



Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.

Über

# die Regeneration der Milz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei

der hohen medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

am 23. März 1889

von

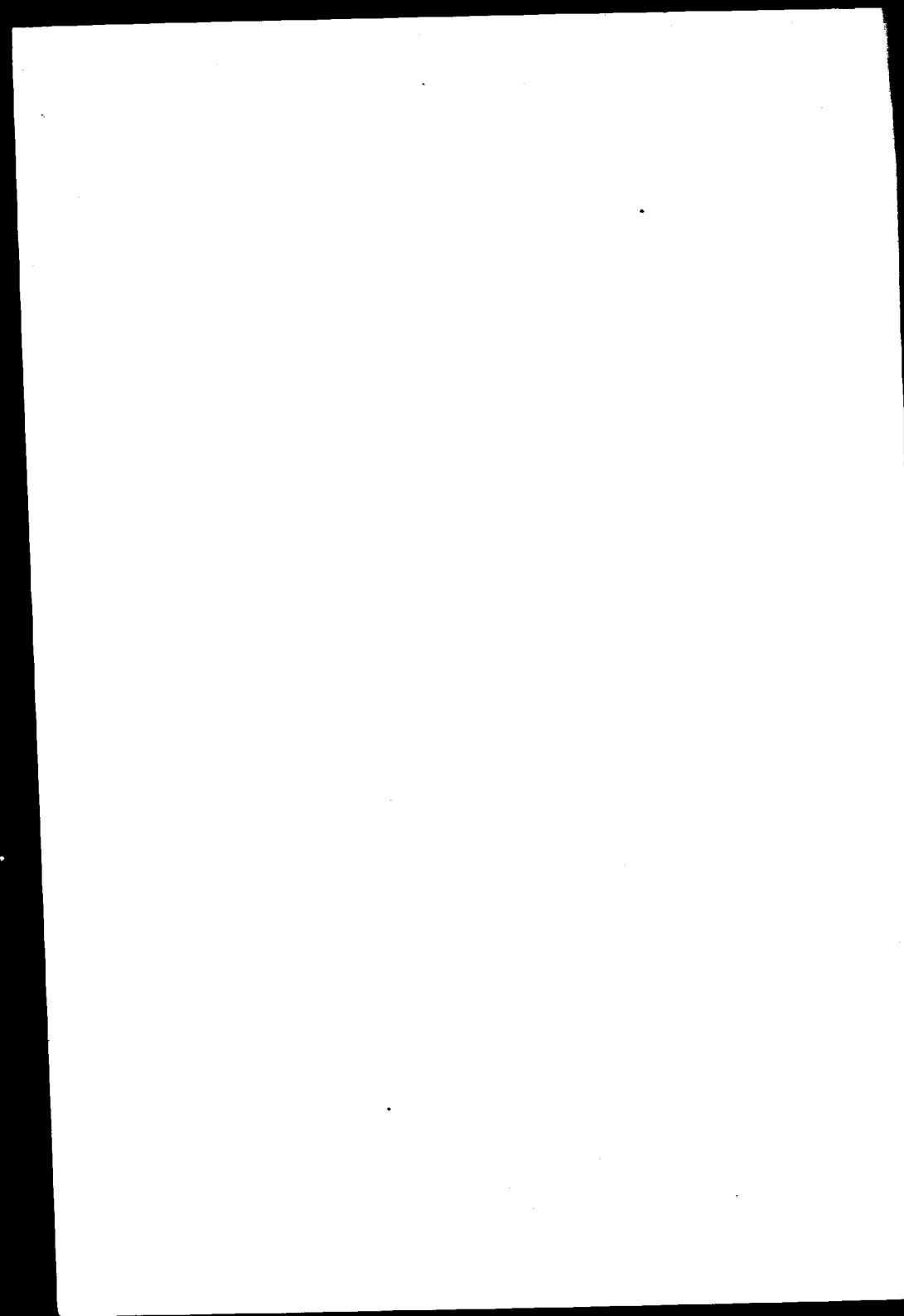
**Peter Krebsbach**

aus Obermendig.



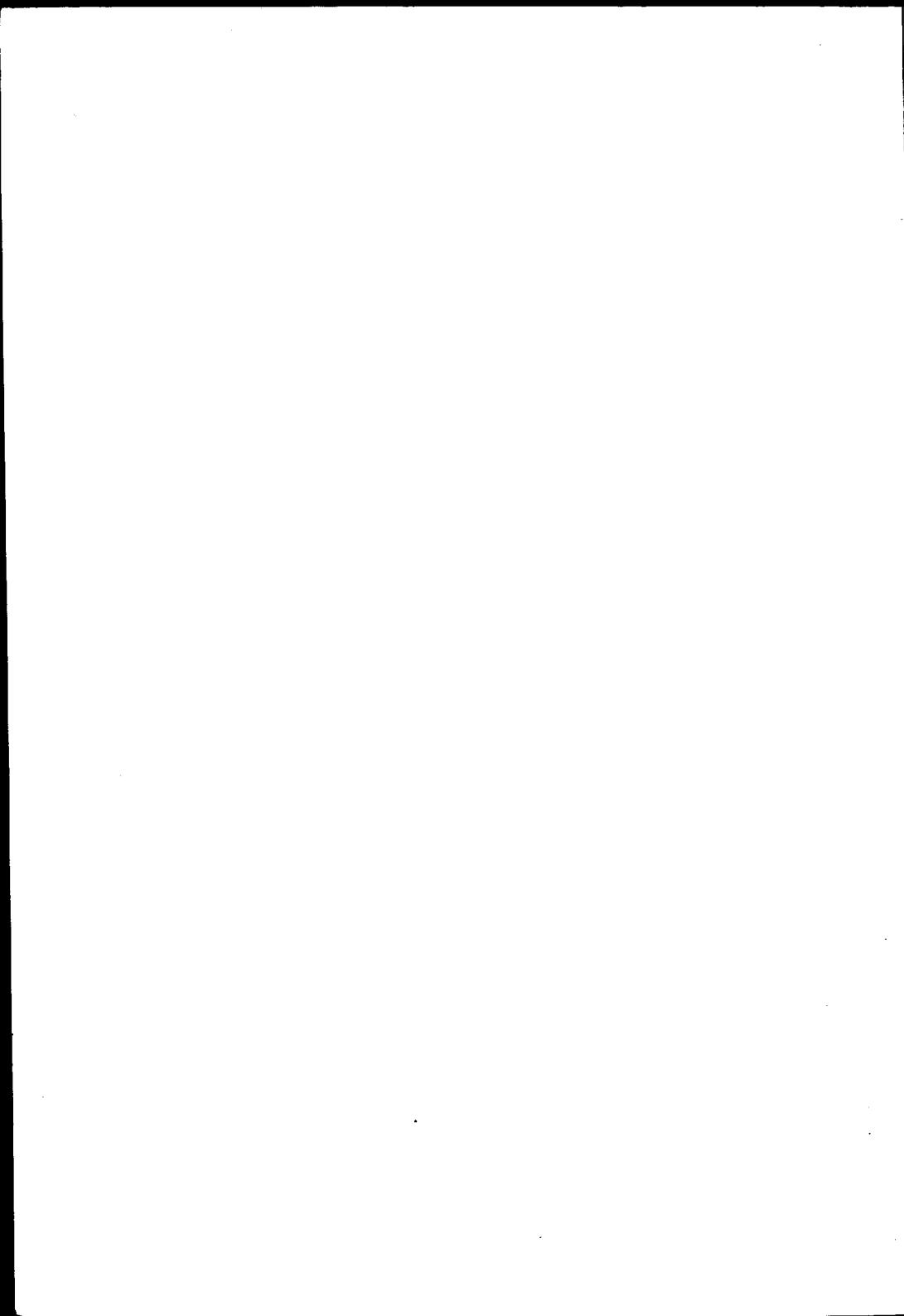
Bonn 1889.

Buchdruckerei Jos. Bach Wwe.



**Meinen Eltern**

**in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.**



Nachdem mit günstigem Erfolg eine Reihe von Studien über die Regeneration verschiedener Organe in der Weise angestellt worden waren, dass man Defekte in denselben anbrachte und die histologischen Heilungsvorgänge in denselben in verschiedenen Zeitabschnitten untersuchte, erschien eine ähnliche Arbeit über die Regeneration der Lymphdrüsen<sup>1)</sup>, welche den sicheren Nachweis erbrachte, dass die noch von Wagner<sup>2)</sup> in Zweifel gezogene Regeneration des cytogenen Gewebes in seinen Gesammtbestandteilen — wenigstens für die Lymphdrüsen — wirklich existiere. Dadurch wurde die Frage nahe gelegt, ob die auf diese Weise bei den Lymphdrüsen gewonnenen Resultate auch für das jenen morphologisch und physiologisch nahestehende Gewebe der Milz Gültigkeit hätten. Da ausserdem hier wie dort eine Reihe anderer interessanter, noch nicht endgültig gelöster Fragen, wie z. B. die Herkunft und Vermehrungsweise der Leukocyten wieder in Betracht kommen mussten, zu deren Klärung das Studium der Heilungsvorgänge nach Substanzverlust im Gewebe der Milz vielleicht etwas beitragen konnte, so nahm ich auf Ver-

<sup>1)</sup> Delius: „Ueber die Regeneration der Lymphdrüsen“;  
Inaug.-Diss. Bonn 1888.

<sup>2)</sup> Wagner, Allgem. Pathol. S. 600.

Materials in den Keimlagern und somit auch zur Neu-lieferung von Lymphzellen beitragen können.

Aus der Arbeit eines Schülers von Flemming, O. Möbius: „Ueber Zellvermehrung in der Milz beim Erwachsenen“<sup>1)</sup> führe ich folgendes an. Möbius konnte in allen Präparaten zahlreiche Mitosen nachweisen, bei weitem die meisten aber in den Malpighischen Knötchen. In jedem dieser Knötchen fand er ein helleres Centrum, umgeben von einem dunkeln, verschieden breiten Saum. Da sich in diesem Centrum ähnlich wie in den Flemming'schen Sekundärknötchen der Lymphdrüsen grössere Zellen finden, von denen eine grosse Zahl in indirekter Teilung begriffen ist, so nimmt Möbius an, dass diese Knötchen jeeinem Flemmingschen Knötchen äquivalent sind, und stellt, entsprechend der Hypothese Flemmings von den Sekundärknötchen der Lymphdrüsen, folgende Ansicht auf: „Die Malpighischen Knötchen sind fluktuierende, lokale Vergrösserungen der Arterienscheiden, welche dadurch zu Stande kommen, dass temporär an beliebigen Stellen Zellvermehrungen auftreten, und die jungen Tochterzellen, nach allen Seiten fortgeschoben, das umgebende Pulpagewebe allmählich auseinanderdrängen; eine konzentrische Anordnung des letzteren um die Knötchen herum lässt sich an dünneren Schnitten fast überall erkennen.“ Auf Grund der angeführten morphologischen Uebereinstimmung nun stellt Möbius die Malpighischen Knötchen den Flemmingschen Sekundärknötchen auch in ihrem physiologischen Endzweck gleich, d. h. er glaubt, dass die Zellteilungen in denselben neues Material an Leukocyten für die Lymphe und für das Blut liefern.

Während also Flemming und seine Schüler der Ansicht sind, dass nur die freiliegenden zelligen Elemente

<sup>1)</sup> Archiv für mikrosk. Anatomie. Bd. 24, S. 342.

des Lymphdrüsengewebes das Hauptmaterial zu der physiologischen Zollvermehrung liefern, behauptet Baumgarten<sup>1)</sup> im Gegensatz hierzu, dass gerade die fixen Zellen des Retikulum der dauernde Mutterboden für die Neubildung der Lymphzellen seien. Er hat nämlich nicht nur an tuberkulösen Lymphdrüsen stets in den fixen Zellen Mitosen gefunden, sondern auch in denjenigen der normalen Lymphdrüsen, aber nur bei Anwendung der Chromsäurehärtung. Die Chromsäure soll nämlich nicht wie die Flemmingsche Lösung unzweifelhafte Mitosen fixer Zellen bis zum Umfange von Lymphkörperchenkernen verkleinern. Baumgarten beobachtete allerdings auch Mitosen in freiliegenden Zellen, welche grösser waren als die eigentlichen Lymphkörperchen und in ihrem ganzen Habitus grosse Aehnlichkeit mit den fixen Retikulumzellen zeigten, Elemente, welche Flemming bezeichnet als „Zellen mit grösseren Kernen, aber auch relativ reich an Zellsubstanz, so dass dadurch die Kerne ziemlich weit auseinandergerückt stehen.“ Da diese Zellart sich aber vorzugsweise in den sog. Keimzentren findet da ferner in diesen die fixen Zellen die reichlichsten Mitosen zeigen, so hält Baumgarten jene Zellen für die Abkömmlinge der sich teilenden Retikulumzellen, mit welchen sie auch, wie oben erwähnt, bedeutende Aehnlichkeit haben. Aus diesen Tochterzellen sollen dann auch sehr wahrscheinlich in erster oder späterer Generation die eigentlichen Lymphkörperchen hervorgehen.

Arnold<sup>2)</sup>, welcher seine Untersuchungen über die Bildung und Vermehrungsweise der weissen Blutkörper-

<sup>1)</sup> Ueber Tuberkel und Tuberkulose; Zeitschrift f. Klin. Medizin, Bd. IX. und X.

<sup>2)</sup> Virch. Arch. Bd. 97. S. 123.

chen an der hyperplastischen Milz, in welcher ja eine reichliche Zellvermehrung stattfindet, anstellt, kommt zu einem von der Ansicht der übrigen Autoren abweichen- den Resultat, was von Flemming auf die Wahl des pa- thologischen Objektes zurückgeführt wird. Arnold spricht seine Ansicht dahin aus:

„Die Bildung weisser Blutkörperchen vollzieht sich nach dem Typus der indirekten Fragmentierung, sehr wahrscheinlich auch nach demjenigen der direkten Frag- mentierung. Ob eine indirekte Segmentierung bei der- selben eine Rolle spielt, oder nicht, ist noch nicht ge- nügend festgestellt.“

Die Vermehrung der weissen Blutkörperchen geschieht wahrscheinlich hauptsächlich innerhalb der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarks, außerdem aber auch noch in anderen Organen, vielleicht selbst im zirkulierenden Blut.

Die Zellen mit sog. „polymorphen“ Kernen können zwar degenerieren, sind aber keine der Degeneration ge- setzmässig verfallende Form, vielmehr entsprechen sie einer Entwicklungsphase der indirekten Fragmentierung, welche gewöhnlich mit der Teilung abschliesst.“

Aus der Litteratur führe ich ferner eine Arbeit aus jüngster Zeit von Fr. Marchand<sup>1)</sup> an: „Ueber die Ein- heilung von Fremdkörpern.“

Marchand stellte seine Versuche in der Weise an, dass er Fremdkörper, z. B. Hollundermarkstücke, Stück- chen von injizierten Lungen u. s. w. in die Bauchhöhle von Kaninchen versenkte und diese nach verschiedenen Zeitatständen herausgenommenen Objekte untersuchte. Da in dieser Arbeit eingehend das Verhalten verschiede-

---

<sup>1)</sup> Zieglers Beiträge Bd. IV.

ner Zellarten, welche auch bei meinen Versuchen in Betracht kommen, besprochen wird, so gebe ich in folgendem einen kurzen Ueberblick über die betreffenden Abschnitte.

### I. Die Leukocyten.

Die erste Erscheinung an den Fremdkörpern ist die Einwanderung von mehrkernigen Leukocyten. Von diesen geht ein Teil zu Grunde, ein kleiner Teil wandert wieder aus; letztere Thatsache beweist der Umstand, dass sich in den benachbarten Lymphdrüsen des Mesenteriums mit Farbstoff beladene Leukoeyten finden, welche von dem gefärbten Fremdkörper aus dorthin gewandert sind. Für den Zerfall eines Teiles derselben spricht das Vorhandensein von zahlreichen Kernbröckeln, die sich in verschiedenen Zwischenstufen, von den noch ziemlich wohl erhaltenen Kernen bis zu den „glänzenden Chromatinkügelchen“ finden. „Die Kernfragmente finden sich eben überall wo Wanderzellen auftreten, welche für ihre Ernährung nicht die geeigneten Bedingungen finden oder direkten Schädlichkeiten ausgesetzt sind.“ Diese Thatsache ist schon von Ranvier beobachtet und auf Sauerstoffmangel zurückgeführt worden.

Weit lebensfähiger und aktiver zeigen sich die einkernigen Leukocyten. Nach der Annahme Cohnheims<sup>1)</sup> sollen die einkernigen aus den mehrkernigen hervorgehen, während Virchow und Ehrlich die Entstehung der mehrkernigen Leukocyten aus den einkernigen durch Kernteilung behaupten. Derselben Ansicht ist Löwitt,<sup>2)</sup> welcher den Vorgang für eine „degenerative Teilung“ erklärte. Arnold hält diese Kernteilung für einen pro-

<sup>1)</sup> Cohnheim, Allgem. Pathol. Bd. I, 2. Aufl. S. 340.

<sup>2)</sup> „Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen.“ Fortschr. d. Medizin. Bd. III No. 19 S. 639.

gressiven Vorgang auf dem Wege der Kernfragmentierung; daneben hält er auch die Vermehrung der Leukozyten durch Karyomitose für wahrscheinlich, wenn auch nicht für sicher erwiesen. Marchand hält auch an der Entstehung der mehrkernigen aus den einkernigen Leukozyten durch fortgesetzte Kernfragmentierung fest; er glaubt dieselbe aber als regressive Veränderung auffassen zu müssen, wobei er jedoch die Möglichkeit nicht leugnet, dass dabei Zellteilung eintreten kann. Er ist der Ansicht, dass für gewöhnlich der Kern sich vermehre, ohne dass Zellteilung eintritt, und dass, wenn dies geschieht, die Teilresultate nicht gleichartig und vermehrungsfähig sind. Die wirkliche Vermehrung geschehe wahrcheinlich nur durch Mitose.

## II. Die Granulationszellen.

Die Granulations- oder jungen Bindegewebszellen stammen ausschliesslich von dem praeexistierenden Gewebe ab. Denn

1) Die Bildung der Granulationszellen beginnt von der Peripherie her.

2) Gleichzeitig mit dem Auftreten derselben finden sich in dem angrenzenden Gewebe und in den vordringenden Granulationszellen zahlreiche Mitosen.

3) Für die Umwandlung der Leukozyten in die Granulationszellen giebt es keine sicheren Anhaltspunkte. Denn Zieglers Plättchenversuch ist insofern nicht beweisend, als neben den Leukozyten auch Granulationszellen (Fibroblasten) mit eingewandert sein können. Ueberdies ist nicht einzusehen, weshalb nur ein Teil der Rundzellen die Fähigkeit haben soll, sich zu Bindegewebszellen umzuwandeln.

Den Granulationszellen muss Lokomotionsfähigkeit zugesprochen werden, denn man findet sie weite Strecken

von dem Gewebe entfernt, von dem sie abstammen. J. J. Scheltema<sup>1)</sup> schreibt ihnen ebenfalls amöboide Eigenschaften zu, er hat sie nach 3—4 Tagen an Stellen gesehen, wo vorher alle Zellen durch Terpentininjektion zerstört worden waren, und hat in ihnen Fremdkörper, ja sogar Leukocyten beobachtet.

Arnold meint: „es muss als möglich, vielleicht selbst als wahrscheinlich zugegeben werden, dass ein Teil der Wanderzellen mobil gewordene fixe Zellen oder Abkömmlinge solcher sind.“

### III. Riesenzellen.

Für die Entstehung der Riesenzellen sind verschiedene Annahmen möglich. Es können mehrere ursprünglich getrennte Zellen zu einer einzigen verschmelzen, oder es kann sich eine Zelle successive teilen, ohne dass Teilung des Protoplasmas eintritt. Jedenfalls besteht nicht für alle Riesenzellen der gleiche Entstehungsmodus und es können sich sehr verschiedene Zellen an dem Aufbau derselben beteiligen. Die Bildung der Fremdkörperriesenzellen, welche in der Nähe von gar nicht oder schwer resorbierbaren Fremdkörpern entstehen, wurde auf Konfluenz sog. „epithelioider“ Zellen, der Abkömmlinge des Bindegewebes, zurückgeführt von Weiss, Hamilton, E. Marchand, Ritschl, Ziegler und Aufrecht nehmen auch die Konfluenz an, halten aber jene epithelioiden Zellen für umgewandelte Leukocyten.

Für die Entstehung der Riesenzellen durch fortgesetzte Kernteilung ohne Abgrenzung der neugebildeten Zellterritorien haben sich u. A. auch H. Martin und Arnold ausgesprochen. Letzterer nimmt an, dass die Kern-

<sup>1)</sup> Ueber die Veränderungen im Unterhauthindegewebe bei der Entzündung. Deutsche medicin. Wochenschr. No. 27.



teilung durch Fragmentierung, weit seltener durch Mitose vor sich gehe.

Marchand sah fast immer in der Nähe von in Bildung begriffenen Riesenzellen zahlreiche Mitosen und schliesst daraus, dass die Riesenzellen durch Konfluenz der aus jenen resultierenden Zellen entstanden. Seine Ansicht geht dahin: „dass die Fremdkörperriesenzellen aus Elementen hervorgehen, welche ursprünglich von den umgebenden Geweben abstammen, sich anfangs durch Mitose teilen und mit stets neu hinzutretenden Zellen derselben Art unter gleichzeitiger Aufnahme von Leukozyten und unter eigentümlicher Erweichung und vakuolärer Umwandlung ihres Protoplasmas zu vielkernigen Massen verschmelzen.“

Aus der eingangs erwähnten Arbeit von Delius: „Ueber die Regeneration der Lymphdrüsen“ gebe ich noch eine kurze Uebersicht über die einzelnen Versuche.

Zu letzteren wurden die glandulae lymphaticae cervicales superficiales von Kaninchen verwendet. In den Drüsen wurden Defekte angebracht und in diese meist ein Catgutfaden gelegt. Nach bestimmten Intervallen wurden die Drüsen exstirpiert, gehärtet und dann gefärbt.

**Versuch I.** Dauer: 7 Stunden. Die exstipierte Drüse erscheint stark geschwollen. Der Defekt ist mit Blut erfüllt und von mehrkernigen Leukocyten durchsetzt, welche besonders zahlreich in der Umgebung der Catgutschnitte und in der blutig durchtränkten Randpartie des Drüsengewebes liegen. Abgesehen von geringem Zerfall derselben an einigen Stellen ist an ihnen ebensowenig eine Veränderung zu bemerken, wie an dem Gewebsrande.

Versuch II. Dauer: 17 Stunden. Wie im vorigen Versuch zeigte die Drüse sich geschwollen. Der Defekt und die angrenzenden Gewebe sind von Blut erfüllt. Die Infiltration mit mehrkernigen Leukocyten ist am Rande des Defektes besonders stark und nimmt gegen die Mitte desselben successive ab. Die roten Blutkörperchen, deren Umrisse bei Versuch I. noch deutlich zu erkennen waren, sind schon im Zerfall begriffen; auch die Leukocyten, besonders dort, wo sie zwischen den Fadenquerschnitten liegen, zeigen eigentümliche kantige Zerfallsformen. In dem Gewebsrande finden sich einzelne Karyomitosen, welche den fixen Retikulumzellen angehören.

Versuch III. Dauer: 41 Stunden. Makroskopisch erscheint die Drüse normal. Zwischen den Fadenquerschnitten fällt die grosse Menge von Leukocyten auf. Dazwischen liegen zahlreiche Bröckel von sehr verschiedener Grösse und Gestalt; dadurch, dass sich fortlaufende Uebergänge zwischen ihnen und den Leukozytenkernen finden, wird die Vermutung nahe gelegt, dass es sich hier um starken Kernzerfall der Leukocyten handelt. Ferner sieht man zwischen den Fäden viele Zellen mit grossem, blassem Kern, deren Protoplasma Fortsätze ausstreckt und durch Berührung dieser unter einander ein Netzwerk bildet. In den Maschen desselben liegen neben Leukocyten protoplasmareiche Zellen mit teils rundem, teils ovalem Kern, welche grosse Aehnlichkeit mit den fixen Netzzellen haben. Die das Netzwerk bildenden Zellen sind die direkten Fortsätze des umliegenden Gewebes. Kernteilungsfiguren sind keine aufzufinden; höchstwahrscheinlich waren aber solche vorhanden, da sie sich sowohl in dem vorhergehenden wie in dem nachfolgenden Versuche finden.

**Versuch IV.** Dauer: 2 Tage. Bei schwacher Vergrösserung erblickt man die Lücken zwischen den Fadenquerschnitten von reichlich punktiertem Gewebe durchsetzt. Die nächste Umgebung des Defektes zeigt ein gleichartiges Aussehen und reichliche Punktierung. Bei starker Vergrösserung erweist sich die Punktierung als von den Leukocytenkernen und den Zerfallsprodukten derselben, den Kernbröckeln, herrührend. Ferner liegen in dem Defekt zahlreiche, mit grossem, blassem Kern versehene Zellen, die vom Rande her in den Defekt hineingewuchert sind. Die den Defekt begrenzende Regenerationszone besteht aus retikulärem Gewebe, dessen fixe Zellen grosse, blasse Kerne haben. Die in den Maschen desselben liegenden freien Zellen haben ebenfalls einen grossen, bläschenförmigen Kern, und zeigen mit jenen außerdem an Gestalt und Kernfärbung grosse Aehnlichkeit, so dass man sie wohl mit Baumgarten als die Tochterzellen der fixen Elemente ansprechen darf. Echte Lymphkörperchen, die an einigen Stellen des Regenerationsgewebes fehlen, nehmen nach der Peripherie an Häufigkeit zu.

**Versuch V.** Dauer: 3 Tage. Auch hier erblickt man bei schwacher Vergrösserung um den Defekt einen durch seine Gleichtartigkeit vom normalen Drüsengewebe verschiedenen Ring. Die Zwischenräume zwischen den Fadenquerschnitten sind wieder von Gewebe eingenommen; die dunkle Punktierung ist geringer. Die Zahl der mehrkernigen Leukocyten ist geringer als früher. Bei starker Vergrösserung sieht man die Lücken zwischen den Fadenquerschnitten noch vollständiger als vorher von netzbildendem Gewebe ausgefüllt. Da bei diesem Versuch die Farbdifferenz zwischen den verschiedenen Zellarten nicht sehr deutlich hervortreten, so ist eine

sichere Unterscheidung zwischen Lymphkörperchen und Abkömmlingen der fixen Zellen nicht möglich, weshalb auch ein Vordringen der Lymphzellen gegen das Centrum des Defektes nicht sicher zu konstatieren ist. Immerhin ist eine Zunahme derselben am Rande des Defektes zu bemerken. Die in dieser Gegend ziemlich zahlreichen Mitosen lassen aber nicht erkennen, ob sie den fixen Zellen oder den Abkömmlingen derselben angehören; es ist deshalb nicht festzustellen, ob die hier befindlichen Lymphkörperchen von den Tochterzellen stammen, oder ob sie von den normalen Geweben hereingewandert sind.

Versuch VI. Dauer: 4 Tage. Bei schwacher Vergrösserung sieht man die Lücken zwischen den Fäden von Gewebe erfüllt und um dieses die Regenerationszone, welche streifig erscheint; diese Faserzüge verlieren sich in Trabekeln und dem die Gefässe umgebenden Gewebe.

Die starke Vergrösserung zeigt in den Fadenlücken wieder das schon früher beschriebene retikuläre Gewebe. Neben den mehrkernigen Leukocyten, deren Zahl abgenommen hat, finden sich intensiv gefärbte Kernbröckel in ziemlicher Menge. Ferner finden sich in der Nähe der Fäden Riesenzellen, mit grossen blassen Kernen; ihr Protoplasma verästelt sich und verliert sich in dem umliegenden Gewebe. Mitosen sowohl der fixen als auch der grossen, freien Zellen sind in grosser Menge vorhanden. Der den Defekt begrenzende Regenerationsring besteht aus retikulärem Gewebe, dessen Maschenwerk in Streifen angeordnet ist, die ebenso wie die meisten, ovalen, blassen Zellen in den Maschenräumen dem Defektrand parallel sind. Mitosen der fixen und der rundlichen blasskernigen Zellen sind in dieser Partie zahlreich. Die

Zahl der Lymphkörperchen ist in den inneren Partien des jungen Gewebes noch gering, nimmt aber, wenn auch nicht ganz gleichmässig, allmählich gegen das normale Gewebe hin zu.

Versuch VII. Dauer: 5 Tage. Bei schwacher Vergrösserung erscheinen die von neugebildetem Gewebe erfüllten Räume zwischen den Fadenquerschnitten als helle hervortretende Partie. Die feinere Punktierung in dieser Gegend, welche in früheren Versuchen vorhanden war und den mehrkernigen Leukocyten entsprach, hat einer weniger reichlichen, gröberen Punktierung Platz gemacht.

Die starke Vergrösserung zeigt den Defekt völlig von neugebildetem Gewebe erfüllt. Die intensiv gefärbten Lymphocyten, von welchen die gröbere Punktierung herrührt, sind zahlreicher als im vorigen Versuch, besonders in den peripheren Teilen des Regenerationsgewebes. In einigen Präparaten erweckten manche Zellformen den Anschein von Uebergangsformen zwischen den grossen, blasskernigen Zellen und den kleineren Lymphocyten mit intensiv gefärbten Kernen, durch allmählichen Uebergang der Grösse und der Tinktionsfähigkeit der Kerne. Die Menge der mehrkernigen Leukocyten und ihrer Zerfallsprodukte hat abgenommen. Mitosen der fixen und der grossen, rundlichen Zellen sind auch hier im Regenerationsgewebe recht zahlreich. Ferner finden sich auch wieder in der Nähe der Fäden vielfach Riesenzenlen mit grossen, blassen Zellen und ausserdem als Vorstufen derselben grosse Zellen mit 2, 3 und mehr blassen Kernen, welche wegen ihrer Aehnlichkeit mit den einfachen, blasskernigen Zellen wohl als aus diesen aufgebaut anzusehen sind.

Versuch VIII. Dauer: 8 Tage. Der Defekt wurde hier durch eine keilförmige Excision aus den Lymphdrüsen hergestellt. Makroskopisch zeigt letztere bei der Exstirpation keine Veränderung.

Bei schwacher Vergrösserung erscheint der Rest des Defektes als stumpfe Einkerbung. Der ursprüngliche Schnitt lässt sich verfolgen an einer Anzahl bei Bildung des Defektes in diesen hineingelangten Kaninchenhaarstücken, die sich von der Einkerbung aus durch das Drüsengewebe hindurchziehen. In diesem Bereich finden sich einige neugebildete Gefäße mit auffallend dicker Wandung. Das Regenerationsgewebe hat auch hier noch ein helleres und gleichartigeres Aussehen als das normale Milzgewebe.

Die starke Vergrösserung zeigt, dass sich am Defektrande eine Infiltration von mehrkernigen Leukozyten findet, die sich in geringer Menge über das ganze Regenerationsgebiet erstreckt. Auch einige Kernbröckel sind noch vorhanden. Das den Defekt erfüllende, neugebildete Gewebe ist in seinen ältesten Partien von dem normalen Milzgewebe kaum mehr zu unterscheiden; in den jüngeren Teilen erreicht die Zahl der einkernigen Leukozyten noch nicht ganz die Norm. Mitosen sind in den älteren Partien selten, während sie in der Nähe der Einkerbung, entsprechend der hier eifriger stattfindenden Regeneration noch ziemlich zahlreich sind. In der Nähe der oben erwähnten Haarstücke liegen Riesenzellen von dem schon früher erwähnten Bau.

Die Resultate vorstehender Untersuchungen werden in folgendem zusammengefasst:

- 1) Die in Lymphdrüsen angebrachten Defekte werden durch ein dem normalen Lymphdrüsengewebe völlig gleiches Gewebe ersetzt.

2) Als erste Erscheinung zu bemerken ist die in den ersten 17 Stunden stetig anwachsende Einwanderung mehrkerniger Leukocyten in das im Defektlumen gelegene Blut und in die angrenzende Gewebsschicht. Hierauf beginnt der Zerfall der Leukocyten, der am 2. Tage seinen Höhepunkt erreicht. Vom 3. Tage an nimmt die Zahl der Leukocyten successive ab.

3) Nach 17 Stunden zeigen sich schon in dem den Defekt begrenzenden Gewebe Karyomitosen.

4) Die Mitosen liegen um diese Zeit nur in den fixen Gewebszellen. Neben den neugebildeten fixen Zellen findet man nach 41 Stunden als Abkömmlinge dieser freie runde protoplasmareiche Zellen mit blassem, bläschenförmigem Kern, in denen nach weiteren 7 Stunden ebenfalls Mitosen. Letztere zeigen sich überhaupt nur in diesen beiden Zellarten.

5) Die vom Rande centripetal in den Defekt hineinwachsenden fixen Zellen bilden schliesslich ein Netzwerk, in dessen Maschen blandkernige, runde Zellen und die später selten werdenden mehrkernigen Leukocyten liegen.

6) Nach 2 Tagen treten in den periphersten Schichten der Regeneration Lymphocyten auf, welche an Zahl allmählich zunehmen und zwar so, dass in den ältesten Schichten ihre Anzahl stets am grössten ist. Ihre Herkunft lässt eine doppelte Erklärung zu. Entweder werden sie vom normalen Gewebe her vorgeschoben, oder sie stammen von den Abkömmlingen der fixen Gewebszellen. Für letztere Annahme spricht folgendes: Zwischen den Tochterzellen und den Lymphocyten finden sich zahlreiche Uebergänge. Ferner zeigen die Tochterzellen eine so reiche Vermehrung, dass schliesslich ein Ueberschuss derselben eintreten müsste, wenn immer wie-

der gleichartige Zellen aus ihnen entstanden. Dies tritt jedoch nicht ein.

7) In der Nähe der schwer resorbierbaren Fremdkörper finden sich vom 4. Tage an Riesenzenellen, welche dieselben Kerne wie die fixen Zellen haben. Da sich ferner als Uebergänge zwischen den fixen Zellen und ihren Formen mit 2, 3 und mehr grossen, blassen Kernen finden, so sind sie mit Wahrscheinlichkeit als von den fixen Gewebszellen abstammend anzusehen.

Meine eigenen Versuche, zu deren Beschreibung ich jetzt übergehe, wurden in folgender Weise ange stellt. Es wurde die Bauchhöhle von Kaninchen eröffnet und in der Milz keilförmige Excisionen angebracht; bei mehreren Versuchen wurde auch gleichzeitig in einer der Defektstellen ein Stückchen Schwamm eingelegt. Nach bestimmten Zeitabschnitten wurde dann die Milz extirpiert und in Chromsäure gehärtet.

Versuch I. Dauer: 24 Stunden. Safraninfärbung. Makroscopisch zeigt die Milz bei der Exstirpation normale Grösse und Farbe. Die Excisionsstelle erscheint als eine leichte Einziehung, deren Grund mit Blut erfüllt ist.

Bei schwacher Vergrösserung sieht man in dem normalen Milzgewebe den Defekt in Gestalt eines spitzwinkeligen Dreieckes, dessen Basis in die Peripherie der Milz fällt. Die Ränder sind ziemlich glatt. Der Defekt selbst ist von einem Netzwerk von Fibrinfäden durchzogen, dessen Maschen von roten Blutkörperchen erfüllt sind. Ziemliche starke Fibrinfäden begrenzen das De-

fektlumen sowohl an der Seite gegen das anstossende Gewebe, als auch an der Basis, wo dieselben gleichsam die durchschnittene Kapsel fortsetzen. Der Defekt bietet im übrigen ein homogenes Ausschen dar und ist nur spärlich von intensiv gefärbten Punkten durchsetzt; etwas reichlicher ist diese Punktierung in den angrenzenden Gewebsabschnitten.

Bei starker Vergrösserung (Leitz, Oel - Immersion  $\frac{1}{12}$ ) fallen zunächst die in dem Maschenwerk der Fibrinfäden gelegenen roten Blutkörperchen auf. Die meisten derselben sind, besonders dort, wo sie in grossen Maschen sehr zahlreich zusammen liegen und in der Nähe der Basis des Defektes noch sehr gut erhalten und haben scharfe Konturen. In den mehr in der Spitze des Defektes gelegenen Teilen erscheinen sie blasser und schwächer konturiert. Eine Anzahl derselben hat sich durch Aufnahme von Safranin rot gefärt.

Mehrkernige Leukocyten finden sich in spärlicher Anzahl zwischen den roten Blutkörperchen zerstreut: ihre Kerne sind intensiv rot gefärbt und bewirken die Punktierung, welche bei schwacher Vergrösserung bemerkt wurde. In etwas grösserer Zahl liegen sie in den am Defekte gelegenen Randpartien des Milzgewebes. Während das Protoplasma derselben in dieser Gegend kaum sichtbar ist, erscheint es an den im Defekt selbst gelegenen Leukocyten gequollen und umgibt die Kerne als heller, breiter Saum. Die nämliche Erscheinung zeigt die andere Zellart, welche sich ebenfalls nur spärlich im Defekt vorfindet, nämlich die Lymphocyten oder einkernigen Leukocyten. Der mässig grosse und intensiv gefärbte Kern derselben ist von einem deutlichen Protoplasmahof umgeben, welcher an den im normalen Milzgewebe liegenden Zellen derselben Art

kaum zu erkennen ist. Die Erscheinung lässt sich wohl dahin erklären, dass die Zellen durch Aufnahme von Plasma des in den Defekt ergossenen Blutes gequollen sind. Im übrigen ist an beiden Zellarten keine Veränderung zu bemerken.

Ferner sieht man in dem Defekt Zellen mit grossem rundlichem oder ovalem Kern und ziemlich reichlichem Protoplasma. Der Kern hat eine eigentümliche blasse Färbung. Sie gleichen völlig den im normalen Milzgewebe zwischen dem Maschenwerk des Reticulum liegenden Zellen und haben daher auch wie diese grosse Aehnlichkeit mit den fixen Stützzellen. Sie sind in dem Defekte etwas spärlicher vorhanden als die beiden erstgenannten Zellarten; hingegen finden sie sich in dem an dem Defekt liegenden Rande des Milzgewebes in ziemlicher Anzahl. Hier liegen sie dicht dem äusseren Rande des Grenzfibrinfadens an.

Im übrigen zeigt das angrenzende Milzgewebe, abgesehen von einigen, jedenfalls bei Herstellung des Defektes hineingelangten roten Blutkörperchen und einer geringen serösen Durchtränkung, die sich in Lockerung des Gewebes kundgibt, keine Veränderungen. Mitosen, die den Beginn der Proliferation anzeigen könnten, sind nicht zu bemerken. Das übrige Milzgewebe erscheint normal.

Die Kapsel zeigt in ihren an den Defekt stossenden Teilen ebenfalls seröse Durchtränkung, welche Schwellung und deutliches Hervortreten der Bindegewebszellen bewirkt. Zwischen letzteren liegen vereinzelte mehrkernige Leukoeyten.

Versuch II. Dauer: 48 Stunden. — Safranin- und Vesuvinfärbung. Makroskopisch zeigt die Milz bei Exstirpation keine Veränderungen. Die Stellen, wo die

Excision gemacht worden war, stellen Einziehungen mit gerötetem Grund dar. Die Schnitte des gehärteten ungefärbten Präparates lassen in dem Milzgewebe einen transparenten Keil erkennen.

Die schwache Vergrösserung lässt die Excisionsstelle wieder als einen von einem Netz von Fibrinfäden durchzogenen Keil hervortreten. Die den Defekt nach den beiden Seiten abgrenzenden Fibrinfäden erscheinen etwas dünner und heller und an einigen Stellen von stark gefärbten Punkten durchsetzt. Im allgemeinen hat die Punktierung im Defekt und besonders an der Peripherie desselben zugenommen. Besonders stark ist dieselbe in der ziemlich lang und schmal in das Milzgewebe sich erstreckenden Spitze des Defektes. Die Kapsel ist an den beiden Durchtrennungsstellen verdickt, und diese sind durch einen starken Fibrinstreifen, der die Basis des Defektes bildet, verbunden.

Die Untersuchung mit starker Vergrösserung ergiebt, dass die in dem Netzwerk der Fibrinfäden liegenden roten Blutkörperchen noch deutlich als solche zu erkennen sind, wenngleich ihre Konturen anfangen verwaschen zu werden. Die Fibrinfäden erscheinen heller und dünner als im I. Versuch; an einzelnen Stellen sind sie zerstückelt, ein Zeichen, dass ihre Resorption begonnen hat.

Die mehrkernigen Leukocyten haben an Zahl erheblich zugenommen; sie liegen zwischen den roten Blutkörperchen zerstreut und sind teilweise auch in die Fibrinmasse selbst eingedrungen. Während sie mitten im Defektlumen noch gut erhalten erscheinen, zeigen sie in den Randpartien und vor allem in der Spitze desselben mancherlei Veränderungen. Man findet nämlich dort teils in ihren Konturen, noch wohl erhaltene Leu-

kocyten, deren Kerne eckige und kantige Formen angenommen haben, teils noch in ihrer Gestalt ziemlich gut erhaltene Kerne, die aber von keinem Protoplasma mehr umgeben sind. Endlich finden sich hier noch einzelne Bröckel, die durch Gestalt, Lagerung und vor allem die gleiche Intensität der Färbung sich als zerfallene Kerne zu erkennen geben. Es handelt sich also hier offenbar um Zerfall der mehrkernigen weissen Blutkörperchen.

Die Zahl der einkernigen Leukocyten ist auch etwas vermehrt; da sie sich in der Randzone des Defektes und besonders des Milzgewebes zahlreicher als sonstwo vorfinden, so erscheint die Möglichkeit einer Einwanderung vom normalen Milzgewebe her nicht ausgeschlossen. An einigen wenigen derselben sind Veränderungen am Kern zu bemerken; derselbe scheint im Begriffe zu sein, in 2 oder 3 Stücke zu zerfallen, welche noch durch eine schmale, helle Brücke zusammenhängen und im ganzen noch die ungefähre Gestalt eines einzigen Kernes repräsentieren. Diese Vorgänge sind den von Arnold als direkte Kernteilung (Fragmentierung) beschriebene nicht unähnlich. Da jedoch die wenigen Zellen mit solchen Vorgängen stets dieselbe Erscheinung zeigen, und sich keine Uebergänge zu einer andern Phase finden, so ist über die Erscheinung keine bestimmte Erklärung zu geben.

In grösserer Masse hat die Zahl der grossen, blasskernigen Zellen zugenommen. Sie finden sich durch den ganzen Defekt zerstreut, nehmen aber im allgemeinen gegen die Peripherie desselben etwas zu. Aehnlich den einkernigen Leukocyten scheinen sie mit Vorliebe an den Fäden des Fibrinnetzes entlang in den Defekt einzuwandern. Den Grenzfibrinfäden durchsetzen sie in

grosser Menge, und zwar regelmässig mit gegen den Defekt gerichteter Längsachse. An der Grenze des Milzgewebes ist ihre Zahl bedeutend gestiegen; die Spitze des Defektes ist von ihnen ganz erfüllt und zwar haben sie hier durch Ausstrecken von Fortsätzen, die mit einander anastomosieren, eine retikuläre Anordnung angenommen. Sie hängen hier direkt mit dem Retikulum des normalen Gewebes zusammen. In der Randzone des normalen Gewebes finden sich einige spärliche Mitosen, welche den fixen Zellen angehören.

Die Bindegewebszellen der Kapsel treten auf eine ziemlich grosse Strecke hin deutlich hervor und in der Gegend der Schnittstelle haben sie eine ovale Gestalt angenommen. In dem anstossenden Fibrinfaden liegen ebensolche ovale, grosse Zellen mit blassem Kern in ziemlicher Anzahl.

Versuch III. Dauer: 54 Stunden. Safranin- und Vesuvinfärbung. Es zeigen sich bei diesem Versuch keine bemerkenswerten Abweichungen von dem vorigen. Die Zahl sämmtlicher Zellarten hat etwas zugenommen, während der Zerfall der mehrkernigen Leukocyten in verstärktem Masse fortschreitet. Mitosen der fixen Zellen sind, wenn auch nicht zahlreich, wieder in der Randzone des normalen Gewebes vorhanden. An den vor dieser Zone gelegenen grossen, blasskernigen Zellen beginnt das Auftreten von Fortsätzen und Verzweigungen.

Versuch IV. Dauer: 3 Tage. Safranin- und Vesuvinfärbung. Bei Betrachtung mit schwacher Vergrösserung erscheint der Defekt nicht mehr in der Form eines Dreieckes, sondern, da die Ecken stark abgerundet sind, mehr in der eines Halbkreises. Da von einem Fibrinnetz nichts mehr zu bemerken ist, so bietet der

Defekt ein ziemlich homogenes Aussehen dar. Die Punktierung in ihm und besonders im Rande des Milzgewebes ist reichlich, so dass der Defekt wie von einem dunklen Saum umgeben erscheint. Die Grenze gegen das Gewebe ist ziemlich undeutlich, zumal in den nach der Spitze zu gelegenen Partien des Defektes, woselbst auch eine stärkere Punktierung bemerkbar ist. Die Kapsel ist beträchtlich verdickt und scheint auch an Länge über den Defekt hin zugenommen zu haben. Die Basis des Defektes ist wieder von einem Fibrinstreifen von bedeutender Breite eingenommen, welcher reichlich von intensiv gefärbten Punkten durchsetzt ist.

Bei starker Vergrösserung zeigt sich der Defekt der Hauptsache nach erfüllt von roten Blutkörperchen, die grösstenteils ihre Kontur verloren haben, sehr blass erscheinen und deshalb an manchen Stellen kaum noch als solehe zu erkennen sind. Das Netz der Fibrinfäden ist geschwunden resp. resorbiert, nur hier und dort trifft man noch Stücke desselben an; sie sind hell und durchsichtig, so dass sie nur wenig gegen die Umgebung hervortreten. Die mehrkernigen Leukocyten sind nur noch in geringer Anzahl vorhanden, statt dessen sieht man in dem Defektlumen und in dem benachbarten Gewebe eine Menge glänzend gefärbter Bröckel, die wie früher erwähnt, die Zerfallsprodukte jener Zellen darstellen.

Dagegen hat die Zahl der einkernigen Leukocyten wieder um ein beträchtliches zugenommen, ihr successives Abnehmen von der Peripherie nach der Mitte des Defektes hin ist sehr deutlich wahrzunehmen. An einigen kann man die früher beschriebene Erscheinung der Kernzerlegung wieder beobachten.

Die grossen blassen Zellen sind ebenfalls in grosser

Anzahl vorhanden und liegen durch den ganzen Defekt zerstreut. An der Peripherie desselben bilden sie einen Saum von fast  $\frac{1}{2}$  Gesichtsfeld bei Oel-Immersion. Die am meisten rückwärts, also am normalen Milzgewebe gelegene Schicht hat sich zu einem lockeren Retikulum angeordnet, welches eine direkte Fortsetzung des Milzreticulum bildet. Die weiter nach innen gelegenen Zellen schicken sich zu einem ähnlichen Vorgange an, indem ein Teil von ihnen schon durch Fortsätze mit den neugebildeten Stützzellen zusammentritt. In den Maschen des neuen Netzwerkes liegen grosse, bläskernige Zellen, von derselben Beschaffenheit wie die freien, im Defekt und in den Maschen der normalen Milz liegenden grossen Zellen mit bläschenförmigem Kern. In den fixen Zellen des hinter der eben beschriebenen Regenerationszone liegenden Gewebes finden sich Mitosen in mässiger Anzahl. Auch in frei im Defekt liegenden grossen bläskernigen Zellen liegen einige unzweifelhafte Mitosen.

Neben den vorgenannten Zellarten finden sich im Defekt einige Zellen, welche sich weder unter die eine noch unter die andere Art gruppieren lassen. Ein Teil derselben nähert sich an Gestalt und Kernfärbung den grossen bläskernigen Zellen, ist aber kleiner als diese; andere dagegen sind mehr rund, haben einen kleinern, stärker gefärbten Kern und gleichen somit mehr den einkernigen Leukocyten, kurz, es finden sich fast alle Zwischenformen zwischen den beiden genannten Zellarten. Da die grossen, freien Zellen überdies Mitosen zeigen, so wird man wohl die einkernigen Leukocyten als aus jenen hervorgehend anschen dürfen. Zu bemerken ist noch, dass die Intensität der Kernfärbung mit der Grössenabnahme der Zellen und ihrer Kerne gleichmässig zunimmt.

Die Kapsel ist stark verdickt und die Zellen derselben treten deutlich hervor. Eine Anzahl der letzteren zeigt die Figuren der indirekten Kernteilung. Der breite Fibrinstreifen der die Fortsetzung der Kapsel bildet, ist besonders in seinen Enden so stark von den ovalen, blasskernigen Zellen erfüllt, dass man eine scharfe Grenze zwischen ihm und der Kapsel, deren Zellen auch an dieser Stelle, eine mehr ovale Gestalt angenommen haben, nicht zu ziehen vermag. Man darf die im Fibrinstreifen liegenden Zellen wohl teils als mobil gewordene fixe Zellen, teils als Tochterzellen der in Teilung begriffenen Zellen ansehen.

Versuch V. Dauer: 5 Tage. — Vesuvian- und Safraninfärbung. — Bei diesem und den folgenden Versuchen wurde in einem der Defekte ein Stückchen Schwamm eingelegt.

#### A. Präparat ohne Schwamm.

Mit schwacher Vergrösserung erblickt man die Excisionsstelle von ziemlich gleichmässiger Punktierung durchsetzt; dieselbe ist jedoch nicht so reichlich wie im normalen Milzgewebe. Der Uebergang des Defektes in das normale Gewebe ist ein allmählicher und giebt sich hauptsächlich durch die Zunahme der Punktierung von dem Defekt nach der Peripherie hin zu erkennen. Die an der Basis des Defektlumens gelegene Partie ist heller und weniger stark punktiert, während die in das Milzgewebe hineinragende Spitze sich von diesem durch Punktierung und sonstiges Verhalten kaum noch unterscheidet. Die Basis des Defektes wird von einem breiten, ziemlich dicht punktierten Fibrinstreifen gebildet, der allmählich in die stark verdickte Kapsel übergeht.

Bei starker Vergrösserung bemerkst man im Defekt in den helleren, der Basis benachbarten Partien, hier und

da noch kleine Gruppen von sehr blassen, undeutlich konturierten roten Blutkörperchen. Ausserdem finden sich hier auch noch einzelne Trümmer von Fibrinfäden. Im übrigen sind in dem Defekt wieder die schon früher erwähnten und beschriebenen 3 Zellarten vorhanden.

Die mehrkernigen Leukocyten sind zwar fast vollständig geschwunden; ihre Zerfallsprodukte dagegen, die glänzenden Kernbröckel, finden sich in grosser Menge.

Die einkernigen Leukocyten durchsetzen in noch grösserer Anzahl wie früher den ganzen Defekt; besonders zahlreich sind sie in den Randpartien, und nehmen nach der Mitte hin allmählich ab. An einigen wenigen von ihnen ist die früher beschriebene Erscheinung der Kernzerschnürung resp. Teilung bemerkbar. Zellen, welche an Grösse und Kernfärbung Zwischenformen zwischen den einkernigen Leukocyten und den grossen Zellen mit bläschenförmigem Kern darzustellen scheinen, sind in ziemlicher Anzahl vorhanden.

Die grossen, blasskernigen Zellen nehmen fast den ganzen übrigen Raum des Defektes ein; sie bilden auch fast ausschliesslich die eigentliche Regenerationszone, welche die Peripherie des Defektes einnimmt, und die Breite eines Gesichtsfeldes bei Oelimmersion erreicht. In den peripheren Schichten dieser Zone haben sie ein Netzwerk gebildet, das sich von dem normalen Milzgewebe nur durch die geringere Dichtigkeit der Maschen und die spärlichere Infiltration mit einkernigen Leukocyten unterscheidet. Die Maschen desselben sind erfüllt mit rundlichen oder ovalen Zellen mit blassem Kern, welche mit den die Maschen des normalen Milzgewebes ausfüllenden und den in den Defekt eindringenden grossen blasskernigen Zellen völlig übereinzustimmen scheinen. In diesem Granulationsgewebe sowohl, als auch in dem

anstossenden Milzgewebe finden sich ziemlich zahlreiche Mitosen der fixen und der freien Zellen; dieselben sind unregelmässig zerstreut. Zuweilen trifft man in einem Gesichtsfeld deren 4—6, dann wieder in grösseren Partien gar keine. Auch einige frei im Defekt liegende grosskernige Zellen zeigen deutliche Mitosen. Die Spitze des Defektes ist von neugebildetem Gewebe eingenommen, welches sich von dem normalen Milzgewebe in keiner Weise mehr unterscheiden lässt.

Die Kapsel zeigt dort, wo sie bei Herstellung des Defektes durchtrennt wurde, lebhafte Proliferationsvorgänge. Von den Bindegewebszellen ist ein grosser Teil in spindelförmige, resp. in ovale Gestalt übergegangen, und es finden sich in denselben zahlreiche Mitosen. In dem angrenzenden Fibrinstreifen finden sich ebenfalls solche ovalen und spindelförmige Zellen, die offenbar aus der Kapsel stammen, neben einkernigen Leukozyten in grosser Menge. Der Uebergang der Kapsel in den Streifen ist demgemäss ein sehr allmählicher.

#### B. Präparat mit Schwamm.

Bei schwacher Vergrösserung sieht man in dem Defekt die Querschnitte des Schwammes eingestreut. Dieselben zeigen die mannigfachsten Formen, sie sind bald rund, bald oval, bald sternförmig. Die Grundsubstanz, welche die Lücken zwischen denselben ausfüllt, ist ziemlich reichlich punktiert, und ist von einzelnen Fibrinfäden durchzogen. Dieselbe tritt nicht überall dicht an die Schwammschnitte heran, sondern lässt meist einen schmalen, hellen Saum übrig. Die Punktierung ist um die Schnitte etwas stärker als in den andern Partien. Im Uebrigen erscheint der Defekt durch das Einlegen des Schwammstückes sehr breit. Ein Fibrinstreifen hat sich an der Basis nicht gebildet.

Starke Vergrösserung: Der Zwischenraum zwischen denjenigen Schwammschnitten, welche in der Mitte des Defektes sich befinden, ist teils von einkernigen Leukozyten und den grossen, blasskernigen Zellen, teils von noch deutlich erkennbarem Fibringerinnsel erfüllt, welches von den beiden eben genannten Zellarten dicht durchsetzt ist. Diese Zellen, welche regellos und ohne bestimzte Anordnung durcheinander liegen, lassen durchweg einen Saum um die Schwammschnitte frei, in welchen nur hier und da einige grosse, blasskernige Zellen eingelagert sind. Letztere verhalten sich in der nächsten Umgebung der Fremdkörper meist derartig, dass ihre Längsachse der Peripherie jener parallel gerichtet ist.

Um die an dem Rande des Defektes gelegenen Schwammstücke haben sich diese Zellen, deren Kerne sich ebenfalls, wie vorhin geschildert, verhalten, zu einem mit dem normalen Gewebe zusammenhängendem Netzwerk angeordnet. Dasselbe ist reichlich von einkernigen Leukozyten durchsetzt und geht allmälig in jenes über. Mehrkernige Leukozyten finden sich reichlicher als in den früheren Versuchen vor, namentlich in der Nähe der Fremdkörper. Zugleich ist an ihnen starker Zerfall bemerkbar, der sich besonders in den in der Organisation am meisten vorgeschrittenen Randpartien des Defektes durch eine grosse Menge Kernbröckel bemerkbar macht.

Versuch VI. Dauer: 6 Tage. Vesavinfärbung.

A. Präparat ohne Schwamm.

Bei schwacher Vergrösserung erscheint der Defekt als eine helle, halbmondförmige Stelle in dem Milzgewebe. Die Punktierung in derselben ist eine ziemlich dichte, doch steht sie hinter der des normalen Gewebes noch erheblich zurück. Gegen das Nachbargewebe ist der Defekt wenig abgegrenzt und der Uebergang in das-

selbe, der sich durch Zunahme der Punktierung kennzeichnet, findet ganz allmählich statt. Die Kapsel, welche ausserordentlich breit geworden ist, scheint sich über den ganzen Defekt zu erstrecken.

Bei starker Vergrösserung sieht man im Defekt in den nahe der Basis gelegenen Schichten die grossen rundlichen Zellen mit blassem Kern dichtgedrängt und ohne bestimmte Anordnung liegen. Von Fibrinfäden und roten Blutkörperchen ist nichts mehr zu bemerken. Peripher von diesem Teil ist die Zone der Regeneration gelegen, welche eine bedeutende Breite erreicht hat. Dieses Gewebe zeigt die schon früher beschriebene Anordnung des Netzwerkes; letzteres wird nach der Peripherie hin immer dichter, und da zugleich die Zahl der einkernigen Leucocyten in dieser Richtung stetig zunimmt und das Reticulum teilweise verdeckt, so ist es von dem normalen Milzgewebe kaum zu unterscheiden. An dem inneren Rande des Granulationsgewebes kann man das Fortschreiten der Regeneration deutlich erkennen, indem dort die neugebildeten Stützzellen Fortsätze und Verzweigungen zwischen die noch regellos im Defekt liegenden grossen blasskernigen Zellen hineinschieben und mit den Fortsätzen dieselben anastomosieren und sie so zur Bildung des Reticulums heranziehen. In den Retikulumlücken lagern grosse rundliche Zellen mit bläschenförmigen Kern. Ziemlich zahlreiche Zwischenstufen zwischen ihnen und den einkernigen Leukocyten sind im Regenerationsgewebe und im Defekte zu bemerken. Die mehrkernigen Leukocyten sind fast gänzlich verschwunden; nur zahlreiche Kernbröckel liegen in der Gegend des ursprünglichen Defektes.

Karyomitosen liegen vorzugsweise in den fixen Zellen des Granulationsgewebes und der davon peripher

gelegenen Schicht; weniger zahlreich kommen sie in den grossen freien Zellen vor.

Die Kapsel ist in der Gegend ihrer Durchtrennung um mehr als das doppelte ihrer ursprünglichen Breite verdickt. Ihre Zellen sind dagegen nicht mehr bedeutend verdickt, sondern nähern sich wieder ihrer früheren langgestreckten spindelförmigen Gestalt; es muss also eine Vermehrung der Zahl derselben stattgefunden haben. An Stelle des ursprünglichen Fibrinstreifens liegen als direkte Fortsetzung der Kapsel ebensolche Zellen in Reihen aneinander. Nur in dem mittleren Teilen liegen zwischen jenen Zellen einzelne Reste der resorbierten Fibrinstreifen; auch vereinzelte Mitosen sind in dieser Gegend noch zu konstatieren.

#### B. Präparat mit Schwamm.

Die schwache Vergrösserung zeigt die mannigfaltigen Formen der Schwammschnitte in dem Defekt zerstreut. Die in der Tiefe desselben gelegenen Schnitte sind von Gewebe umgeben, welches sich von dem übrigen Milzgewebe nur durch seine etwas schwächere Punktierung unterscheidet. Die an der Basis gelegene Partie ist heller, schwach punktiert und lässt noch einige Fibrinfäden erkennen. Die Kapsel erscheint bedeutend verdickt und verlängert, erstreckt sich aber nur teilweise über den Defekt. Ein die beiden Enden derselben verbindender Fibrinstreifen ist nicht vorhanden.

Die Betrachtung mit starker Vergrösserung ergibt folgendes: Die in der Tiefe des Defektes gelegenen Schwammschnitte sind von neugebildetem, normalem Milzgewebe umgeben, dessen retikulärer Bau wegen der noch nicht ganz die Norm errreichenden Durchsetzung mit einkernigen Leukocyten ziemlich deutlich erkennbar ist. In den Maschen sind die grossen, blasskernigen Zellen

eingelagert, überdies finden sich wieder in ziemlicher Anzahl die Zwischenformen zwischen jenen und den einkernigen Leukocyten.

Mehrkernige Leukocyten finden sich fast nur in der Nähe der Schwammstücke, woselbst auch eine bedeutende Menge ihrer Zerfallsprodukte liegt. Die in der Nähe der Basis gelegenen Schwammschnitte sind eingebettet in ein lockeres, weitmaschiges Netzwerk von fixen Zellen, in welchem sich nur wenige einkernige Leukocyten vorfinden. Die Regeneration des Defektes ist bis auf wenige kleine Stellen, an welchen die grossen, blasskernigen Zellen noch ungeordnet und zwischen einzelnen blassen Fibrinfäden liegen, vollendet. Die Retikulumzüge sind um die Schwammschnitte derart angeordnet, dass sie einen schmalen Saum um jenen freilassen, und dass die Längsachsen der fixen Zellen parallel dem Rand der Schnitte gestellt sind.

An einzelnen Schwammstücken liegen Protoplasmahaufen, welche 2 oder mehrere grosse, blasses Kerne haben, an anderen sieht man mehrere protoplasmareiche Zellen so dicht zusammen, dass ihre Grenzen gegen einander kaum zu unterscheiden sind. Sie gleichen auffallend den grossen, blasskernigen Zellen, haben aber einen etwas stärker gefärbten Kern als diese.

Die bedeutend verdickte Kapsel zeigt ganz das schon oben näher beschriebene Verhalten. Sie ist aber hier nicht sehr weit über den Defektrand hinausgewuchert und lässt somit einen Teil der Basis des Defektes frei.

#### Versuch VII. Dauer: 10 Tage. Vesuvinfärbung.

##### A. Präparat mit Schwamm.

Schwache Vergrösserung: Die vielgestaltigen Schwammschnitte erscheinen von neugebildetem Gewebe umgeben, welches dicht d. h. ohne Freilassung des früher

beschriebenen Saumes an die Schnitte herantritt und sich von dem übrigen Milzgewebe nicht mehr unterscheiden lässt. Nur eine ganze schmale unter der Kapsel gelegene Zone ist etwas heller und zeigt eine nicht ganz die Norm erreichende Punktierung. Die Kapsel ist ausserordentlich verdickt und lässt den Bau des faserigen Bindegewebes erkennen. Sie zieht sich über den ganzen regenerierten Defekt hin und ist mithin über dieser Partie neugebildet.

Starke Vergrösserung: Die Schnitte sind in neugebildetes Gewebe von dem Bau des normalen Milzgewebes eingelagert. Einkernige Leukocyten sind neben einigen Formen, welche als Uebergangsstufen von den grossen bläskernigen Zellen zu jenen aufgefasst wurden, in solcher Menge vorhanden, dass das Retikulum durch sie fast völlig verdeckt wird. Dasselbe ist jedoch an der Basis des ehemaligen Defektes, also in der jüngsten Regenerationschicht, an einzelnen Stellen, wo die Zahl der einkernigen Leukocyten etwas geringer ist, noch zu erkennen.

Wohl erhaltene mehrkernige Leukocyten finden sich ganz vereinzelt und zwar fast nur in der Nähe der Schwammstücke. Dagegen trifft man hier und in den übrigen Partien des neugebildeten Gewebes teils im Zerfall begriffene Exemplare derselben, teils die Produkte des Zerfalles, nämlich die glänzenden Kernbröckel.

In der Höhe der meisten Schwammstücke liegen Zellen mit vielen, blassen Kernen, einzelne derselben erreichen eine riesenhafte Grösse und umschließen kleinere Schwammschnitte vollständig. Sie gleichen völlig den typischen Riesenzellen, und man wird die vorliegende Art wohl als „Fremdkörperriesenzellen“ bezeichnen können. Einige enthalten neben den grossen, blassen

Kernen, welche mit denjenigen der fixen Zellen grosse Aehnlichkeit haben, kleinere, glänzend gefärbte Kerne, die den Kernen der Leukocyten gleichen. Das Protoplasma einzelner Riesenzellen zeigt Verästelungen und Fortsätze, welche sich in das benachbarte Gewebe hinein erstrecken und zum teil dort mit den Fortsätzen der fixen Zellen sich verbinden. An einer kleineren Riesenzelle kann man wahrnehmen, wie zwei grosse, blasskernige Zellen von jener aufgenommen werden: beide hängen durch eine kurze, breite Brücke mit derselben zusammen und die eine ist schon mit einem Teile ihres Kernes in den Leib der Riesenzelle übergegangen.

Weder an den Kernen der Riesenzellen selbst, noch an den Zellen in ihrer nächsten Umgebung sind Teilungsvorgänge zu bemerken. In den übrigen Teilen des Regenerationsgewebes finden sich Mitosen der fixen und „freien“ Zellen in mässiger Zahl.

Die Kapsel hat mehr als das dreifache ihrer ursprünglichen Breite erreicht und zeigt in der Gegend des früheren Defektes folgendes Verhalten. Die innersten, dem Milzgewebe zugekehrten Schichten bestehen aus grossen ovalen Zellen mit reichlichem Protoplasma und grossem Kern. In den mehr nach aussen gelegenen Schichten nimmt die Menge des Protoplasmas dieser Zellen immer mehr ab, ihre Gestalt wird mehr langgestreckt und spindelförmig; die Kerne werden schmäler, blasser, während die Zellkonturen selbst schärfer hervortreten. Schliesslich sind die Kerne nicht mehr sichtbar, das Protoplasma ist geschwunden, und die äussersten Schichten der Kapsel stellen ein derbes, fibröses Bindegewebe mit wellenförmig gekrümmten Fasern dar.

#### B. Präparat mit Schwamm und gefärbter Lunge.

Es wurde hierbei in den einen Defekt ein Scheib-

chen von einer mit Berlinerblau injizierten Lunge und darüber ein Stückchen Schwamm gelegt.

Bei Betrachtung mit schwacher Vergrösserung erblickt man den hufeisenförmigen Defekt erfüllt von mässig reichlich punktiertem Gewebe, in welchem die Schwammschnitte eingelagert sind. Gegen das Milzgewebe ist der Defekt an allen Seiten durch einen blauen Saum abgegrenzt, der das Lungenstück darstellt und in welchem reichliche, starkgefärzte Punkte liegen. Nach aussen von diesem Lungenstreifen ist das Gewebe um ein geringes weniger punktiert, als das normale Milzgewebe und geht allmählich in dieses über. Die Kapsel ist gewaltig verdickt und überzieht den Defekt in seiner ganzen Ausdehnung.

Die starke Vergrösserung zeigt folgendes: Die Schwammschnitte liegen in neugebildetem, retikulärem Gewebe, in dessen Maschen die grossen, blasskernigen Zellen sich finden; in das Ganze sind einkernige Leukozyten eingestreut, deren Zahl gegen die Peripherie hin zunimmt. Von mehrkernigen Leukozyten bemerkt man nur sehr wenige, dafür aber eine Menge ganz kleiner, fast körniger Kernbröckelchen.

Das Lungengewebe lässt das Netz und die Windungen der injizierten Kapillaren erkennen, von denen ein kleiner Teil zerfallen ist und seinen Farbstoff abgegeben hat. In den Zwischenräumen desselben liegen in grosser Menge einkernige Leukozyten und grosse, blasskernige Zellen. Die letzteren liegen in dem den Lungenstreifen umgebenden Gewebe meist mit gegen die Mitte des Defektes gerichteter Längsachse; sie haben sich in den grösseren Zwischenräumen des Lungenstreifens zu einem Retikulum angeordnet, welches mit dem Retikulum der ebenfalls neugebildeten Zone um den

Lungenstreifen herum zusammenhängt. Diese Zone hat völlig das Aussehen des normalen Milzgewebes und zeigt zahlreiche Mitosen der fixen und freien Zellen.

Die Kapsel ist an ihrer früheren Durchtrennungsstelle ausserordentlich verdickt und zeigt den oben näher beschriebenen Bau. Ihre Fortsetzung überzieht den ganzen Defekt und ist mithin neugebildet.

---

Die Ergebnisse vorstehender Untersuchungen lassen sich kurz wie folgt zusammenfassen:

1) Bringt man im Milzgewebe einen Defekt an, so heilt derselbe durch homöoplastische Regeneration aus, d. h. durch Wucherungsvorgänge in dem den Defekt begrenzenden Gewebe wird jener durch neugebildetes Gewebe ersetzt, welches dem der normalen Milz völlig gleichartig ist. Die Regeneration geht analog derjenigen der Lymphdrüsen, aber langsamer als bei diesen vor sich.

2) Nach Anbringung des Defektes tritt eine Einwanderung von mehrkernigen Leukocyten in das den Defekt erfüllende Blut auf, welche bis zum 3. Tage ansteigt. Schon am 1. Tage beginnt ihr Zerfall, der immer stärker wird und dessen Produkte die glänzenden intensiv gefärbten Kernbröckel sind. In den Versuchen, bei welchen Schwammstücke in dem Defekt angebracht wurden, finden sich die Leukocyten am reichlichsten in der Nähe dieser Fremdkörper.

3) Am 2. Tage beginnt das Auftreten von Mitosen in den fixen Retikulumzellen des den Defekt begrenzenden Gewebes; ihre anfangs spärliche Zahl steigt bis zum 6. Tage der Regeneration stetig an. Ihre Produkte sind die grossen, blasskernigen Zellen, welche den in den Maschen freiliegenden Zellen völlig gleichen. Diese Tochter- resp. Granulationszellen ordnen sich durch Ausstrecken von Protoplasmazweigen, die zunächst mit den fixen Zellen des normalen Gewebes und dann unter sich selbst anastomosieren, zu einem retikulären Gewebe an. Diese anfangs schmale Regenerationszone rückt centripetal gegen den Defekt vor, bis derselbe ganz von dem Retikulum erfüllt ist.

Da sich schon solche grosse, blasskernige Zellen am 1. Tage im Defekt finden, zu einer Zeit, wo noch keine Mitosen zu bemerken sind, und da am 2. Tage trotz der noch sehr spärlichen Mitosen ihre Zahl sich nicht unerheblich vermehrt hat, so muss man annehmen, dass es mobil gewordene Endothelzellen sind.

Sie vermehren sich im Defekt selbst durch indirekte Kernteilung, wie die am 3. Tage in ihnen auftretenden Mitosen zeigen.

4) Das Auftreten der einkernigen Leukocyten in dem Defekt ist schon am ersten Tage zu beobachten, wenngleich ihre Zahl noch sehr spärlich ist. Dieselbe steigt mit dem Fortschreiten der Regeneration, und zwar sind diese Zellen am reichlichsten in den ältesten Schichten der Regenerationszone und ihre Anzahl erreicht erst nach Vollendung der Regeneration die Höhe, in welcher sie sich im normalen Milzgewebe finden.

Eigentliche Teilungsvorgänge sind an ihnen nicht zu bemerken, doch zeigen zuweilen die Kerne derselben

Formen, welche mit den von Arnold beschriebenen gewisse Aehnlichkeit haben, und die er selbst als Ausdruck der Kernteilung auf dem Wege der „Kernfragmentierung“, also als einen progressiven Vorgang hält, während andere, wie Löwitt und Marchand die Erscheinung für Degeneration und Kernzerfall ansehen. Eine sichere Entscheidung ist darüber nicht zu geben.

Für die Herkunft dieser Leukocyten kann man eine doppelte Erklärung geben. Entweder stammen sie aus dem normalen Milzgewebe selbst und rücken von diesem aus in den Defekt und das neugebildete Gewebe vor; oder sie entstammen den durch Proliferation der fixen Zellen entstandenen rundlichen Zellen mit blassem bläschenförmigem Kern. Für letztere Annahme spricht das Vorhandensein von Mitosen in denselben und die hiernach auftretenden zahlreichen Zwischenformen zwischen beiden Zellarten. Würden ferner aus der Teilung der grossen, rundlichen Zellen nur diese gleiche Elemente hervorgehen, so müsste bei der fortgesetzten Teilung jener Zellen ein bedeutender Ueberschuss derselben eintreten. Dies geschieht jedoch nicht, vielmehr steigt mit dem Zunehmen der Mitosen in jenen die Zahl der Zwischenformen und der Leukocyten.

5) Ueberall wo im Milzgewebe Schwammstücke eingelegt waren, finden sich in unmittelbarer Nähe derselben nach 6 Tagen die Anfänge von Riesen zellen und nach 10 Tagen solche von bedeutender Grösse. Ihre Entstehung ist auf das Zusammenfiessen von grossen, blasskernigen Zellen, den Abkömmlingen der fixen Zellen zurückzuführen. Denn zunächst sind an ihren Kernen keinerlei Teilungsvorgänge zu bemerken; wohl aber finden sich in der Nähe der Schwammstücke am

6. Tage grosse, protoplasmareiche Zellhaufen mit 2 bis mehreren blassen, bläschenförmigen Kernen, welche denen der grossen, freien Zellen bedeutend gleichen. Wie bei diesen zeigt das Protoplasma Verästelungen, und Fortsätze, welche sich in das benachbarte Gewebe hinein erstrecken. Ueberdies ist in mehreren Fällen die direkte Aufnahme solcher blasskernigen Zellen in das Protoplasma der Riesenzellen zu beobachten. Da in der Nähe der leichter resorbierbaren Lungenstückchen sich jene Zellart nicht entwickelt, so kann man sagen, dass in der Nähe der schwer oder gar nicht resorbierbaren Fremdkörper Riesenzellen entstehen und zwar aus den grossen blasskernigen Zellen.

Das Vorkommen von kleinen, stärker tingierten Kernen, welche denen der Leukocyten gleichen, in dem Körper der Riesenzellen, macht es wahrscheinlich, dass auch solche Zellen aufgenommen werden.

6) Die bindegewebige Kapsel wird ebenfalls neu gebildet. Als erste Reaktion auf die Durchtrennung tritt in der Nähe der Schnittstellen eine Schwellung der Bindegewebelemente ein, welche allmählich eine spindelförmige und schliesslich eine ovale Gestalt annehmen. Ein Teil derselben wandert, mobil geworden, in den angrenzen Fibrinstreifen ein, welcher allmählich zerfällt und resorbiert wird. Vom 3. Tage an zeigen sowohl die noch in der Kapsel liegenden, als die mobil gewordenen Zellen zahlreiche Mitosen, sodass durch diesen Zellenzuwachs die Kapsel eine bedeutende Dicke erreicht. Vom 6. Tage an beginnt in der Gegend der Durchtrennungstelle und in dem Streifen, welcher den Defekt überzieht, die Umbildung der Zellen in die langgestreckte, spindelige Form. Dieselbe ist am 10. Tage

vollendet und die neugebildete Kapsel, sowie die anstossenden Partien, von denen die Proliferation ausging, zeigen den normalen faserigen Bau. An der ursprünglichen Durchtrennungstelle hat sie durch die Gewebszunahme eine bedeutende Verdickung erfahren.

---

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Ribbert für die bei Herstellung vorliegender Arbeit gewährte Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

## V I T A.

Geboren wurde ich, Johann Peter August Krebsbach, katholischer Konfession, zu Obermendig in der Rheinprovinz am 8. September 1864 als Sohn des Kaufmanns Johann Krebsbach und der Luise Krebsbach, geb. Göbel.

Nachdem ich von Herbst 1874 an die höhere Bürgerschule zu Mayen und dann das Gymnasium zu Montabaur besucht hatte, wurde ich Ostern 1882 in die Unter-Prima des Gymnasiums an der Apostelkirche zu Köln aufgenommen. Ostern 1885 erhielt ich daselbst das Zeugnis der Reife.

Am 6. Mai 1885 wurde ich in Strassburg bei der medizinischen Fakultät immatrikuliert, bestand daselbst im Mai 1887 die ärztliche Vorprüfung, studierte im Wintersemester 1887/88 in Berlin, und bezog Ostern 1888 die Universität Bonn, wo ich am 6. März 1889 das Examen rigorosum bestand.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Strassburg: de Bary, Cahn, Fittig, Freund, Goltz, Hoppe-Seyler, Jössel, Kundt, Ledderhose, v. Recklinghausen, O. Schmidt, Schwalbe, Ziegler;

in Berlin: Fasbender;

in Bonn: Binz, Koeks, Koester, Ribbert, Rühle †, Saemisch, Trendelenburg, Veit.

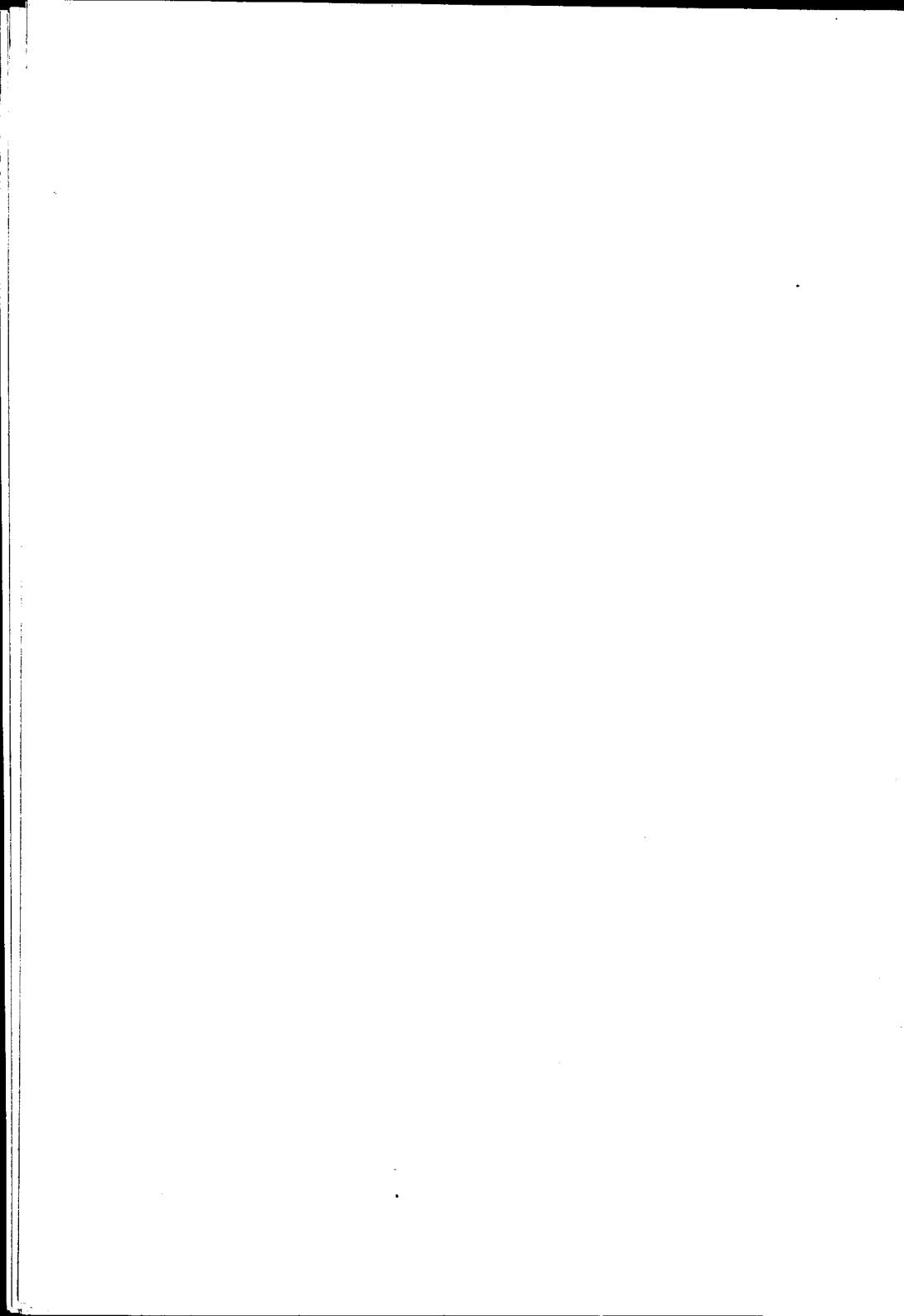
Allen diesen hochverehrten Männern meinen besten Dank.

**Thesen.**

- 1) Nach Substanzverlust in der Milz wird der Defekt durch ein dem normalen Milzgewebe gleichartiges Gewebe ersetzt.
- 2) Eine Vermehrung der einkernigen Leukocyten durch Teilung derselben findet nicht statt.
- 3) Die Cortex Condurango ist, wenn auch kein Spezifikum gegen Magenkrebss, so doch ein vortreffliches Stomachikum.



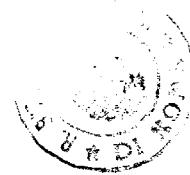
**15104**





AL-14-12

51



2014  
2014