entstehenden Zellenkomplex unschädlich, als immer nur je zwei Pole zu einer karyokinetischen Figur zusammentreten und der ursprüngliche oder die ursprünglichen Kerne normal waren. Sondert sich schliesslich um jedes der durch den fortgesetzten Teilungsprozess entstandenen Centren mit seinem Kern eine Zelle, so sind diese alle normal, wie es *Wilson* kürzlich bei seinen Versuchen über Unterdrückung der Zellteilung in der That gezeigt hat und wie wir ja einen derartigen Verlauf in manchen Furchungstypen schon lange kennen. Pathologischen Effekt haben mehrfache Centren nur dann, wenn sie sich zu mehr als zweien in die vorhandene Kernsubstanz teilen; denn dann fehlt die Garantie oder gar die Möglichkeit, allen Zellen einen Anteil an sämtlichen durch die einzelnen Chromosomen repräsentierten verschiedenen Qualitäten zu vermitteln.

Damit gelangen wir von unserem speziellen Fall zu der allgemeinen Bedeutung der beschriebenen Funde. Was man schon bisher

vielfach aus der Morphologie der Kernteilung geschlossen hat: eine Verschiedenwertigkeit der Chromosomen<sup>1)</sup>, ist jetzt bewiesen und damit ein erster Schritt gethan zur Erforschung der physiologischen Konstitution des Zellkerns. Der Unterschied unserer Versuche über den Kern von den früheren<sup>2)</sup> liegt darin, dass bis jetzt nichts anderes ausführbar war, als den ganzen Kern zu entfernen und die Folgen dieses Fehlens zu ermitteln. Wir geben der Zelle einen Kern, dem einzelne Teile fehlen, und verfolgen die Wirkung dieses Defektes. Wir haben gefunden, dass ein solcher Kern zu einzelnen der im ontogenetischen Geschehen enthaltenen Vorgänge ausreichen kann, zu anderen nicht, dass er z. B. den zur Darmbildung bestimmten Abkömmlingen die Fähigkeit zur Invagination vermittelt, auf die zur Skelettbildung bestimmten Zellen die hierzu nötigen Qualitäten nicht überträgt, oder umgekehrt. Wir müssen daraus schliessen, dass nur eine bestimmte Kombination von Chromosomen, wahrscheinlich nur die Gesamtheit der in jedem Vorkern enthaltenen, das ganze Wesen der Organismenform, soweit dasselbe vom Kern aus bestimmt wird, repräsentiert.

Diese Erkenntnis führt zu der Einsicht, dass das, was an der physiologischen Konstitution des Kerns das Wichtigste ist, einer Analyse mit den jetzigen Methoden der physiologischen Chemie völlig unzugänglich ist. Die Biologie verfügt hier über analysierende Mittel von weit überlegener Feinheit. Kann sie auch nicht, was das Ideal wäre, einzelne Chromosomen nach Belieben entfernen, so besitzt sie in den mehrpoligen Mitosen doch ein Mittel zur Herstellung der verschiedensten Kombinationen, und die Embryonalentwicklung, in der sich die Qualitäten des Ausgangskerns entfalten, liefert ihr die

1) Ich selbst habe bisher (4, pag. 55), hauptsächlich auf Grund meiner Erfahrungen bei *Ascaris meg.*, die Ansicht vertreten, dass die Chromosomen essentiell gleichwertige, nur individuell verschiedene Bildungen seien, und die gleiche Anschauung finde ich in den soeben erschienenen „Vorträgen über Descendenztheorie“ von *Weismann* festgehalten. Diese Annahme ist für das Seeigel-Ei durch meine Versuche widerlegt; und es ist klar, dass damit auch die einfachen Vorstellungen, die *Weismann* über die Reduktionsteilung entwickelt hat, zum mindestens einer erheblichen Modifikation bedürfen. Denn beliebige Sonderung der Chromosomen in zwei Gruppen müsste im allgemeinen ebenso verderblich wirken, wie eine mehrpolige Mitose. Auf diese und verwandte Probleme, so auf die Beziehungen zu den Ergebnissen der Botaniker über das Verhalten der Bastarde und ihrer Abkömmlinge soll an anderem Ort eingegangen werden.

2) Meine eigenen Versuche über Befruchtung und speziell über Bastardbefruchtung kernloser Eifragmente machen hier eine gewisse Ausnahme.

Analyse der Qualitäten, die durch die verschiedenen Kombinationen ermöglicht werden. (Embryonalanalyse des Zellkerns.)

Was hier für den Kern des Seeigel-Eies nachgewiesen werden konnte, das wird mit gewissen Modifikationen für alle Kerne gelten, die sich karyokinetisch teilen. Für die mitotische Teilung selbst aber dürfen wir das längst Vermutete als bewiesen ansehen, dass ihr Zweck darin liegt, die in einem Kern gegebenen Qualitäten auf viele Kerne zu übertragen, und dass eben die zweipolige mitotische Figur das Mittel ist, den Kern in seiner Totalität successive auf ein Vielfaches zu vermehren. Diese Sätze werden, wie ich glaube, fortan den sicheren Grundlehren der allgemeinen Physiologie zuzuzählen sein.

Gehen wir näher auf Einzelnes ein, so geben uns die Experimente durch die Sicherheit, mit der wir die verursachten Störungen in der Entwicklung ausschliesslich auf Rechnung der Chromosomen setzen konnten, die ersten exakten Aufschlüsse über die Rolle des Kerns in der Ontogenese. Es zeigt sich, dass die Anfangsvorgänge bis zum Stadium der Blastula von der Qualität der Kernsubstanz unabhängig sind, wenn auch Kernsubstanz irgend welcher im Ei existenzfähiger Art unentbehrlich ist<sup>1)</sup>. Die Notwendigkeit bestimmter Chromosomen beginnt mit der Bildung des primären Mesenchyms und zeigt sich von da an in allen Prozessen, soweit wir die Entwicklung verfolgen können. Aber nicht allein als notwendig erweisen sich hierbei bestimmte Chromosomen, es ergibt sich überdies für diejenigen Merkmale, an denen wir individuelle Verschiedenheiten erkennen können, dass die Kernsubstanz es ist und nicht die Zellsubstanz, welche dem sich entfaltenden Merkmal seinen spezifischen Charakter aufprägt.

Nachdem die Abhängigkeit der auf das Blastulastadium folgenden Entwicklungsvorgänge von bestimmten Chromosomen festgestellt und andererseits gezeigt ist, dass die Chromosomen des Spermakerns auch ohne die des Eikerns die nötigen Eigenschaften zur Hervorbringung aller dieser Merkmale besitzen, ist zu vermuten, dass das Spermatozoon im normal befruchteten Keim auf alle Vorgänge von der Bildung des primären Mesenchyms an von Einfluss ist. Wäre dies nicht der Fall, so müsste daraus, in Verbindung mit der Thatsache der Merogonie, gefolgert werden, dass die Spermachromosomen zwar wohl dazu dienen, die in Rede stehenden Merkmale zu ermöglichen, dass

1) Vgl. hierzu meine Ausführungen in 6, pag. 469 und 8, pag. 14 ff. Im übrigen gilt das Gesagte einstweilen natürlich nur für Echiniden.



der Charakter dieser Merkmale aber nicht von ihnen, sondern vom Eiprotoplasma bestimmt werde. In der That ist *Driesch* (15) bei seinen Versuchen über Bastardierung verschiedener Seeigelarten zu dem Resultat gekommen, dass alle Larvencharaktere mit Ausnahme des Skeletts rein mütterlich und also nicht von den Spermachromosomen beeinflusst sind. Eigene Versuche ergaben mir jedoch, dass diese Angaben irrig sind. Nicht nur, wie ich (5, 7) früher schon gezeigt hatte, Form und Skelett des Pluteus, sondern auch die Gestalt der Larve vor der Ausbildung des Skeletts, die Menge des Pigments, die Anordnung des Pigments und die Zahl der primären Mesenchymzellen sind vom Spermatozoon beeinflussbar. Das heisst also: Genau von dem Zeitpunkt an, wo sich bestimmte Chromosomen, von denen wir wissen, dass sie im Eikern wie im Spermakern enthalten sind, als zur Weiterentwicklung überhaupt nötig erweisen, genau von diesem Punkt an zeigen sich die Entwicklungsvorgänge in ihrer Spezifität von beiden Eltern in gleicher Weise beeinflusst, während die früheren Stadien, auf denen nach unseren Befunden spezifische Chromosomen unnötig sind, den rein mütterlichen Typus darbieten (*Boveri* [6, pag. 469], *Driesch* [15]). Aus allen diesen Thatsachen wird zu folgern sein, dass die Rolle, welche die Chromosomen in der Ontogenese spielen, ziemlich genau den Anschauungen entspricht, welche in der Bezeichnung dieser Gebilde als „Vererbungsträger“ einen kurzen, freilich nicht sehr passenden Ausdruck gefunden haben.

Dem Protoplasma des Seeigel-Eies möchte ich an Differenzierungsmomenten nur die allerersten und einfachsten zuschreiben; die Polarität, die Bilateralität hängen von seiner Anordnung ab, und alle auf diese Achsenverhältnisse bezüglichen Missbildungen, wie die Doppellarven oder die aus rein animalen Fragmenten entstehenden, zu polarer Differenzierung unfähigen Dauerblastulae beruhen auf Protoplaststörungen oder Protoplastmdefekt<sup>1)</sup>. Die Struktur des Eiprotoplasmas besorgt, wenn ich so sagen darf, das rein „Promorphologische“, sie giebt die allgemeinste Grundform, den Rahmen, in welchem dann alles Spezifische vom Kern ausgefüllt wird. Oder auch so liesse sich das Verhältnis vielleicht ausdrücken, dass die einfache Protoplastm-diffe-

1) Vgl. hierzu meine Versuche (9). Ich habe seither die Versuche über die Entwicklung rein animaler (völlig pigmentloser) Fragmente des *Strongylocentrotus*-Eies in ausgedehnterem Masse wiederholt; kein einziges der von drei verschiedenen Weibchen gezüchteten Stücke dieser Art überschritt das Blastulastadium, während alle zur Kontrolle gezüchteten pigmentierten Fragmente, darunter bedeutend kleinere, Plutei ergaben.

renzierung dazu dient, die Maschine, deren essentieller und wahrscheinlich höchst komplizierter Mechanismus in den Kernen liegt, zum Anlaufen zu bringen.

Ich kann diese Auffassung noch klarer machen, wenn ich sie in Kürze den Anschauungen gegenüberstelle, die *Driesch* (18, 19) neuerdings über alle Erklärungsversuche des ontogenetischen Geschehens geäußert hat. Er sagt: Nur eine komplizierte Maschine könnte das leisten, was wir in der Ontogenese vor uns haben. Eine Maschine aber kann nicht vorliegen, weil sie nicht dieselbe bleibt, wenn man ihr beliebige Teile nimmt oder ihre Teile beliebig verlagert, wie man es am Echinidenkeim an Protoplasma und Kernen ohne Schädigung ausführen kann. Der hier von *Driesch* konstruierte Widerspruch, der ihn, neben anderen Erwägungen, zur Forderung einer „Autonomie der Lebensvorgänge“ geführt hat, scheint mir in Wirklichkeit nicht zu existieren. Ich will ganz davon absehen, dass der Satz, dass man dem Protoplasma Beliebiges nehmen könne, ohne dass die Potenz des Restes darunter litte, soeben schon sehr wesentlich eingeschränkt werden musste. Aber — was wichtiger ist — auch die Annahme, dass man im jungen Keim ohne Schädigung das Protoplasma beliebig verlagern könne, beruht auf ungenügender Erfahrung. Ich habe schon früher (9) gezeigt und seither noch genauer feststellen können, dass geringfügige Plasmaverschiebungen am vegetativen Pol zu Doppelbildungen führen, und ich habe inzwischen auch aus verlagerten Blastomerenhaufen, falls die eingetretenen Verschiebungen nicht, wie es oft geschieht, rückgängig gemacht wurden, Larven mit doppeltem, ja selbst dreifachem Urdarm, solche mit starken Deformationen und Skelettmissbildungen erhalten<sup>1)</sup>. Der Echinidenkeim ist sonach nichts weniger als ein harmonisch-aquipotentiell System. Endlich aber — und das ist das Ausschlaggebende — kann man dem jungen Echinidenkeim zwar wohl „an Kernen“ Beliebiges nehmen, nicht aber „an Kern“. Dem Kern etwas zu nehmen; das ist in den *Drieschschen* Experimenten gar nicht versucht worden; die meinigen aber, die es leisten, lehren, dass der Kern, dessen Struktur nun von ganz beliebiger Komplikation gedacht werden kann, sich genau so verhält, wie es *Driesch* in der angeführten Betrachtung von einer „Maschine“ fordert.

1) Wie Herr Kollege *Driesch* die Freundlichkeit hatte, mir mitzuteilen, hat auch er seine früheren Versuche über Blastomerenverlagerung (14, 16) wiederholt und ist nunmehr zu wesentlich gleichen Ergebnissen gelangt wie ich.

Der Konflikt, den *Driesch* empfindet, wird, wie ich glaube, durch diese Sachlage in einfacher Weise gelöst. Wohl ist die von *Roux* und *Weismann* (25, 26, 29) vertretene Annahme einer Zerlegung jener nunmehr auch von *Driesch* postulierten komplizierten Struktur auf dem Wege differentieller Kernteilung wenigstens für die erste Entwicklung der Echiniden durch die Versuche von *Driesch* widerlegt<sup>1)</sup>; allein es scheint mir, dass das ganz eigentümliche Ineinandergreifen des einfach gebauten, sich differentiell teilenden Protoplasmas und des kompliziert strukturierten, sich in seiner Totalität vervielfältigenden Kerns doch das leisten kann, was *Weismann* und *Roux* durch differentielle Kernteilung zu erklären suchten. Die primitiven, in der Schichtung sich ausprägenden Differenzen des Eiplasmas, in gleichen Lagerungsbeziehungen auf den gefurchten Keim übergehend, beeinflussen die primär überall gleichen Kerne ungleich, indem sie zur Entfaltung (Aktivierung) oder Unterdrückung bestimmter Kernqualitäten führen, wie dies bei der Furchung von *Ascaris* direkt sichtbar ist. Die, in manchen Fällen vielleicht nur temporären, Ungleichheiten der Kerne verleihen dem zuerst nur graduell verschiedenen Plasma verschiedene Potenz. Damit sind neue Konstellationen geschaffen, welche wieder in bestimmten Kernen die Entfaltung oder Unterdrückung bestimmter Qualitäten auslösen, wodurch diesen Zellen nun wieder ein spezifischer Charakter aufgeprägt wird u. s. w. Kurz gesagt: eine immer weiter gehende Spezifizierung der primär allumfassenden komplizierten Kernstruktur und damit indirekt des Plasmas der einzelnen Zellen erscheint, wenn einmal durch die einfache Plasmadifferenzierung des Eies die Maschine in Gang gebracht ist, sehr wohl auf Grund physikalisch-chemischen Geschehens denkbar. Für die Entstehung normaler Larven aus isolierten Blastomeren, sowie aus Ei- und Blastulafragmenten ist bei dieser Auffassung nur die — übrigens wohl begründete — Annahme nötig, dass diesen Stücken vom Ei her solche Differenzen vermittelt werden, dass sie die ersten Kerndifferenzierungen in der nämlichen Weise auslösen, wie das Plasma des ganzen Eies. Schon das Seeigel-Ei, offenbar eines der im Plasma einfachst gebauten, lehrt, dass nicht jede Region hierzu im Stande ist; und wir kennen andere Eier (Ctenophoren), wo die auslösende

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu auch meine Ausführungen in 3, pag. 182 ff. und in 8, pag. 7 ff. über die Schwierigkeiten, welche die Entstehung und Konstitution mehrpoliger Mitosen der Annahme einer differentiellen Kernteilung bereiten. Die Bedenken, die gegen diese Ausführungen aus der pathologischen Wirkung mehrpoliger Mitosen erhoben worden sind, beruhen auf einem logischen Fehler.

Eistruktur so hoch differenziert ist, dass kein isolierter Teil des Plasmas das Ganze zu vertreten vermag.

Wer die Litteratur über diese so viel discutierten Fragen verfolgt hat, weiss, dass sich bei verschiedenen Autoren Anschauungen finden, welche mit den soeben geäusserten in dem einen oder andern Punkt mehr oder weniger nah zusammentreffen. *O. Hertwig, Weismann, de Vries* wären hier zu nennen. Sodann hat *Driesch* früher Möglichkeiten entwickelt, aber wieder verworfen, welche meinem Standpunkt in vieler Beziehung entsprechen. Auch der *Roux*schen Lehre gegenüber erscheinen die gemeinsamen Punkte: die Auffassung des Kerns als des eigentlich Bestimmenden, der Protoplasmadifferenzierung als eines auslösenden Faktors, weit überwiegend gegenüber dem Unterschied, die in seiner Annahme der qualitativ ungleichen Kernteilung vorliegt. Der Fortschritt, der, wie ich glaube, durch meine Versuche erreicht ist, besteht eben darin, dass nun, wenn auch in einem noch engen Felde, an die Stelle von Vermutungen That-sachen getreten sind.

Von den mancherlei Beziehungen zu anderen Problemen, welche unseren Ergebnissen innewohnen, seien hier nur noch kurz zwei Punkte betrachtet; zunächst, ob bereits Erscheinungen bekannt sind, auf die von der gewonnenen Erkenntnis aus neues Licht fällt. In dieser Hinsicht möchte ich glauben, dass gewisse Asymmetrien, wie sie als Abnormitäten bei bilateralen Tieren, besonders bei Insekten vorkommen, durch meine Resultate eine einfache Erklärung finden können. Ist eine Biene rechts als Drohne, links als Arbeiterin gebaut, so hat sich die rechte Hälfte wie ein parthenogenetisches, die linke wie ein befruchtetes Ei entwickelt, die rechte also wie ein Ei, das nur mütterliche, die linke wie eines, das beiderlei Chromosomen besitzt. Auf Grund dieser Betrachtung und nachdem nachgewiesen werden konnte, dass im Seeigeli durch ungleichen Chromatinbestand verschiedener Eibereiche Asymmetrien bestimmter Art hervorgerufen werden, ist der Schluss fast unabweisbar, dass auch die Ursache der in mosaikartiger Zusammenfügung männlicher und weiblicher Bereiche bestehenden Insekten-Asymmetrien in Verschiedenheiten der Kerne zu suchen ist. Und zwar dürfte für den erwähnten Fall rein symmetrischer Zwitterbildung nicht an Dispermie zu denken sein, sondern an eine andere abnorme Chromatinverteilung, wie ich sie früher bei Seeigel-Eiern gefunden habe (2)<sup>1)</sup>, wo die eine  $\frac{1}{2}$ -Blastomere nur

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu auch die eingehendere Darstellung, welche *E. Teichmann* (28) nach dem von mir konservierten Material hierüber gegeben hat.

mütterliche, die andere mütterliche und väterliche Chromosomen gemischt enthält, also genau das, was, wenn die Ursache im Chromatin liegt, für die Zwitterbienen vorausgesetzt werden muss. Durch die eigentümlichen Verhältnisse der Bienen-Entwicklung ist das Eintreten dieser Abnormität offenbar sehr begünstigt, indem es möglich erscheint, dass der Eikern sich schon vor der Copulation mit dem Spermakern, auf Grund seiner parthenogenetischen Fähigkeiten, teilt und der Spermakern erst mit einem der Furchungskerne verschmilzt. Diese Verschmelzung könnte sogar auf noch spätere Furchungsstadien verschoben sein und Polyspermie — bekanntlich bei Bienen vorkommend — könnte bewirken, dass mit einzelnen Abkömmlingen des Eikerns Spermakerne copulieren, mit anderen nicht. So würden die mannigfaltigsten Mischungen männlicher und weiblicher Charaktere entstehen können, wie sie in der That beobachtet worden sind<sup>1)</sup>.

Eine zweite Frage, die zum Schluss noch kurz berührt sein mag, ist die, welche Folgen mehrpolige Mitosen in späteren Embryonalstadien und in fertigen Geweben haben würden. Über einen Anfang in dieser Richtung vermag ich bereits Einiges mitzuteilen. Es ist mir an Echinidenkeimen gelungen, in einzelnen bestimmten Blastomeren, so in einer der  $\frac{1}{2}$ - oder  $\frac{1}{4}$ -Blastomeren, in den Makromeren oder Mesomeren mehrpolige Teilungsfiguren hervorzurufen und damit den hieraus hervorgehenden Keimbereich pathologisch zu machen. Auf die in anderer Beziehung interessanten Einzelheiten soll hier nicht eingegangen werden<sup>2)</sup>; für unsere Betrachtungen ist von Wichtigkeit, dass bei denjenigen Versuchen, welche pathologische Zustände ausschliesslich in den Derivaten der Makromeren oder der

1) Vgl. *C. Th. von Siebold* (27). Gegen die obige Erklärung könnte vielleicht eingewendet werden, dass ein für sich teilungsfähiger Furchungskern und ein Spermakern zusammen eine vierpolige Figur und damit pathologische Entwicklung des betreffenden Keimbezirks bedingen müssten, ähnlich wie zwei mit ihren Centrosomen ausgestattete Blastomerenkerne im Echinidenkeim. Allein so gut im Bienenkeim der Spermakern mit dem zu selbständiger Teilung befähigten Eikern eine reguläre Teilungsfigur bildet, so gut wird dies auch mit einem späteren Furchungskern möglich sein. Es liegen hier eben ohne Zweifel Verhältnisse der Cytocentren vor, die von denen des Seeigel-Eies und wohl der meisten anderen Eier abweichen.

2) Doch mag erwähnt sein, dass die pathologische Entwicklung der einen  $\frac{1}{2}$ -Blastomere immer zu einem ausschliesslichen Defekt in der rechten oder linken Körperhälfte führt, woraus zu schliessen ist, dass die erste Furche die Medianebene bestimmt, falls nicht stärkere Einflüsse, wie ich sie in Deformierung des Eies nachgewiesen habe (9), dies verhindern.

Mesomeren verursachen, die Gestaltung des Pluteus meist nicht beeinträchtigt ist. Die pathologischen Zellen treten früher oder später oft in grossen Mengen in die Furchungshöhle (primäre Leibeshöhle), die normalen Teile aber formieren sich zum verkleinerten Ganzen, gerade wie bei völliger Entfernung von Keimteilen.

Was aus den nach Innen getretenen pathologischen Zellenhaufen werden würde, lässt sich bei der beschränkten Lebensdauer der künstlich gezüchteten Seeigellarven nicht sagen. Wollen wir aber diese Bildungen nach den Gesichtspunkten der pathologischen Anatomie klassifizieren, so müssen wir sie wohl als „Geschwülste“ bezeichnen und kommen so zu dem Satz, dass mehrpolige Mitosen unter Umständen zur Entstehung von geschwulstartigen Gebilden führen. Ob nun von dieser Erkenntnis aus nicht ein Licht auf das Rätsel der Geschwülste fallen könnte? Wir stehen hier vor der ganz sonderbaren Erscheinung, dass ein Zellenkomplex die normalen Eigenschaften seines Gewebes zum Teil verliert und, indem die Zellen ihre Vermehrungsfähigkeit bewahren, ja unter Umständen erhöht zeigen, ein Verlassen des Mutterbodens und eine abnorme, dem Plan des Ganzen zuwiderlaufende Wucherung eintritt. Nicht Krankheit im Sinne einer Herabsetzung der Lebensfähigkeit, sondern im Sinne eines Strebens in falscher Richtung, das ist wohl das Wesentliche an der Geschwulstzelle. Nachdem nun einerseits gezeigt werden konnte, dass mehrpolige Mitosen zur Entstehung solcher aus ihrem Gleichgewicht geratener Zellen führen, und nachdem andererseits bekannt ist, dass in Geschwülsten simultane Mehrteilungen vorkommen, wird die Hypothese eines Zusammenhangs beider Erscheinungen einer Prüfung wert sein. Freilich müsste dabei noch vorausgesetzt werden, dass nicht nur in der entwickelten, sondern schon in der entstehenden Geschwulst mehrpolige Mitosen vorkämen. Wodurch diese selbst verursacht würden, wäre eine zweite Frage, und ich bemerke, dass meine Hypothese mit der Annahme, dass die erste Ursache der Geschwülste parasitärer Natur sei, nicht unvereinbar ist. Wenn ich freilich das über die Ätiologie des Carcinoms Beigebrachte, die vielen Hinweise auf physikalische und chemische Insulte überblicke und auf der anderen Seite betrachte, dass gerade Druck, Erschütterung, Narcotica, abnorme Temperaturen die Agentien sind, durch welche wir bei jungen Keimen mehrpolige Mitosen hervorbringen können, so scheint es mir möglich zu sein, dass wir in den betrachteten Momenten die ganze Ursachenfolge gewisser Geschwülste vor uns haben.

---

## Litteratur-Verzeichnis.

---

1. Boveri, Th., Über die Befruchtung des Eies von *Ascaris megalocephala*. Sitz.-Ber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. München, Bd. 3, 1887.
2. Boveri, Th., Über partielle Befruchtung. Sitz.-Ber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. München, Bd. 4, 1888.
3. Boveri, Th., Zellen-Studien, Heft 2, Jena 1888.
4. Boveri, Th., Zellen-Studien, Heft 3, Jena 1890.
5. Boveri, Th., Ein geschlechtlich erzeugter Organismus ohne mütterliche Eigenschaften. Sitz.-Ber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. München, Bd. 5, 1889.
6. Boveri, Th., Befruchtung. *Ergebn. d. Anat. u. Entw.-Gesch.* Bd. 1, 1892.
7. Boveri, Th., Über die Befruchtungs- und Entwicklungsfähigkeit kernloser Seeigeleier und die Möglichkeit ihrer Bastardierung. *Arch. f. Entw.-Mech.* Bd. 2, 1885.
8. Boveri, Th., Zur Physiologie der Kern- und Zellteilung. Sitz.-Ber. d. phys.-med. Ges. Würzburg 1897.
9. Boveri, Th., Über die Polarität des Seeigel-Eies. *Verh. d. phys.-med. Ges. Würzburg*, N. F., Bd. 34, 1901.
10. Boveri, Th., Die Polarität von Ovocyte, Ei und Larve des *Strongylocentrotus lividus*. *Zoolog. Jahrbücher* Bd. 14, 1901.
11. Delage, Y., *Études sur la Mérogonie*. *Arch. de Zool. exp. et gén.*, 3. sér., T. 7, 1899.
12. Delage, Y., *Études expérimentales sur la Maturation cytoplasmique chez les Echinodermes*. *Arch. de Zool. exp.* 3. sér., T. 9, 1901.
13. Driesch, H., *Entwicklungsmechanische Studien V. Von der Furchung doppeltbefruchteter Eier*. *Zeitschr. f. wiss. Zool.* Bd. 55, 1892.
14. Driesch, H., *Betrachtungen über die Organisation des Eies und ihre Genese*. *Arch. f. Entw.-Mech.* Bd. 4, 1896.
15. Driesch, H., *Über rein-mütterliche Charaktere an Bastardlarven von Echiniden*. *Arch. f. Entw.-Mech.* Bd. 7, 1898.
16. Driesch, H., *Die Lokalisation morphogenetischer Vorgänge. Ein Beweis vitalistischen Geschehens*. *Arch. f. Entw.-Mech.* Bd. 8, 1899.
17. Driesch, H., *Die isolierten Blastomeren des Echinidenkeimes*. *Arch. f. Entw.-Mech.* Bd. 10, 1900.
18. Driesch, H., *Die organischen Regulationen*. Leipzig 1901.

19. Driesch, H., Kritisches und Polemisches. *Biolog. Centralblatt* Bd. 22, 1902.
20. Herbst, C., Über das Auseinandergehen von Furchungs- und Gewebezellen in kalkfreiem Medium. *Arch. f. Entw.-Mech.* Bd. 9, 1900.
21. Hertwig, O. und R., Über den Befruchtungs- und Teilungsvorgang des tierischen Eies unter dem Einfluss äusserer Agentien. Jena 1887.
22. Hertwig, R., Über die Entwicklung des unbefruchteten Seeigeleies. *Abh. d. k. b. Ak. d. Wiss., II. Kl.*, Bd. 29, 1898.
23. Loeb, J., On the Nature of the Process of Fertilization and the Artificial Production of Normal Larvae (Plutei) from the Unfertilized Eggs of the Sea Urchin. *Americ. Journ. of Physiol.* Vol. 3, 1899.
24. Morgan, T. H., A Study of Variation in Cleavage. *Arch. f. Entw.-Mech.* Bd. 2, 1895.
25. Roux, W., Über die Bedeutung der Kernteilungsfiguren. Leipzig 1883.
26. Roux, W., Beiträge zur Entwicklungsmechanik des Embryo. III. *Breslauer ärztliche Zeitschr.* 1885.
27. v. Siebold, C. Th., Über Zwitterbienen. *Zeitschr. f. wiss. Zool.* Bd. 14, 1864.
28. Teichmann, E., Über Furchung befruchteter Seeigeleier ohne Beteiligung des Spermakerns. *Jenaische Zeitschr.* Bd. 37, 1902.
29. Weismann, A., Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung. Jena 1892.
30. Wilson, E. B., Experimental Studies in Cytology. I. A Cytological Study of Artificial Parthenogenesis in Sea-urchin Eggs. *Arch. f. Entw.-Mech.* Bd. 12, 1901.
31. Wilson, E. B., Experimental Studies in Cytology. III. The Effect on Cleavage of Artificial Obliteration of the First Cleavage-Furrow. *Arch. f. Entw.-Mech.* Bd. 13, 1901.
32. Winkler, H., Über Merogonie und Befruchtung. *Jahrb. f. wissenschaftl. Bot.* Bd. 36, 1901.