

Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.

Ueber  
die Regeneration des Epithels  
der Cornea.

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doctorwürde

bei der

medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht und nebst den beigelegten Thesen öffentlich verteidigt

am 6. Juli 1889

von

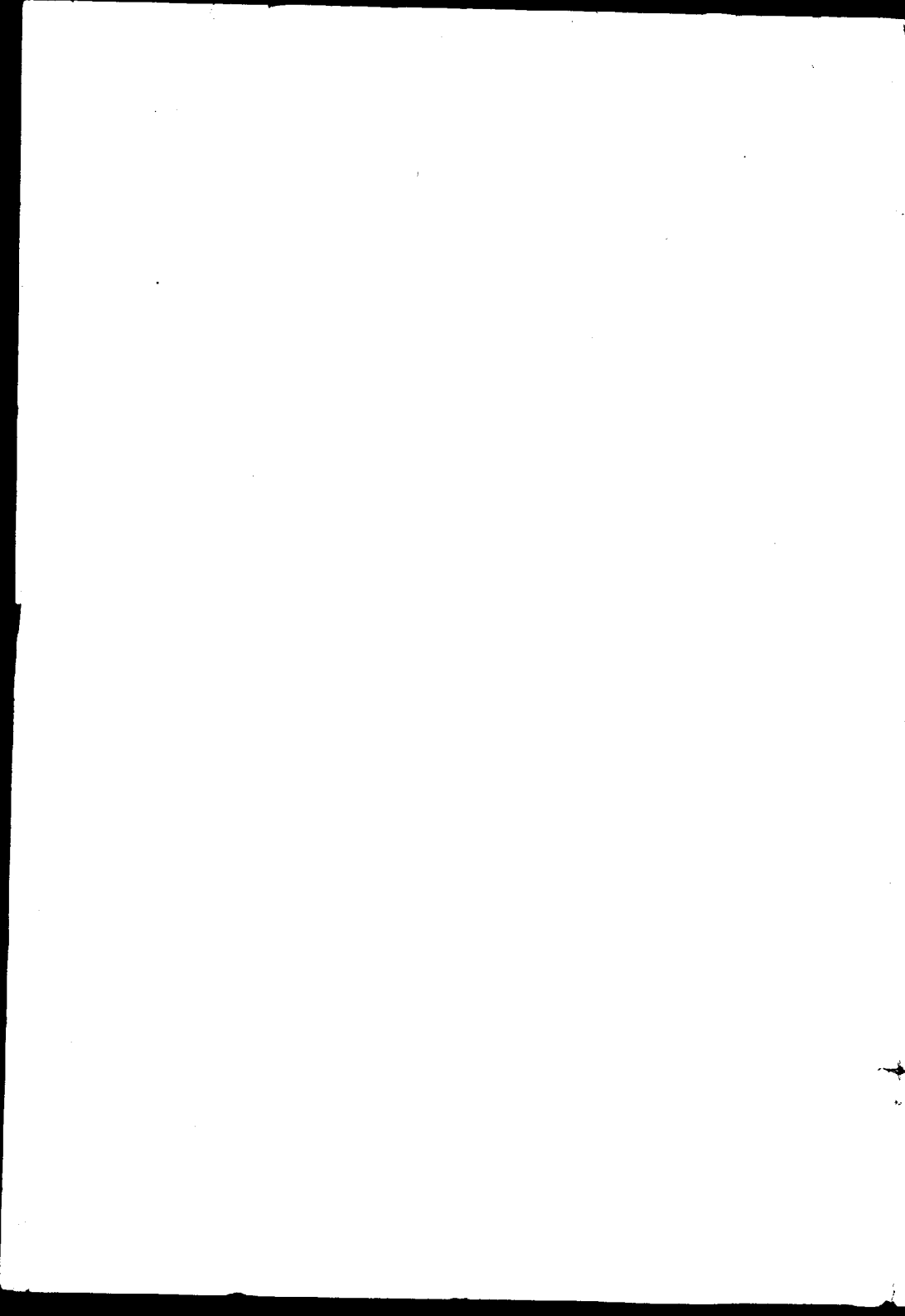
Richard Somya,  
pract. Arzt.



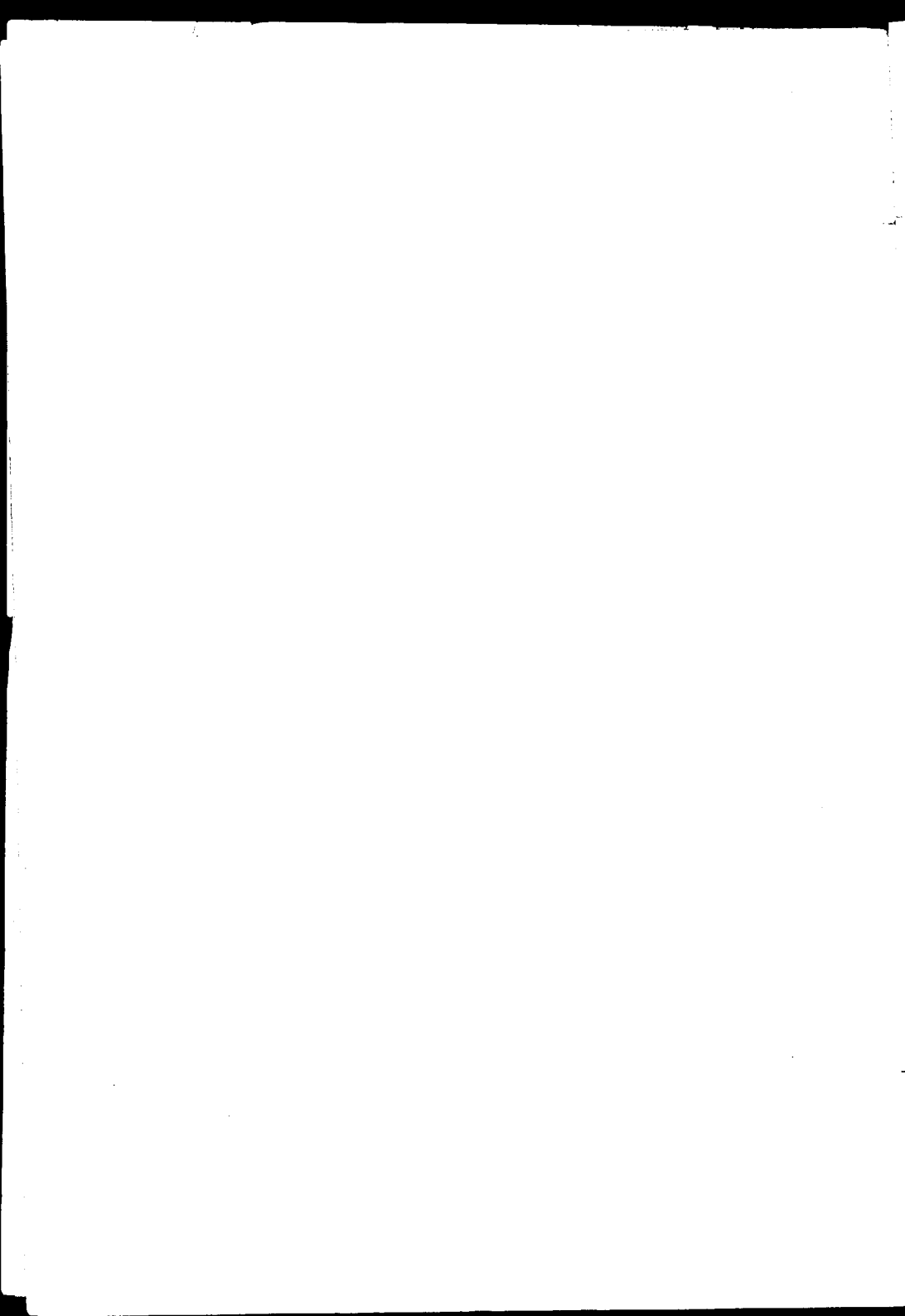
Bonn,

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi.

1889.



Meinem Bruder Franz.



Die neueren Untersuchungen über die Regeneration der Gewebe haben ergeben, dass jede Art von Zellen immer nur wieder gleichartige Elemente zu liefern vermag, so dass also Epithel nur aus Epithel, neue Muskelfasern nur aus den Zellen der alten hervorzugehen vermögen etc. Es hat sich weiterhin herausgestellt, dass bei diesen Regenerationsvorgängen die Proliferation der Zellen erfolgt auf Grund der indirekten karyokinetischen Kernteilung. So war man auch zu der Ansicht gelangt, dass bei Defect der Epidermis und der verwandten Cornea die Epithelien des Wundrandes durch mitotische Vorgänge sich vermehrten und dann über den Defect herüber wüchsen. Dieser Auffassung widersprachen aber Nussbaum<sup>1)</sup> und Peters<sup>2)</sup>, die auf Grund von Versuchen an der Cornea des Frosches zu dem Schluss kamen, dass der Defect schon zu einer Zeit mit einer einschichtigen Epithellage überkleidet sei, wenn von mitotischer Vermehrung noch nichts wahrgenommen werden könne. Sie erklärten diese Erscheinung so, dass sehr bald nach Anlegung des Defects die Epithelien am Rande desselben amöboid würden und auf dem Boden der Wunde durch Wanderung sich verbreiteten und den Defect so überkleideten. Ich werde die Resultate von Peters sogleich noch etwas genauer anführen. Diese Beobachtungen konnte Peters später auch an der membrana Descemetii bestätigen und er glaubte nun, dass jener Vorgang vielleicht

---

1) Sitzung der Niederrheinischen Ges. f. Natur- u. Heilkunde.  
2) Inaug.-Dissert. Bonn 1885.

allgemein sei, dass also zunächst durch Ausbreitung der vorhandenen Epithelien über den Wundbezirk ein vorläufiger einschichtiger Belag gebildet würde, in welchem dann erst Mitosen auftraten.

Nun hat Herr Professor Ribbert in letzter Zeit mehrfach Studien über die Regeneration der äussern Haut gemacht und gesehen, dass die Regeneration des Epithels hier nur auf Grund von karyokinetischen Processen erfolgt und dass von der vorläufigen Bekleidung mit einschichtigem Epithel nichts zu sehen war.

Dieser Umstand bewog ihn, mich aufzufordern, die Versuche von Nussbaum und Peters zu wiederholen. Bevor ich meine Beobachtungen mitteile, will ich einen kurzen Auszug aus der Dissertation von Peters anführen, auf die ich wegen der sonstigen Litteratur verweisen kann.

Peters kommt in seiner Arbeit über die Regeneration des Epithels der Cornea (Bonn 1885 Inaug.-Diss.) zu folgendem Schlusse. Der Defect in der Cornea wird zunächst von einer einschichtigen Lage von Zellen ausgefüllt, die ihren Ursprung den alten Epithelzellen am Rande des Defectes verdanken, indem von hier aus die Zellen vermöge ihrer amöboiden Beweglichkeit in den Defect wandern und denselben in einschichtiger Lage decken. Während dieses Vorganges schieben sich die Zellen so eng aneinander, dass die Zellgrenzen verwischt und die Kerne nahe aneinander gelagert werden. Die Wiederherstellung der Zellgrenzen und Trennung der Kerne erfolgt, wenn die Überwucherung des Defectes komplet geworden ist und damit der Druck der benachbarten Zellen einen Widerstand gefunden hat. Sind im Defecte wieder isolierte einkernige Zellen vorhanden, so treten massenhafte mitotische Kernteilungsfiguren auf, so dass man der indirekten Kernteilung die Fortsetzung der Regeneration zusprechen muss, zumal da nach vollständiger Regeneration des Defectes die Zahl der Kernfiguren beständig abnimmt, bis

schliesslich ihre Zahl der Anzahl der in einer normalen Cornea enthaltenen entspricht.

Zu diesen Schlüssen gelangt Peters durch die Untersuchung von Hornhautdefecten an *Rana fusca* und *R. esculenta*. Über die Form und Anlage der Defecte bemerkt Peters Folgendes.

War die ganze Epithelschicht abgelöst, so waren im Defecte die fixen Hornhautkörperchen zu sehen. War jedoch das Cornealgewebe getroffen, so wurden die nierenförmigen Kerne der Descemetischen Membran deutlicher. Die Regeneration war dann nicht so regelmässig, indem losgelöstes Cornealgewebe an den Rand des Defectes gedrängt wurde. Da die Fibrillen desselben einen viel stärkeren Zusammenhang besitzen, als die Epithelzellen, so wurde hier ein Wall gebildet, der den Defectrand überragte und entweder die Regeneration an dieser Stelle ganz hinderte, oder falls der Wall mehr vom Defectrand entfernt lag, nur ein Vordringen der Regenerationszone bis zu diesem Wall hin gestattete. Weiterhin beschreibt Peters seine Untersuchungen folgendermassen.

Die ganze Gegend um den Defect herum macht den Eindruck, als ob von allen Seiten her die Zellen zusammenflössen, um den Defect zu decken. Dem entsprechend findet sich in fast allen Präparaten eine deutliche, auf das Centrum des Defectes gerichtete radiäre Richtung der Zellen. Die Epithelzellen werden dann nach dem Defect zu immer länger und schmaler, die Kerne werden länglich und sind oft mit ihrer Längsaxe schief oder quer zu der Zelle gestellt. Die Zellen können spindelförmig werden und es wurde öfters beobachtet, dass eine solche Zelle einen längern Fortsatz in den Defect hineinschickte.

Auf Grund dieser Beobachtung schreibt Peters den Zellen amöboide Bewegung zu. Über den zeitlichen Verlauf der Regeneration giebt Peters an, dass schon nach

5 oder 6 Stunden die Überlagerung von Epithelien auf den Defect beobachtet werden konnte. Am schönsten stellten sich die regenerierten Partien dar an Präparaten von 12 bis 16 Stunden, da dann die Regeneration noch nicht so weit vorgeschritten war, dass von der entgegengesetzten Seite heranwachsende Epithelien die radiäre Anordnung verschwinden liessen. In verschiedenen Präparaten war der Defect nach 20 Stunden gedeckt und zwar mit einer einschichtigen Epithellage, doch konnten auch 24—30 Stunden vergehen, bis dieses eingetreten war. Nach 2 Tagen war der Defect oft schon mit zweischichtiger Epithellage ausgefüllt, aber es war dann immer noch die Stelle an der helleren Färbung zu erkennen. Nach drei Tagen konnte man die Defectstelle kaum mehr von dem übrigen Gewebe unterscheiden.

Es erübrigt noch die Ansicht von Nussbaum, der sich Peters anschliesst, über das Vorkommen von Mitosen bei der Regeneration der Cornea anzuführen.

Sind schon in der normalen Cornea die Kernfiguren selten, so werden sie es noch mehr, wenn ein Defect angelegt ist.

So oft auch die Präparate in dieser Hinsicht untersucht wurden, so konnte doch nie ein Bild gefunden werden, das man mit einer Kernfigur hätte vergleichen können. Wohl fanden sich Kernfiguren in dem peripheren Teile nach der Sclera hin, aber so vereinzelt, dass in der normalen Cornea deren mehr vorhanden sind. Keinesfalls ist das vereinzelt Vorkommen derselben in Beziehung zur Regeneration zu bringen. Ist der Defect durch eine einschichtige Epithellage gedeckt, dann beginnt sofort ein massenhaftes Auftreten von Mitosen. Einen grossen Einfluss für die Regeneration schreibt Nussbaum der amöboiden Beweglichkeit der Epithelzellen zu und konstatiert in ihnen aktive Bewegungsvorgänge.

Es stellte sich heraus, dass die Epithellage nach dem

Defecte zu ganz allmählich dünner wird, bis meistens das Cornealgewebe in der Mitte des langen Streifens ganz frei liegt, wenn der Defect noch nicht ganz geschlossen ist. Es ergibt sich also, dass der Ersatz der Epithelien geliefert wird von den weiter rückwärts gelegenen Partien durch Vorschieben von Zellen, also durch Verlagerung und nicht durch Neubildung. Die Kerne sind während der Regeneration grösser, homogener und rundlicher und liegen weiter auseinander, weil sie sich nach dem Defect zu frei entfalten können, indem nicht mehr von allen Seiten ein Druck auf sie ausgeübt wird.

---

Unsere Versuche wurden in folgender Weise angestellt. Es wurde auf der Cornea der Frösche zunächst mit der Spitze des Messers eine ungefähr quadratische, verschieden grosse Stelle umgrenzt und dann mit der Schneide des Messers das Epithel aus dieser Stelle sorgfältig abgekratzt. Dabei wurde darauf geachtet, dass das unterliegende Cornealgewebe möglichst wenig verletzt und dass das Epithel auch aus den Winkelstellen und vom Rande des Defects überhaupt vollständig entfernt wurde. Dann wurden die Frösche in vollkommen klares Wasser gesetzt und dasselbe häufiger erneuert, um womöglich eine Infection der gesetzten Wunde zu vermeiden. Diese Absicht wurde auch völlig erreicht und es ging in Folge der Operation kein Frosch vor dem gewünschten Zeitpunkt zu Grunde. Hervorgehoben muss werden, dass alle Versuche in die Frühjahrszeit fielen.

Der allgemeine Heilungsverlauf gestaltete sich so, dass schon im Verlauf der ersten 12 Stunden der Defect, den man nur bei schief auffallendem Licht als eine kleine Vertiefung auf der Oberfläche der Cornea wahrnehmen konnte, kleiner wurde und in vielen Fällen schon nach 20—24 Stunden bei blossem Auge nicht mehr aufzufinden

war. Dabei liess sich im Allgemeinen bemerken, dass die Heilung bei jüngeren Fröschen etwas rascher erfolgte, als bei alten. Diese Bemerkungen gelten jedoch nur für diejenigen Defecte, deren Seitenlänge 1—2 mm betrug. Grössere Defecte brauchten naturgemäss längere Zeit (1—2—3 Tage) zur Heilung.

Nach der gewünschten Zeit wurde die Exstirpation der Augen so vorgenommen, dass nach vorgängiger Entfernung der Nickhaut der Kopf des Frosches in 0,2 % Chromsäure eingetaucht wurde, wobei durch einen Fingerdruck auf die Kehle des Frosches dafür gesorgt wurde, dass die Augen frei heraustraten und so die Corneae mit der Chromsäure in Berührung kamen. Dann wurde durch einen Scheerenschnitt der Kopf abgetrennt und nun, beständig unter Chromsäure, das Auge mit einer über die Fläche gebogenen Scheere enucleirt. Ein Teil der Präparate verblieb noch in der erwähnten Chromsäurelösung 24 Stunden, ein anderer Teil wurde in dieselbe erst nach 10 Minuten langer Einlegung in Flemmingsche Lösung eingebracht. Die letzteren Präparate boten den Vorteil einer schärferen Begrenzung der einzelnen Zellen, bedingten aber eine so dunkle Färbung des Gewebes, dass bei Betrachtung der Cornea von der Fläche nicht immer eine genügende Durchsichtigkeit des immerhin dicken Präparates erzielt wurde. Für diese Zwecke war daher die Härtung in Chromsäure vorzuziehen. Nach 24 Stunden wurden die Präparate für einen Tag in Wasser gebracht und dann in Alkohol nachgehärtet. Die abgetragenen Corneae wurden nun entweder im Ganzen ausgebreitet und von der Fläche untersucht, wobei durch radiäre Einschnitte die Wölbung möglichst vermindert wurde, oder sie wurden in Celloidin eingebettet und senkrecht zur Oberfläche geschnitten. Die Färbung geschah in concentrirter Vesuvinlösung mit 1 % Essigsäure oder in Saffranin.

## Beschreibung der Versuche.

### A. Präparate von der Fläche untersucht.

#### 1. Untersuchung der Cornea nach 1½ Stunden.

Bei schwacher Vergrößerung erscheint der Defect etwa von der Grösse des Gesichtsfeldes, die Form ist die eines Rechtecks, die Grenzen desselben sind geradlinig. In dem einen Winkel ist eine gelbliche Masse, die bei schwacher Vergrößerung nicht genau zu diagnostizieren, aber wahrscheinlich Blut ist. Im grössten Teil des übrigen Defects liegt noch eine Epithellage, die vielfach zerrissen ist und an diesen Stellen das Cornealgewebe nicht bedeckt. Indess ist diese Schicht viel heller gefärbt, als die übrigen Epithellagen auf der intakten Hornhaut zum Zeichen, dass sie dünner ist als jene. In dem normalen Gewebe fallen schon bei schwacher Vergrößerung die intensiv rot gefärbten Kerne der Epithelien auf. Bei Immersion erscheint die oben erwähnte gelbe Masse unzweifelhaft als Blut mit erhaltenen roten Blutkörperchen. Dazwischen zerstreut bemerkt man eine Anzahl isolierter Zellen von der Form von Epithelien mit sehr blassem Protoplasma und schlecht contourirten Kernen, in denselben eine intensiv rot gefärbte körnige Masse. Diese Zellen sind als absterbende Epithelien zu deuten. In der übrigen Epithelschicht auf dem Defect, die offenbar einschichtig ist, sind die Kerne gut contourniert und gefärbt, wie in der normalen Cornea. Im Epithel der letzteren finden sich Kernteilungsfiguren in allen Stadien, an der einen Seite bis an den Rand der Cornea, soweit dieselbe im Präparat vorhanden ist. Vom Defectrande liegen die Kernteilungsfiguren 2—3 Epithelzellen entfernt, so dass also in dem den Defectrand bildenden Epithel keine Kernteilungsfiguren zu finden sind. An den erwähnten Stellen fand

ich oft mehrere in einem Gesichtsfelde. Zwei unzweifelhafte Mitosen sah ich auch in dem Epithel, welches dem Defectuntergrund fest aufsitzt. Das Randepithel ist blasser als das übrige, die Zellen sind zum Teil in ähnlicher Weise verändert, wie die zwischen dem Blut auf dem Defect, sind also wohl ebenfalls im Absterben begriffen. Ein anderer Teil dagegen unterscheidet sich nur durch seine Blässe von den benachbarten Epithelien, einzelne ragen vor auf den Defectuntergrund zu.

## 2. Untersuchung nach einer Dauer von ebenfalls 1 $\frac{1}{2}$ Stunden.

Der Defect ist von unregelmässiger Gestalt und nimmt bei schwacher Vergrösserung ungefähr die Grösse des Gesichtsfeldes ein. Im Bereiche des Defects liegt das blasse Corneagewebe grösstenteils frei, am Rande liegen Inseln gut gefärbten, aber offenbar in dünner Schicht liegenden Epithels, ausserdem zerstreut über den Defectgrund andere Epithelien, die bei dieser Vergrösserung nur an der intensiv roten Färbung von Kernteilen zu erkennen sind.

Bei starker Vergrösserung sind die letzteren Zellen in ähnlicher Weise verändert wie im vorigen Präparat und als absterbend zu deuten. In den oben erwähnten kleinen Inseln ist das Epithel erhalten, nur sehr blass gefärbt. In dem Epithel der Umgebung sind Kernteilungsfiguren leicht zu finden, freilich sind sie nicht so zahlreich wie im vorigen Präparat und liegen durchschnittlich in grösserer Entfernung vom Defect und nur im normalen Gewebe. Der Rand ist ähnlich beschaffen wie im vorigen Object.

## 3. Untersuchung nach 3 Stunden.

Auch dieses Object ist wie die beiden vorigen mit Chromsäure behandelt. Der Defect ist ein längliches Rechteck, welches der Länge nach das Gesichtsfeld einnimmt,

der Breite nach nur die Hälfte desselben. Der Rand erscheint unregelmässig zackig, auf dem Boden sind rote Körnchen erkennbar, ihre Bedeutung ist bei dieser schwachen Vergrösserung nicht zu diagnosticieren. Bei Immersionsuntersuchung ergibt es sich, dass es sich um Kerne von roten Blutkörperchen handelt, die zerstreut im Defect liegen. Gleichfalls liegen im Defectgrunde Epithelien, doch nur undeutlich als solche zu erkennen; sie präsentieren sich als blasse Schollen von Epithelgrösse mit vollkommen ungefärbten Kernen.

In dem normalen Epithel der Umgebung finden sich nur zerstreut Kernteilungsfiguren, im Ganzen von geringer Zahl. Am Defectrand ist von einem Vordringen des Epithels noch nichts Deutliches wahrzunehmen.

#### 4. Untersuchung nach 4 Stunden.

Das Präparat wurde mit Flemmingscher Lösung behandelt.

Der Defect erscheint bei schwacher Vergrösserung unregelmässig dreieckig und nimmt ungefähr die Hälfte des Gesichtsfeldes ein. Auf dem Boden liegen kleine Schollen noch erhaltenen Epithels, ohne Zusammenhang mit dem Epithel des Randes, ferner trübe Fleckchen ohne genauer zu erkennende Structur. Es ergibt sich bei Immersionsuntersuchung, dass diese Fleckchen aus geronnenem Blut bestehen. Ausserdem sind auf dem Defectgrunde Reste von Epithelien, erkennbar an ihrer Form, aber ungefärbt an Protoplasma und Kern. Durch die Flemmingsche Lösung ist das Präparat so dunkel gefärbt, dass man zwar im Allgemeinen die Mosaikzeichnung des Epithels, nicht aber das Verhalten der Kerne desselben wahrnehmen kann. Von einer Beschreibung der letztern muss daher abgesehen werden.



### 5. Untersuchung nach 7 Stunden.

Das Präparat ist mit Flemmingscher Lösung behandelt.

Der Defect ist wiederum rechteckig und nimmt bei schwacher Vergrößerung die Hälfte des Gesichtsfeldes ein. Im Epithel ist wegen dunkler Färbung Genaueres nicht zu erkennen. Dagegen ist am Rand des Defects das Epithel zu sehen und hier bemerkt man an einer Stelle eine Reihe spindliger Epithelzellen parallel gegen das Centrum gerichtet neben einander liegen. Einzelne liegen fast isoliert auf dem Defect gleichfalls von radiärer Richtung.

### 6. Untersuchung nach 8 Stunden.

Das Präparat ist mit Flemmingscher Lösung behandelt.

Der Defect ist rechteckig angelegt und nimmt bei schwacher Vergrößerung etwas über die Hälfte des Gesichtsfeldes ein. Der Rand des Defects ist geradlinig, der Boden gleichmässig hell und mit kleinen Körnchen durchsetzt, die wohl als Kerne der Cornealzellen aufzufassen sind. Der Rand wird allseitig gebildet von einem hellen Saum von Epithelzellen, der sich teils gegen das umgebende Gewebe scharf absetzt, teils allmählich in dasselbe übergeht. In ihm sieht man die Kerne nur ganz schwach gefärbt, während sie im anstossenden Epithel, zumal an zwei Seiten, zum Teil sehr intensiv gefärbt sind. Bei Immersionsuntersuchung sieht man, dass der erwähnte helle Saum sich aus gut contourierten Epithelien zusammensetzt, deren Kerne scharf begrenzt aber schwach gefärbt sind. Die Zellen sind von rundlicher Form oder etwas in die Länge gezogen, vielfach spindlig und dann mit der Längsaxe nach dem Centrum des Defects hin gerichtet. Durch diese Zellen bekommt der ganze Saum eine radiäre Zeichnung. Einzelne der Zellen, die direkt an den Defect anstossen, ragen auf denselben weiter vor, indem ihr Protoplasma als stumpfer, spitzer oder auch leicht gezackter

Fortsatz nach innen vorspringt. In diesem hellen Saum finden sich keine Kernteilungsfiguren, auch im fibrigen Cornealgewebe finden sich nur vereinzelt in typischer indirekter Teilung begriffene Kerne, dagegen zeigen nun ausserordentlich zahlreiche und schon bei schwacher Vergrösserung sichtbare Kerne eine beträchtliche Vermehrung des Chromatins, so dass sie äusserst intensiv gefärbt erscheinen und aus dunkelroten unregelmässig gewundenen Zacken und Bälkchen sich zusammensetzen. Es ist nicht zweifelhaft, dass es sich hier um ein Vorbereitungsstadium der Mitose handelt, das wir auch sonst bei regenerativen Processen weit verbreitet auftreten sehen.

#### 7. Untersuchung nach 15 Stunden.

Das Präparat ist mit Chromsäure behandelt.

Bei schwacher Vergrösserung bemerkt man, dass der Defect, der ungefähr in derselben Grösse angelegt war, wie in den frühern Präparaten, beträchtlich kleiner geworden ist. Er nimmt nur noch kaum den dritten Teil des Gesichtsfeldes ein.

Seine Form ist unregelmässig, allseitig begrenzt ihn ein heller Epithelsaum, dessen Kerne blass gefärbt sind. Der Saum ist von verschiedener Breite, das umgebende Epithel nach dem Cornealrande hin zeigt sehr viele tiefdunkelrot gefärbte Kerne. Bei Immersionsuntersuchung sieht man, dass der helle Epithelsaum sich ähnlich verhält, wie in den schon beschriebenen Präparaten, dass also auch hier radiäre Richtung zu erkennen ist und einzelne Epithelien vor den anderen in den Defect hineinragen. Die intensiv gefärbten Kerne des umgebenden normalen Epithels sind ausgezeichnet durch eine starke Vermehrung des Chromatins. In dieser Zone der Chromatinvermehrung finden sich noch keine typischen Kernteilungsfiguren, da-

gegen kommen sie in grosser Zahl zur Beobachtung weiter nach aussen nach dem Epithelrande zu und zwar so zahlreich, dass ich unter Umständen drei auf einmal im Gesichtsfeld wahrnehmen konnte.

#### 8. Untersuchung nach 18 Stunden.

Der Defect nimmt nur noch ungefähr den 10. Teil des Gesichtsfeldes ein und ist unregelmässig zackig begrenzt. Das zunächst anschliessende epitheliale Gewebe ist hell und geht allmählich in das normale dadurch über, dass dunkel gefärbte Kerne in immer grösserer Anzahl sichtbar werden.

Bei Immersion bemerkt man in dem hellen Epithelsaum nur blasse Kerne, in deren Innerem nur ein oder zwei Kernkörperchen intensiver gefärbt sind. Sehr bald aber tritt weiter nach aussen eine grössere Zahl durch Vermehrung des Chromatins ausgezeichneter Kerne auf. Ausserdem findet sich zwischen solchen Kernen auch eine Anzahl typischer Mitosen, oft mehrerer in einem Gesichtsfeld. Ein Vergleich mit andern Präparaten ergibt, dass diese mit Mitosen versehene Zone unzweifelhaft sich schon im Bereich des frühern Defects befindet, dass also die vorhandenen Kernteilungsfiguren Zellen angehören, die zur Deckung des Defectes dienen. Noch zahlreichere Kernteilungsfiguren finden sich nun ausserhalb des Defects im erhaltenen Corneaepithel.

#### 9. Untersuchung nach 20 Stunden.

Der Defect ist von stumpf dreieckiger Form und offenbar bereits verkleinert. Er ist begrenzt von einem hellen Epithelsaum mit schwach gefärbten Kernen, daran schliesst sich wiederum eine Zone mit sehr vielen intensiv gefärbten Kernen. Bei Immersion erweist sich der helle

Saum in ähnlicher Weise radiär gerichtet, wie in den beiden vorigen Präparaten, auch ragen einzelne Epithelzellen in das Defectinnere vor. Die intensiv rote Färbung des umgebenden Epithels ist wiederum zurückzuführen auf eine starke Vermehrung des Chromatins. Typische Kernteilungsfiguren sind sehr spärlich auch in den vom Defect entfernteren Partien.

#### 10. Untersuchung nach 21 Stunden.

Die schwache Vergrößerung ergibt, dass der Defect schon gedeckt ist. Er ist nur noch kenntlich an einer hellen Beschaffenheit des Gewebes, bedingt durch geringe Färbung der Kerne. Doch treten auch in dieser hellen Partie schon einzelne dunkelrote Kerne hervor. Die starke Vergrößerung lehrt, dass diese dunkelroten Kerne sich durch dicht gewundene Fäden von Chromatin auszeichnen, also ein Vorbereitungsstadium der Mitose darstellen. In den centralsten Teilen des frühern Defects finden sich noch keine karyokinetischen Figuren, dagegen werden sie immer zahlreicher, jemehr man nach aussen vorschreitet und zwar bemerkt man sie schon zweifellos im Bereich des frühern Defectes.

#### 11. Untersuchung nach 24 Stunden.

Der Defect ist schon beträchtlich kleiner geworden, umfasst aber ungefähr noch den 6. Teil des Gesichtsfeldes. Er hat eine unregelmässig ovale Gestalt, mit kurzen spaltförmigen Fortsätzen in das umgebende Epithel. Der Grund des Defectes ist hell und lässt nur schwach gefärbte unregelmässige Kerne erkennen. Er ist begrenzt von einer hellen Epithellage, die aber sofort in das umgebende Epithel ohne scharfe Grenze übergeht, indem die Kerne sich immer deutlicher und intensiver färben. Bei Im-  
 mersion ergibt sich, dass der Epithelsaum des Defectrandes

unregelmässig gestaltet ist, insofern als die Epithelien unregelmässig weit auf den Grund des Defectes vorspringen. Einzelne unter ihnen von spindliger Form ragen weit über die übrigen vor. Eine dieser spindligen Zellen enthält drei reihenweise gelagerte Kerne; daneben liegt eine runde Zelle isoliert im Defect, ausserdem noch andere von verschiedener Form. In dem hellen Saum finden sich keine Kernteilungsfiguren, dagegen liegen viele Mitosen weiter ab im normalen Epithel und zwar um so mehr, je mehr man sich dem Cornealrande zu und vom Defect wegwendet.

#### 12. Untersuchung nach einer Dauer von ebenfalls 24 Stunden.

Der Defect ist geschlossen und zwar durch eine hellere Schicht als die umgebende.

Bei starker Vergrösserung finden sich in dieser Schicht viele durch grossen Chromatinreichtum ausgezeichnete Kerne, dagegen noch keine ausgesprochenen typischen Kernteilungsfiguren.

Letztere werden aber ziemlich zahlreich im umgebenden Epithel aufgefunden.

---

In einer anderen Gruppe von Präparaten wurde der Defect beträchtlich grösser angelegt, so dass nur am Rande der Cornea ein schmaler Epithelsaum stehen blieb.

#### 13. Untersuchung nach 30 Stunden.

Bei schwacher Vergrösserung überragt der Defect, der die Gestalt eines Vierecks hat, jetzt noch den Rand des Gesichtsfeldes. Er ist ziemlich scharf begrenzt von einem breiten hellen Epithelsaum, dessen Kerne nur wenig gefärbt sind.

Bei Immersionsuntersuchung ergibt sich, dass in diesem hellen Epithelsaum keine Mitosen vorhanden sind, jedoch finden wir sie in grösserer Zahl in dem umgebenden restierenden Gewebe, und zwar teils schon typisch entwickelt, zum Teil in der durch reichliche Zunahme des Chromatins bedingten Knäuelform.

#### 14. Untersuchung nach 41 Stunden.

Der Defect ist gleichfalls noch sehr gross und nimmt bei schwacher Vergrößerung beinahe das Gesichtsfeld ein. Er ist begrenzt von einem in das umgebende Epithel allmählich übergehenden hellen Saum; der Rand erscheint bei starker Vergrößerung ziemlich geradlinig, die Epithelien liegen in einer Reihe und springen nur wenige weiter auf den Defect vor. In diesem hellen Saum finden sich wiederum keine Kernteilungsfiguren, dagegen liegen sie in überraschend grosser Anzahl weiter ab im normalen Epithel. Ich konnte in einem Gesichtsfeld 10 solcher Kernteilungsfiguren zählen.

#### 15. Untersuchung nach 48 Stunden.

Der Defect nimmt etwa den 10. Teil des Gesichtsfeldes ein und ist ungefähr quadratisch. Das ihn begrenzende Gewebe ist ungefähr von etwas hellerer Beschaffenheit, wie das der entfernteren Partien.

In dem letzteren treten, je mehr man sich dem Rande der Cornea nähert, um so reichlicher dunkel gefärbte Kerne auf. Bei Immersion sieht man nun die Epithelien am Rande des Defects ziemlich in einer Linie liegen, nur springen einzelne etwas weiter als die andern nach innen vor. Kernteilungsfiguren finden sich in der nähern Umgebung des Defects nicht, reichlich dagegen in weiterer Entfernung von demselben.

Hier liegen denn auch ausser typischen Mitosen vielfach Kerne, die nur erst durch eine Zunahme des Chromatins ausgezeichnet sind.

Eine andere Reihe von Präparaten wurde, wie schon angegeben, an senkrecht zur Oberfläche gelegten Schnitten untersucht. Hier bekam man dann natürlich Bilder, die sich durch das streckenweise Fehlen des Epithels auszeichneten. Diese epithelfreie Stelle war in ihrer Grösse abhängig einmal von der ursprünglichen Grösse des Defects und zweitens von der Zeitdauer, die seit der Anlegung desselben verstrichen war. Auch an diesen Präparaten konnte man das allmähliche Zuwachsen des Defects mit Epithel verfolgen, und zwar liess sich die Grenze des ursprünglichen Defectrandes gewöhnlich leicht aus einer bestimmten Veränderung des Corneagewebes entnehmen. Dasselbe färbt sich nämlich etwas heller, als das übrige, die Kerne der Hornhautzellen treten besser hervor und ausserdem findet sich gewöhnlich eine Einlagerung von mehr oder weniger zahlreichen Leucocythen in das Gewebe des Defectgrundes.

Wenn man die Präparate kurz nach Anlegung des Defects untersucht, so sieht man das Epithel am Rande desselben einfach abgesetzt, es ist bis an ihn heran mehrschichtig. Gewöhnlich pflegt allerdings der Rand etwas abgerundet zu sein.

Das aus den Flächenapparaten erschlossene Herüberwachsen des Epithels über den Defect geht nun so vor sich, dass die Epithelien sich in continuirlicher Schicht über denselben herüberschieben, und zwar pflegen die am weitesten vorgeschobenen Epithelzellen nur eine einfache Lage zu bilden, während weiter zurück eine Schichtung in zwei und weiterhin in drei Lagen erfolgt. Die Zellen sind dabei meist nicht rundlich, sondern parallel mit dem

Grund des Defects etwas in die Länge gezogen und mehrfach deutlich spindlig.

Wie schon Peters hervorhob, hängt das Ueberwachsen des Epithels auf den Defectgrund von der Beschaffenheit des letzteren ab, und zwar insofern, als bei Verletzung desselben das Vordringen des Epithels sich verzögert. Und zwar sehen wir dieses Herüberwachsen des Epithels nicht nur langsamer, sondern auch in anderer Weise erfolgen, denn es schiebt sich bei unebener, durch Zerreißung des Gewebes bedingter Beschaffenheit des Wundbodens von vorn herein in dicker Lage vor, sein Rand ist dabei oft höher, als das Epithel auf der übrigen Cornea, es bildet also einen Randwulst. In solchen Fällen beobachtet man in dieser mehrschichtigen Epithellage des Defectrandes Kernteilungsfiguren, wenn auch die Wunde erst zum Teil geschlossen ist. So sahen wir in einem Präparat nach 22 Stunden einmal eine typische Mitose in einer Epithelzelle, die vom Defect nur durch eine andere getrennt war. In einer Cornea, die 24 Stunden nach der Anlegung des Defects extirpiert worden war, sahen wir in mehreren Schnitten dicht am Rande der Wunde je eine gut ausgeprägte indirekte Kernteilungsfigur. Auch in weiterer Entfernung vom Defect sah man im Epithel einzelne Mitosen. Wenn das Epithel sich nicht in dieser zuletzt, sondern in der zuerst geschilderten Weise einschichtig über den Defect herüber schiebt, so finden wir Kernteilungsfiguren stets nur in einiger Entfernung vom Rande der Wunde, entsprechend also den Verhältnissen, wie sie am Flächenpräparat zur Beobachtung gelangen.

---

Dadurch haben wir unsre Resultate in den Grundzügen wiedergegeben, und zwar haben wir nur die wichtigsten Punkte zur genaueren Darstellung gebracht. Wir haben in allen Objekten nur das hervorgehoben, was sich

auf das Überwuchern des Epithels auf den Defect und auf das Auftreten von Mitosen bezieht; dagegen haben wir uns absichtlich auf die feineren Verhältnisse der Überwanderung des Epithels, auf das Vorkommen der auch von Peters beschriebenen mehrkernigen Zellen und auf das Vorhandensein von Leukocythen nicht weiter eingelassen. Es kam uns ja nur darauf an, den Verlauf der Epithelregeneration im Grossen und Ganzen darzustellen, jedoch wird Herr Professor Ribbert manche Einzelheiten bei Gelegenheit noch genauer ausführen.

---

Gehen wir nun dazu über, unsre Resultate in übersichtlicher Weise zusammenzustellen. Zu dem Zweck ordnen wir dieselben nach zwei Richtungen, wie sie uns durch die Arbeit von Peters in die Hand gegeben werden. In derselben werden zwei Fragen gleichzeitig abgehandelt, einmal nämlich die nach der Art und Weise der Bekleidung des Defects mit Epithel und zweitens die Beteiligung der indirekten Kernteilung an diesem Process.

Gehen wir zunächst auf die erste Frage ein:

Man kann sich über die Bekleidung des Defects mit Epithel zwei Vorstellungen machen. Einmal nämlich können die am Rande befindlichen Zellen in Folge des Drucks der sich in dem übrigen Epithel vermehrenden Elemente mechanisch auf den Defect herüber geschoben werden. Zweitens aber können die Randzellen aktiv über die Wunde herüber wandern. Die letztere Anschauung ist auch früher mehrfach geltend gemacht worden, so zum Beispiel von Klebs<sup>1)</sup>, der ausdrücklich von amöboider Bewegung der Epithelen spricht.

Peters legt auf diese selbständige Ueberwanderung des Epithels einen grossen Nachdruck, indem er ohne

---

1) Archiv für experimentelle Pathologie, Band 3.

Zellwucherung in der Umgebung den Defect durch sie zunächst allein geschlossen werden lässt. Es kann auch nach unsern Untersuchungen keinem Zweifel unterliegen, dass das Epithel sich aktiv über den Defectgrund herüberschiebt. Wir heben aus den obigen Beschreibungen hervor, dass man an Flächenpräparaten sehr gut sehen kann, wie die einzelnen Epithelzellen am Rande der Wunde verschieden weit auf dieselbe vorragen, wie manche unter ihnen als langgezogene Spindeln radiär zur Mitte des Defects gerichtet sind. Nehmen wir noch hinzu, dass der oben mehrerwähnte Randsaum des Epithels in sich eine radiäre Anordnung der einzelnen Zellen erkennen lässt, dass ferner auf senkrechten Schnitten das Epithel zunächst in einschichtiger Lage vordringt und die Zellen hier parallel zum Defectgrund teilweise lang ausgezogen erscheinen, so lassen sich diese Thatsachen nicht mit einer mechanischen Verlagerung des Epithels, sondern nur mit einer selbstthätigen Wanderung der einzelnen Zellen erklären. Darin stimmen wir also mit Peters überein. Als eine nicht gerade wesentliche Abweichung wäre nur hervorzuheben, dass, wie auf senkrechten Schnitten am deutlichsten zu sehen war, aber auch auf Flächenpräparaten durch Heben und Senken des Tubus erkannt werden konnte, das Epithel nur an seinem innern, sich vorschiebenden Rande einschichtig war, dass es aber nach aussen auch da, wo zweifellos vorher der Defect vorhanden gewesen war, bald zwei- und mehrschichtig wurde. Der Defect wird also nicht erst, wie Peters angiebt, in ganzer Ausdehnung mit einer einschichtigen Lage überkleidet.

Nun hat Peters ja allerdings einen grossen Nachdruck auf diese amöboide Ueberwanderung des Epithels gelegt, damit aber nichts principiell Neues ausgesagt, da ja auch diese selbstthätige Wanderung der Epithelien schon von anderer Seite angenommen worden war; er hat diesem Process nur eine grössere Bedeutung beigelegt als es vor-

her geschehen war. Die wichtigere Seite seiner Ausführungen betrifft die oben angeführte zweite Frage nach der Beteiligung der indirekten Kernteilung. In diesem Punkte stimmen wir mit Peters nicht überein.

Während er nämlich sagt, dass vor Deckung des Defects durch eine einschichtige Epithellage keine Kernteilungsfiguren in dem umgebenden Epithel auftreten, ja auch die in der normalen Cornea auftretenden verschwinden sollen, sahen wir in allen älteren Präparaten vor Schluss des Defects in dem noch erhaltenen Epithel der Cornea Kernteilungsfiguren. Und zwar fanden wir in Hornhäuten, die anderthalb Stunden nach der Anlegung des Defects ausgeschnitten waren, sehr zahlreiche Mitosen, in der einen so viele, dass oft mehrere in einem Gesichtsfeld lagen. Wir können uns jedoch nicht entschliessen, diese schon in direkte Beziehung zur Schliessung des Defects zu setzen, denn, wie wir gleich sehen werden, waren einige Stunden später die Mitosen sehr spärlich oder fehlten sogar ganz. Wir müssen uns diese so früh auftretenden Mitosen wohl auf folgende Weise erklären.

Die ruhenden Kerne brauchen immer einige Zeit zur Vorbereitung auf die mitotische Teilung. Wir sehen bei Regenerationsprocessen niemals schon in den ersten Stunden Kernteilungsfiguren, sondern immer erst nach einiger in den einzelnen Organen verschieden langer Zeit. Nun finden sich aber in der normalen Cornea schon beständig Mitosen zum Ersatz des oberflächlich fortdauernd sich abstossenden Epithels. Es werden also immerhin auch zahlreiche Kerne auf diese indirekte Teilung sich vorbereiten und diese dürften es sein, welche unter rascherem Ablauf des Processes schon anderthalb Stunden nach der Operation in so grosser Zahl in mitotischer Teilung befindlich sind. In dem Verlauf der nächsten 10—15 Stunden sahen wir nun in dem restierenden Epithel nur äusserst spärliche typische Mitosen, dagegen mehr und mehr Kerne,

die sich durch Ansammlung reichlichen Chromatins auszeichnen, deshalb intensiv gefärbt sind und zum Teil ein deutliches Knäuelstadium repräsentieren. Je älter die Defecte sind, desto mehr treten in ihnen zwischen diesen vorbereitenden Veränderungen der Kerne auch Mitosen in allen andern Stadien auf und zwar durchschnittlich um so reichlicher, je mehr man sich dem Rande der Cornea nähert. Sie finden sich im Grossen und Ganzen gar nicht in dem hellen Saum von Epithelien, welcher den Defect direkt umgiebt. Dagegen treten sie in etwas weiterer Entfernung schon auf und zwar zweifellos im Bereich des früheren Defects, also in Epithelien, die über den Defect herüber gewandert sind. Ist durch eine Unebenheit des Defectgrundes die Bekleidung desselben so modificiert, dass nunmehr die Zellen gleich sich in dicker Lage vorschieben, so finden sich in dieser auch am äussersten Rande Kernteilungsfiguren.

So sehen wir also nicht, wie Peters glaubte, die Bekleidung des Defectgrundes mit Epithel ganz unabhängig von karyokinetischen Processen der umgebenden Epithelien erfolgen, sondern mit derselben Hand in Hand gehend. Allerdings beginnt ja die Ueberwanderung der Zellen schon zu einer Zeit, in welcher in dem umgebenden Epithel nur erst vorbereitende Kernveränderungen stattfinden, aber dann schliesst sich auch sehr bald eine gleichzeitige Vermehrung der umgebenden Zellen an, lange bevor der Defect geschlossen ist. Damit bringen wir also die Regeneration des Epithels der Cornea in Uebereinstimmung mit den sonstigen Beobachtungen über epitheliale Regeneration, die gleichfalls darauf hinauslaufen, dass die Bekleidung des Defects mit Epithel und die Vermehrung der umgebenden Epithelzellen Hand in Hand gehen.

---

Wenn wir nun versuchen, eine Erklärung zu finden für die Differenzen in den Resultaten der von Nussbaum und Peters und von uns angestellten Versuche, so werden wir dieselben in zwei Richtungen suchen müssen.

Einmal kommen diejenigen Verhältnisse in Betracht, die sich auf das Alter der Tiere und auf die Jahreszeit der Untersuchung beziehen. Durch diese Umstände mögen einige Unterschiede in der Schnelligkeit der regenerativen Zellteilungsprocesse bedingt sein, indessen lassen sich hier bestimmte Anhaltspunkte, die eine durchgängige Erklärung der Differenz ermöglichen, nicht aufstellen. Von grösserer Wichtigkeit ist der Unterschied in dem Umfange des angelegten Defects. Da wir gesehen haben, dass das Epithel am Rande der Wunde über den Defect herüberkriecht, so ist es sehr wohl denkbar, dass derselbe, wenn er klein ist, eher geschlossen wird, als man in dem umgebenden Epithel Kernteilungsfiguren beobachtet. Denn, wie wir schon oben bemerkten, bedarf es einer in den einzelnen Fällen etwas wechselnden Zeitdauer, bis die ruhenden Kerne sich zur indirekten Teilung vorbereitet haben. Abgesehen also von der in den beiden ersten Stunden nachgewiesenen Vermehrung der Mitosen, die wir auf einen schnelleren Ablauf der schon in der Norm vorhandenen Teilungsvorgänge bezogen, sahen wir erst nach einer längeren Reihe von Stunden die ersten Kernteilungsfiguren auftreten.

Ist aber der Defect grösser, so ist die Möglichkeit, dass derselbe vor Auftreten der Kernteilungsfiguren geschlossen wird, nicht vorhanden, und zwar um so weniger, je umfangreicher die Wunde war. In diesen Fällen sehen wir dann in dem restierenden Epithel recht zahlreiche Kernteilungsfiguren auftreten, lange bevor der Defect geschlossen ist, und zwar finden sich Mitosen nicht nur in dem ursprünglichen Defectrande, sondern mehr und mehr auch, von aussen nach innen fortschreitend, in dem Epithel, welches schon auf den Defect übergewandert ist. Dagegen

bleibt allerdings der innerste Rand dieses neugebildeten Epithels gewöhnlich von Mitosen frei und zeigt solche erst in grösserer Menge, wenn der Defect vollkommen geschlossen ist.

Nun könnte man vielleicht sagen, dass auch in diesen Fällen der Defect sich schliessen würde, selbst wenn keine Vermehrung der Zellen in den umgebenden Epithelien aufträte, einfach durch eine einschichtige Verteilung der noch vorhandenen Epithelien auf den Defect. Diese Vorstellung müsste aber als unrichtig bezeichnet werden; denn wenn nur ein schmaler Randsaum von Epithelien zurückbliebe, wie das in unsrer zweiten Versuchsreihe der Fall war, so würden dieselben sicherlich zur Deckung der Wunde nicht ausreichen. Dann aber sehen wir an allen sonstigen Stellen, wo Regenerationsvorgänge stattfinden, die Kernteilungsfiguren als regelmässige und notwendige Begleiter des Wiederersatzes auftreten; wir dürfen deshalb auch hier annehmen, dass die Deckung grösserer Defecte ohne Zellvermehrung nicht möglich wäre.

Hat nun aber die Vorstellung von Nussbaum und Peters, dass die Defecte erst durch eine einschichtige Lage amöboider Zellen gedeckt würden und dass in ihnen dann erst Mitosen aufträten, nur für die kleinsten Defecte Gültigkeit, so verlieren damit die Anschauungen der Genannten ihre principielle Wichtigkeit, die übrigens schon durch die zweite Untersuchung von Peters über die Regeneration der *Membrana Descemetii* insofern etwas erschüttert war, als auch Peters hier bei Anlegung grösserer Defecte schon Kernteilungsfiguren vor Schluss derselben auftreten sah.

Fassen wir nun unsre Ergebnisse nochmals in wenigen Worten zusammen, so sahen wir, dass die schon von frühern Untersuchern gehegte und von Nussbaum und Peters genauer ausgeführte Vorstellung von einer amöboiden Ueberwanderung des an die Wunde anschliessenden

Epithels über den Defect eine Bestätigung erfahren hat. Sie beginnt schon bald nach der Operation. Wir sahen aber ferner, dass an sie entgegen den Vorstellungen von Nussbaum und Peters sich sehr bald Kernteilungsvorgänge im restierenden Epithel anschliessen und dass also auch hier wie bei sonst beobachteten Regenerationen des Epithels freier Flächen die Bekleidung des Defects durch Ueberwanderung von Zellen und Vermehrungsprocesse der restierenden Epithelien Hand in Hand gehen.

Zum Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochgeschätzten Lehrer Herrn Prof. Dr. Ribbert für seine vielseitige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

---

## V i t a.

---

Geboren wurde ich, Johann Richard Somya, am 23. Januar 1865 zu Breslau. Bis zum vierzehnten Jahre besuchte ich daselbst das Johannesgymnasium, kam dann, nach dem Tode meiner Mutter nach Köln, wo ich Frühjahr 1884 das Reifezeugnis erwarb. Von da ab studierte ich Medicin in Bonn, bestand am 17. Februar 1886 das tentamen physicum und ging dann nach Berlin, wo ich meiner Dienstpflicht mit der Waffe beim 2. Garde-Reg. zu Fuss genügte und noch ein Semester verblieb.

Nach Bonn zurückgekehrt liess ich mich Herbst 1888 exmatrikulieren und bestand im Winter das medicinische Staatsexamen. Darauf beschäftigte ich mich mit vorliegender Arbeit und bestand am 19. Juni das Examen rigorosum.

Meine akademischen Lehrer waren  
in Bonn:

Barfurth, Binz, Clausius(†), Dautrelepont, Finkelburg, Finkler, A. Kekulé, Kocks, Koster, Krukenberg, v. Leydig, Nussbaum, Pflüger, Ribbert, Rühle(†), Sämisch, Schaaffhausen, Strasburger, Trendelenburg, Ungar, v. la Vallette St. George, Veit, Witzel;

in Berlin:

Baginsky, Frentzel, Gerhard, Schroeder (†).

Allen diesen hochverehrten Herren an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank.

---

## Thesen.

---

1. Die Heilung von Wunden des Cornealepithels erfolgt durch amöboide Überwanderung der anstossenden Epithelien und durch Kernvermehrungsprocesse in dem gesammten restierenden Epithel.
2. Bei Morbus Addisonii findet man fast immer eine Veränderung der grossen Bauchganglien des Sympathicus, und zwar gewöhnlich eine grössere Pigmentablagerung in denselben.
3. Die stark giftige Wirkung des Arsens beruht auf einer schnellern Oxydation bzw. Reduction des Sauerstoffs im lebenden Organismus.



15033



120