

Aus dem pathologischen Institut zu Greifswald.

Beitrag
zur
Histogenese der Hornhauttuberkel.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe,
welche
nebst beigefügten Thesen

mit Zustimmung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Königl. Universität Greifswald

am

Mittwoch, den 4. Juli 1894

mittags 1 $\frac{1}{2}$ Uhr

öffentlich verteidigen wird

Ludwig Heydemann

aus Pommern.

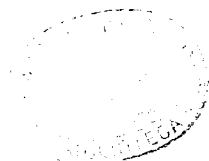
Opponenten:

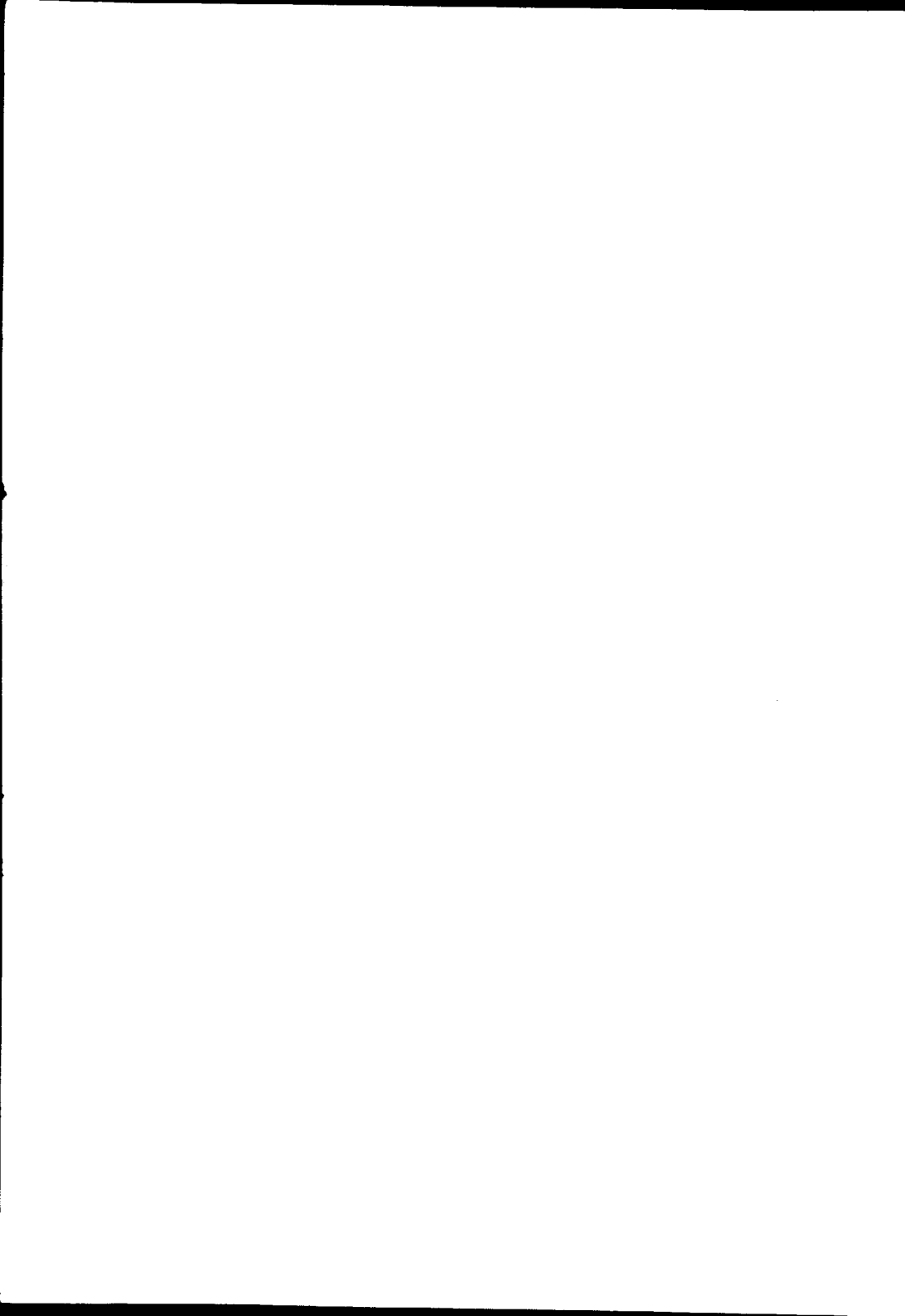
Herr Dr. med. O. Busse, 1. Assistenzarzt am pathol. Institut
Herr Dr. med. W. Frölich, Assistenzarzt am hygienischen Institut.
Herr Dr. med. Konr. Port, Assistenzarzt an der chirurg. Klinik.

Greifswald.

Druck von Julius Abel.

1894.





Seiner lieben Mutter
und dem Andenken seines teuren Vaters
in dankbarer Verehrung

gewidmet

vom Verfasser.



Der Anfang der Lehre von einem „spezifischen Tuberkel“ fällt an das Ende vorigen Jahrhunderts. Während man bis dahin die Bezeichnung „Tuberkel“ für alle möglichen Bildungen, syphilitische, krebsige und andere Knötchen herangezogen hatte, war Baillie der erste, welcher an der Hand anatomischer Untersuchungen der Lungenkrankheiten in den sogenannten Miliartuberkeln ganz besondere, spezifische Gebilde erkannte. Bayle wies dann die Identität der Lymphdrüsentuberkel mit denen der Lunge nach, und es wurden jetzt in schneller Folge dieselben Beobachtungen an serösen Häuten, Leber, Niere und anderen Organen gemacht.

Nachdem so Baillies Beobachtungen allgemeine Bestätigung gefunden hatten, trat nunmehr die Histogenese und die Ätiologie dieser spezifischen Tuberkel, ihr Verhalten zum präexistierenden Gewebe und ihre Stellung zu anderen bekannten Entzündungserscheinungen und pathologischen Veränderungen in den Vordergrund.

Verschiedene Theorien sind über die Entstehung der Tuberkel aufgestellt worden, von denen sich einige als unhaltbar erwiesen, während eine derselben seit 1843 sich bis heute Geltung und Anhänger erworben hat, nämlich die Lehre von der Identität der Tuberkel-elemente mit den weissen Blutkörperchen.

Gegen diese Lehre W. Addisons, auf welcher sich dann seit 1868 die Cohnheimsche Theorie von der Auswanderung der Leucocyten aufbaute, trat bekanntlich

Virchow als erster mit aller Entschiedenheit auf. Er kam nicht auf experimentellem Wege, sondern auf Grund seiner Untersuchungen des auf der Höhe der Entwicklung stehenden Tuberkels zu dem Schluss: „Der Tuberkel hat eine zellige Zusammensetzung, und zwar entsteht er auf dem gewöhnlichen Wege einer Proliferation des präexistierenden Bindegewebes.“ —

Während bis dahin die Frage der Histogenese des Miliartuberkels noch als verschieden von anderen bekannten Entzündungsprozessen angesehen und behandelt wurde, fiel diese Trennung jetzt bei der weiteren Entwicklung der Frage völlig fort.

Cohnheim hatte ausdrücklich für Tuberkelbildung und gewöhnliche Entzündung die Auswanderung der Leucocyten in Anspruch genommen; Böttcher wiederholte die Cohnheimschen Versuche, fügte neue hinzu, und legte dann die gewonnenen Resultate in seiner Arbeit nieder: „Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Eiterkörperchen bei der traumatischen Keratitis.“

„Das Operationsfeld, von dem Cohnheim ausging,“ so heisst es im Anfang der Arbeit, „war die Cornea. An dieser lässt sich das Phänomen der Auswanderung nicht beobachten. Er wandte sich daher an das Mesenterium des Frosches, wo er den Durchtritt der farblosen Blutzellen durch die Gefässwandungen direkt beobachten konnte. Diese Erfahrungen wurden dann auf die Hornhaut (zunächst auf die einfache traumatische Keratitis) übertragen.“ Die Thatsache, dass die einfache traumatische Keratitis stets vom Rande her beginnt, war nur zu geeignet, Cohnheim in seiner Ansicht zu bestärken, und Anhänger für diese Lehre zu gewinnen. Unhaltbar wurde dieselbe für Böttcher jedoch in erster Reihe durch die weiteren Behauptungen Cohnheims, die den Thatsachen und allen früheren Beobachtungen direkt widersprachen, dass näm-

lich, „so gross auch die Zahl der Eiterkörperchen an irgend einer Stelle sei, dennoch die fixen Hornhautkörperchen mit ihren Ausläufern in der gesetzmässigen Anordnung erhalten seien.“ Aus diesen (falschen) Voraussetzungen wurde nun dementsprechend weiter geschlossen, dass auch „die centrale Keratitis durch Einwanderung von Leucocyten und zwar ausschliesslich durch diese zustande käme.“

Böttcher erkannte in der experimentellen centralen Keratitis gerade das geeignetste Objekt, Cohnheim in seinen Behauptungen zu widerlegen.

Schon der makroskopische Befund sprach gegen Cohnheim. In allen Fällen von centraler Chlorzinkätzung trat nämlich an der Stelle der Ätzung wohl eine Trübung ein, die allmählich an Umfang etwas zunahm. Doch die Peripherie blieb völlig klar und durchsichtig. Käme eine centrale Keratitis durch Einwanderung von Leucocyten (von den Scleralgefässen her) zustande, so hätte wenigstens zu einer bestimmten Zeit die Peripherie eine Trübung zeigen müssen, die sich dann allmählich nach dem bis dahin noch klaren Mittelpunkt der Cornea konzentrierte.

So schienen schon makroskopisch die Behauptungen Cohnheims widerlegt, der mikroskopische Befund entsprach den Erwartungen Böttchers in vollem Umfange. In der ganzen Peripherie der Hornhaut waren auch nicht die geringsten Veränderungen wahrzunehmen. Leucocyten fehlten vollständig, und die Hornhautkörperchen waren in normaler Form und Lage vorhanden. Erst in der Nähe des Ätzbezirks, in der sog. Reaktionszone, unterlagen die Hornhautkörper einer gewissen Umbildung. Die Färbung fiel intensiver aus, die Zellfortsätze waren meistens völlig eingezogen, und die Hornhautkörperchen erschienen als rundliche und rundlich-eckige Gebilde. Dass diese Gebilde wirklich die veränderten Hornhautkörper waren, dafür sprach einmal der Umstand, dass dieselben besonders

nach der Peripherie hin genau so regelmässig verteilt waren, wie die daselbst ursprünglich vorhandenen Hornhautkörper. Dann war auch an vielen kugligen Ballen noch der grosse charakteristische Kern der Hornhautkörper sichtbar, und endlich war noch an vielen Stellen grade der erste Anfang der Umbildung zu erkennen: „der nur teilweise Verlust der Fortsätze und die bloss an der der Ätzung zugewandten Seite erfolgte Abrundung.“

Wenn schon diesen so treffenden Beobachtungen von den meisten andern Forschern wenig Rechnung getragen wurde, so fanden die folgenden Angaben um so weniger Beachtung, als dieselben von jedem, der an die Untersuchung heranging, abgesehen von einer feinen Beobachtungsgabe, absolute Vorurteilslosigkeit verlangten. Die betreffenden Stellen heissen wörtlich: „Zwischen diesen veränderten Hornhautkörperchen, welche ringförmig den Ätzbezirk umgeben, finden sich in ziemlich gleichmässiger Verteilung goldgefärbte Körperchen von sehr verschiedener Grösse, von solchen aufwärts, die nur als Pünktchen bezeichnet werden können, bis zu solchen, die den Durchmesser menschlicher roter Blutkörperchen besitzen. Ihre Färbung ist ebenso intensiv wie die der veränderten Hornhautkörper. — In dem kreisförmigen Ätzbezirk haben die Hornhautkörperchen ihre verästelte Gestalt verloren und Spindelform angenommen. Ausser ihnen sieht man in dem gereizten Centrum noch ganz feine und kurze goldgefärbte Linien, die den spindelförmigen Körpern parallel verlaufen, häufig hier und da unterbrochen sind, und an anderen Stellen sogar perlschnurartig aus kleinen goldgefärbten Pünktchen zusammengesetzt erscheinen. Hier kann gar kein Zweifel darüber aufkommen, dass es Spalten der Grundsubstanz sind, deren Inhalt als goldgefärbte Linie oder Perlschnur erscheint.“ — Was ihre Entstehungsweise anbetrifft, so ist Böttcher der Ansicht, dass dieselben

von einer unvollständigen Einziehung der Zellfortsätze herühren. Er schreibt diesen abgeschnürten Partikeln von Zellenprotoplasma die Fähigkeit zu, sich weiter zu Eiterkörperchen zu entwickeln. „Wir hätten demnach,“ so heisst es zum Schluss dieser Untersuchungen, „was die Entstehung der Eiterkörperchen betrifft, eine doppelte Quelle zu unterscheiden: Erstens die Bildung derselben innerhalb grosser kernhaltiger Protoplasmaballen — durch Teilung oder endogene Zellbildung — und zweitens die Entwicklung von Eiterkörperchen aus abgetrennten kernlosen Protoplasmaklumpchen mit nachfolgender Kernbildung in diesen — welchen Vorgang man zur Zeit im Gegensatz zu dem andern als „freie Zellenbildung“ bezeichnen könnte, da eine freie extracellulare Zellenbildung im engeren Sinne nicht nachgewiesen ist.“ —

Soweit Böttcher. Wir kommen auf seine Beobachtungen, mit denen die unsrigen auf das genaueste übereinstimmen, unten zurück. Vorher müssen wir aber einige neuere Arbeiten einer Besprechung unterziehen, um zu zeigen, wie wenig die Befunde bei der Keratitis überhaupt, bei der Keratitis tuberculosa im besonderen unter der Herrschaft der bisher geltenden Entzündungstheorien klargestellt worden sind.

Baumgarten nimmt in seinem Lehrbuche der pathologischen Mykologie das Verdienst für sich in Anspruch, „das bis dahin so gut wie ungelöste Problem der Histogenese des tuberkulösen Prozesses“ in den Hauptpunkten definitiv erledigt zu haben. „Wegweiser“ sind ihm bei den Untersuchungen seiner Impftuberkulose die „spezifischen Tuberkelbacillen“ und die „karyokinetischen Figuren“.

Die Impfungen nahm er in der Art vor, dass er kleine tuberkulös infizierte Gewebstücke in die vordere Augenkammer von Kaninchen einführte.

Abgesehen von den sich an den Operationsakt direkt anschliessenden histologischen Vorgängen waren in den ersten Tagen nicht die geringsten Veränderungen wahrzunehmen. Die ersten Anfänge der spezifischen Tuberkelentwicklung verlegt Baumgarten auf den 6. Tag. An den von zahlreichen Bacillen besetzten Gewebsbezirken sieht er um diese Zeit „neugebildete Zellen, welche nicht den Charakter farbloser Blut- und Lymphkörperchen besitzen, sondern den Habitus umfangreicher epithelioider Zellen, welche mit grossen, ovalen, bläschenförmigen, blass tingierten Kernen versehen sind.“ Die Bacillen werden nun von Tag zu Tag, je näher der Impfstelle, um so zahlreicher. Die ersten karyokinetischen Figuren lassen sich in ganz spärlicher Zahl bereits am 5. und 6. Tage nach der Impfung finden, in grösserer Zahl vom 7. und 8. Tage an. Die Karyokinesen betreffen einzig und allein die fixen Gewebszellen. Die meisten „der in Kernteilung begriffenen praexistierenden Gewebszellen zeigen eine Umwandlung des platten Zelleibes in rundliche und rundlich-kubische oder polygonale Protoplastmakörper.“ Am 9. Tage findet Baumgarten nun zahlreiche „neugebildete protoplasma-reiche, epitheloide Zellkörper, die Brut der fixen Gewebszellen“.

Demnach entstehen „die die primitiven Tuberkelformationen der Iris und Cornea (so gut wie) ausschliesslich zusammensetzenden neugebildeten Epithelioidzellen ausschliesslich durch eine mittels Karyokinese erfolgende Wucherung der verschiedenen fixen Gewebszellen“.

Am 9. Tage beobachtet Baumgarten auch an den Epithelioidzellen zahlreiche Mitosen. Am 10. und 11. Tage treten in stetig zunehmender Zahl „leucocytäre Elemente (Wanderzellen)“ auf, welche bis dahin so gut wie gänzlich vermisst wurden. Baumgarten unterscheidet dabei nicht nur „ein- und mehrkernige“ Leucocyten, wie auch andere

Forscher, sondern auch sog. „nackte Leucocyten“. Wir kommen auf dieselben noch zurück.

Das bereits am 12. Tage sichtbare freie Netzwerk zwischen den Tuberkelzellen und das Auftreten einer scharfen Abgrenzung, einer Art Abkapselung, erklärt B. dahin, dass das Tuberkelreticulum aus der „Auffaserung und fortschreitenden Rarefizierung resultiere, welche die normale fibrilläre Grundsubstanz durch die Vergrößerung der präformierten und durch die raumfordernde Bildung zahlreicher neuer Zellen erleidet — ist also ein Rest des alten Gewebes.“

Die Deutung der Abkapselung ist etwas kompliziert. B. führt dieselbe auf eine stärkere Zellwucherung im Centrum und den damit verbundenen Druck auf die Peripherie zurück. Dadurch wird der Nährwert des Bodens an der Peripherie für die Bacillen herabgesetzt, und so einer weiteren Wucherung der Bacillen ein mechanischer Widerstand entgegengestellt. Endlich lässt B. die Abkapselung durch die den Tuberkelbacillen eigentümliche Art des Wachstums zustande kommen.

Am 12. Tage nach der Impfung zeigt sich gewöhnlich schon ein allmählicher Zerfall der zelligen Elemente, zunächst im Centrum des Tuberkels, welcher mit völliger Verkäsung und Riesenzellenbildung endet.

Eine neuere Arbeit über Tuberkel ist im Jahre 1892 von Kostenitsch und Wolkow veröffentlicht worden unter dem Titel: „Recherches sur le développement du tubercule expérimental.“ Dieselbe basiert in der Hauptsache auf der Cohnheim-Zieglerschen Auffassung, bringt aber manche neue und interessante Angaben, die für uns von Wert sind.

Versuchsobjekte waren unter anderen auch Hornhäute von Kaninchen. — Um zu erfahren, inwieweit die ersten Veränderungen nach der Impfung mit Emulsionen von Tuberkelbacillen-Reinkulturen unabhängig vom Trauma rein spezifischer Natur seien, nahmen K. und W. vergleichende

Impfungen mit einem indifferenten Körper, chinesischer Tusche, vor. Die Resultate entsprachen den Erwartungen: „Les préparations montrent, que la leucocytose polynucléaire résulte surtout du traumatisme.“ Das Trauma spielt also zuerst die Hauptrolle; erst später tritt „durch die Dauer und Intensität der Reizerscheinungen“ durch die Tuberkelbacillen der Unterschied der vermehrungsfähigen und spezifisch wirkenden Bacillen von dem indifferenten Fremdkörper deutlich hervor.

Die Zeiträume zwischen Impfung und Tötung der Tiere variieren zwischen 10, 30, 60 Minuten, 3—24 Stunden und 2—18 Tagen.

Die mikroskopischen Veränderungen teilen K. und W. „d'après la prédominance de certains phénomènes à certains époques“ in 5 Stadien:

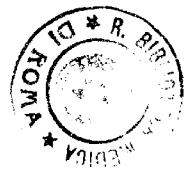
- 1) Premiers signes de réaction (Bildung eines serofibrinösen Exsudats).
- 2) Leucocytose polynucléaire primitive (1. Auswanderung der vielkernigen Leucocyten).
- 3) Réaction des éléments locaux, formation des cellules épithélioïdes (Proliferation der zelligen Gewebs-elemente, welche sich in Epithelioidzellen umwandeln).
- 4) Leucocytose mononucléaire (Auswanderung der einkernigen Leucocyten, welche hauptsächlich die Peripherie der Tuberkelherde einnehmen und das angrenzende Gewebe infiltrieren).
- 5) Dégénérescence du tubercule (Leucocytose polynucléaire secondaire).

Das Eindringen der Leucocyten in die Hornhaut halten K. und W. auf zwei Wegen für möglich: „d'abord de la conjonctive bulbaire, plus tard du sac conjonctival par la voie des canaux intra-épithéiaux dilatés à l'endroit de l'infection.“ Es muss hier hervorgehoben werden, dass die

Verfasser ein Eindringen der Leucocyten vom Conjunctivalsack her weder selbst beobachtet haben, noch dass sie irgend welche Rücksicht auf die zahlreichen Versuche Böttchers genommen haben, durch welche die Möglichkeit dieses Eindringens, wenn nicht absolut widerlegt, so doch im höchsten Grade unwahrscheinlich gemacht wird. Es lässt sich nicht einmal ersehen, welche Unterscheidungsmerkmale für die Verfasser massgebend gewesen sind, einen Teil der zelligen Gebilde als Abkömmlinge der Hornhaut, einen andern als eingewandert zu bezeichnen, was um so notwendiger gewesen wäre, als bereits durch v. Recklinghausen, durch Hoffmann u. a. das Hervorgehen ein- und mehrkerniger Zellen vom Typus der Leucocyten direkt unter dem Mikroskop aus Hornhautkörperchen und Conjunctivalepithelien an lebender Froschhornhaut beobachtet worden ist.

Die Dauer der phase polynucléo-leucocytaire erreicht ihr Maximum etwa am 4. bis 5. Tag. Von da ab verfallen die Leucocyten schnell einer regressiven Metamorphose. Ihre Konturen werden undeutlich, die Kerne zeigen unregelmässige Formen und schlechtes Färbungsvermögen, und ihre Trümmer werden von den fixen Gewebselementen aufgenommen. Jetzt am 5. Tage beginnen erst die Gewebselemente zu reagieren. „On voit aux endroits injectés se gonfler le protoplasma et les noyaux des éléments des tissus, le nombre des noyaux augmente considérablement, et les figures karyokinétiques apparaissent.“ Die Proliferation findet auch auf dem Wege der direkten Zellteilung statt. Dies schliessen K. und W. aus der „variabilité de formes des noyaux, tantôt allongés, ovalaires, tantôt recourbés, échaucrés en S, en forme de fer à cheval.“

Die so gewucherten Zellen werden nun in epithelioide Zellen umgewandelt. Die weiteren Entwicklungsstadien haben wir bereits angeführt.



Betreffs des Tuberkelreticulums schliessen sich Kostelnitsch und Wolkow den Ansichten Baumgartens an. Leber hat über „die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten nach vorzugsweise am Auge angestellten Untersuchungen“ ein grosses Werk veröffentlicht, dessen Bedeutung hier eine eingehendere Besprechung erfordert. Seine Stellung zur Emigrationstheorie spricht Leber unzweideutig in folgenden Worten aus: „Bei der eitrigen Infiltration der Hornhaut lassen sich zwei räumlich getrennte Formen derselben unterscheiden, die eitrige Infiltration des Pilzherdes und der Infiltrationsring in dessen Umgebung. Dass beide durch Einwanderung von Eiterkörperchen in die Hornhaut entstehen, kann wohl von vorne herein nicht bezweifelt werden, da sie den beiden Formen entsprechen, in welchen die eitrige Infiltration in der Hornhaut überhaupt auftritt, deren Entstehung durch Cohnheims Untersuchungen aufgeklärt worden ist, nämlich der durch Einwanderung vom Bindehautsack entstehenden eitrigen Infiltration der direkt von dem Entzündungsreiz getroffenen Stelle und der durch Einwanderung vom Rande her bewirkten eitrigen Infiltration der Umgebung. Von der Richtigkeit der Cohnheimschen Entzündungslehre hatte ich mich schon längst durch eigne Nachuntersuchungen an der durch Ätzung mit *Argentum nitricum* beim Frosch bewirkten Keratitis überzeugt und dieselbe auch bei den gemeinschaftlich mit Stromeyer angestellten Untersuchungen über die Entstehung der Hypopyon-Keratitis durchaus bestätigt gefunden. Die von Cohnheim und Senftleben in der Controverse gegen Böttcher angeführten Beweise, dass die an der Ätzstelle der Hornhaut auftretenden Eiterkörperchen nicht durch Proliferation der fixen Hornhautzellen entstehen, sondern von einer Einwanderung von Leucocyten

aus dem Conjunctivalsack herzuleiten sind, schienen mir völlig überzeugend, so dass ich von diesem Standpunkte an die Beurteilung meiner Versuche herantrat. Ich habe jedoch nicht versäumt, diese Voraussetzung einer immer wieder erneuten Prüfung zu unterziehen, die mir aber nur ebenso viele Beweise für deren Richtigkeit geliefert.“

Dass wir von den „Beweisen“ nicht zu viel erwarten dürfen, ersehen wir bereits auf derselben Seite gelegentlich der Besprechung „Auffassung der Vorgänge bei der Aspergillusentzündung“. Dort heisst es: „Allerdings habe ich vergeblich versucht, diese Herkunft der Eiterkörperchen durch Einstreichen feinkörniger Farbstoffe, von Zinnober oder in Wasser unlöslichem Anilinblau, in den Bindehautsack direkt zu erweisen, wie dies Hoffmann und später Eberth und Senftleben gelungen ist. Ich fand nur einige für das blosse Auge sichtbare rothe Fleckchen von Zinnober in die oberste, in eitrigem Zerfall begriffene Schicht des Pilzherdes eingelagert, konnte aber darin keine in Eiterkörperchen eingeschlossene Zinnoberkörnchen erkennen. Ebenso wenig Erfolg hatte ich, als ich die sporenhaltige Infektionsflüssigkeit mit Zinnober versetzte. Ich glaube jedoch nicht, dass diese Beobachtung gegen die Einwanderung aus dem Bindehautsack spricht, die ja auch in den hier in Rede stehenden Fällen nur eine ganz beschränkte und oberflächliche war, da nichts zu der Annahme zwingt, dass die unter dem Einfluss der Pilze stehenden, in die Hornhaut einwandernden und daselbst offenbar bald absterbenden (warum?) Eiterkörperchen ebenso wie sonst Farbstoffkörnchen aufnehmen. Die Zellen, welche solche Körnchen aufgenommen hatten, mochten bei der reichlichen Absonderung rasch wieder aus dem Bindehautsack entfernt worden sein.“ —

Diese Gedankenfolge zeigt, wie fest Leber auf dem

Standpunkte, dass die Leucocyten vom Conjunctivalsacke aus in die Cornea eindringen, stand, als er diese Versuche zur Bestätigung unternahm; hätte er den Zinnober, wie er es erwartet, in den Eiterkörperchen gefunden, so hätte er darin den sicheren Beweis erblickt, dass die Farbstoffkörnchen von dem Conjunctivalsacke aus durch Zellen in den Entzündungsbezirk transportiert worden seien. Nun er sich überzeugte, dass die Zinnoberkörnchen in dem Lymphstrome frei schwimmend in der Cornea angetroffen wurden, macht er nicht etwa gegen Eberths und Senftlebens Versuche das Bedenken geltend, dass die Partikelchen auch dort ursprünglich frei im Lymphstrom gelegen hatten und erst später von den fixen oder mobilen Hornhautzellen aufgenommen worden seien, so dass diese Versuche das direkte Gegenteil bewiesen von dem, was sie beweisen sollten, sondern er schliesst gegen den eignen Befund, dass der Farbstoff in Zellen eingeschlossen gewesen sei, dass die Träger sich aber eiligst wieder entfernt hätten. Dieser Schluss ist nur denkbar von dem Standpunkte aus, dass das Eindringen von Leucocyten feststehende, unerschütterliche Thatsache sei, nicht aber eine Vermutung, welche nur von Cohnheim gemacht worden ist, als ihm Boettcher das Eingeständniss abgerungen hatte, dass bei der centralen Keratitis die Zellen nicht vom Rande her eingewandert sein könnten. —

Ich habe das ganze Werk von Leber mit Fleiss durchstudiert und finde eine Erklärung für die strenge Durchführung der Emigrationstheorie in der im Vorwort enthaltenen Mitteilung, dass das Werk bereits 1879 begonnen und im Verlauf von 12 Jahren allmählich kapitelweise bearbeitet worden ist. Während die Streitfragen der älteren Periode ausführlich behandelt worden sind, erwähnt Leber, dass er „bei der umfangreichen Litteratur die allerneueste Zeit nicht mehr in gleichem Masse berücksichtigen konnte.“

sichtigen konnte.“ Auf diese Weise erklären sich wohl die Widersprüche auch in prinzipiell wichtigen Punkten, z. B. darüber, ob die eitrige Infiltration und der Infiltrationsring, welche nach Leber durch Einwanderung von Eiterkörperchen (Leucocyten) in die Hornhaut entstehen unter aktiver Beteiligung der Hornhaut zu Stande kommen oder nicht. Es heisst auf Seite 427: „dass die Hornhaut bei diesen Vorgängen eine wesentlich passive Rolle spielt, wird zur Evidenz erwiesen durch die von mir gemachte Beobachtung, dass dieselben Formen der eitrigen Infiltration, welche von der lebenden Hornhaut bekannt sind, nämlich die Infiltration einer direkt verletzten Stelle von der äusseren Oberfläche aus und der Infiltrationsring durch Randeinwanderung, auch an einer toten Hornhaut im Innern des lebenden Tierkörpers auftreten.“

Die Ähnlichkeit der Befunde mit den am lebenden Tier beobachteten ist so auffallend, dass auch der letzte Zweifel an der Entstehung derselben durch Leucocyteneinwanderung schwinden muss. Wirkt ein Entzündungsreiz in der toten (?) Hornhaut in gleicher Weise als Attractionscentrum für die Leucocyten wie in der lebenden, so können die **Elemente des Hornhautgewebes nicht in aktiver Weise beteiligt sein.**“

Offenbar einer viel späteren Zeitperiode gehört der folgende Gedankengang an: „Wenn ich mit Cohnheim die Eiterkörperchen ausschliesslich von einer Auswanderung der Leucocyten und nicht von Proliferation der Gewebszellen herleite, so bin ich doch keineswegs der Meinung, dass eine Proliferation der Gewebszellen bei der Entzündung auszuschliessen sei. Ich habe mich im Gegenteil vielfach von deren Vorkommen überzeugt. Auch Cohnheim hat nicht, wie Grawitz behauptet, jede Proliferation der Bindegewebszellen bei der Entzündung

in Abrede gestellt, sondern hat „das Ergebnis seiner Erörterung dahin zusammengefasst, dass progressive Veränderungen eines entzündeten Körperteils zwar möglich, aber bislang nicht über jeden Zweifel festgestellt seien“, und hat diesem Ausspruch sehr bald auf Grund seiner Untersuchungen den einschränkenden Zusatz „von den regenerativen Vorgängen abgesehen“ hinzugefügt. Was Cohnheim bestritten, und bis heute auch Niemand bewiesen hat, ist, dass aus der Proliferation der Gewebszellen wirkliche Eiterkörperchen hervorgehen.“

Leber giebt also schon zu, dass im Gegensatz zu seiner früheren Ansicht die Hornhaut doch eine aktive Rolle bei der Entzündung spielt. „Es handelt sich dabei aber um einen von der Eiterbildung völlig verschiedenen Prozess, nämlich um die entzündliche Gewebsneubildung.“ Die Proliferationsvorgänge sind nach Leber nur dazu da, „junges Bindegewebe zu liefern, dem teils die Regeneration von Substanzverlusten, teils die Abkapselung oder Ausstossung reizender Substanzen als Aufgabe zufällt.“

Auf derselben Seite findet aber dieser Ausspruch bereits eine weitere Einschränkung: „In dem Punkt muss ich Grawitz Recht geben, dass die Proliferation der Gewebszellen nicht ausschliesslich als Regenerationsvorgang betrachtet werden kann, vielmehr, was Cohnheim in Abrede stellte, auch als **Folge der Reizwirkung der entzündungserregenden Schädlichkeit.**“

Und weiter unten:

„Ich kann nicht mit Cohnheim und Weigert übereinstimmen, welche der Proliferation der Gewebszellen eine lediglich regenerative Bedeutung zuschreiben, und schliesse mich vielmehr der Ansicht derjenigen Forscher an, welche wie Baumgarten und Grawitz die entzündliche Gewebsproliferation in Übereinstimmung mit Virchows

Theorie auf eine Wirkung des Entzündungsreizes zurückführen“.

Nach Leber „hat man beobachtet, dass bei der Entzündung Karyokinesen und Teilung von Bindegewebszellen und Epithelzellen, selbst von Flimmerepithelien, stattfindet, dass diese Zellen dabei kuglig werden, Contractilität erlangen und langsam Form- und Ortsveränderungen ausführen.“ Er giebt zu, dass die Bindegewebszellen imstande sind, wie die Leucocyten, Fremdkörper in sich aufzunehmen, und dass sie gleichfalls wie die Leucocyten einer in der Attraktionstheorie näher begründeten Fernwirkung gewisser chemischer Reize unterliegen: bei seinen zahlreichen Versuchen mit Einführung von Glasröhrchen in die vordere Augenkammer beobachtete Leber nämlich Bindegewebszellen in den Röhrchen selber. — „Für die im Innern des Röhrchens auftretende Bindegewebsproliferation und Gefässneubildung weiss ich auch keine andere Erklärung als durch die Annahme einer Fernwirkung zu geben, die ich mir nur von chemischer Natur vorstellen kann“.

Wenn man nun zu allen diesen gemeinsamen Merkmalen hinzufügt, dass sowohl Bindegewebs- wie Epithelzellen multinukleäre Kernformen annehmen können, so fragt man wohl mit Recht, auf welche Unterscheidung hin Leber noch den Satz aufstellte: „Eine Eiterung entsteht nur durch Leucocyteinwanderung“, oder was an dem von Grawitz geführten Beweise*) der Virchowschen Lehre, dass Bindegewebszellen zu Eiterkörperchen werden, noch zu ergänzen ist. — Dass grosse, voll ausgebildete Bindegewebszellen von Leucocyten und Eiterkörperchen leicht zu unterscheiden sind, ist selbstverständlich, dass es aber die kleinen Formen nicht sind, sagt Leber S. 431. Dort heisst es: „Die neu-

*) Die histologischen Veränderungen bei der eitrigen Entzündung im Fett- und Bindegewebe. Virchow's Arch. Bd. 118 S. Taf. IV.

gebildeten Bindegewebs- oder sog. Granulationszellen sind im allgemeinen von den Eiterzellen durch Grösse, Form und Verhalten der Kerne verschieden, — wenn sie auch mitunter bei mikroskopischer Untersuchung von einkernigen Leucocyten teilweise schwer oder garnicht zu unterscheiden sind“ — und weiter unten pg. 498:

„In der Umgebung des nekrotischen Herdes findet sich eine Zone, in welcher statt oder neben Einwanderung von Leucocyten Proliferationsvorgänge der Hornhautkörper auftreten, Vergrösserung der Zellen, Auswachsen von Ausläufern, Kern- und Zellteilung. Die dadurch entstehenden Bilder können bekanntlich stellenweise zur Verwechslung mit den durch Leucocyteneinwanderung bedingten Anlass geben, indem ähnliche spieß- oder spindelförmige Figuren, wie durch das Auswachsen von Fortsätzen der Hornhautzellen, auch durch das Eindringen der Leucocyten in die Gewebsspalten der Hornhaut entstehen, doch lassen sich beide in der Regel ganz gut auseinanderhalten, wenn sie auch vielfach neben- oder hintereinander hergehen“. — Das „vielfach neben- oder hintereinander“ ist es, worauf ich zunächst kurz eingehen muss: Wie man aus den Protokollen ersieht, sind die mikroskopischen Untersuchungen mit ganz vereinzelt Ausnahmen frühestens immer erst am zweiten Tag und gewöhnlich viel später vorgenommen.

Auf diese Ausnahmen, wo bereits nach 24 Stunden untersucht wurde, kommt es für die Beurteilung des „neben- und hintereinander“ aber vorzugsweise an. Durch diese Erwägung wurde ich wie viele andere, eben darauf hingewiesen, meine ersten Untersuchungen der aseptischen Hornhautwunden und der mit Tuberkelbacillen geimpften bereits nach 20 Minuten bis zu 4 Stunden und 24 Stunden vorzunehmen. Hier konnte ich noch den Übergang der Hornhautkörper in die den Leucocyten ähnliche Formen

direkt erkennen, wie sie bereits Grawitz im Atlas der pathol. Gewebelehre beschrieben hat. Diese Beobachtungen finden wir nun bei Leber direkt bestätigt. Bei den Versuchen über die Wirkung von Quecksilber und Quecksilberverbindungen in der Hornhaut finden wir über eine bereits nach 24 Stunden vorgenommene Untersuchung folgende Angabe: „Von Interesse ist es anzuführen, dass nach Injektion einer verdünnten Aufschwemmung von gelbem Quecksilberoxyd, welches in geringer Menge nur in die nächste Umgebung des Stichkanals eindrang, **schon nach 24 Stunden** in der tiefsten Schicht der Hornhaut ein Beginn von **Proliferation der Hornhautkörperchen** und der Endothelzellen am Rande des nekrotischen Herdes auftrat, während die **eitrige Infiltration noch in ihren ersten Anfängen begriffen war**. Am Rande des den Stichkanal umgebenden nekrotischen und gequollenen Herdes, in welchem die Färbung der Hornhautkörperchen ausblieb, trat eine schmale, scharf begrenzte Zone auf, in welcher die letzteren, wie nach Haematoxylinfärbung sehr schön zu sehen war, sich durch erheblichere Grösse und lange spiessige Ausläufer auszeichneten, während sie nach der Peripherie bald wieder das normale Aussehen annahmen“ u. s. w. „Die Geringfügigkeit der Leucocyteneinwanderung in den zuletzt beschriebenen Versuchen erklärt sich durch den Umstand, dass nur wenig von der infizierten Substanz im Stichkanal zurückblieb, welche zwar an Ort und Stelle Nekrose und Regenerationsvorgänge erregte, aber zunächst nicht ausreichte, um auf weiteren Abstand hin, bis auf die gefässhaltige Umgebung intensiver zu wirken (warum nicht?). Ehe sich dann die eitrige Infiltration zu einer bedeutenderen Höhe steigern konnte, wurde durch sie die schädliche Substanz mit dem nekrotischen Gewebe gelockert und abgestossen.“

Je weiter nun die Entzündung fortschreitet, desto mehr tritt an Stelle von Leber's „Hintereinander“ das „Nebeneinander“, d. h. die in Umwandlung begriffenen Hornhautkörperchen und die, welche mit den weissen Blutkörperchen Ähnlichkeit erlangt haben, halten sich gegenseitig an Zahl das Gleichgewicht und treten schliesslich ganz hinter Letzteren zurück. Ich könnte hierfür aus den Beobachtungen Lebers eine ganze Reihe von Belägen anführen. Es genügt aber das eine Beispiel schon, um im Prinzip zu zeigen, dass wir ein wahres Bild von den pathologischen Vorgängen bei genügender Intensität des Entzündungsreizes nur dann erhalten können, wenn wir die Untersuchungen auf einen möglichst frühen Termin nach der Operation verlegen. Ich bin überzeugt, wäre es Leber weniger auf den makroskopischen Befund angekommen, also auf eine Zeit, in welcher die mikroskopischen Veränderungen bereits ihren Höhepunkt erreicht hatten, Leber wäre zu einem wesentlichen anderen Resultat gekommen.

Dadurch wird auch weiter erklärt, warum die Befunde bei Leber zum Teil so verschieden sind und sich oft im Sinne der Leucocyten Theorie direkt widersprechen: Für eine in Wirklichkeit bestehende Leucocytenemigration wäre es im Prinzip gleichgültig, ob schon nach 24 Stunden oder erst nach 5 Tagen untersucht würde. Es könnte immer nur ein quantitativer Unterschied bestehen.

Indessen werde ich später Protokolle anführen, aus welchen hervorgeht, dass L. selbst mit langen Ausläufern versehene Zellen, welche Crotonöl aufgenommen haben, als Leucocyten anspricht, dass er sowohl ganz kleine, als auch Zellen, welche 3—4 mal die Grösse eines farblosen Blutkörperchens übertreffen — auf Grund ihrer Gestalt als ausgewanderte Blutkörperchen bezeichnet.

Wie gesagt, kommt neben der Zeit aber auch die Stärke des Entzündungsreizes in Betracht. Ist der Reiz nur

ganz minimal (z. B. ein der Hornhaut anliegender aseptischer Fremdkörper ohne Verletzung der Cornea), so können ruhig mehrere Tage verstreichen und wir finden dann erst ähnliche Veränderungen, wie wir sie nach stärkerem Reiz bereits nach 24 Stunden und früher beobachten: Nach Einführung eines Glasröhrchens in die vordere Augenkammer „kam es an der Innenfläche der Hornhaut, an Stellen, wo das Röhrchen anlag, zu leichten umschriebenen Trübungen durch Proliferation des Endothels, wobei aber gleichzeitig auch in der angrenzenden Schicht der Hornhautgrundsubstanz Kernvermehrung und stärker ausgesprochene fibrilläre Beschaffenheit hervortraten. Dieses Verhalten ist auf die Reibung und wohl auch auf die chemische Wirkung des Glases zu beziehen.“ —

Wenn ich auch der „chemischen“ Wirkung nicht direkt beizustimmen vermag, die Beobachtung trifft mit der unsrigen absolut überein. Warum aber bei Leber die chemische Wirkung des Glases in dem einen Falle Leucocytenauswanderung, in dem andern Proliferation der Hornhautzellen bewirkt — darüber scheint sich Leber nicht Rechenschaft gegeben zu haben.

Überhaupt macht dem genannten Forscher das die Entzündung bewirkende „chemische Agens“ bei der Erklärung der Vorgänge recht viel Schwierigkeiten. Die Attraktionstheorie setzt bekanntlich eine chemische Löslichkeit sämtlicher Körper voraus, auch derjenigen, welche bisher in der Chemie als absolut unlöslich galten. Wenn ich auch überzeugt bin, dass diese Erklärung durch die einfache Annahme einer Fremdkörperwirkung resp. eines aseptischen Traumas völlig überflüssig wird — wie findet Leber eine Lösung in den Fällen, wo chemische Wirkung einer Substanz überhaupt nicht besteht und doch von ihm eine Leucocyteninfiltration beobachtet ist, — ich meine bei

der aseptischen Wundheilung? — Während Leber bei allen seinen übrigen Versuchen die peinlichste Asepsis und das Ausgeschlossensein von Komplikationen garantiert, wird hier ohne ersichtlichen Grund der Leucocyten Theorie zu Liebe alles in Frage gestellt: „Trifft die mechanische Verletzung ein gefässloses Gewebe, so sollte man streng genommen erwarten, dass einfache und reine Continuitätstrennungen nur zu Regenerationsvorgängen, aber ebenso wenig zu Leucocytenemigration, als zu reflektorischer Gefässerweiterung führen könnten. Ich glaube auch, dass dies in der That der Fall wäre, wenn nicht durch die Verletzung sehr oft, in geringem Masse vielleicht ausnahmslos, gewisse Komplikationen herbeigeführt würden, welche ihrerseits die genannten Vorgänge nach sich ziehen.“

Die Lösung ist also einfach darin zu suchen, dass Leber die Deutung auf eingewanderte Leucocyten von 2 Gesichtspunkten aus macht: Entweder sind die Zellen klein, ihre Kerne mehrfach, ihre Zahl reichlich, — alsdann entscheidet ihre Ähnlichkeit mit den Formen der Leucocyten oder Eiterkörperchen für ihre Identität. Es mag dann noch so unwahrscheinlich sein, dass bei aseptischen Wunden grosse Mengen farbloser Zellen aus dem Blut auswandern sollten, ohne dass rote Blutkörperchen mit durchtreten; es wird in ergossenem Blut, welches resorbiert werden muss, oder in nekrotischen Wundrändern die Ursache für die Emigration gesucht und — gefunden. Andererseits, wenn bei Quecksilber- oder Crotonoelinjektionen grosse, mit langen Ausläufern versehene Zellen das Öl aufgenommen haben, oder wenn im Ätzbezirk minimal kleine Kernfiguren liegen, so sind sie trotz der Formverschiedenheit doch Leucocyten, da der Prozess der Entzündung angehört.

Überlebende Hornhaut.

Gänzlich unvereinbar mit der Emigrationstheorie sind die Befunde an der überlebenden Hornhaut, bei welcher v. Recklinghausen und Hoffmann Eiterkörperchen auftreten sahen; dass die von Leber ausgesprochenen Bedenken unbegründet sind, geht genügend aus den Beobachtungen von Buddee und Anders*) hervor, welche gar keinen Zweifel darüber lassen, dass an der ausgeschnittenen Hornhaut auf dem Objektträger in einer zellenfreien Kochsalzlösung zahlreiche kontraktile Elemente aus dem Gewebe hervorgehen, welche am lebenden und gefärbten Objekt mit den farblosen Blutkörperchen übereinstimmen.

Hieraus geht aber auch hervor, dass an der Hornhaut, welche in die Bauchhöhle eines lebenden gleichartigen Tieres eingebracht ist, keineswegs als tot betrachtet werden darf, sondern dass sie unstreitig eine bessere Ernährung des Hornhautgewebes ermöglicht, wie dies bei Kochsalzlösung auf dem Objektträger der Fall ist. Es ist bekannt, dass bei Transplantationen nach Thiersch dünne Schnitte der Oberhaut noch nach achtstündigem Verweilen in erwärmter Kochsalzlösung vorzüglich anheilen und proliferieren. Es werden sogar ganze Hautstücke von beträchtlicher Grösse auf granulierende Flächen überpflanzt, obgleich hier die Bedingungen für den Eintritt des Saftstroms nicht entfernt so günstig sind, als wenn eine Hornhaut in toto in den Bauchfellsack versenkt wird. Wie die als Einwanderung gedeuteten pigmenthaltigen Zellkörper in getrockneten Schweinehornhäuten, welche in die Bauchhöhle von Kaninchen eingeführt waren, aufzufassen sind, wage ich vor eigener Nachprüfung nicht zu beurteilen, ich halte das Eindringen von Wanderzellen in tote Körper für bewiesen, aber ich halte es für ebenso bewiesen, dass auf dem Objektträger ein Eindringen von Wanderzellen in die

*) Dissertationen. Greifswald Mai 1894.

überlebende Cornea absolut ausgeschlossen ist. Für die Leucocytennatur der eingedrungenen Zellen ist ebenso wenig in diesen Versuchen ein Beweis zu sehen, wie sich die bekannten Ziegler'schen Plättchenversuche als ausreichend erwiesen haben, um die Leucocytennatur dieser Zellen und hiermit die Entstehung von Riesenzellen aus Leucocyten zu beweisen. Ziegler selbst ist von dieser Deutung zurückgekommen.

**Morphologische Beweise Lebers
für die Leucocytennatur der Zellen bei Keratitis:**

Damit mir nicht etwa der Vorwurf gemacht werden könnte, ich hätte einzelne Sätze aus ihrem Zusammenhang herausgerissen und hätte damit von der Leberschen Entzündungslehre nur ein Zerrbild wiedergegeben, führe ich folgende Protokolle wörtlich an: Seite 27 finden wir gelegentlich einer durch Impfung mit *Aspergillus fumigatus* gewonnenen Keratitis folgende Beschreibung: „Im Infiltrationsring schieben sich die Eiterkörperchen ganz ausserordentlich enge zusammen und sind in dicht gedrängten Reihen zwischen die Fibrillen der Grundsubstanz eingelagert, wodurch bei der schiefen Überkreuzung der Fibrillensysteme der übereinanderliegenden Hornhautschichten die bekannte gitterförmige Eiterinfiltration zustande kommt. Die Zellen sind so dicht aneinander gelagert, dass ihre Grenzen auch nach Haematoxylinfärbung garnicht zu erkennen sind und nur die multiplen kleinen Kerne in der blaugefärbten körnigen Protoplasmamasse hervortreten. Erst am Rande des Ringes, wo die Zellen sich lockern, erkennt man deutlicher, wie sie durch das Hineinzwängen in das faserige Gewebe sehr stark verlängert, spindelförmig oder rosenkranzförmig deformiert sind. Nichts ist auffallender als dieses Bild, welches unverkennbar darauf hinweist, dass die Zellen bei ihrer Einwanderung einem äusserst lebhaften

Trieb zur Vorwärtsbewegung in der Richtung des Pilzherdes folgen, dem sie bei dem erheblichen Widerstand von seiten der Kittsubstanz der Hornhautfibrillen nur auf Unkosten ihrer natürlichen Form nachzukommen imstande sind. Um so überraschender ist es zu sehen, wie am inneren Rande des Infiltrationsringes fast plötzlich die zellige Einlagerung aufhört und an ihrer Stelle völlig klare Hornhautsubstanz auftritt, welche, wie bemerkt, nicht einmal die normalen Hornhautkörperchen erkennen lässt und sich dadurch als nekrotisch gewordenen Gewebe darstellt.“

Leber musste allerdings das Bild überraschen: die (seiner Meinung nach „tote“) Hornhaut, welche in die Bauchhöhle eingeführt wurde, setzte der Leucocytenwanderung nicht das geringste Hindernis entgegen, und hier zeigte eine tote Gewebspartie in der lebenden Hornhaut auch nicht ein einziges Eiterkörperchen. — Mir erscheint diese Thatsache durchaus nicht überraschend. In einem wirklich toten Gewebstück sind eben auch die lebenden proliferationsfähigen Hornhautkörperchen abgetötet, und wo diese fehlen, da werden wir auch nach Eiterkörperchen vergeblich suchen.

Bei einer Impfung der Cornea mit *Penicillum glaucum* und *Aspergillus niger* wird die Aufnahme von Sporen in die Zellen beschrieben: „Sehr klar konnte ich hier bei der geringen Trübung der Hornhaut die Aufnahme der Sporen in Lymphkörperchen beobachten. Nach 6 Tagen war im Stichkanal eine dichte Anhäufung ungekeimter Sporen zu finden. An der Grenze dieser Anhäufung lagen die Sporen in kleinen Gruppen, die sich allmählich in der Umgebung verloren und sich als grosse mit zahlreichen Sporen dicht erfüllte, ein- bis mehrkernige Zellen herausstellten. Man sah einzelne dieser Zellen noch in einer Entfernung von etwa 1 mm im Hornhautgewebe liegen. Ihre Form war im allgemeinen rundlich, doch wurden auch spindelförmige, mit Sporen

erfüllte Ausläufer beobachtet. Die Grösse war die von grossen Fettkörnchenzellen, indessen enthielten auch viele kleinere Zellen Sporen in geringerer Menge eingeschlossen!“

In einem zweiten Versuch „wurden auch hier die Sporen von Zellen aufgenommen, welche von sehr verschiedener Grösse, dicht damit erfüllt, in gedrängter Menge den Stichkanal und dessen Umgebung einnahmen, sich aber auch noch auf einige Entfernung davon im Gewebe zerstreut fanden.“

Bei Versuchen über die Wirkung von Crotonöl beschreibt Leber folgendes: „Sehr merkwürdig ist das Verhalten der von der Descemet'schen Membran befreiten Cornea. Zunächst ergibt sich, dass die im Leben bemerkte bogige Trübung in der Nähe des oberen Randes, wie erwartet, durch eitrige Infiltration bedingt ist. Ausserdem findet sich aber an der Stelle, wo der Crotonöltropfen gesessen hatte, ein kleines durch Osmium dunkel gefärbtes Öltröpfchen für das blosse Auge eben erkennbar, umgeben von einem dunklen Ring von ca. $1\frac{1}{2}$ mm Durchmesser, der aus einer Einlagerung von Zellen in das Hornhautgewebe besteht, welche feinste Öltröpfchen enthalten. Es lässt sich mit voller Sicherheit feststellen, dass die Descemet'sche Membran an den Stellen durchaus unverletzt geblieben ist, und dass auch nicht etwa eine Verwechslung mit der Einstichstelle stattgefunden hat. Die Hornhaut wird hierauf an Dickendurchschnitten untersucht. An der betreffenden Stelle sind in der That bis zu einer gewissen Tiefe Zellen in das Gewebe eingelagert, die zahlreiche, durch Osmium schwarz gefärbte Öltröpfchen enthalten. Sie sind z. T. rundlich, für Lymphkörperchen ziemlich gross, 1—2 kernig, z. T. spindelförmig oder polyklon, mit ungemein langen, gleichfalls mit Öltröpfchen gefärbten Ausläufern. — Ich habe noch in einigen andern

Fällen, sowohl mit verdünntem Crotonöl als mit reinem Olivenöl und zum Teil in viel grösserer Ausdehnung, Auftreten ölhaltiger, mit Ausläufern versehener Zellen in der Hornhaut beobachtet. Das Aussehen der Zellen und das ganze Auftreten des Befundes sprach durchaus dafür, dass es sich nicht um fettige Degeneration handelte, sondern um Aufnahme von Öl in die Zellen. Es scheint, dass das Öl (vermutlich an einer von Endothel entblösten Stelle) die Descemet'sche Membran durchdrang und an der Innenfläche derselben von **Leucocyten** aufgenommen und eine Strecke weit fortgeführt wurde. Die rundlich gestalteten ölhaltigen Zellen mussten sicher für Leucocyten gehalten werden (morphologischer Beweis). Die mit langen Ausläufern versehenen waren in ihrer Form von normalen Hornhautkörperchen so verschieden, dass sie höchstens für Abkömmlinge derselben gelten konnten. Gerade an dieser Stelle, wo die Schädlichkeit am intensivsten wirkte, (Beweis aus der Natur des Prozesses s. S. 24) war aber eine Wucherung der Hornhautkörper am wenigsten zu erwarten und fehlte auch in der ganzen Hornhaut vollkommen, **so dass ich auch die ölhaltigen Zellen mit langen Ausläufern für Leucocyten halten möchte!**“

Bei den Versuchen über die entzündungserregenden Wirkungen fein verteilter, schwer löslicher Substanzen beobachtet Leber nach Einführung von Kohlenstoff in die vordere Kammer eiweissreiches Exsudat und Fibrinnetze, worin sehr zahlreiche Leucocyten eingelagert waren, teils mit, teils ohne Aufnahme von Kohlenpartikelchen. Erstere enthielten bald nur wenige Kohlenpartikelchen, bald waren sie mehr oder minder damit durchsetzt und dadurch bis **zum 3- oder 4fachen** ihres Durchmessers vergrössert. Besonders reichlich war die Einlagerung kohlenhaltiger Zellen im

Kammerwinkel. Freie Kohlentelchen schienen nicht mehr vorhanden. Stellenweise fanden sich auch platte, vielgestaltige endothelähnliche Zellen, welche Kohlenpartikel enthielten. Die schiefergraue Farbe der Iris liess vermuten, dass kohlenhaltige Wanderzellen auch in ihr Gewebe eingedrungen waren.“

Nach Einführung von Zinnober hatten „die Eiterzellen vielfach Zinnoberkörnchen aufgenommen, z. T. in reichlicher Menge, wodurch sie bis zum Doppelten ihres Durchmessers und darüber vergrössert waren.“

Bei einem Versuch mit Goldstaub „fand sich an der Einstichstelle eine kleine Anhäufung von Leucocyten, welche Goldkörnchen aufgenommen hatten, in das Gewebe infiltriert. Nach Behandlung mit Holzessig sah man in der Umgebung des Injectionsherdes spindel- und spießförmige Gebilde, die wohl für Leucocyten zu halten waren. Die Hornhautkörperchen traten nicht sehr deutlich hervor.“

Bei Versuchen mit Kieselsäure „waren die Randteile (der Iris) von ziemlich zahlreichen **typischen** Leucocyten durchsetzt, die aber allmählich spärlicher wurden, sodass im Innern zwischen den Kieselsäurepartikeln nur ganz vereinzelt Leucocyten lagen. Stellenweise waren die Kerne der letzteren auffallend klein und gingen allmählich in weit unter der Grösse der Leucocytenkerne liegende Körnchen über, (Böttcher!!) wie man dies zuweilen bei Atrophierungsprozessen, z. B. an den Kernen der Linsenfasern, beobachtet.“ —

Ich schliesse hiermit die Besprechung ab.

Stricker hat zahlreiche Abhandlungen über die Zellenbildung in der Hornhaut veröffentlicht, welche ihren Abschluss finden in den Ergebnissen, dass auch aus der Grundsubstanz, welche nach Heitzmann lebt und am Stoffwechsel teilnimmt, vermehrungsfähige Zellformen her-

vorgehen können: „In der normalen Cornea sehen wir durch das Silber ein helles Netz auf dunklem Grunde gezeichnet. In der entzündeten Cornea hingegen finden wir Stellen, rings um welche die Bilder noch normal oder fast normal sind. Dann gegen das Centrum einer solchen Stelle vorrückend, werden die Balken des Netzes granuliert, dann durch braune Streifen in anfangs grössere Abschnitte zerlegt; dann schwellen die Balken an, die Grundsubstanz wird spärlicher, die Teilung macht Fortschritte; die Teilstücke werden kleiner; endlich fehlt die Grundsubstanz ganz; aus dem Corneagewebe ist ein aus Zellen bestehender Knoten geworden.“

Resumé.

Hiernach ergibt sich die Thatsache, dass sowohl bei der Beobachtung der lebenden Hornhaut als auch bei Anwendung von Schnittpräparaten Bilder vorkommen, welche weder nach dem Modus der mitotischen Zellteilung noch durch das Eindringen normaler Leucocyten erklärt werden können, und entweder die Annahme eines eigenen Vorganges der Zellenbildung (Heitzmann, Stricker, Böttcher, Grawitz) oder die Annahme „nackter Leucocyten“ (Baumgarten) notwendig machen, oder Leber's Deutung rechtfertigen, dass auch Zellen mit „langen Ausläufern“, Zellen, welche 3—4 mal so gross sind als die typischen Leucocyten oder erheblich unter die normale Grösse herabgehen, trotzdem ausgewanderte weisse Blutkörperchen sind. Es muss betont werden, dass Leber nirgends eine Erklärung dafür giebt, wie die ausserordentlichen Grössenunterschiede der Leucocyten zustande gekommen seien.

Es wird also meine Hauptaufgabe bilden, meine Beschreibung unter Anlehnung an die im Atlas der Pathologischen Gewebelehre (Tafel IX—XIV) von Grawitz von meinen Präparaten veröffentlichten Photogramme so einzurichten, dass ich die verschiedenen Zellformen und ihre

Unterschiede beschreibe, ohne, wie z. B. Kostenitsch und Wolkow und Leber sogleich ihre Natur als eingewandert in die Voraussetzung zu nehmen.

Eigene Beobachtungen.

(Bilder aus dem Kapitel der Keratitis).

Im Herbst 1892 unternahm ich auf Anregung von Herrn Professor Grawitz eine Reihe von Tierversuchen über Impftuberkulose, welche dazu dienen sollten, die von Dr. Kruse gemachten Angaben über die aktive Beteiligung der Grundsubstanz bei Entzündungsprozessen unter Bedingungen nachzuprüfen, welche einen langsameren Ablauf der Veränderungen, als er bei Ätzung oder akuter eitriger Keratitis eintritt, erwarten liessen. Ich benutzte bei meinen Versuchen Reinkulturen von Tuberkelbacillen, welche ich der Güte des Herrn Professor Loeffler verdanke.

Bei der Operation habe ich, um jeden fremden Reiz auszuschalten, der Anästhesierung mit Cocain die Äthernarkose vorgezogen. Nach Luxation des Bulbus legte ich dann unter peinlichster Asepsis nach vorheriger Ausspülung des Conjunctivalsacks mit steriler Kochsalzlösung eine flache aber jedesmal gleich grosse Lappenwunde im Centrum der Cornea an und führte direkt kleine mit einer Nadel der Reinkultur entnommene Partikel in die Wunde ein.

Aus gewissen Gründen, die ich später auseinandersetzen werde, habe ich andere von mir angewandte Impfmethode wieder fallen lassen müssen.

Was zunächst den makroskopischen Befund anbelangt, so bemerkte ich in den ersten Tagen in Übereinstimmung mit Kostenitsch und Wolkow an der Stelle der Inokulation eine leichte Trübung. Reizerscheinungen der Conjunctiva Bulbi fehlten vollständig. Die unmittelbar nach der Impfung durch den dünnen Lappen durch-

scheinenden Partikel der Reinkultur hatten sich auffallender Weise bereits nach 12 Stunden vollständig den Blicken entzogen. Die bereits am 3. Tage im Abnehmen begriffene leichte Trübung des Wundläppchens klärte sich dann innerhalb 48 Stunden soweit auf, dass man glauben musste, es habe überhaupt niemals eine Verletzung bestanden. Als ich das erste Mal bei einer Serie von 10 Kaninchen die Impfung in dieser Art vorgenommen hatte, glaubte ich nach Ablauf des 6. Tages an einen völligen Misserfolg. Ich beobachtete die Tiere weiter und bemerkte nun bei 4 Tieren am Ende des 10. Tages, bei den übrigen mit Ausnahme eines einzigen im Laufe der beiden folgenden Tage in der Nähe des Centrums 1—2 noch gerade mit der Lupe erkennbare feinste Pünktchen in absolut klarer normal erscheinender Hornhaut. Bereits nach Ablauf von 24 Stunden konnte ich alsdann mit unbewaffnetem Auge kleinste Tuberkel konstatieren. Dieselben setzten sich gegen die durchsichtige Hornhaut scharf und deutlich ab. Etwas undeutlich wurden die Grenzen erst ungefähr am 20. Tage nach der Impfung, sodass man jetzt erst bei noch klarer Peripherie aber leichter conjunctivaler Reizung von einer centralen tuberkulösen Keratitis sprechen konnte in dem Sinne, wie Baumgarten sie bereits als allgemeine Keratitis und Iritis mit rauchiger Trübung des Kammerwassers am 10. und 11. Tage post inoculationem beobachten konnte.

Wir hatten das, was wir wollten.

Die Kaninchen wurden nun zu verschiedenen Zeiten, am 10. 12. u. s. w. bis 20. Tag nach der Impfung getötet, und die abgetragenen Hornhäute in Flemmingscher Lösung fixiert. Die Schnitte wurden senkrecht zur Oberfläche und parallel derselben angelegt. Von den verschiedensten Färbungsmethoden erschien mir die Doppelfärbung mit Anilinwasser-Gentianaviolett-Eosin als die geeignetste.

Dass schon meine makroskopischen Befunde und die von Kostenitsch und Wolkow vor allem in der Zeit von denen Baumgartens und anderer so sehr abweichen, liegt eben, wie ich aus eigener Erfahrung konstatieren kann, an der angewandten Impfmethode: Baumgarten eröffnete die vordere Augenkammer und übertrug in dieselbe „kleine Stückchen tuberkelbacillenhaltigen, tuberkulösen Gewebes.“

Hier kam:

1. einmal der grössere Reiz des als Fremdkörper wirkenden Impfmateri als in Betracht. Eine vorläufige Verheilung, wie bei uns, war somit von vornherein ausgeschlossen;

2. konnte von einer eigentlichen Asepsis wohl kaum die Rede sein. Wenigstens kann meiner Ansicht nach ein tuberkulöses Gewebsstück neben den Tuberkelbacillen noch andere Entzündungs- und Fäulniserreger mitenthalten. Die Impfung war also nicht mit Sicherheit rein tuberkulöser Natur;

3. war der Angriffspunkt für die Tuberkelbacillen (und die Eitererreger) bei der Einführung in die vordere Kammer ein viel grösserer;

4. war in dem bereits invadierten Impfstückchen selber zunächst ein günstigerer Nährboden für die Tuberkelbacillen geschaffen, somit die Ansiedelung, Vermehrung und das Eindringen in die Cornea und Iris gesicherter und rapider.

Also Trauma, Fremdkörper (und vielleicht auch Eitererreger) waren die Nebenwirkungen bei der Baumgartenschen Methode, und schon aus diesem Grunde musste ich dieselbe für das Studium der Tuberkelhistogenese als weniger geeignet erachten. Ausserdem ging der grosse Vorteil der Gefässlosigkeit der Hornhaut, auf welche Böttcher bereits so grosses Gewicht legte, hier völlig verloren. Baumgarten zog hauptsächlich die Iris-

tuberkel zu seinen Beschreibungen heran. „Wie schon die makroskopische Beobachtung lehrt“, so heisst es an einer Stelle in seiner Arbeit, „macht sich — etwa vom 10., 11. Tage post inoculationem ab — ein in gewaltiger Gefässdilatation und rauchiger Trübung des Kammerwassers sich aussprechender diffuser, akuter Entzündungsprozess des Irisparenchyms geltend, welcher meist schon in vollem Gange ist, ehe es noch zu einem makroskopisch sichtbaren Hervortreten der an unzähligen Stellen des Irisgewebes aufwachsenden Tuberkelknötchen an die freie vordere Irisfläche gekommen ist“.

Stellen wir diesem Befund meine makroskopischen Beobachtungen gegenüber: Völlige Verheilung der kleinen centralen aseptischen Lappenwunde — am 5. Tage anscheinend normale Hornhaut — am 9.—11. Tage in absolut klarer Cornea mit der Lupe 2—3 kleine scharfumschriebene weisse Pünktchen erkennbar, am 14.—16. Tage deutliche Tuberkel im klaren Centrum, — erst am 20. Tage und später beginnende centrale tuberkulöse Keratitis. — Dieser Befund spricht wohl genügend dafür, dass ich meine Impfmethode und die durch sie gewonnenen Präparate im ganzen als der Wirklichkeit am meisten entsprechend und für geeigneter halten durfte, als diejenige Baumgartens.

Es hätten mir nun diese Versuche und die Untersuchungen bei einer genügenden Menge von etwa am 14. Tage nach der Impfung gewonnenen Präparaten genügt. Um aber allen Anforderungen Rechnung zu tragen, auch zu erfahren (nach dem Vorbilde von Kostenitsch und Wolkow,) wie viel von den ersten Veränderungen unabhängig vom Trauma allein auf die spezifische Wirkung der Tuberkelbacillen zurückzuführen seien, wurden bei einer neuen Versuchsserie dieselben Impfungen vorgenommen, aber diesmal nur auf einem Auge. Zum Vergleich wurde dann auf dem andern Auge eine gleich

grosse Lappenwunde angelegt ohne Infektion. Die Tiere wurden dann zu verschiedenen Zeiten (20—60 Min., $1\frac{1}{2}$ —4 Std., 1—14 Tage nach der Impfung) getötet.

Das Resultat stelle ich voran: Ein prinzipieller Unterschied war wie bei Kostenitsch und Wolkow in der ersten Zeit nicht zu konstatieren. Nach abgelaufener Wundreaktion kamen beide Wunden glatt zur Verheilung. Der Unterschied lag nur darin, dass bei der Impfung, man konnte sagen, aus heiler Haut, am 9.—11. Tage die Tuberkeleruption stattfand.

Aseptische Wundheilung.

20 Minuten.

Schwache Vergrösserung: Flache Lappenwunde. Die Wundränder liegen gut an einander. Zwischen den Wundrändern oder in deren Umgebung sowie in der ganzen Hornhaut nicht das geringste von Leucocyten oder denen ähnlichen Gebilden zu erkennen. Hornhautkörperchen anscheinend unverändert.

Starke Vergrösserung (Ölimmersion). Befund fast wie vorher. Nur 4—5 Hornhautkörperchen, welche dem unteren Wundrand am nächsten liegen, zeigen bei noch normaler Gestalt deutlich intensivere Färbung ihrer Kerne.

1 Stunde.

Schwache Vergrösserung: Wunde in derselben Grösse wie vorher. Hornhautkörperchen, in normaler Zahl vorhanden, treten in nächster Umgebung der Wunde durch intensivere Kernfärbung deutlicher hervor, ihre Form ist vielleicht etwas vergrössert, sonst nicht verändert. Im Wundspalt selber sowie in der ganzen übrigen Hornhaut kein einziges Gebilde, welches etwa mit einem Leucocyten nur Ähnlichkeit haben könnte.

Ölimmersion: Die in der Nähe der Wunde liegenden Hornhautkörperchen zeigen bei intensiverer Färbung deutlich

bläschenförmige Anschwellung. Zum Teil erscheinen die langen Ausläufer verkürzt und kolbig verdickt. Ausserdem in den Lamellen feinste, bei scharfer Einstellung nur schwach sichtbare Linien, parallel verlaufend, und vielfach unterbrochen. Nach der Peripherie hin nichts davon zu entdecken. In der Nähe der Einschnittstellen, hart am untern Wundrand, ein besonders intensiv gefärbtes Hornhautkörperchen, welches nach der Wunde hin halbkugelförmig abgerundet in einen aus der Grundsubstanz ausgeschmolzenen Hof hineinragt. Nach der normalen Peripherie hin noch deutliche Form eines Hornhautkörperchens erhalten. Das Epithel des oberen Lappens an der Spitze desselben gequollen und die Zellenlage verbreitert. Wunde noch nicht vollständig mit Epithel bedeckt. Mitosen am Wundrande nicht nachweisbar; da man aber auch in den tiefen Lagen der Epithelien normaler Hornhäute Mitosen antrifft, so ist der Befund von einzelnen dieser Kernteilungsfiguren nicht notwendig als Folge der Verletzung anzusehen.

1¹, 2 Stunden.

(Vgl. P. Grawitz: Atlas der pathologischen Gewebelehre, Tafel IX, Platte 1 u. 2.

Schwache Vergrösserung: Hornhautkörperchen nahe der Wunde in der ganzen Dicke der Hornhaut und in einem Umfang von etwa $\frac{1}{6}$ des Hornhautdurchmessers deutlich hervortretend. Epithel zapfenförmig in einen bei der Operation entstandenen kleinen Substanzverlust hineinreichend, füllt den Defekt vollständig aus. Dadurch Abschluss des Wundspalts. Im Wundspalte und in der ganzen Hornhaut keine Zellen vom Typus der Leucocyten. Hart am Wundrande der Einschnittstellen 5—6 dunkelblau gefärbte Körper von verschiedener Grösse und unregelmässiger Form.

Ölimmersion: Die eben beschriebenen Körperchen stellen sich dar als scharf aus der Grundsubstanz aus-

geschmolzene, helle Höfe von rundlicher, ovaler oder ganz unregelmässiger Form, aber zum Teil beträchtlicher Grösse, in demselben wiederum unverkennbar die vorher als bläschenförmig beschriebenen Hornhautkörperchen, teilweise nach der Peripherie hin noch mit der Grundsubstanz in Zusammenhang und in lange Spindelformen auslaufend, teils völlig frei in dem Hof, umgeben von einer blassrosa gefärbten, feinkörnigen Zellsubstanz. Bei den übrigen geringer veränderten Hornhautkörperchen fällt neben der bläschenförmigen Anschwellung eine eigentümliche Schlängelung auf. Teilweise haben die Kerne dreieckige Formen angenommen, teils erscheinen sie sattelförmig gekrümmt oder in der Mitte stark verdünnt, an beiden Enden kolbenförmig verdickt, teils als feine Stäbchen. Die Grundsubstanz hat in diesem ganzen Bereich einen deutlich erkennbaren dunkleren Farbenton durch die Gegenfärbung mit Eosin angenommen. Die vorher beschriebenen feinen Linien treten jetzt teilweise viel klarer hervor. Einzelne gleichen bereits den langen Ausläufern der Hornhautkörperchen, ihre Färbung ist ebenso intensiv und es lässt sich hier mit Sicherheit konstatieren, dass die ersten Veränderungen in den Hornhautzellen selbst und darauf in dem fibrillären Gebiete der Intercellulärsubstanz beginnen.

2¹/₂ Stunden.

(Vgl. P. Grawitz Atlas der pathologischen Gewebelehre, Tafel IX, Platte 3 bis Tafel XI).

Schwache Vergrösserung: Das Bild hat sich insofern geändert, als wir in der Nähe der Wunde jetzt zahlreichere intensiv dunkelbau gefärbte Kernformen erkennen können. Im Prinzip ist das Bild dasselbe. Nur eines fällt auf:

Auf demselben Raume in der Nähe des Wundspalts finden wir fast die doppelte Zahl von Hornhautkörperchen wie in der Peripherie. Zwischen den veränderten Horn-

hautkörpern hart an der Wunde ist von normalen fixen Zellen nicht das Geringste mehr zu sehen. Etwas weiter jedoch von der Wunde entfernt, finden wir jetzt zwischen den bläschenförmigen, geschlängelten sattel- und hantelförmigen Hornhautkörpern deutlich ganz schmale lange blässere spindelförmige Körper, die, wenn auch nicht so gross, den Hornhautkörpern vollständig gleichen. Von Leucocytenformen ist nichts zu entdecken.

Nach 24 Stunden hat dieser ganze Process bereits seinen Höhepunkt erreicht. Die veränderten Hornhautkörper beginnen abzublassen. Vom Wundspalt und Epitheldefect ist nichts mehr zu sehen. Nach 5 Tagen sind nur noch einzelne Hornhautkörper intensiver gefärbt. Nach 10 Tagen ist überhaupt nichts mehr von einer früheren Wunde zu erkennen.

Epikrise.

Die Schnitte aus den frühesten Stadien dieser kleinen aseptischen Hornhautwunden zeigen, dass der Process mit einer intensiveren Kernfärbung der Hornhautkörperchen beginnt, dass die Zellen dann rundlich werden, dass die Grundsubstanz um den Zellkörper herum eine kleine Lücke bildet, und dass nach einigen Stunden deutlich in der Nähe der Wunde eine Zellenvermehrung hervortritt, welche a) normal tingierte blässere und b) intensiv tingierte rundliche, hantelförmige Kerne unterscheiden lässt. Die Annahme, dass hier 2 verschiedene Zellarten, d. h. Zellen verschiedener Abkunft vorliegen, ist sehr naheliegend, und wenn man nur die späteren und nicht die allerfrühesten Stadien beobachtet, so ist es durchaus begreiflich, dass viele Beobachter, welche von dem Standpunkte aus an die Untersuchung herangehen, dass die intensivere Kernfärbung charakteristisch für die Unterscheidung von Leucocyten und Hornhautzellen sei, mit Zähigkeit an dieser Deutung festhalten. Ich führe dagegen an:

1. dass bei direkter Beobachtung einer frischen Hornhaut auf dem Objektträger in zahlreichen Hornhautzellen glänzende protoplasmatische Körper hervortreten (Buddee, Anders), welche nach der Härtung und Färbung genau dieselben intensiv gefärbten Figuren ergeben, wie meine Wundränder sie zeigen. Diese Veränderung ist von den an der Froschcornea so oft beschriebenen regressiven Vorgängen total verschieden.

2. Es ist mir gelungen, an der herausgeschnittenen Kaninchenhornhaut in dem Moment, wo ich sie in Flemmingsche Lösung gethan hatte, durch blossen, etwa 2—3 Minuten lang anhaltendem Druck einer Stelle mittels eines Skalpellstiels (oder dem Querschnitt einer Federpose) in den Hornhautkörperchen im Druckgebiet, speziell aber hart am Rande desselben am Übergang zur normalen Hornhaut nicht nur intensivere Kerntinktion hervorgerufen, sondern auch rundliche Kernfiguren zu färben, welche vollkommen mit den kleinsten leucocytenartigen Gebilden der Wundränder übereinstimmen. Es ist hierdurch meines Erachtens so positiv bewiesen, wie dies in der pathologischen Histologie nur selten möglich ist, dass sehr schnell erhebliche Verschiedenheiten im Färbungsvermögen der Hornhautzellen vorkommen können.

3. Wie schon in dem Atlas der pathologischen Gewebelehre von Grawitz mitgeteilt worden ist, habe ich in die Wunden gelegentlich Schimmelfäden eingebracht und auf diese Weise ein Fangnetz ausgespannt, welches die etwa vom Conjunctivalsacke her eindringenden Leucocyten passieren mussten. Bei sorgfältiger Celloidineinbettung blieben die Pilzfäden in der Wunde erhalten, zeigten aber keine Zellen in ihrem Maschenwerk.

4. Ist aus der höchst verschiedenen Grösse und Gestalt der mit intensiv gefärbten Kernen versehenen Zellen und aus ihrer Lage mit höchster Wahrscheinlichkeit zu schliessen,

dass es sich nicht um fremdartige von aussen her in die Gewebsspalten eingedrungene Zellen handeln kann.

Als 5. Begründung führe ich folgendes an: Bei der Untersuchung der in der ersten Zeit nach der Impfung gewonnenen Präparate fiel mir auf, dass ein deutlicher Unterschied in der Reaktion der Hornhautkörperchen bestand, je nachdem dieselben dem oberen oder unteren Wundlappen angehörten.

Immer kamen auf denselben Raum im oberen Lappen kaum ein viertel so viel von veränderten Hornhautkörpern, wie auf den unteren. Kruse hatte bereits diese Beobachtungen gemacht. — Wie konnte dieser Vorgang erklärt werden?

Da der obere kleinere Lappen der Wunde nur an einer schmalen Stelle mit der Hornhaut im Zusammenhang stand, so musste offenbar die Ernährung für diesen eine schlechtere sein. Mithin standen auch die zelligen Elemente unter ungünstigeren Ernährungsbedingungen.

Die Hornhautkörperchen reagierten nun thatsächlich im oberen Lappen viel weniger kräftig und später, wie im unteren gut ernährten Lappen. Folglich ist — was ja in anderen Fällen eine alltägliche ganz bekannte Thatsache ist — eine kräftige Reaktion des Gewebes auf einen Entzündungsreiz direkt abhängig von der Ernährung desselben. Wenn dem so war, dann musste bei einem senkrecht zur Hornhaut angelegten Schnitt, wo wir zwei gleich starke seitliche Lappen hatten, der Unterschied der verschiedenen Reaktion fortfallen, denn jetzt standen beide Wundränder mit ihren zelligen Elementen unter gleichen Ernährungsbedingungen. Der Versuch brachte das erwartete Resultat. Mir ist diese Thatsache von Wert: Ich würde nicht einsehen können, weshalb die Leucocyten (sowohl aus dem Conjunctivalsack als auch von den Scleral-

gefässen her) gerade in den oberen Lappen weniger als in den unteren wandern sollten.

Ich würde somit schon hier eine Einwanderung der Leucocyten vom Conjunctivalsack her sowohl bei der Wundheilung wie bei der späteren Tuberkelbildung ausschliessen müssen.

Zum Schlusse hebe ich nochmals hervor, dass Böttcher eine ganze Reihe wichtiger Befunde gegen die niemals beobachtete, sondern nur zur Stütze einer Theorie angenommene Leucocyteneinwanderung vom Conjunctivalsack her angeführt hat.

Tuberkelhistogenese

(vgl. P. Grawitz, Atlas der Pathol. Gewebelehre, Tafel XII u. XIII.)

Für ein exaktes mikroskopisches Studium der Tuberkelhistogenese waren die Hornhäute vom 14.—16. Tage nach der Impfung am geeignetsten. In einem einzigen solchen Präparate hatte ich Tuberkelherde vom jüngsten Datum bis zu weiter entwickelten vor mir, und konnte nun von Stufe zu Stufe, ich möchte sagen, von den ersten Zellenvergrößerungen bis zur Höhe der Entwicklung, das allmähliche Wachstum verfolgen.

Wollte ich in der Beschreibung von den ersten Stadien ausgehen, so kam es zunächst darauf an, Gewissheit darüber zu erlangen, dass man es auch wirklich in dem betreffenden Fall mit diesem 1. Stadium zu thun hatte. Die Grösse der verschiedenen tuberkulösen Veränderungen in einem Schnitt war ja nicht massgebend. Man konnte gerade an eine Stelle gekommen sein, welche der äussersten Peripherie eines bereits voll entwickelten Tuberkels entsprach.

Zu diesem Behuf fertigte ich Serienschnitte an, durchmusterte die verschiedenen Präparate, verglich die corre-

spondierenden Stellen und suchte mir dann stets den grössten Durchschnitt der in Frage kommenden Partien heraus. Später bedurfte ich dieses Hilfsmittels nicht mehr, da der Typus der verschiedenen Stadien unverkennbar war.

Selbstverständlich wurden nicht nur die Tuberkelherde allein, sondern auch die ganze Umgebung vom Centrum bis zur Peripherie der Cornea berücksichtigt.

Nachdem ich mich mit schwacher Vergrösserung orientiert hatte, ging ich zur Ölimmersion über. An der Peripherie der Hornhaut setzte ich ein und näherte mich dann allmählich dem Centrum.

Man sollte nun erwarten, dass der erste Beginn der Tuberkelbildung etwa Bilder ergeben würde, wie wir sie wenige Stunden nach der Impfung der Hornhaut (s. Grawitz, Atlas der pathol. Gewebelehre) und nach Anlegung einer aseptischen Wunde haben auftreten sehen. Allein die Verschiedenheit ist so gross, dass ich in den allerkleinsten Knötchen, wo ich 8 oder 10 Tuberkelzellen vor mir hatte, auch nicht eine einzige kleine Rundzelle angetroffen habe.

Ein breites peripherisches Band, etwa von der Breite eines halben Cornearadius, ist frei von Veränderungen. Die Zahl, Lage und Form der Hornhautzellen ist völlig erhalten, nur erscheinen 2—3 Hornhautkörperchen etwas dunkler gefärbt wie die übrigen.

Näher dem Centrum fällt uns zunächst an der Grenze des Normalen zum Pathologischen eine geringe Schwellung und stärkeres Färbungsvermögen vieler Hornhautzellen auf. Ferner treten jetzt (nur bei Ölimmersion deutlich erkennbar) feinste parallele Linien und kleinste punktförmige Chromatingebilde in den Lamellen auf, die bereits von Boettcher beschrieben wurden. Die ganze Grundsubstanz bekommt dadurch ein eigentümlich wellenförmiges Aussehen, ähnlich dem des gewöhnlichen fibrillären Bindegewebes, und erscheint nicht mehr homogen wie sonst.

Etwas näher dem Centrum sehen wir diese Gebilde allmählich grösser und deutlicher hervortreten. Neben den alten, etwas geschwollenen Hornhautkörpern, die nie frei in den sogenannten Spalten zwischen den Lamellen liegen, sondern stets in einem deutlich ausgeschmolzenen Hof der Grundsubstanz selber — neben diesen Zellen finden wir nun deutlich Anfänge von jungen, ganz schmalen, blassgefärbten Zellgebilden, in denen dann oft 1—2 punktförmige, intensiver gefärbte Chromatinkörper liegen, etwa von der Grösse eines kleinsten Kernkörperchens. Teilweise finden wir diese Pünktchen frei in einem deutlich ausgeschmolzenen Hof liegen. Auch diese sehen wir näher dem Centrum deutlich an Umfang zunehmen. Während wir die langen, schmalen Zellgebilde sich allmählich mehr und mehr dem Charakter der Hornhautzellen nähern sehen, erreichen diese nicht eine so hohe Entwicklungsstufe; je grösser sie werden, desto mehr zeigen ihre intensiv gefärbten Kerne deutliche Fragmentierung und Neigung zum Zerfall. Von anderen Beobachtern sind unserer Ansicht nach gerade diese als Leucocyten, von Baumgarten speziell als „nackte Leucocyten“ angesprochen worden.

Abgesehen von diesen Formen würde man nun an einer solchen Stelle glauben können, noch völlig normale Hornhaut vor sich zu haben. Der grosse Unterschied besteht jedoch darin, dass wir hier auf demselben Raum die doppelte und dreifache Zahl von Hornhautkörperchen (allerdings in verschiedenen Grössen) antreffen, wie in der Peripherie.

An einer solchen Stelle, wo die anscheinend noch normalen Hornhautkörperchen in stärkerer Zahl vertreten sind, bemerken wir nun als erstes Zeichen, dass wir uns einem Tuberkelherde nähern, ganz vereinzelt Exemplare von Tuberkelbacillen zwischen den Lamellen und in einer Entfernung, die etwa der Dicke der Hornhaut entspricht, stossen

wir auf das allererste Anfangsstadium eines Tuberkels: 2—3 im Querschnitt getroffene bläschenförmige Hornhautzellen mit 7—8 intensiv gefärbten Tuberkelbacillen. Die Zellen liegen nicht etwa in einem einzigen Hof oder Spalt in unmittelbarer Berührung. — Breite Faserzüge von Grundsubstanz ziehen sich zwischen ihnen hindurch. Ganz isoliert von diesen liegt in geringer Entfernung eine grosse, stark bläschenförmig aufgetriebene Zelle, die noch an einer Stelle in ihrem ausgeschmolzenen Hof mit einer Lamelle in Zusammenhang steht und auf ihr, resp. in ihr sieht man ein ganzes Bündel zusammengeklumpfter Tuberkelbacillen, welche zum Teil auch über den Zellrand hinüberragen. Hier ist der Charakter der epithelioiden Zellen nicht mehr zu erkennen. Nur die Färbung dieser Zelle fällt eigentümlich blass aus. An keiner Stelle kann man wohl so deutlich wie hier sehen, wie durch die Tuberkelbacillenwirkung (das Tuberkulin) die Hornhautzelle, wie es hier scheint, direkt epithelioiden Charakter erhält.

Gehen wir über diese Stelle hinaus, dem Centrum etwas uns nähernd, so finden wir wieder die Verhältnisse wie vorher.

Wir kommen jetzt an ein weiteres Stadium. Hier sehen wir bereits 5—6 und mehr Epithelioidzellen zusammenliegen mit einem ganzen Nest von Tuberkelbacillen. In der Umgebung sind nur noch vereinzelt Exemplare zu entdecken, weniger wie vorher. Zwischen den Zellen liegt Grundsubstanz, die, wie schon beschrieben, ihren homogenen Charakter ganz eingebüsst hat. Zahlreiche neue Linien und Pünktchen tauchen zwischen den älteren bereits als Hornhautzellen erkennbaren Gebilden auf; teilweise zeigt die ganze Grundsubstanz im Bereich dieser Epithelioidzellen krümliges, bröckliges Aussehen.

Während bis dahin in der Umgebung der tuberkulösen Herde überall Tuberkelbacillen isoliert in den Spalten an-

zutreffen waren, während ferner die jungen Tuberkel noch eine ganz unregelmässige Form zeigten, durchbrochen von breiten Zügen von Grundsubstanz, — bekommen jetzt die Tuberkel bereits ein mehr abgerundetes, gegen die umgebende Grundsubstanz deutlicher hervortretendes Aussehen, und man kann jetzt in der That von „Knötchen“ sprechen. Tuberkelbacillen liegen jetzt nur noch im Bereich dieser Tuberkel und zwar in kolossalen Mengen. Die Epitheloidzellen enthalten schöne, bläschenförmige Kerne und sind im Centrum wie in der Peripherie gleich gut entwickelt. Zwischen den Epitheloidzellen liegen immer noch mehr oder weniger deutliche, ganz schmale Faserzüge von Grundsubstanz, die am Kande in die Lamellen direkt übergehen. — Wir haben einen Tuberkel vor uns auf der Höhe seiner Entwicklung. — In den späteren Stadien finden wir nun, dass zunächst einige Epitheloidzellen im Centrum geringeres Färbungsvermögen und eine Trübung ihres Kernes zeigen. Die ganzen Zellen beginnen zu schrumpfen, und ein Blick auf den gesammten Tuberkel lässt uns eine ganz erhebliche Abnahme der Tuberkelbacillen erkennen. Jetzt finden wir die bereits vorher beschriebenen kleinsten Chromatinklumpchen in den verschiedensten Grössen vor uns, einige haben bereits eine Verklumpung ihrer Kerne zu Abortivform erreicht. Dieselben liegen in den jetzt schmalen Faserzügen der Grundsubstanz, zum Teil mit einem deutlich ausgeschmolzenen Hof. An Stelle der geschrumpften Epitheloidzellen sind die neuen Kernformen zu finden. Von freien Tuberkelbacillen ist jetzt überhaupt nichts mehr zu entdecken. Bei ganz scharfer Einstellung sehen wir aber in den geschrumpften Epitheloidzellen unzählige Trümmer von Tuberkelbacillen, und einzelne noch intakte Exemplare.

Im letzten Stadium hat der Tuberkel mit seinem jetzt grössten Umfang ein ganz anderes Aussehen bekommen: Epitheloidzellen weder im Centrum noch in der Peripherie,

keine Tuberkelbacillen, keine normale Grundsubstanz mehr, — nur noch die abortiven Kernformen, die durch Aufschmelzung ihrer Höfe von der Grundsubstanz das feine Netz- und Maschenwerk — das Tuberkelreticulum — zurückgelassen haben. Jetzt erscheint fast in der That eine Abkapselung gegen die umgebende Grundsubstanz eingetreten zu sein — wie sie Baumgarten beschrieben hat.

Mit der Betrachtung dieses letzten Entwicklungsstadiums habe ich meine Untersuchungen abgeschlossen.

Fassen wir kurz das Resultat derselben zusammen, so können wir folgende Entwicklungsphasen unterscheiden:

I. Schwellung einzelner Hornhautzellen in der Nähe von zerstreut zwischen den Lamellen liegenden Tuberkelbacillen. Erwachen neuer Zellen in der Grundsubstanz.

II. Allmähliche Concentrierung der Tuberkelbacillen auf bestimmte Herde. Deutliche Reaktion der Hornhautzellen an diesen Stellen und Umbildung derselben in epithelioide Zellen (sehr spärliche Mitosen).

III. Deutliche Knötchenform. Bildung der Epithelioidzellen abgeschlossen. Stärkste Vermehrung der Tuberkelbacillen.

IV. Zerfall der Epithelioidzellen im Centrum. Die Zahl der Tuberkelbacillen in schnellem Rückgang begriffen, Trümmer von ihnen in den Epithelioidzellen. Erstes Auftreten der Abortivformen.

V. Epithelioidzellen und Bacillen durch abortive Kernformen ersetzt. Auftreten des Tuberkelreticulums. Letztes Stadium.

Epikrise:

Dass ich zunächst im Gegensatz zu Baumgarten bei meinen Präparaten die Mitosen fast gänzlich vermissen musste, habe ich bereits erwähnt. Es fiel mir dies um so

mehr auf, als ich bei der andern von Baumgarten angewandten Impfmethode zahlreiche Mitosen besonders in der Nähe der Tuberkel und auch in ihnen entdecken konnte, wie sie Grawitz bereits beschrieben hat. Der ganze Verlauf der Reaction war bei der peripherischen Impfung mit tuberkulösen Gewebstückchen ebenfalls derselbe wie bei Baumgarten. Hier konnte also kein Zufall mit im Spiel sein. Es war eben prinzipiell der makroskopische sowie mikroskopische Befund ein anderer, je nachdem central nach Anlegung einer Lappenwunde in der Hornhaut mit Reinkultur geimpft wurde oder peripherisch nach Eröffnung der vorderen Augenkammer mit tuberkulösen Gewebstückchen (auch tuberkulösem Käse). Worin dieser eigentümliche Unterschied begründet ist, kann ich leider nicht entscheiden. Meiner Ansicht nach besitzen die Tuberkelbacillen bei einer sonst absolut aseptischen Impfung zunächst neutralen Charakter. Die ersten Veränderungen nach der Impfung sind auf das Trauma zurückzuführen, und die Wunde kann ungestört und glatt verheilen. Am 7., 8. Tage haben sich nun die Tuberkelbacillen gewissermassen an ihren neuen Boden gewöhnt, sie beginnen sich zu vermehren, und das Gewebe reagiert mit Vergrößerung der permanenten und Färbbarwerden der Grundsubstanz-Zellen. Da die Tuberkelbacillen, wenn sie in stärkster Wucherung begriffen sind, direkt den Tod, den Zerfall der zelligen Elemente herbeiführen, so macht sich im Anfang ihres Wachstums zunächst nur ein schwächerer Einfluss auf die Zellen geltend. Dieselben zeigen deutliche Schwellung und färben sich auch noch intensiv, aber eine Vermehrung durch mitotische Teilung sind sie nicht fähig. Bevor sie die höchste Stufe ihrer Entwicklung erreichen, werden sie bereits in Epitheloidzellen umgewandelt und fallen dann direkt den Tuberkelbacillen zum Opfer.

Anders ist es bei der Baumgartenschen Methode:

Hier haben wir es nicht mit den zunächst neutralen Tuberkelbacillen zu thun, sondern in erster Reihe mit dem tuberkulös veränderten toten Gewebstück und wahrscheinlich mit gleichzeitig eingeführten Entzündungserregern. Auf diesen Reiz antwortet das Gewebe, wie überall, mit der grössten Lebhaftigkeit, also auch mit einer reichlichen Vermehrung durch mitotische Teilung. Allmählich bekommen nun die Tuberkelbacillen das Übergewicht. Sie finden aber kein normales Gewebe mehr vor. Neben den tuberkulösen Veränderungen spielen sich immer noch andere Prozesse ab, die auf die Wirkung der Gewebstücke zurückzuführen sind. Mithin sind die Mitosen, die auch ich bei Baumgartens Methode so zahlreich vorfinde, niemals allein durch die Wirkung der Tuberkelbacillen entstanden. Wir würden uns somit erklären können, weshalb die Mitosen bei der einen Impfmethode so zahlreich vertreten sind, und bei der anderen fast gänzlich fehlen.

Die Untersuchungen von Kostenitsch und Wolkow stimmen übrigens hierin mit den meinigen wenigstens im Prinzip überein. Bei ihren Impfungen mit Emulsionen von Reinkulturen haben sie nur vereinzelte Mitosen gefunden, und für sie kommen dieselben bei der Tuberkelbildung nur zum ganz geringen Teil in Betracht.

Was die Einteilung seitens Kostenitsch und Wolkow in verschiedene Entwicklungsphasen anbetrifft, so ist dieselbe meiner Ansicht nach insofern verfehlt, als dieselben die spezifische Tuberkelbildung bereits vom Moment der Impfung her datieren, während doch, wie sie selber angeben, die ersten Veränderungen allein auf das Trauma zurückzuführen sind.

Ziehen wir dies in Betracht, so fällt auch der anscheinend so grosse Zeitunterschied in der 1. Reaktion der zelligen Gewebelemente völlig fort. Unser 1. und 2. Stadium: Schwellung einzelner Hornhautzellen — und Um-

bildung in Epithelioidzellen — würde dann dem 3. Stadium von Kostenitsch und Wolkow entsprechen: „Réaction des éléments locaux. Formation des cellules épithélioïdes.“ — Dies ist auch für Baumgarten das 1. Stadium.

Es fragt sich jetzt: Welches sind die Elemente, die den Tuberkel zusammensetzen: Wenn wir uns sagen, dass wir in dem Präparate Tuberkel in den verschiedensten Entwicklungsstadien haben, so müssten wir bei einer Beteiligung der Leucocyten an dem Aufbau und späteren Zerfall von den Scleralgefäßen aus auf alle Fälle wenigstens einige Exemplare auf der Wanderung zwischen den Hornhautlamellen sehen. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Eine Einwanderung vom Conjunctivalsacke aus hatte ich bereits ausgeschlossen. Mithin kommen die Leucocyten bei der Histogenese und dem Zerfall der Tuberkel vor Eintritt der allgemeinen tuberculösen Keratitis mit Gefäßneubildung überhaupt nicht in Frage.

Es kann sich also nur um die Hornhautkörperchen und um die Grundsubstanz handeln.

Die starke Vermehrung der Hornhautkörperchen in den Tuberkelherden und deren Umgebung kann durch Wanderung von der normalen peripherischen Zone her und durch Teilung in loco entstanden sein. Auch hier findet sich, was bei der frischen Untersuchung an der Froschhornhaut gefunden worden ist, dass alle Veränderungen mit einer Zunahme des Chromatingehalts beginnen. Wenn also von weiter Entfernung her diese Zellen eingewandert wären, so müssten auch in weiterer Umgebung Zellen mit reicherm Chromatingehalt angetroffen werden. Dies ist nicht der Fall.

Ferner hängen die langgestreckten Gebilde unter einander auf weite Entfernung zusammen und Mitosen fehlen fast völlig. Dort, wo solche gefunden werden, sind deutliche Mutter- und Tochterzellen zu sehen.

Es müssten auch die Zellen, welche etwa von den fixen Hornhautzellen abstammen, wenigstens zwischen den Lamellen, aber nicht in ihnen liegen. Die Erklärung Böttchers, dass die neuen Zellen durch Abschnürung von Zellausläufern entstanden sind, trifft deshalb auch nur zum Teil zu.

Wir sehen also zum Schlusse, dass alle sorgfältigen Beobachter in der entzündeten Hornhaut auf Kern- und Zellformen gestossen sind, welche weder mit den farblosen Blutkörperchen noch mit den Produkten einer mitotischen Kernteilung Ähnlichkeit haben. Böttcher hat dieselben durch Annahme einer freien Zellenbildung zu erklären gesucht, ohne dass ihm das übrigens den Vorwurf eingetragen hat, dass er die Cellularpathologie zu untergraben suchte. Eberth hat die Deutung gegeben, dass Kernpartikel längs der Zellausläufer sich fortbewegten, und alsdann eine weitere Ausbildung zu Zellen erführen — eine Deutung, welche in der Arbeit von Buddee eine ausführliche, auf den Augenschein begründete Widerlegung erfahren hat. Leber hat alle kleinen Bundzellen ihrer Form wegen, viele grosse runde und sternförmige sowie ganz kleine Kerne des Prozesses wegen für eingedrungene Leucocyten erklärt.

Baumgarten hat durch die Bezeichnung „nackter Leucocyten“ das Zugeständnis gemacht, dass hier zwischen den Hornhautkörperchen Gebilde angetroffen werden, welche ihrer Form nach nicht schlechthin als eingedrungene Leucocyten bezeichnet werden können.

Heitzmann und Stricker haben ein Bioplasonnetz in der Grundsubstanz oder die letztere selbst als die Matrix bezeichnet, aus welcher neue eigenartige Zellformen hervorgehen können, und meine eigenen Untersuchungen haben mich dazu geführt, den Satz von P. Grawitz zu bestätigen, dass zwischen den in der normalen

Hornhaut vorhandenen und durch Färbung darstellbaren Kernen und Zellen noch zahlreiche zellenwertige Elemente schlummernd vorhanden sind, welche bei eintretenden Ernährungsstörungen färbbar werden und in sehr mannigfachen Formen an der Bildung der sogenannten kleinzelligen Infiltration teilnehmen.

Zum Schluss ist es mir ein Bedürfnis, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. P. Grawitz, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die vielfache Unterstützung bei der Bearbeitung derselben, meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Ludwig Karl Friedrich Heydemann, evangelischer Konfession, Sohn des verstorbenen Königl. Oberamtmann Robert Heydemann und dessen Ehefrau Anna geb. Wüstenberg, bin geboren am 7. April 1867 zu Welzin bei Klempenow in Pommern.

Den ersten Unterricht erhielt ich im Elternhause, darauf bei dem Prediger des Nachbargutes. Von Michaelis 1878 bis 1888 besuchte ich das Gymnasium zu Anklam. Dort erlangte ich am 25. August 1888 das Zeugnis der Reife und bezog zu Michaelis desselben Jahres die Universität Goettingen, um Medizin zu studiren. Vom 1. April bis 30. September 1889 genügte ich meiner Dienstpflicht mit der Waffe bei dem III. Bataillon Infanterie-Regiments Prinz Moritz von Anhalt-Dessau (5. Pommerschen) Nr. 42. Im Herbst desselben Jahres ging ich nach Goettingen zurück und bestand dort am 19. Juli 1890 das tentamen physicum. Ich wurde dann für das Wintersemester in Berlin immatrikuliert und kehrte Ostern 1891 nach Greifswald zurück. Hier bestand ich das Staatsexamen am 27. Juni 1893, das Examen rigorosum am 29. Juni desselben Jahres.

Vom 15. Juli bis 30. September 1893 war ich vertretungsweise Assistent in der gynäkologischen Klinik. Am 1. Oktober 1893 trat ich bei dem hiesigen Bataillon ein als einjährig-freiwilliger Arzt und wurde am 1. November desselben Jahres abkommandiert zum Dragoner-Regiment von Arnim (2. Brandenburgischen) Nr. 12. Seit dem 1. April 1894 versche ich die Stelle eines Assistenzarztes an der hiesigen Kgl. chirurgischen Klinik.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren Dozenten:

Goettingen:

Barfurth, Berthold, Disse, Ehlers, Meissner, Fr. Mer'el, V. Meyer Wallach.

Berlin:

v. Bardeleben, Gurlt, Gusscrow, Guttmann, Hirsch, Liebreich, Virchow.

Greifswald:

Grawitz, Heidenhain, Helferich, Hoffmann, Landois, Loeffler, Mosler, Peiper, Pernice, v. Preuschen, R. Schirmer, H. Schulz, Stoewer, Strübing.

Allen diesen, meinen hochverehrten Lehrern, spreche ich meinen ehrerbietigsten Dank aus.

Thesen.

I.

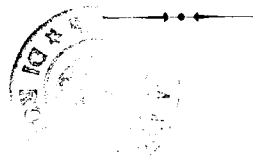
Zwischen den in der normalen Hornhaut vorhandenen fixen Hornhautkörperchen sind noch zahlreiche zellenwertige Elemente schlummernd vorhanden, welche bei eintretenden Ernährungsstörungen färbbar werden und in sehr mannigfachen Formen speziell an der Tuberkelhistogenese teilnehmen.

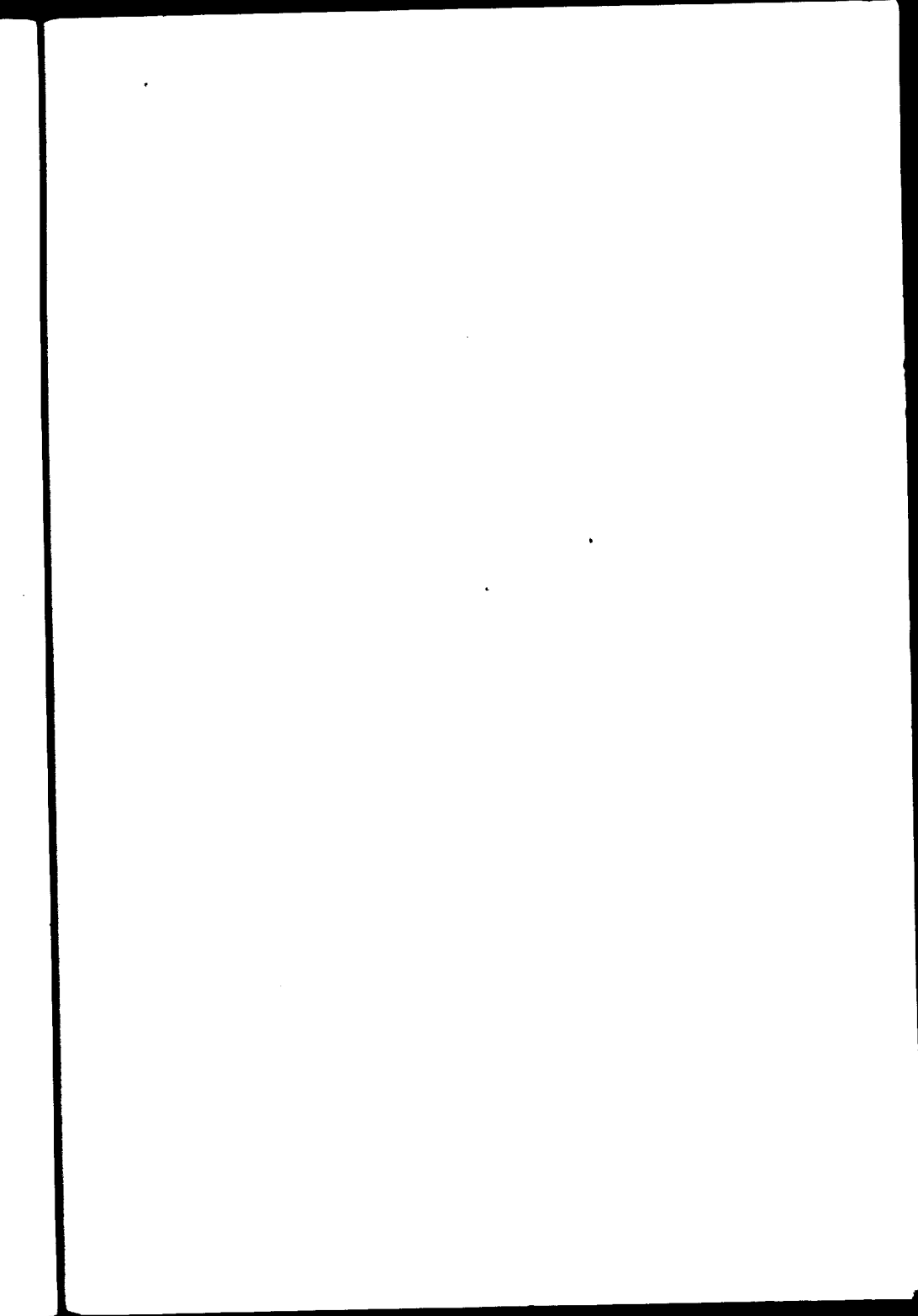
II.

Es kann den pathologischen Anatomen in gewissen Fällen unmöglich sein, ohne Kenntnis der Krankengeschichte die Todesursache festzustellen.

III.

Das Reiten ist vom hygienischen Standpunkte aus als die zweckmässigste Leibesübung zu empfehlen.







21521