

Über abortiven Abbau des fibroelastischen Gewebes der Haut.

Von

Dr. Paul Grawitz,

Professor in Greifswald.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. November 1920.)

Meine Beobachtungen über die aktive Teilnahme der Grundsubstanzen am Zustandekommen der sog. kleinzelligen Infiltration haben damit begonnen, daß ich auf schmale, längliche, sehr kleine und nur schwach färbbare Kerne aufmerksam wurde, die an den Grenzen der Haupt- und Unterbündel so weit von den Bindegewebskörperchen getrennt liegen, daß ich sie durch eine direkte oder indirekte Kernteilung aus diesen normalen Kernen nicht ableiten konnte. In meinem Atlas der pathologischen Gewebelehre 1893 habe ich Photogramme veröffentlicht von dem, was man hiervon bei gewöhnlichen Kernfärbungen in heilenden, entzündeten oder in Schwund übergehenden menschlichen Geweben bei recht starken Vergrößerungen sehen kann. Die Tatsache, daß die wenigen „Bindegewebszellen“ der Cutis unmöglich die überreichlichen Kerne einer frischen Entzündung liefern konnten, die brauchte ich nicht erst zu beweisen, sie war allgemein anerkannt, sie hatte ja hauptsächlich die Grundlage geliefert; auf der Cohnheim seine Lehre aufgebaut hatte, daß die Leukocyten, die er durch Filtration aus den kleinen Gefäßen der Zunge und des Mesenteriums vom Frosche zugleich mit roten Blutkörpern hatte austreten sehen, in das derbe Bindegewebe einwandern könnten. Mit meinen Beschreibungen vom Auftreten feinsten Kernanfänge in der kollagenen Grundsubstanz hatte ich zwar verschiedene alte Glaubenssätze der Cellularpathologie außer Betracht gelassen, vor allem den Satz: *Omnis cellula e cellula*, dann die Lehre, daß die Grundsubstanz tot und die Zelle die letzte Lebenseinheit sei, aber diese Verstöße waren ja eigentlich geringfügig gegen das, was die Cellularpathologie an Widerspruch durch Cohnheim erfahren und geduldig hingenommen hatte. In seinen „Vorlesungen über allgemeine Pathologie“ hatte dieser hervorragende Schüler Rud. Virchows im Jahre 1877 jede Möglichkeit einer Kern- und Zellenteilung im Bindegewebe unerwähnt gelassen, er hatte nicht nur die kleinen Rundzellen bei Entzündung, sondern auch alle großen Zellen bei Heilung und Callusbildung für ausgewanderte Leukocyten erklärt. Hierdurch war der Aufstellung der Reiztheorie Virchows, der Einteilung der Pathologie in progressive, regressive und gemischte Prozesse völlig der Boden

entzogen, was übrigens den großen Meister tief bekümmert hat. Die Entdeckung der indirekten Kernteilung machte diesem radikalen Standpunkte nach wenigen Jahren ein Ende, und brachte die Proliferationstheorie wieder zu Ehren. Ich hatte es also beim Erscheinen meines Atlas nicht sonderlich schwer in meiner Einleitung meine Abweichungen vom Dogma der Cellularpathologie in mildem Lichte darzustellen, aber desto schwerer gegen die Einwanderungslehre anzukämpfen, die nach ihrem Rückzuge aus dem Kapitel der Wundheilung um so hartnäckiger daran festhielt, daß alle kleinzellige Infiltration im entzündeten Bindegewebe nur auf Leukocytendurchtritt und -wanderung beruhen müsse. Es hat etwa 3 Lustren gedauert, bis ich einsehen lernte, daß auch in der Wissenschaft eingewurzelte Glaubenssätze durch tatsächliche Beobachtungen nicht besiegt und überwunden werden können. Der Lehrsatz, oder genau gesagt die Hypothese, daß die einmal aus den kleinen Blutgefäßen ausgetretenen Leukocyten in weiter Umgebung derbes Bindegewebe durchwandern, und dabei in einer niemals erklärten Weise die Fibrillen der Intercellularsubstanz zum Schwunde bringen könnten, war auf indirektem Wege durch die Forschung über Keratitis gestützt worden. Auf diesem Gebiete hatte Cohnheim zuerst an der Randkeratitis die Überzeugung gewonnen, daß die „Eiter- oder Wanderzellen“ Leukocyten sein müßten, da die Trübung vom Skleralrande her ihren Anfang nahm, und es ja sehr wahrscheinlich klang, daß die starke Injektionsröte des Limbus und das Ödem der Bindehaut nicht allein einen erhöhten Lymphstrom anzeigten, sondern, daß mit diesem auch Leukocyten ausgetreten seien. Ich halte diese Begleiterscheinung meinerseits nicht nur für möglich, sondern sogar für wahrscheinlich, nur daß die glänzenden Zellen, die man im frischen Hornhautgewebe des Frosches bei diesen Experimenten antrifft, deswegen eingewanderte Leukocyten sein müßten, das ist mir ebensowenig wie den Gegnern Cohnheims (Recklinghausen, Böttcher u. A.) jemals einleuchtend gewesen. Nichts steht nämlich der Annahme entgegen, daß sie bei verstärkter Saftströmung aus den Zellen der Cornea, oder mit anfangs kleinen, blassen, schmalen Kernanfängen aus den Lamellengrenzen der Grundsubstanz hervorgehen könnten (s. Atlas Taf. IX bis XIII). Als Cohnheim darauf hingewiesen wurde, daß bei zentraler Ätzung der Froschcornea die Skleragefäße normal blieben, und daß sich doch eine dichte Trübung rings um das Ätzgebiet einstellte, da gab er als Antwort die Erklärung, daß aus dem Conjunctivalsack Leukocyten durch das mehrschichtige Epithel hindurch und in das derbe Hornhautgewebe eingewandert seien. Die an der Froschzunge durch direkte Beobachtung gewonnene Grundlage seiner Theorie, d. h. Stase, Randstellung der Leukocyten, Filtration roter und farbloser Zellen durch die Gefäßwände, wurde hierdurch aufgegeben, an ihre Stelle

trat mehr und mehr die Hypothese der Chemotaxis. Die blinde Anerkennung auch dieser genialen Eingebung ist der Pathologie zum Verhängnis geworden. Bewiesen konnte natürlich die neue Behauptung nicht werden, ich werde aber später in dieser Abhandlung Gelegenheit nehmen unter Beibringung von Tatsachen zu zeigen, daß die Annahme einer Einwanderungsmöglichkeit in die Cornea auf falscher Voraussetzung ruht. Da ich nicht den ganzen Hypothesenbau des Keratitisstreites hier nochmals beleuchten will, was bereits in meiner Arbeit: Über die Entzündung der Hornhaut (dieses Archivs Bd. 144 S. 1) und danach im 147. Bande S. 217 dieses Archivs von Georg Buddée geschehen ist, so will ich nur bemerken, daß Cohnheim durch seine eigenen Tierversuche an der Hornhaut sowie durch die von anderen Autoren zu einer solchen Sicherheit über die Leukocytennatur der kleinzelligen Infiltration durchgedrungen war, daß er sich das Recht zusprach, jede Rundzelle im Bindegewebe so lange als sicheren Leukocyten anzusehen, bis diese Deutung als theoretisch unmöglich nachgewiesen sein würde. Von diesem autoritativ ausgesprochenen Rechte ist dann von vielen Bekennern der Leukocytentheorie mir gegenüber in recht ausgiebigem Maße Gebrauch gemacht worden, die Verfasser von Lehrbüchern haben sich sogar auf Grund desselben bis heute der Pflicht zum Eingehen auf meine Abbaubeschreibungen als enthoben betrachtet.

Nun kam ich 1912 auf den Gedanken, daß vielleicht Plasmakulturen die Bedingung erfüllen möchten, unter der die Anhänger der Immigrationhypothese von ihrem Rechte absehen, und die Möglichkeit einer Entstehung von Rundzellen aus Gewebsbestandteilen zulassen würden, da ja bei diesen Kulturen die Einwanderung theoretisch ausgeschlossen blieb. Im Juli 1913 legte ich dem Med. Vereine¹⁾ hier mikroskopische Präparate von bebrüteten Herzklappen der Katze vor, aus welchen zu ersehen war, daß alle Formen kleiner Rundzellen, die man bisher bei der Endokarditis des Menschen als Leukocyten angesprochen hatte, mit den gleichen Färbungsverschiedenheiten ohne Leukocyten im Plasmotropfen des Kulturpräparates zur Entwicklung gekommen waren. Einer kleiner Schrift, die ich Ende desselben Jahres bei Rich. Schötz herausgab: „Abbau und Entzündung des Herzklappengewebes“ fügte ich 6 Photogramme bei, 3 von Endokarditis, 3 von Plasmakulturen, die so gleichartige Bilder bieten, daß sich jedermann von der Richtigkeit meiner Schlußfolgerung überzeugen kann, daß alle Zellformen, die bei Endokarditis als eingewanderte Leukocyten betrachtet werden, aus dem bebrüteten fibroelastischen Gewebe selbst hervorgehen. Der vorher erwähnte Rechtsgrundsatz, den ich mit diesen Ergebnissen widerlegt zu haben

¹⁾ Bericht hierüber in der Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 28.

glaubte, ist bis heute nicht sichtbar erschüttert worden, die kleine Monographie habe ich nirgends genannt gefunden, von einer Nachprüfung ist mir nichts bekannt geworden, die Lehrbücher schweigen darüber. Wenn nun die wissenschaftliche Forschung ihren Lohn nur in der Anerkennung der Zeitgenossen fände, so würde ich keine Zeile mehr zum Druck gegeben haben, um mir weitere Enttäuschung zu ersparen. Da aber die vielen ungelösten Probleme, die in der kurzen Schrift über die Plasmakulturen der Herzklappen nur angedeutet sind, einen hohen Reiz zu anregenden Gedanken bringen, so habe ich aus eigenem inneren Bedürfnisse heraus weiter gearbeitet. Um die Bedeutung der Plasmakultur weiteren Gelehrtenkreisen bekanntzugeben, habe ich alle die Folgerungen, welche sich aus den Plasmakulturen der Hornhaut gegen die Leukocytenhypothese ergeben haben, in den *Nova acta*¹⁾ der Leopoldinisch Carolinischen Akademie zusammengestellt, und an 7 Zeichnungen erläutert. Darin ist zu lesen, daß in dem Streite über die Herkunft der „Wanderzellen“ zwischen Cohnheim und Recklinghausen, der an der frischen überlebenden Froschhornhaut geführt wurde, keiner der beiden Gegner vollkommen Recht hatte. Cohnheim hatte Unrecht, als er in seinen „Entzündungsspießen“ reihenförmig in Hornhautspalten marschierende Leukocyten erblickte; denn erstens entstehen dieselben glänzenden „Wanderzellen“, wie sie in der überlebenden Froschhornhaut vorkommen, in der Katzenhornhaut erst nach 24 Stunden bei der Bebrütung, nachdem sie in dem normalen Corneagewebe nicht sichtbar waren; zweitens erwiesen sich die angeblich präformierten Spalten im Hornhautgewebe erst als Produkte einer protoplasmatischen Schmelzung, ebenso wie die Kerne, die in diesen langen protoplasmatischen Zellspindeln nach Härtung und Färbung in verschiedener Form und Größe hervortreten. Recklinghausen hatte zutreffend beobachtet, daß die fraglichen Zellen aus der Cornea selbst entstehen, er hatte aber nicht gesehen, sondern er glaubte infolge des Proliferationsschemas „Nucleation-Cellulation“, daß sie durch Teilung der Hornhautzellen entstanden sein müßten. In diesem Punkte habe ich die Beobachtung Cohnheims bestätigt, daß die „Wanderzellen“ neben den vergoldbaren Hornhautkörpern liegen. Das rührt eben davon her, daß sie aus den Lamellen ausschmelzen, ein Vorgang, der durch Hervortreten glänzender Kugeln und Verbindungsfäden zwischen ihnen im hängenden Tropfen unmittelbarer Betrachtung zugänglich ist²⁾. Beide Autoren haben sich darin getäuscht, daß sie eine Wanderung der Zellen innerhalb der derben Hornhautsubstanz an-

¹⁾ Die Lösung der Keratitisfrage unter Anwendung der Plasmakultur Vol. 104. Verlag von Max Niemeyer, Halle a. S.

²⁾ Siehe Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 28, Wanderzellenbildung in der Hornhaut und E. Hannemann, Arch. f. experim. Pathol. u. Therapie 21, 1. Keratitis bei aleukocytären Tieren.

nahmen, während es sich nur um das fortschreitende Glänzendwerden längs der in Schmelzung begriffenen Lamellen handelt. Auf diese Mißdeutung der beiden Autoren habe ich schon mehrfach hingewiesen¹⁾ und muß sie hier nochmals nachdrücklich betonen, da sie nur solchen Lesern leicht begreiflich ist, welche an der überlebenden Froschhornhaut oder im Plasmotropfen die Schmelzung haben entstehen und vorrücken sehen. Die Hauptsache ist der Nachweis, daß reines Plasma den Gewebsstückchen so viel Ernährungsflüssigkeit zuführt, daß in ihnen ohne Entzündungsreize ein Umwandlungsprozeß der Lamellen zu Zellen eintritt, womit bewiesen ist, daß bei der Randkeratitis gleichfalls der zellenfreie Saftstrom ausreicht, um das Hervortreten reichlicher „Wanderzellen“ in der Cornea zu erklären. Cohnheim war also im Irrtum, wenn er gegen Recklinghausen behauptete, daß es Leukocyten seien, die er in Hornhautspalten hintereinander zu 3 und mehreren habe aufmarschieren sehen. Weder der Begründer der Theorie noch irgendeiner ihrer vielen Bekenner hat jemals in irgendeinem Gewebspräparate wirkliche, d. h. aus dem Blute stammende, Leukocyten fortkriechend gesehen! Mit diesem Nachweise ist die Stütze, welche bisher als Ergebnis unmittelbarer Beobachtung der Leukocytenwanderung im Bindegewebe galt, gebrochen.

Auch der wichtige Beweis, der durch Lebers Experimente für die Möglichkeit einer Zelleneinwanderung in das Corneagewebe beigebracht ist, findet sich eingehend in dem Aufsätze der *Nova acta* erörtert. Seine Logik lautet: Wenn man Schweinehornhaut tagelang trocknet, so muß sie reaktionslos tot sein. Wenn man solche Hornhaut in die Bauchhöhle eines lebenden Kaninchens bringt, so hat man das Recht, alle Kernformen, die man nach mehrtägigem Liegenlassen in ihr antrifft, auf eingewanderte Zellen zu deuten. Wie ich schon im 158. Bande dieses Archivs beschrieben und abgebildet habe, kommen bei dem Versuche genau nach Lebers Vorschrift große anastomosierende Sternzellen unter der Descemetischen Membran innerhalb der Cornea vor, die reichliche Mitosen enthalten. In anderen Fällen befinden sich im Hornhautgewebe Rundzellen verschiedener Art. Nachdem ich früher vergeblich Beweise dafür gebracht habe, daß alle diese Zellen weder eingewanderte Fibroblasten noch eingedrungene Leukocyten sein können, sondern Derivate der Hornhaut sind, so hat 1913 die Plasmakultur die Tatsache bestätigt, daß im Brutschranke sowohl große anastomisierende Zellen mit Mitosen (Dtsch. med. Wochenschr. 28. 1913; *Nova acta*, Fig. 1) als auch die angeblichen Leukocyten durch

¹⁾ Grawitz, Schläpke, Uhlig, Über Zellenbildung in Cornea und Herzklappen. Hans Adler, 1913; Grawitz, Hannemann, Schläpke, Auswanderung der Cohnheimschen Entzündungsspiße aus der Hornhaut. Hans Adler 1914.

protoplasmatische Ausschmelzung aus den Hornhautlamellen hervorgehen, wo sie ihrer Größe entsprechende Lücken hinterlassen. Auf diese Lücken ist früher niemand aufmerksam geworden, sonst hätten sie wohl eine Erklärung gefordert, und bei diesem Versuche hätte es der Aufmerksamkeit nicht entgehen können, daß in der Grundsubstanz das Stückchen fehlte, welches von der Zelle eingenommen war. Unter Ausschluß der Einwanderungsmöglichkeit ist also durch die Befunde der Plasmakulturen klar erwiesen, daß auch in der Kaninchenbauchhöhle, bei der ja theoretisch die Möglichkeit eines Eindringens von Bauchfellendothelien oder vielleicht auch von Leukocyten vorliegt, nichts in das übertragene Gewebe eingewandert ist.

Die großen anastomosierenden Zellen, welche ich im 158. Bande dieses Archivs beschrieben und abgebildet habe, ebenso die leukocytenähnlichen kleinen Rundzellen haben durch die Plasmakultur ihren Ausweis als Abkömmlinge der Hornhaut erhalten, und hätten auch ohne die Plasmaversuche als solche legitimiert werden können, wenn man die Schmelzlücken beachtet hätte. Danach mußte also die Voraussetzung von Leber falsch sein, denn die getrockneten Hornhäute enthielten noch Leben, sie hatten sich im Saftstrom der Bauchhöhle erholt. Ebenso unzutreffend erwies sich aber auch die zweite Voraussetzung von Leber und allen seinen Nachfolgern, daß nämlich von der Bauchhöhle aus Zellen in die Cornea einwandern könnten. Warum dies nicht anging, hatte ja die Plasmakultur gelehrt, da sie die angeblichen Gewebsspalten als protoplasmatische Spindeln nachgewiesen hatte, die sogar in Massen frei ins Plasma ausgewandert waren. Dieser Vorgang war bis zu meinem Vortrage im Juli 1914 vollkommen unbekannt, und ließ sich auch nach den bis dahin in der Histologie gemachten Beobachtungen nicht erklären. Leider wurde der von mir gegebenen Erklärung, daß die „Entzündungsspiße“ aus protoplasmatischer Schmelzung hervorgegangene Spindelzellen seien, a priori jede Berechtigung abgesprochen, ohne daß bisher eine andre Deutung für das Hervorgehen wanderungsfähiger Spindelzellen aus der Cornea auch nur versucht wäre. Der für die Pathologie höchst wichtige Befund ist mit Stillschweigen übergangen.

Das Endergebnis meiner Nachprüfung der Tierversuche von Leber ist also: Getrocknete oder auch sonst schwer geschädigte Hornhäute sind nicht in dem Sinne tot, daß sie sich nicht im lebenden Lymphstrom sogar einer geeigneten fremden Tierart dermaßen erholen könnten, daß in ihnen Chromatinkörper färbbar würden. Das Verhalten wirklich toter Cornea nach Transplantation s. Arch. 144 S. 11. Die Frage, ob sich die Hornhautkörper als solche erholen oder ob sie selbst tot sind, und die von mir beobachtete protoplasmatische Schmelzung und Chromatinentwicklung sich nur an den Lamellen vollzieht, entspricht einer älteren

Vorstellungsweise, der ich entwachsen bin, wenn ich ihr auch in den *Nova acta* durch die Bezeichnung zellentot und lamellenlebend des leichteren Verständnisses halber entgegengekommen bin. Für mich ist die Zelle nicht mehr die letzte lebende Einheit, die von toter Grundsubstanz umgeben ist, sondern jeder Teil einer „vergoldbaren Hornhautzelle“, und jeder Teil der Grundsubstanz besitzt die Möglichkeit unter Zutritt von Blutplasma Chromatinsubstanz zu bilden. Unter geeigneten Bedingungen können aus Hornhautkörperchen und aus der Grundsubstanz fertige Zellen, große Kerne mit Chromosomen heraus-schmelzen, die protoplasmatische Schmelzfähigkeit ist nicht an die vergoldbare Substanz gebunden. Wenn Zellen, wie z. B. in den Hornhäuten von Hasen, die 12 Tage in der Kälte gehangen haben, ihre Kernfärbung und Vergoldbarkeit eingebüßt haben, in den Lymphsack des Frosches gebracht werden, so können beide Fähigkeiten nach einigen Tagen wiederkehren, es können aber auch überall an den Fibrillenbündeln, wo normal nichts durch Goldchlorid oder Hämalalaun sichtbar zu machen war, vergoldbare Spindeln mit kleinen Kernen zum Vorschein kommen. Die unsachliche Abfertigung, die mir s. Z. Marchand für die Mitteilung dieser Tatsachen zugefügt hat (dies Archiv Bd. 149, S. 377), hat mich veranlaßt, meine kleinen vergoldeten Spindeln der 12 Tage kalt aufbewahrten Hasenhornhäute in den *Nova acta* in Zeichnung 6 wiederzugeben, damit spätere, weniger autoritative Pathologen, die vor der Verurteilung die einfachen Versuche vielleicht erst einmal nachprüfen, entscheiden können, ob es sich um Leukocyten des Frosches handelt, wie Marchand erklärt, oder ob die kleinen Spieße in den Hornhautlamellen durch protoplasmatische Umwandlung entstanden und vergoldbar geworden sind. Für meine Auffassung spricht, daß durch Natronzusatz die vergoldeten Spindeln isoliert betrachtet werden können, und als kleinste kernhaltige Hüllen erscheinen (Arch. Bd. 158).

Ich komme jetzt zu dem Kapitel, das ich in der Überschrift als „abortiven Abbau“ bezeichnet habe. Wer mir weiter auf dies ganz neue Gebiet folgen will, der muß sich mit voller Unbefangenheit versehen, muß daran denken, daß niemand wandernde Leukocyten in Cornea oder Cutis wirklich beobachtet hat, daß innerhalb der Kaninchenbauchhöhle keine fremden Zellen in derbes Gewebe einwandern können, da keine Spalten darin existieren, daß Chromatinkörnchen von Mikrokokkengröße (die ich in diesem Archiv Bd. 158 beschrieben habe), ferner in Form größerer Klumpen oder in Spiralforn angeordnet, in der Schweinecornea nach längerem Verweilen in der Bauchhöhle anzutreffen sind, die aus Hornhautsubstanz abgeleitet werden müssen — alles Anforderungen, die ich vor Bekanntgabe meiner Plasmakulturen kurz zusammenfaßte in das Wort: „Man muß die Leukocytenbrille ablegen!“. Nachdem dies geschehen, mache ich darauf aufmerksam, daß meine Lehre

von der protoplasmatischen Umwandlung der Grundsubstanzen sich dadurch im Prinzip von der Proliferationstheorie und der Leukocytenhypothese unterscheidet, daß sie auch unfertige Zellen kennt, während die alten Doktrinen immer um vollendete Rundzellen stritten¹⁾. Wenn aus den Kernanfängen ein Teil der elastischen Faser (s. Abbau und Entzündung) zur Spindel umgeschmolzen ist, in der noch keine Differenzierung von Kern- und Zellkörper vor sich gegangen ist, oder wenn nach dieser Differenzierung die Zellsubstanz noch im Zusammenhange mit der umgebenden Grundsubstanz steht, dann ist der Schmelzungs Vorgang noch nicht zur Ausbildung einer fertigen Zelle gediehen. Nach diesem Merkmal allein hätte man nach dem Erscheinen meines Atlas sich über Wert oder Unwert meiner Beobachtungen ein Urteil bilden können, denn dazu gehört nur ein gutgefärbtes Präparat und eine gute starke Linse. Seit 1893 ist mir noch keine Mitteilung zu Gesicht gekommen, welche erkennen ließe, daß der Beobachter diese Anfangsstadien unfertiger Zellen mit Bewußtsein erfaßt hätte. Die einzige Ausnahme ist eine Abhandlung von Marchand²⁾, in welcher er 1919 über die Einheilung eines Fettgewebsstückes in den Gehirndefekt eines Menschen berichtet. Beim Lesen dieser Beschreibung, von der große Abschnitte in den Arbeiten von A. Roscher³⁾, W. Duwe⁴⁾ und O. Busse⁵⁾ wörtlich wiedergegeben sind, wurde ich lebhaft an meine Erstlingsarbeiten erinnert, an die schmalen schlanken Kerne, die man selbst bei stärksten Vergrößerungen kaum als solche erkennen kann, an das Auftauchen vieler solcher Kernanfänge, ihre Vergrößerung und Losschmelzung, wobei sie schließlich unter Aufbrauch der Grundsubstanz in lymphocytenähnliche Rundzellen umgewandelt werden. Ich erblicke in Marchands Schilderung den allerersten Anfang einer objektiven Bestätigung meiner eigenen Befunde vom zelligen Abbau der kollagenen Substanz obgleich der Verfasser am Schlusse feierlich Verwahrung dagegen einlegt. Daß er aus theoretischen Gründen eine offene Ablehnung ausspricht, das hat weder mich befremdet, noch wird es jemand beanstanden, der meiner oben gegebenen Widerlegung der Leukocytentheorie gefolgt ist. Daß aber die Ablehnung meiner Behauptung einer Zellenbildung aus kleinsten Kernanfängen unter Aufbrauch der kollagenen Fibrillen auf Grund von Beobachtungen geschehen

¹⁾ Siehe Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 4.

²⁾ Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 66.

³⁾ Alexander Roscher, Über den Abbau des Bindegewebes durch primäre und sekundäre Hautkrebse mit Berücksichtigung der Kritik von F. Marchand. Diss. 1919.

⁴⁾ Werner Duwe, Über die kleinzellige Infiltration transplanterter Hautlappen. Diss. 1920.

⁵⁾ Otto Busse „Auftreten und Bedeutung der Rundzellen bei den Gewebeskulturen“ d. Arch. Bd. 229, S. 1. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. Nr. 3.

müsse, das habe ich nicht begriffen, da sich Marchand größtenteils meiner eigenen Worte bedient, um seine Beobachtungen verständlich zu machen. Tatsächlich hat Marchand hier zum ersten Male zugegeben, was von ihm und anderen Pathologen seit 1891 bestritten wurde, daß außer durch direkte und indirekte Kernteilung neue kleine Rundzellen im Bindegewebe auch dadurch entstehen können, daß zuerst schmale kleinste nackte Kerne sichtbar werden, die sich dann auf Kosten der Fibrillen zu anfangs unfertigen, schließlich zu fertigen Zellen entwickeln.

Für den Fortgang meiner Aufgabe kommt auf diese Bestätigung meiner alten Befunde nicht viel an, denn unfertige Zellen sind noch kein Ergebnis abortiver, sondern nur einer unvollendeten Schmelzung. Was abortiver Abbau der Cornea bedeutet, ist in den *Nova acta* auf Taf. II, Abb. 6 und 7 abgebildet, wo bei den Hasenhornhäuten, die im Lymphsacke des Frosches wieder vergoldbar und kernhaltig geworden sind, und in einem Ätzbezirk lauter Anfangsstadien zu sehen sind, die an keiner Stelle den normalen Abschluß mit der Ausbildung fertiger Zellen erreicht haben. Von einem anderen Falle ist der abortive Abbau in einer ganz rudimentären Form auf Taf. I, Abb. 4 dargestellt. Hier handelt es sich um einen Versuch nach Leber: Ein Stück Schweinehornhaut ist in der Kaninchenbauchhöhle angeheilt. Abb. 3 stellt den vollendeten Abbau eines Hornhautabschnittes zu verschiedenartigen Zellen dar, und die Lücken, welche in der Grundsubstanz nach der Ausschmelzung hinterblieben sind, während Abb. 4 von einer angrenzenden Stelle desselben Schnittpräparates entnommen ist, in der die Lamellen in lauter feinste und gröbere Chromatinbröckel umgewandelt sind. Angesichts dieser, schon Band 158 kurz erwähnten Beobachtungen suchte ich nach einem Verfahren, das möglichst anschaulich an einem allgemein bekannten Objekte den Aufbruch der Grundsubstanz zu Chromatin zur Anschauung brächte, ohne daß überhaupt fertige Zellen dabei vorkämen. Diese Bedingung ist unerläßlich, denn sonst würde doch wieder ein geschickter Dialektiker, ohne mühsame Nachprüfung meiner neuen Experimente, die Leukocyten in ihre alte Gerechtsame einsetzen. Sicher bin ich natürlich in meinem Kampfe der Beobachtung gegen das Dogma niemals, da ja Marchand in seiner angeführten Arbeit noch 1919 die Leukocytenfrage so behandelt, als wenn bis dahin nichts über Plasmakulturen von Herzklappen und Cornea, und keine Nutzanwendung auf die Cohnheimsche „Leukocytenwanderung in den Saftspalten der Cornea“ publiziert worden wäre. Auch von der Empfehlung der Doppelfärbungen zum Studium des Abbaus der elastischen Fasern, die ich u. a. in Nr. 4, 1915 der *Dtsch. med. Wochenschr.*, gewiß jedermann leicht zugänglich, mitgeteilt habe, hat Marchand keinen

Gebrauch gemacht. In Nr. 45 der deutschen med. Wochenschr. 1920 versucht er gar alle meine Photogramme von Plasmakulturen, die ich teils im Abdruck publiziert habe, teils seit 7 Jahren im Unterricht verwende, ihres Wertes für die Wissenschaft dadurch zu berauben, daß er eine Abhandlung zitiert, nach welcher Plasmakulturen von Herzklappen resultatlos verlaufen sein sollen. Namen des Autors und Titel dieser Schrift sind Marchands Gedächtnisse leider entfallen! Als Beweis gegen meine erfolgreichen Experimente würden solche Mißerfolge natürlich ohne Bedeutung sein.

Also ich verfiel darauf, menschliche Haut vom Lebenden oder möglichst kurz post mortem dem Lymphstrome der Kaninchenbauchhöhle auszusetzen, in der Sicherheit, daß fremde Zellen des Tieres in die Hautstücke ebensowenig einwandern würden wie in die Schweinecornea, und in der Hoffnung, daß der Lymphstrom des Kaninchens doch wohl nicht diejenigen Stoffe enthalten würde, welche zum vollkommenen zelligen Abbau, ähnlich wie bei den Plasmakulturen, notwendig sind. Beides traf ein. Meine Mitarbeiter, Herr Dr. Franckenberg und Herr Dr. Roscher haben 5 Übertragungen menschlicher Haut ausgeführt, die Stücke 7—29 Tage lang in der Bauchhöhle belassen, dann gehärtet, geschnitten und unter Anwendung möglichst vieler Färbungsvorschriften zur mikroskopischen Untersuchung hergerichtet. Leider sind beide Herren, nachdem der eine, Dr. Franckenberg¹⁾, die Chromatinbildung in der Hornschicht der Haut, Herr Dr. Roscher a. a. O. in ausgezeichneter Gründlichkeit den zelligen Abbau bei Krebswucherung kargestellt hatten, in eine praktische Tätigkeit übergegangen, und haben die Bearbeitung des experimentell Gewonnenen mir überlassen.

Beschreibung.

Ich habe in Abb. 1 einen mit Hämalaun van Gieson gefärbten Hautschnitt zeichnen lassen, der von einer lebenden 35jährigen Frau entnommen, in 7 Tagen an die Bauchorgane eines Kaninchens angeheilt war. Oben liegt die abgeblätterte Hornschicht *a*, dann mit guter Kernfärbung die Epidermis *b*, und darunter die Cutis *c*. Eine Einwanderung von der weiter oben zu denkenden gefäßreichen Kapsel, die das Hautstückchen umgibt, ist nicht eingetreten. Dennoch ist nicht in allen das Epithel ohne Chromatinvermehrung geblieben. Zwischen den lockeren Epidermisschuppen der Hornschicht liegen größere Haufen von Chromatinbröckeln, ähnlich den Anfangsstadien, die Franckenberg beschrieben hat, aber viel reichlicher. Bei *d* sind 2 gleichartige Haufen von Kernbröckeln zu sehen, die zwischen der Basalzellschicht und den Papillen der Cutis liegen und so sehr an die Epithelwucherung

¹⁾ Dr. Walter Franckenberg, Über das Auftreten von Kernfiguren in der Hornschicht der Epidermis. Diss. 1917.

der Oesophagusschleimhaut bei Soor erinnern, daß ich sie als einen Anfang zur Epitheleiterung auffasse, der aber seine Vollendung zur Ausbildung fertiger Eiterzellen nirgends erreicht hat, sondern auf einer abortiven Entwicklungsstufe stehengeblieben ist. Sollte der Leser vielleicht trotz meiner Warnung hier doch noch einen verstohlenen Blick durch die Leukocytenbrille werfen, so will ich hier einmal betonen, was mir seit 30 Jahren weder Herr Rud. Beneke noch ein anderer meiner Kritiker zugetraut hat, daß ich mir solche Einwendungen vor jeder Publikation wieder und immer wieder selbst mache. Diese abortiven

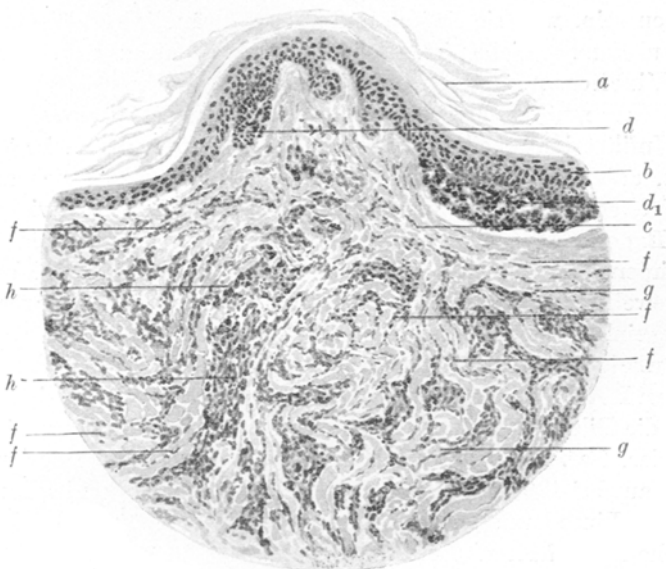


Abb. 1.

Kernhaufen kann man in ihrer ersten Entstehung aus der Basalzellschicht bei *d* hervorgehen sehen, wo die Haufen größer sind, *d*₁, da ist nie ein Bröckel oberhalb zwischen den Epidermiszellen sichtbar, der etwa auf Einwanderung hindeutete; im Verlaufe von 4 Wochen nehmen die Chromatinmassen nicht etwa zu, sondern sie liegen, von der gefäßreichen Membran des Tieres durch kernlose Epidermisschuppen getrennt, mit schwächerer Kernfärbung degeneriert da, nie haben sie mit kernhaltigen Rundzellen eine volle Übereinstimmung besessen.

Die Cutis zeigt in ihrer Papillenschicht sowie tiefer viele schmale nackte Kerne. Dieser Ausdruck wurde schon vor dem Erscheinen meines Atlas heftig angegriffen, die alte Schule kannte nur Zellen mit Kern und Protoplasmaleib. Vor einigen Jahren schreibt nun P. G. Unna, daß solche nackten Kerne jedem Histopathologen bekannt seien, und

auch Marchand betont ganz ausdrücklich, als etwas, das gar keiner ausführlichen Begründung bedarf, daß seine Kerne anfänglich nackt ohne jeden Protoplasamantel seien — tempora mutantur! Die Cutis ist von einer „kleinzelligen Infiltration“ eingenommen, deren Kerne stellenweise nur zwischen den Fibrillenbündeln zu liegen scheinen *f*, aber mehr und mehr in die Unterbündel hineinreichen *g*, und bald gar keinen Zweifel daran lassen, daß reichliche Grundsubstanz vollkommen von ihnen substituiert ist *h*. Wären meine Beobachtungen schon vor der Emigrationslehre bekannt gewesen, so würden ihre Anhänger ihr gewiß auch nach der Entdeckung der Leukocytenauswanderung treu geblieben sein, weil sie einfach und selbstverständlich erklären, wo die Grundsubstanz geblieben ist, als sie durch Kerne ersetzt wurde, während weder Virchow noch Cohnheim diese wichtige Frage je beantwortet haben. Nun muß ich aber darauf aufmerksam machen, daß die „kleinzellige Infiltration“ meiner Hautschnitte nicht eine einzige fertige Zelle enthält, daß kein einziger der normalen nackten Kerne sich zu einer vollendeten Zelle mit Kernmembran und Chromosomen entwickelt hat. Soviel Endothelien kleiner Blutgefäße in den Schnitten deutlich sichtbar sind, nirgends ist eine Mitose zu finden. Das was man in der Norm fixe Bindegewebszellen nennt, ist in 7 Tagen nicht in nutritive oder formative Reizung eingetreten, die Epithelien zeigen gleichfalls keine Spuren davon, nur durch Fibrillenabbau ist das typische Bild der kleinzelligen Infiltration hervorgebracht worden. Zum Vergleich möchte ich auf die Bilder in meinem Atlas hinweisen: Im Anfangsstadium des Erysipelas, Taf. XX, Platte I habe ich die Kernanfänge der menschlichen Haut bei 120facher Vergrößerung aufgenommen, und schon bei so schwacher Linse kann man den Ersatz der Fibrillenbündel durch immer reichlicheres Auftreten von Kernfiguren scharf erkennen. Das alles sind Kernanfänge ohne Zellkörper. Platte 2 und 3 zeigen diese unfertigen Zellen bei derselben Linse (Zeissapochr. 4 mm 0,95 Oc. 4, 260fache Vergr.), mit deren Hilfe heute das Bild Abb. 1 gezeichnet worden ist. Diese unfertigen Chromatinformen lassen sich weder auf dem Photogramm noch in einer Zeichnung anders denn als dunkle Klümpchen oder strichförmige Fortsätze wiedergeben, da es eben keine fertigen Zellen sind. Rud. Beneke, der in Schmidts Jahrbüchern meinen Atlas im Sinne der Leukocytentheorie umgedeutet hat, ist sich eines Unterschiedes fertiger Zellen von unfertigen damals noch nicht bewußt geworden, sonst hätte er sehen müssen, daß Taf. XXI, Platte 2 und 3 bei der gleichen Vergrößerung von 260 schon deutlich differenzierte Kerne und vielfach Zellenleiber wiedergeben. Wenn also oben Abb. 1 nur unfertige kernähnliche Chromatinfiguren erkennen läßt, so ist daran nicht der Künstler schuld, sondern es liegt ein unvollkommener Abbau vor, der es an keiner Stelle in 7 Tagen zur Ausbildung fertiger

Zellen gebracht hat. Wenn die menschliche Haut auch nur 12 Stunden lang unter dem verstärkten Lymphstrom des Erysipels steht, so sind schon dieselben Formen des zelligen Umbaus erreicht, wie hier in 7 Tagen, und während die folgenden Tafeln des Atlas, 23, 24, die Übergänge einer Phlegmone in fertige Eiterzellen darstellen, so bleibt bei meinen Experimenten der einmal erreichte Anfangszustand dauernd bestehen. Das nenne ich abortiven zelligen Abbau des Bindegewebes, das ist keine Hypothese, das sind Tatsachen, ebenso wie die fertigen Leukocytenformen der in Plasmakultur abgebauten Herzklappen Tatsachen sind, die es nicht nötig haben, sich ihrerseits mit einer, zwar herrschenden, aber falschen Theorie abzufinden.

Da sich nun die ersten Kernformen sowohl beim normalen Abbau entzündeter Gewebe (s. Atlas, Taf. 20—25) als auch in der transplantierten Menschenhaut beim abortiven Abbau immer zuerst an den Bündelgrenzen einstellen, so liegt es nahe, schon bei der van Giesonfärbung (Abb. 1) die kleinen, in Reihen liegenden, durch hellere Fäden verbundenen Kernchen *f* als elastische Fasern zu deuten, in denen von Strecke zu Strecke Chromatinumbildung eingetreten ist. Mit Elastinfärbungen und gleichzeitiger Kernfärbung (Safranin, Boraxcarmin) überzeugt man sich von der Richtigkeit dieser Vermutung.

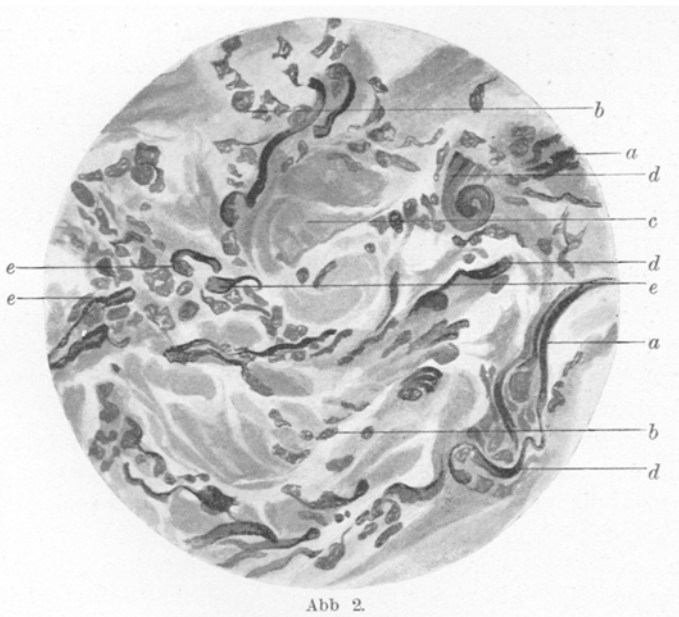


Abb. 2.

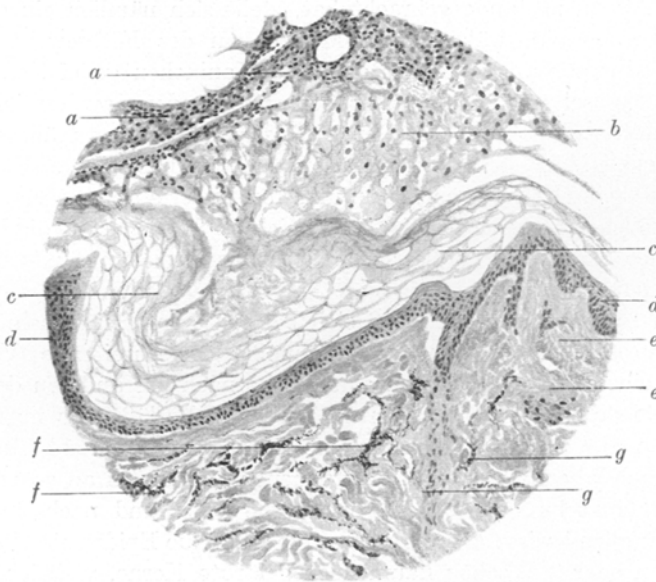
In Abb. 2 (Fuchselin Safranin) habe ich bei 1000facher Vergrößerung eine Stelle zeichnen lassen, die im Original drei verschiedene Farben

darbietet: Die erhaltenen elastischen Fasern sind tief blauschwarz *a*, die Kerne sind lebhaft rot *b*, die kollagene Grundsubstanz blaßrosa *c*. Die Abb. 2 läßt diese drei Abstufungen einigermaßen erkennen, aber darum allein handelt es sich ja nur, denn wer solche unbekannten neuen histologischen Bilder wirklich kennenlernen will, der muß sich eigene Schnitte herstellen, nachdem er die einfachen Versuche wiederholt hat. Was auch kein Farbendruck genügend wiedergibt, daß sind die Mischfarben der halb geschmolzenen elastischen Fasern *d*, die schwarzen Elastinringe *e*, um rote unfertige Kerne, und die schwarzen Elastinstäubchen, die bei vollendetem Abbau oft in Menge noch in fertig ausgeschmolzenen Zellen anzutreffen sind. Die Bilder haben manche Ähnlichkeit mit den Abb. 1 und 2 in H a n n e m a n n s Arbeit (Beiheft 226, 126—127), nur enthalten sie nicht wie dort die Übergänge zu schönen protoplasma-reichen Zellen. Die Zeiss'sche Ölimmersion mit Oc. 8 veranschaulicht noch deutlicher als Abb. 1 daß wirklich unfertige Kerne vorliegen, daß also durch die Übertragung der Haut in die Kaninchenbauchhöhle eine Abart der kleinzelligen Infiltration erzielt worden ist, die jede andere Erklärung, im besonderen durch die Leukocytentheorie, unmöglich macht. Übrigens gibt es Schnittpräparate, in denen im Papillengebiete reichliche baumförmige, verästelte elastische Fasern erhalten geblieben sind, während die Chromatinklumpen sich auf die kollagenen Bündel beschränken. Ebenso enthält das Schnittpräparat, von dem Abb. 1 gezeichnet ist, höchst lehrreiche Bilder vom Abbau kollagener Fasern der konzentrisch um Haarscheiden angeordneten Bündel, die im Atlas, Taf. XX, Platte 2 und 3 photographiert sind. Von solchen Bildern hatte ich mir früher versprochen, daß an ihnen jedermann erkennen mußte, daß die Kerne in den Grenzlagen der dicken Fibrillenbündel liegen — ich hatte mich getäuscht, B e n e k e hat sie mit besserem Erfolg als Leukocyten erklärt. An dieser Stelle will ich wiederholen was ich 1914 schon in meinem Berichte über die Plasmakulturen (Abbau usw.) geschrieben habe, daß ich mir auch nicht das geringste Urteil erlaube über die Frage, aus welchen chemischen Substanzen (Leim? Elastin?) die Chromatinsubstanz sich aufbaut, ob und in welcher Form beim Aufbau Kernreste liegengeblieben sind, die aus ihrem Schlummerzustande erwachen usw. Alle solche Probleme kann ich getrost der Zukunft überlassen, wenn es mir nur gelingt, die Augen der Mikroskopiker auf die tatsächlichen Befunde zu lenken. Die Theorien kommen später wahrscheinlich in größerer Menge als gut ist, denn zu ihrer Konzeption gehört keine mühevollen Arbeit am Mikroskope, sie sind ja, wie oben gezeigt, oft nur autoritative Aussprüche ohne bleibenden Wert. Als Tatsache formuliere ich, daß bei meinen Experimenten das Erscheinen reichlicher Chromatinsubstanz in elastischen und leimgebenden Fasern zu allmählichem Aufbrauch

größerer Cutisabschnitte geführt hat, die bei schwacher Vergrößerung das Bild der kleinzelligen Infiltration geben, ohne daß es zur Ausbildung einer einzigen fertigen Rundzelle gekommen ist, die „permanenten Zellen“ sind passiv geblieben. Die gleichen Reihen unvollständiger Kerne finden sich in diesem Hautstückchen auch im Fettgewebe, während die Fettzellen bei oberflächlicher Untersuchung unverändert scheinen. Wenn man genauer zusieht, so macht sich ein Unterschied bemerkbar zwischen dem Fettgewebe, das zentral gelegen, an ganz unverändert gebliebene Cutis anstößt, und dem tiefsten Abschnitte, der direkt von der gefäßreichen Tierkapsel überzogen ist. Überall zentral, wo der Saftstrom keinen Abbau zustande gebracht hat, stellt sich nämlich ein gewisser Kernschwund ein, während die Membranen des Fettgewebes außen an der Verwachsungszone mit der vom Kaninchen gelieferten zellenreichen Kapsel nicht nur besser gefärbte, sondern auch reichlichere große Kerne enthalten. Der Chromatinschwund ist am frühesten und am stärksten an den Schweißdrüsen zu erkennen, deren Epithelien meist gar keine Kernformen zeigen und von lauter staubartigen Chromatinbröckelchen umgeben sind. Ausgezeichnet färbbar sind die Epithelkerne der Haarwurzeln, die Muskelkerne der Arrectores pilorum und vieler Gefäßendothelien.

Man sollte nun denken, daß sich bei späterem Herausnehmen der transplantierten Menschenhaut regelmäßig fortschreitende Veränderungen einstellen möchten, die eine Woche nach der anderen deutliche Unterschiede zeigten. Das ist nicht der Fall. Es läßt sich nur im allgemeinen ein Chromatinschwund feststellen, der nach 14 Tagen an dem durch abortiven Abbau entstandenen Chromatin an schwächerer Färbbarkeit sehr deutlich ist, nach 3 Wochen und nach 29 Tagen ganz auffallend wird, aber es kommt vor, daß die Epidermiszellen nach 14 Tagen oder 3 Wochen kaum noch gefärbte Kerne, vielleicht etwas gelbes körniges Pigment enthalten, während nach 4 Wochen noch manche Strecken beinahe normale Bilder geben. Soweit ich beurteilen kann, tritt der abortive Abbau nur an solchen Stellen der Cutis ein, wo die Lymphe leichten Zutritt gleich nach der Transplantation gehabt hat. Später, wenn zuerst große Endothelzellen über den Fremdkörper hinweg gewuchert sind, oder wenn eine dickere gefäßhaltige Kapsel entstanden ist, dann habe ich kaum noch Bilder bekommen, die durch schöne, intensive Kernfärbung, wie in Abb. 1 und 2, auf frischen Abbau elastischer und kollagener Fasern schließen lassen. Eine Ausnahme machen einzelne, mit Fuchselin-Safranin gefärbte Schnitte vom 20. Tage. Hier stößt Cutis hart an die Verwachsungszone mit der Bauchwand des Kaninchens, und an solchen Stellen sind in geringem Umfang ebenso schöne lebhaft rote Kernformen mit Abbau elastischer Fasern zu sehen

wie in Abb. 2 nach 7 Tagen, während weiter entfernt das abgebaute Chromatin zu Detritus zerfallen ist. In der Regel sieht man zwar mit Orcein oder mit Resoreinmischungen scharfe Elastinfärbung, aber an solchen Stellen, an denen viele elastische Fasern abgebaut sind, da liegt zwischen den Faserresten diffus gefärbtes strukturloses Material (Kerndetritus), das man kaum noch als das erkennen kann, was am 7. Tage ausgezeichnet deutlich ist (Abb. 1 und 2). Die Anheilung vollzieht sich verschieden, je nachdem die reaktionslose Oberhaut oder die immerhin noch etwas reaktionsfähige Cutis oder das Fettgewebe von der neugebildeten Kapsel überzogen werden.



In Abb. 3 habe ich bei 120facher Vergrößerung eine kleine Skizze gegeben, die von einem post mortem entnommenen, 29 Tage lang in der Bauchhöhle eines Kaninchens gelegenen Hautstück eines 18jährigen Mädchens stammt. Oben links sieht man die Kapsel *a*, die weiter hinauf Fettgewebe des Kaninchens enthält. In der tieferen Zone besteht die, von der Bauchwand des Tieres gewucherte, Membran aus großen endothelähnlichen Zellen *b*. Darunter liegt die gequollene Hornschicht *c*, die sich wie ein toter Fremdkörper verhalten hat, selbst ohne Reaktion angeheilt ist und keinerlei Fibroblasten oder eingedrungene Leukocyten enthält. Darauf folgt nach unten die gutgefärbte Epidermis *d* und die Papillazone der Cutis *e*, die gleichfalls vollkommen frei von Einwande-

rung sind. In der linken Hälfte ist dann eine, nach Hämatoxylin van Gieson schwarzgefärbte Stelle des Bindegewebes, die abgebaut war, und zerfallene Chromatinbröckel *f* enthält, rechts daneben nicht-abgebautes Bindegewebe *g*. Nicht so passiv sind solche Stellen geblieben, an denen die Tierkapsel direkt an Binde- oder Fettgewebe angrenzt. Ich gebe davon keine Zeichnung, da die feinen Veränderungen, die zu einer organischen Verschmelzung der etwas aufgequollenen und kernreichen kollagenen Substanz und der Fettkapseln mit der Bauchwand führen, den Rahmen meiner Aufgabe überschreiten. Meine subjektive Auffassung geht dahin, daß das Auftauchen von Kernen in den sonst schon kernlos gewordenen Geweben ähnlich dem in den erwähnten kernlos gewordenen Hasenhornhäuten zu beurteilen ist, welche im Lymphbade ihre Vergoldbarkeit wiedererlangt haben, und Kerne enthalten (Nova acta, Abb. 6). Dafür spricht auch der erwähnte frische Abbau elastischer Fasern nahe der Verwachsungszone. Aber dort, wo die zweifellos von der Bauchwand gelieferten Zellen und Capillaren mit den zweifellos dem Hautstück angehörenden Kernen zusammenstoßen, da ist eine sichere Entscheidung nicht mehr möglich, und für meinen heute verfolgten Zweck haben diese Fragen keine Wichtigkeit.

Folgerungen.

Vergleicht man die Ergebnisse der Plasmakulturen mit denen der Übertragung (Transplantation) von Geweben in den Lymphstrom der gleichen oder einer fremden Tierart, so haben beide wissenschaftliche Forschungsmethoden das Gemeinsame, daß keine Zellen von außen eindringen, daß also zellenfreie Ernährungsflüssigkeit die Gewebsveränderungen auslöst. Diese Gewebsreaktionen sind nun histologisch die gleichen, sie bieten denselben Typus dar, welchen auch die, in ihrem natürlichen Zusammenhange gebliebenen Gewebe bei pathologischen Prozessen zeigen. Der Typus des kleinzelligen Abbaus vom Endokard im Plasmapräparate gleicht dem des entzündeten Klappengewebes, aber nicht dem der Haut bei akuter Entzündung oder bei Transplantation, und nicht dem der Keratitis oder einem Plasmapräparate oder Transplantationspräparate der Hornhaut, die längere Zeit in der Bauchhöhle gelegen hat. Daraus folgt, daß auch bei den natürlich verlaufenden Prozessen die, jeder Gewebsart eigentümlichen, Abbauvorgänge durch zellenfreie Lymphflüssigkeit bewirkt werden. Wenn der Lymphe rote oder farblose Blutzellen beigemischt sind, so hat dies auf den Abbautypus keinerlei Einfluß.

Unsere Kenntnisse über die eigentlichen, d. h. physiologisch-chemischen Bedingungen, unter denen die künstlich in Plasmakultur oder der Lymphe hervorgebrachten Gewebsreaktionen bald mehr denen bei

Heilung, bald denen bei Entzündung gleichen, sind heute noch ganz unentwickelt, was ich bereits in meiner Schrift über Abbau usw. 1914 ausgesprochen habe. Man kann deshalb heute nur sprunghaft einige Beispiele anführen, die auf die Zusammengehörigkeit der histologischen Befunde bei Regeneration und Entzündung hinweisen, die aber nur unter Beteiligung vieler Beobachter zu einem wissenschaftlichen Systeme vereinigt werden können. Diese Aufgabe bleibt der Zukunft vorbehalten. — An Beispielen führe ich nur an, was ich selbst untersucht habe:

1. Im 155. Bande dieses Archivs hat B. Grohé über die *Vita propria* der Zellen des Periosts berichtet, und auf einer Tafel die Ergebnisse seiner Transplantationen erläutert: „Ein Periostlappen, 100 Stunden nach der Tötung, also am 5. Tage entnommen, und auf ein Kaninchen desselben Wurfs transplantiert, zeigte am 13. Tage als Proliferationsprodukt einen haselnußgroßen 1,5 cm langen, 1,5 cm breiten und 7 mm dicken Knochen. Mikroskopisch setzt derselbe sich zusammen aus Zellknorpel, hyalinem Knorpel und osteoidem Gewebe.“ In diesem Beispiel liegt die vollkommenste Wirkung des Lymphstromes vor, der zum Abbau des periostalen Bindegewebes geführt hat. Die großen Zellen enthalten reichlich Mitosen und sind metaplastisch, wie im Callus, zu Knorpelgewebe und Knochenbälkchen geworden. Irgendwelche fremde Zellen sind dem Lymphstrom nicht beigemischt gewesen, die Schnitte sind völlig frei davon; viele elastische Fasern sind erhalten geblieben.
2. Ähnlich vollkommene Umwandlung des fibroelastischen Herzklappengewebes in lauter große, dicht gedrängte Zellen habe ich in Abb. 4 meiner Arbeit „Abbau . . .“ nach einer wenige Tage alten Plasmakultur abgebildet. Dieser Typus gleicht ganz und gar nicht dem einer Endokarditis, die großen polygonalen Zellen zeigen viele sehr schöne Mitosen, ich kann nur aussagen, daß die Kerne aller im Brütöfen abgebauten Zellen der Katzenherzklappe aus dem System der elastischen Fasern hervorgegangen sind, aber welche Bedeutung diesem besonderen Typus zukommen mag, ist mir durchaus dunkel geblieben.

3. Schon oben habe ich gesagt, daß in den Plasmakulturen der Katzencornea bei dem im hängenden Tropfen beobachteten Schmelzungsprozeß große Zellen mit schönen Mitosen angetroffen werden, deren Entstehung als Ausschmelzungsprodukte ganz besonders deutlich nach Alkoholhärtung an den großen Lücken zu erkennen ist, die sie in der unveränderten Grundsubstanz ihrer Umgebung hinterlassen (Nova acta Abb. 1). Man ist nun wohl versucht, aus diesen 3 Beispielen zu schließen, daß diese vollendeten, den Heilungsprozessen entsprechenden Zellen mit indirekter Kernteilung nur zu erzielen sind, wenn das Gewebe mit dem Plasma derselben Art ernährt wird. Vor diesem voreiligen Schlusse schützt aber die Erfahrung 4., daß auch in der Schweinehornhaut, die 4 Tage in der Bauchhöhle des Kaninchens von dessen

Lympe umspült gewesen ist, lange Ausläufer sternförmiger großer Zellen zur Ausbildung kommen, von denen ein nicht geringer Teil in Karyokinesis begriffen ist (dies Archiv, Bd. 144 und Bd. 158).

5. An diese kleine Gruppe reihen sich die merkwürdigen Bilder von großzelligem Abbau der Herzklappen im Brutschranke an, die ich im Arch. f. klin. Chir. 111, H. 3 zuerst abgebildet und besprochen habe. Ganze Gesichtsfelder der Mitralis enthalten nur große dicke Zellkörper, deren Kerne leicht nachweisbar aus gequollenen elastischen Fasern stammen, während der Zellenleib aus kollagener Schmelzung herrührt. Dieser Typus ist von dem in der ersten Gruppe der Beispiele erwähnten, dadurch ganz verschieden, daß man keine Mitosen antrifft. Ein Kernanfang nach dem anderen erscheint im fibrillären System, jeder nimmt stark an Umfang zu, bei der Differenzierung kommen noch dickere kugelige Zellkörper zustande, als ich im Photogramm 6 meiner „Erklärungen“¹⁾ mitgeteilt habe.

6. An diese 5 Typen großzelligen Abbaues schließe ich die praktisch wichtigen Ergebnisse an, die Werner Duwe (a. a. O.) bei der Nachuntersuchung von Wentschers Transplantationsversuchen von Mensch zu Mensch gewonnen hat. Der überpflanzte Hautlappen wird durch den Saftstrom des Granulationsgewebes abgebaut, die Cutis zeigt dieselben netzförmigen, bei Safranin roten Gitter, welche zuerst O. Busse in den ersten Tagen der Heilung menschlicher Wunden angetroffen hat, dann folgt zellige Umwandlung der elastischen und kollagenen Fasern, dann ein Stadium mitotischer Zellvermehrung, und die Anheilung wird dann mit dem Wiederaufbau von Fibrillen aus Spindelzellen abgeschlossen.

7. Ganz besonders lehrreich für meinen oben aufgestellten Satz, daß der Ablauf der Gewebsreaktion derselbe bleibt, ob ihm in situ vom eigenen Organismus Lymphe zugeführt wird, oder ob er künstlich von geeigneter fremder Flüssigkeit gespeist wird, ist folgendes Beispiel: Vor langen Jahren hatte während des Keratitisstreites Schnaudigel in Gräfes Arch. 47, S. 389 in einer entzündeten Kaninchenhornhaut eosinophile Zellen angetroffen und daraus den Schluß gezogen, daß diese Zellen von eingewanderten Leukoeyten herrühren müßten. Wir sind der Sache auf den Grund gegangen und haben gefunden, daß in der ruhenden Hornhaut des Kaninchens ebensowenig wie in der irgendeiner anderen Tierart eosinophile Zellen zu finden sind. Sobald man aber eine aseptische Schnittwunde anbringt, so findet man bereits nach 4 Stunden im Schmelzungssaume der Wundränder das Auftreten von zunächst noch kernlosen, intensiv eosinrot gefärbten, fein

¹⁾ Fortsetzung zur Erklärung der Photogramme über zellige Umwandlung von fibroelastischem Gewebe im Greifswalder Pathologischen Institut. Hans Adler 1916.

granulierten Spindeln, in denen bald die Anfänge der blauen Hämalaunfärbung, also der Kerntinktion, nachfolgen. Genau dieselbe Eigentümlichkeit behält die Kaninchencornea bei, wenn man sie herausnimmt, und in den Lymphsack eines Frosches bringt. Nach 6 Tagen kann man histiogene Abbauzellen in großer Zahl im Hornhautgewebe finden, die reichliche grobe eosinrote Granula enthalten. Wer sich über diese Befunde im Zusammenhange mit der Literatur der eosinophilen Zellen überhaupt unterrichten will, findet alles Einschlägige in der weiter oben angeführten Arbeit von A. Roscher.

Ursprünglich war dieser Befund von eosinophilen Zellen in einem Gewebe, welches normal frei von dieser Zellart ist, gar kein übler Beweis dafür, daß die im entzündeten Corneagewebe vorhandenen eosinophilen Zellen von außen eingewandert sein müßten. Es ist aber Herrn Schnaudigel mit diesem Experiment ähnlich ergangen wie seinem Lehrer Leber.

Leber war von 3 Voraussetzungen ausgegangen, erstens, daß eine Schweinehornhaut nach dem Trocknen reaktionslos abgetötet sein müsse, zweitens, daß das Eindringen und Fortwandern von Leukocyten für die Cornea des Frosches durch Cohnheim bewiesen sei, drittens, daß durch injizierte Jauche Leukocyten aus der Bauchhöhle des Kaninchens zur Einwanderung in die Hornhaut angelockt würden. Diese 3 Voraussetzungen wurden nicht auf ihre Richtigkeit geprüft, und so ergab sich unter Anwendung einer unanfechtbaren Logik der Satz, daß alles, was man nach mehrtägigem Aufenthalt der getrocknet, injiziert und dann transplantierten Hornhaut in ihr an Zellen antrifft, eingewandert sein müsse. Dieser Satz ist falsch, wie ich schon oft nachgewiesen habe. Er ist aber als Grundpfeiler der Leukocytentheorie in unvermindertem Ansehen. Falsch ist er, weil die Schweinehornhäute nicht reaktionslos tot waren, weil nichts von außen in das derbe Gewebe einwandert, und weil ohne Anlockung durch chemische oder bakterielle Injektionen noch viel schönere und reichlichere Kerne und Zellen in der Hornhaut vorkommen als es genau nach Lebers Vorschrift der Fall ist. Ähnlich hat nun Schnaudigel einen kleinen Abstecher in die experimentelle Pathologie gemacht; er hat beim Kaninchen eosinophile Zellen gefunden, die er bei der Keratitis des Menschen nicht angetroffen hatte, und setzte nun voraus, daß beim Kaninchen eosinophile Zellen nur unter den Leukocyten vorkämen, ohne die Möglichkeit zu erwägen, daß bei dieser Tierart unter verstärkter Saftströmung eosinophile Zellen in der Cornea selbst sich bilden könnten. Zweitens nahm er an, daß an der Einwanderungsfähigkeit von Leukocyten auf Grund der Versuche von Cohnheim und Leber kein Zweifel bestehen könne, und so schuf er mit richtiger Logik den falschen Satz, daß er durch den Nachweis eosinophiler Zellen bei Keratitis des Kaninchens

den Beweis für Leukocytenwanderung in die Cornea im allgemeinen erbracht habe. Beide Fälle habe ich nochmals wiederholt klargestellt, weil sie zeigen, wie gefährlich in der Wissenschaft solche gelegentlichen Streifzüge in ein unbekanntes Nachbargebiet sein können, denn die Autorität des weltberühmten Ophthalmologen hat bis heute die Cohnheimsche Entzündungstheorie durch seine hier aufgedeckten Irrtümer mit entscheidendem Erfolge hochgehalten.

8. Was für die großen Zellen gilt, daß sie nach gleichem Typus bei Heilungsprozessen, Plasmakulturen und Transplantationen in ernährende Lymphe abgebaut werden, wenn sie der Cornea entstammen, daß sie einen anderen Typus beim Endokard und einen dritten bei dem Bindegewebe der Haut innehalten, das gilt auch für die kleinen Zellen. Für den Typ der Cornea liegen alle 3 Ernährungsmöglichkeiten in der Literatur zum Vergleiche vor, die beim lebenden Menschen und Tiere beobachtete Keratitis, die Leberschen Übertragungen in die Kaninchenbauchhöhle und die Plasmakulturen der Cornea. Wie vollkommen in der Bauchhöhle der Ausschmelzungsprozeß die gleichen Zellformen schafft wie er der Keratitis eigen, das hat niemand so oft und so nachdrücklich betont wie Orth nach der Nachprüfung der Leberschen Versuche. Da er in der toten (soll heißen für tot gehaltenen) Hornhaut des Schweines in der Kaninchenbauchhöhle dieselben Bilder entstehen sah wie bei der Keratitis, so mußten in beiden Fällen dieselben Zellen vorliegen, so schloß Orth mit vollem Rechte. Unrecht hatte er darin, daß er diese Zellen sowohl bei der Keratitis als bei den Leberschen Versuchen für Leukocyten hielt. Für diese Frage sind die Plasmakulturen entscheidend. Hier kann unter den Augen des Beobachters der Bildungsvorgang von Anfang bis zu Ende verfolgt, und somit der Nachweis erbracht werden, daß zu den als gleichartig anerkannten Rundzellen bei Keratitis und Lebers Experimenten die dritte Gruppe hinzukommt, über deren Hervorgehen aus Lamellenschmelzung kein Zweifel obwaltet. Wenn also 2 Größen einer dritten gleich sind, so sind sie alle drei untereinander gleich, d. h. der Entstehungsweg, der bei der Plasmakultur sichergestellt ist, muß auch für die beiden anderen gelten, für die er bisher noch umstritten war. Ich persönlich habe schon 1893 an Photogrammen für die Keratitis meine hier dargelegte Deutung gegeben, und habe auch wiederholt für die Versuche nach Leber den Schmelzungsprozeß als Quelle der Zellenbildung behauptet, aber für alle anderen Beobachter bringen die Plasmakulturen die Entscheidung.

9. Für die Herzklappen sei nochmals gesagt, daß der kleinzellige Abbau so genau den gleichen Typ zeigt, sowohl bei Endokarditis wie in der Plasmakultur, daß die nebeneinander aufgehängten Tafeln nicht unterscheiden lassen, welche Bilder der Entzündung, welche dem Brutschranke entstammen. Daß alle leukocytenähnlichen Rundzellen

gleichmäßig auf beiden Wegen entstehen, daß auch eosinophile Rundzellen im Plasmotropfen vorkommen, das ist von mir (Abbau . . .) und von Hannemann so eingehend besprochen worden, die einzelnen Phasen des Abbaus der elastischen und leimgebenden Fibrillen habe ich so ausführlich erörtert, daß es jetzt genügen wird, wenn ich sage: Nicht auf die Zellformen, sondern auf den Abbautypus kommt es an, wenn wir Keratitis und Endokarditis miteinander vergleichen.

10. Über den Abbautypus der menschlichen Haut liegen im Atlas, Taf. XX—XXV Photogramme vor, die nicht nur beim Erysipelas und der Phlegmone die Einzelheiten der Kernanfänge bis zur Zellenbildung veranschaulichen, sondern die auch den viel langsamer verlaufenden Abbau beim Ulcus durum vorführen. Mit modernen Doppelfärbungen hat Hannemann l. c. die Unterschiede hervorgehoben, die zwischen der Umwandlung der elastischen Fasern der Haut und denen des Endokards bestehen, die schließlich daraus hervorgehenden Zellformen können beim Abbau der Haut denen bei Endokarditis oder Keratitis sehr ähnlich oder gleich sein, das Unterscheidende liegt im Abbau.

11. Diesen Gedankengang beschließt, gewissermaßen wie die Probe das Exempel, das Beispiel des abortiven Abbaus. Der Typ der akuten Entzündung bleibt völlig gewahrt, obgleich die menschliche Haut, die als Ernährung nur die Kaninchenlymphe zur Verfügung hat, überhaupt keine fertigen Rundzellen geliefert hat. So nackt und einfach hat noch nie die Tatsache vor Augen gelegen, daß das altbekannte, vielumstrittene Bild der kleinzelligen Infiltration mit Untergang dicker Bindegewebsbalken durch den in Abb. 2 deutlich festgestellten Umwandlungsprozeß elastischer und kollagener Fasern zustande gekommen ist, ohne daß die Alternative ob Proliferation oder Immigration aufgeworfen werden kann, da gar keine Zellen vorliegen. Nachdem meinen Beobachtungen, daß — nach bisher unerforschten Gesetzen — Chromatinspindeln in der Grundsubstanz auftauchen und zu Zellen verschiedener Art und Größe werden können, bisher auch nicht der kleinste Platz in der Pathologie eingeräumt ist, tritt uns in diesen Bildern der Abbauprozess in reiner Form entgegen, so daß er von nun an hoffentlich als Wirklichkeit anerkannt werden wird. In der Pathologie haben bisher nur die Endprodukte, die fertigen Zellen eine Rolle gespielt, nach ihrer Form und Größe ist entschieden worden, ob sie dem sicher nachgewiesenen Proliferationsvorgange oder der hypothetisch angenommenen Immigration zugeschrieben wurden, während meine Deutung schlechtweg als unmöglich „abgelehnt“ worden ist. Der abortive Abbau liefert den Beweis, daß das unrecht war, da hier die Grundsubstanz zwar in Kernsubstanz, aber nicht in Zellen umgebaut wird. Wir stehen also nicht am Ende, sondern am Anfang der Forschung über die Gewebsveränderungen bei Heilung und Entzündung. Die Fragen, warum der Abbau in seinem regelrechten

Ablaufe bald große Zellen liefert, die in Mitose übergehen, bald lauter große Zellen mit protoplasmareichen Zellkörpern, welche ohne Mitosen bleiben, in anderen Fällen kleine Rundzellen, welche den farblosen Blutkörpern in allen ihren Variationen gleichen, diese Fragen sind es, deren Lösung die Aufgabe der Zukunft werden muß.

Vorbedingung für die dringend erforderliche große Reform der Pathologie ist die Nachuntersuchung und Bestätigung der von mir gefundenen histologischen Tatsachen, aus denen sich, wie ich in dieser Arbeit gezeigt habe, die Unhaltbarkeit der Leukocytenlehre von selbst ergibt.
