

Es erübrigte mir noch, einige Schattenseiten der Darreichung grösserer Gaben Chinin — denn nur an die Wirksamkeit dieser kann man in schweren Erkrankungen gemäss den bis jetzt im Detail veröffentlichten klinischen Beobachtungen glauben — zu besprechen; sodann einiges über die Resorptionsverhältnisse der gebräuchlichen Präparate anzufügen. Beides möge einer späteren Gelegenheit vorbehalten sein.

X.

Die Vorgänge bei der Regeneration epithelialer Gebilde.

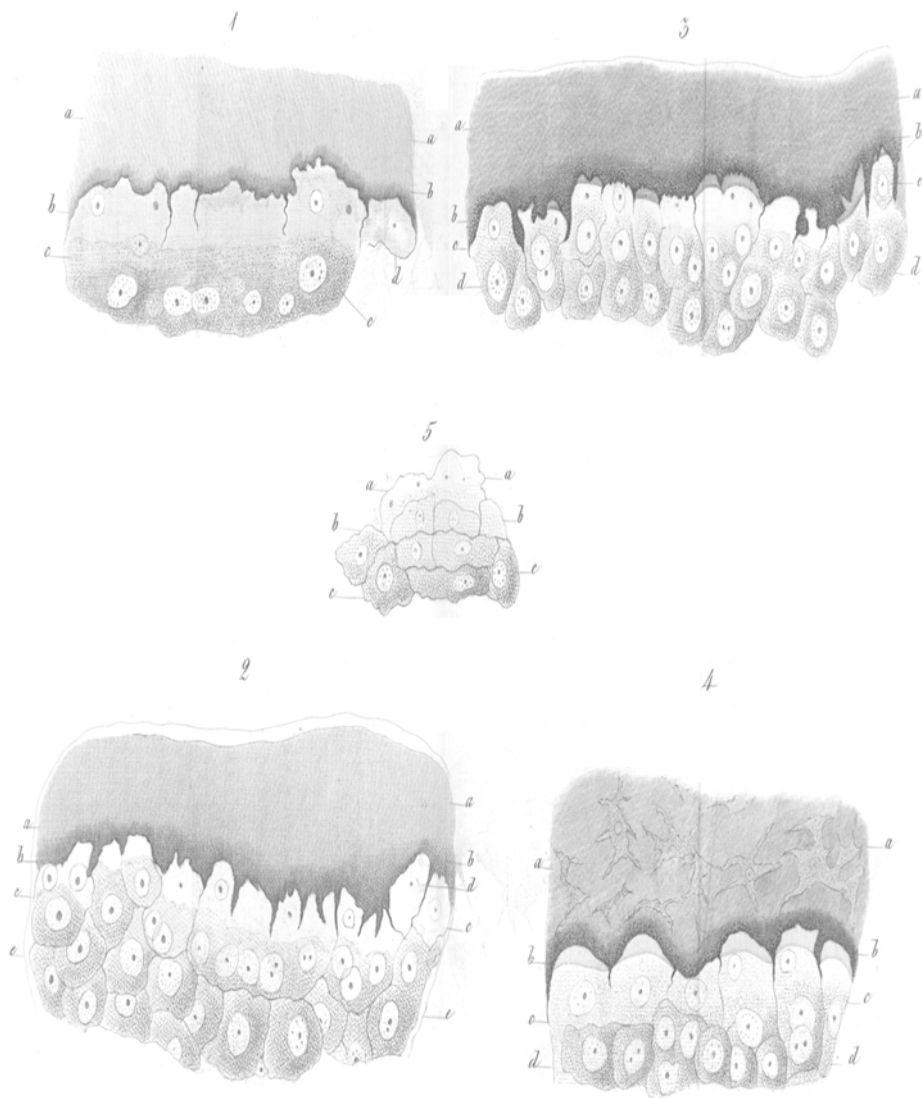
Experimentell bearbeitet

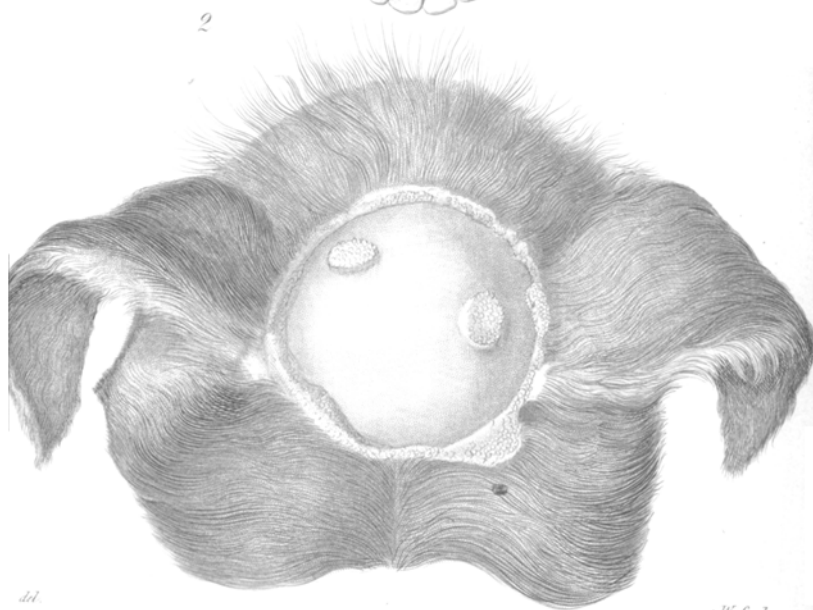
Von Dr. Julius Arnold,

ausserord. Professor der pathol. Anatomie an der Universität Heidelberg.

(Hierzu Taf. VI—VII.)

Als Keimstätte für die epitheliale Neubildung hat man bis vor Kurzem ziemlich allgemein nicht nur die epithelialen, sondern auch die bindegewebigen Theile betrachtet. In dem ersten Falle dachte man sich die Neubildung vorwiegend durch Kerntheilung und eine dieser folgende Abschnürung epithelialer Gebilde vermittelt. Die von den Kernen der vorhandenen Epithelien unabhängige, im Protoplasma dieser erfolgende Entstehung von Kernen wurde als ein ausnahmsweiser für die Neubildung jedenfalls weniger wesentlicher Modus erachtet, dessen Vorkommen überdiess mehr bezweifelt, als anerkannt wurde. Die Genese der Epithelien auf bindegewebigem Boden sollte durch Metamorphose aus Bildungszellen erfolgen, die man aus der Theilung präexistirender Bindegewebskörperchen hervorgegangen darstellte. — In der neuesten Zeit ist diese letzte Bildungsart in Abrede gestellt und die Ansicht geltend gemacht worden, dass das Bindegewebe unter keiner Bedingung die Keimstätte für die epitheliale Neubildung sei; sowohl bei der unter normalen, wie pathologischen Verhältnissen erfolgenden Regeneration, als bei der Entstehung und dem Wachsthum der aus Epithelien zum grösseren oder kleineren Theil bestehenden Neubildung sollten





diese ihren Ausgangspunkt von bereits vorhandenen epithelialen Elementen nehmen. Man glaubte wenigstens, dass keine einzige Thatsache, welche zu einer anderen Annahme nöthige, vorliege. —

Bei diesem Stand der Frage schien mir der Versuch, zu deren Lösung auf experimentellem Wege etwas beizutragen, um so mehr gerechtfertigt, als Untersuchungen an Carcinomen und Cancroiden mich belehrt hatten, dass sich an diesem Untersuchungsobject nur schwer in der einen oder anderen Richtung entscheidende Thatsachen gewinnen lassen. Am nächsten lag es somit, die bei der Ueberhäutung granulirender Flächen erfolgende Neubildung von Epithelien zu einer Reihe von Experimenten in der Art zu verwenden, dass man unter Ausschluss der Betheiligung praeexistirender Epithelien eine Neubildung solcher zu erzielen versuchte. — Ich excidirte deshalb Hunden grosse Stücke aus der Haut des Rückens nebst dem zugehörigen Unterhautzellgewebe, um der Entfernung aller epithelialer Gebilde sicher zu sein, und wollte dann die Ueberhäutung von der Peripherie durch wiederholtes Aussehneiden der betreffenden Hautpartie hintanhaltē. Wie ich in einer vorläufigen Anzeige mittheilte, sind diese ersten Versuche, die ich im Juni 1866 anstellte, resultatlos geblieben, weil bei der grossen Verschiebbarkeit des Hundefelles die Fläche des Granulationsgewebes, die ich erhielt, zu klein wurde, um die peripherische Ueberhäutung auszuschliessen. Glücklicher war ich mit den Versuchen am Gaumen, woselbst es mir in einer grösseren Zahl von Fällen gelang, die Bildung von Epithelinseln zu erzielen. Später erhielt ich solche auch auf Wundflächen an der Kopfhaut des Hundes. —

Bei der mikroskopischen Untersuchung dieser Epithelinseln fiel mir auf, dass gerade an den Stellen, an welchen die lebhafteste Neubildung von Epithelien Statt hatte, sehr selten Epithelzellen mit mehreren Kernen sich fanden. Dies bestimmte mich, auch Theile zu untersuchen, bei denen die Ueberhäutung von der Peripherie aus erfolgt war. Auch hier erhielt ich dasselbe Resultat. Da bei dem complicirten Bau des Rete Malpighi der Cutis und der Gaumenhaut eine Täuschung leicht möglich war, schien mir die Untersuchung einfacherer Epithellagen in dieser Richtung geboten. Am ehesten liess sich noch bei der regeneratorschen Neubildung der Epithelien an der vorderen Hornhautfläche ein Aufschluss erwarten; ich pinselte deshalb diese Epithellage ab und untersuchte am zwei-

ten oder dritten Tage nach verschiedenen Methoden die jüngsten Zonen dieser, musste aber auch hier eine grössere Zahl von mehrere Kerne enthaltenden Zellen vermissen. Vielleicht, so musste ich mir sagen, erfolgen die Theilungserscheinungen an den Kernen und der Substanz der Zellen so rasch auf einander, dass diese in dem Zustand der Kerntheilung nicht zur Beobachtung kommen. Diese Voraussetzung führte mich zu der Prüfung der bei der regenerativen Neubildung von Epithelien erfolgenden Vorgänge am lebenden Object. Da ich an der Hornhaut und Schwimmhaut des Frosches keine vollkommen befriedigenden Resultate erhielt, wählte ich die Froschzunge als Versuchsobject, an der sich leicht kleine Substanzverluste in den Epithellagen setzen und die Procedures bei der Ausfüllung dieser Lücken verfolgen lassen. Aber auch an solchen Objecten waren Theilungsvorgänge weder an den Kernen noch an den Zellkörpern der Epithelien nachzuweisen. Den Wahrnehmungen an solchen Objecten zufolge musste ferner eine Betheiligung der Bindegewebskörperchen an der epithelialen Neubildung in der Art, dass deren Theilungsproducte unmittelbar in Epithelzellen sich umwandeln, ausgeschlossen werden.

Dass ich unter solchen Verhältnissen den Wanderzellen meine Aufmerksamkeit schenkte, war um so natürlicher, als gerade während dieses Standes meiner Untersuchungen es den Anschein hatte, als sollte das Phänomen der Durchwanderung der weissen Blutkörper auch für die Neubildungsvorgänge eine unmittelbare Bedeutung erhalten. Ich stellte daher zahlreiche Versuche an der Zunge, Hornhaut und Epidermis von Fröschen, denen ich Zinnober in das Blut eingespritzt hatte, an; allein auch hier konnte man nach den Beobachtungen am lebenden Thier, sowie an der nach verschiedenen Methoden behandelten Hornhaut, Zunge und Schwimmhaut des Frosches eine directe Umwandlung der Wanderzellen in Epithelien nicht annehmen.

Die Anschauungen über die Vorgänge bei der Genese der einzelnen Theile der Epithelzellen und der Bildung epithelialer Membranen, wie sie unten dargestellt werden, sind das Resultat von Untersuchungen, welche an der Zunge, Hornhaut und Schwimmhaut des lebenden Frosches, sowie an diesen nach verschiedenen Methoden behandelten Theilen in abgestorbenem Zustande gewonnen wurden.

Dies ist der historische Gang meiner Untersuchungen. Ich glaubte denselben darlegen zu müssen, weil daraus hervorgeht, dass ich nicht leichten Sinnes die jetzt gangbaren Anschauungen verlassen habe und dass die folgenden Mittheilungen das Resultat von Untersuchungen sind, die ohne jedes Vorurtheil begonnen und unter Zugrundelegung der verschiedensten Gesichtspunkte fortgesetzt zu einem Ziele führten, an welches zu gelangen ich am wenigsten erwartet hatte.

Beobachtungen an der Zunge des lebenden Frosches.

Folgende Methode der Zubereitung des Versuchsobjectes habe ich am meisten bewährt gefunden. Man bindet einen curarisirten Frosch mit dem Rücken auf eine Holzplatte, die vorne abgerundet und durchbohrt ist. In die Oeffnung wird eine in einem Korkring befestigte Glasplatte eingelegt und auf dieser ein U-förmiger Korkrahmen so fixirt, dass die Schenkel desselben den Kopf des Thieres theilweise umfassen. Die Froschzunge wird auf den Rahmen mit Nadeln in der Weise geheftet, dass ihr hinteres freies Ende nach vorne auf dem abgerundeten Theil des letzteren, die Ränder auf dessen Schenkel zu liegen kommen, die obere Fläche gegen die Objectivlinse, die untere gegen den Spiegel des Mikroskops gerichtet ist. Eine zu starke Anspannung der Zunge muss vermieden werden, weil es sonst leicht zu Stasen im Kreislauf kommt. An einem solchen Objecte lassen sich durch Aufträufeln von Collodium cantharidum in verschiedener Menge Substanzverluste von jeder beliebigen Grösse in der Epithellage erzeugen, indem bei Ablösung des Collodiumhäutchens die letztere gewöhnlich an diesem haftet. Sind einzelne Epithelien zurückgeblieben, so entfernt man sie mit dem Pinsel oder durch Abspritzen. Das Collodium cantharidum lässt man am besten nur kurze Zeit (15—20 Minuten) einwirken, da sonst die Schleimhaut mitleidet und es zu Stasen in den capillären Bahnen kommt: ein Ereigniss, dessen Eintreten unter jeder Bedingung zu vermeiden ist, weil dann die unten beschriebenen Vorgänge nur sehr unvollständig zur Beobachtung kommen.

Hat man einen grösseren Substanzverlust von circa 1—2''' im Durchmesser gesetzt, so ist die erste wahrnehmbare Veränderung gewöhnlich die, dass die Substanzlücke entweder in der ganzen Ausdehnung oder wenigstens zum grössten Theil mit einer sehr

kleine Körnchen enthaltenden Masse angefüllt wird. In dieser treten sehr bald amoeboide Zellen auf, welche sie in den verschiedensten Richtungen durchwandern und von denen eine grosse Zahl unter lebhaften Formveränderungen gegen den Epithelrand zieht. Auf dem letzteren bleiben sie häufig längere Zeit liegen, entfernen sich aber später wieder von ihm oder verschwinden hinter demselben, indem sie in das Epithellager eindringen. Andere kriechen zwischen den am Epithelrand gelegenen Zellen hervor und wandern nach längerem Aufenthalt an dem ersteren in die in der Substanzlücke gelegene feinkörnige Masse ein. Diese Wanderzellen haben fast alle dieselbe Grösse, dieselbe Lichtbrechung und zeigen dieselben Eigenthümlichkeiten in ihren Form- und Ortsveränderungen; nur zuweilen glaubte ich auch kleinere Gebilde gesehen zu haben. Doch ist die Entscheidung über ihre Grösse nicht immer leicht wegen der Verschiedenheit der Form, in welcher sie sich präsentiren, und weil sehr häufig nur ein Theil einer solchen Zelle sichtbar ist, während der andere im Gewebe oder hinter den Epithelien verborgen bleibt. Die Verbindung zwischen den beiden Theilen wird häufig durch einen schmalen Faden hergestellt. So dünn aber auch solche Verbindungsstücke sein mögen, nie habe ich wahrgenommen, dass dieselben zerreißen und es auf diese Weise zur Abschnürung von Protoplasma kommt; vielmehr konnte ich bei fortgesetzter Beobachtung constatiren, dass sich das Verbindungsstück wieder verkürzte und die beiden Theile wieder zusammenflossen. Die Mehrzahl der Wanderzellen sah ich aus der Schleimhaut aufsteigen, andere aus dem Epithellager hervorkriechen. Bemerkenswerth ist, dass die meisten, mochten sie nun von dieser oder jener Richtung gekommen sein, wenn sie am Epithelrand angelangt waren, an diesem längere Zeit verweilten, niemals aber dauernd an ihn sich anlegten.

Während in der ersten Zeit an der die Substanzlücke ausfüllenden feinkörnigen Masse keine weiteren Veränderungen nachweisbar sind, wird sie später nächst dem Epithelrand mehr durchscheinend, glasig, und es treten in ihr an dieser Stelle lichte Contouren auf, welche kleine Plättchen begrenzen, in denen schon in sehr früher Zeit ein deutlich glänzendes Korn nachweisbar ist; ja zuweilen tritt dieses in der glasigen Masse früher auf, als die lichten Contouren, welche die letztere gleichsam durchfurchen. Die peri-

pherische Begrenzung der Plättchen wird immer deutlicher. So erhält man homogene, nur ein Korn enthaltende; meist platte, selten mehr kugelige oder blasige Bildungen, die in demselben Grade, als ihre Substanz mehr körnig wird, von der Schleimhautoberfläche, in deren Niveau sie ursprünglich lagen, sich abheben. Diese Plättchen sind zuweilen vollkommen frei; sehr häufig werden sie in dem gegen den Epithelrand gerichteten Abschnitt von anderen Zellen überlagert. Die weiteren Veränderungen, die ich an ihnen nachweisen konnte, waren die, dass ihre Substanz immer körniger wurde, dass sie selbst sich vergrößerten und immer oberflächlicher zu liegen kamen, bis sie endlich den Character der angrenzenden Epithelien erlangt hatten. Ueber die Entstehung des Kernes konnte ich bei dieser Beobachtung am lebenden Object keinen Aufschluss erhalten, weil derselbe durch die körnige Substanz verdeckt wird. Einige Male glaubte ich zwar gesehen zu haben, wie um das Kernkörperchen als erste Andeutung einer Kernbildung eine lichte Contour auftrat.

Dies sind die Vorgänge, die ich bei der Entstehung der einzelnen Epithelien wahrnehmen konnte. Was die Procedur bei der Ausfüllung der ganzen Lücke betrifft, so ist zunächst zu erwähnen, dass die am Rande dieser gelegenen alten Epithelien unmittelbar nach der Erzeugung des Substanzverlustes in ihrem inneren (gegen die Lücke) gerichteten Saum abgeplattet, ausgezogen und zackig erscheinen, dass sie ferner bald kürzere, bald längere Fortsätze besitzen. Ein wechselndes Aus- und Eingezogenwerden der letzteren habe ich nicht beobachtet, eben so wenig irgend welche active Formveränderungen, die zu einer Abschnürung von Zellsubstanz oder einer Ortsveränderung geführt hätten. Manchmal hatte es den Anschein, als ob von den Epithelzellen Ausläufer entsendet würden, da solche an Stellen des Epithelrandes auftraten, wo zuvor keine vorhanden waren; setzte man aber die Beobachtung längere Zeit fort, so gaben sie sich kund als Vorläufer von Wanderzellen, die sich später nachschoben und deren Körper zuvor durch überlagernde Epithelien verdeckt gewesen waren.

Die Neubildung der oben beschriebenen Plättchen erfolgt gewöhnlich zunächst dem alten Epithelrand. Hier konnte ich meist die ersten Metamorphosen des Protoplasma, die ersten Furchungsphänomene, die Entstehung der ersten Plättchen wahrnehmen, die

bald unter den alten sich hervorzuschieben schienen, bald vollkommen frei nach vorne von diesen lagen. In dem ersten Fall rückten sie proportional den weiteren Metamorphosen, die sie erfuhren, mehr nach vorne, in beiden Fällen mehr nach oben, während nach vorne und unten von ihnen wiederum neue Bildungen entstanden. Indem diese Phänomene der Neubildung von Plättchen auf der Schleimhautoberfläche und des Abrückens der neuentstandenen Gebilde von der letzteren von dem Rand der Substanzlücke gegen deren Centrum fortschreitend sich wiederholten, kam es allmählich zur Ausfüllung dieser mit neugebildeten Epithelien.

Neben dieser Ausfüllung des Substanzverlustes ist sehr häufig noch ein anderes Phaenomen wahrnehmbar: das der Verschiebung des angrenzenden Epithellagers. Die benachbarten Epithelzonen werden gleichsam gegen das Centrum der Epithellücke vorgeschoben. Diese Ortsveränderung kommt nicht durch active Formveränderungen zu Stande, die, wie oben erwähnt, nie nachgewiesen werden konnten; es machte vielmehr den Eindruck, als sei sie das Resultat eines rein passiven Vorganges. Wenigstens habe ich an den Epithelien nur solche Gestaltsveränderungen beobachtet, die sich aus dem Aneinandergespreßtwerden derselben erklären. Ich weiss keine andere Deutung für das Zustandekommen dieses Phaenomens, als dass es durch eine hinter dem Epithelrand und an der unteren (der Schleimhaut zugewendeten) Fläche des alten Epithellagers erfolgende Neubildung von Epithelien erzeugt ist. Die Folge eines Zusammengezogenwerdens der Schleimhaut durch hochgradige Verdunstung oder beginnende Eintrocknung kann es nicht sein, weil eine solche Verdunstung, oder richtiger gesagt, ein solches Eintrocknen selbst dann nicht Statt hat, wenn die Beobachtung über mehrere Tage sich erstreckt und weil beim Bepinseln mit Feuchtigkeit die Lücke sich nicht wieder herstellt. — Bei kleineren Lücken ist dieses Phaenomen des Vorrückens des alten Epithelrandes nahezu ausreichend, um den Verschluss herbeizuführen; es findet dann am freien Rand eine sehr beschränkte Neubildung statt. In anderen Fällen ist das Vorrücken des Epithelrandes von untergeordneter Bedeutung und die am Rande erfolgende Neubildung das wesentliche, so z. B. bei allen grösseren Substanzverlusten. — Der letzte Verschluss der Lücken geschieht in der Art, dass sich die Epithelien in einander schieben; bei kleinen Substanzverlusten kann dies an neugebildeten

und alten Epithelien, bei grossen nuran neugebildeten erfolgen, weil hier das Vorrücken des alten Epithelrandes zum Verschluss nicht ausreicht.

In welcher Zeit die Regeneration des Epithellagers erfolgt, dies hängt von verschiedenen Verhältnissen ab und es ist deshalb der Termin auch ein verschiedener. Während kleinere Lücken in wenigen Minuten wieder ausgefüllt werden, brauchen grössere viele Stunden, ja einige Tage. Ausser der Grösse der Lücke kommen hier noch die Beschaffenheit des Kreislaufes und des übrigen Epithellagers in Betracht. Je freier die Circulation des Blutes in den Gefässen ist, je weniger Stasen vorhanden sind, desto rascher erfolgt die Restitution. Ist es in Folge der Spannung der Zunge zu Stasen oder in Folge der Einwirkung des *Collodium cantharidum* gar zu Thrombosen gekommen, so kann die Ueberhäutung mehrere Tage ausbleiben. Ausserdem kommt aber noch die Beschaffenheit des übrigen Epithellagers in Betracht. Liegen zwischen der Lücke, deren Ueberhäutung man abwartet, und der Zungenwurzel noch mehrere grosse Substanzverluste, so erfolgt die Ausfüllung der letzteren zuerst, die der ersteren erst später. Bei kleineren Lücken habe ich gleichzeitigen Verschluss beobachtet.

Dies sind die Wahrnehmungen, die ich an der Zunge des lebenden Frosches zu machen im Stande war.

Beobachtungen an der Hornhaut des Frosches.

Die Entfernung des Epithels der vorderen Hornhautfläche gelingt sehr leicht. Träufelt man einige Tropfen *Tinctura Cantharidum* auf, so trübt sich dasselbe und lässt sich nach wenigen Minuten als eine zusammenhängende Membran abziehen; nur am Rande bleibt gewöhnlich ein Saum von Epithel zurück, von dem aus schon nach wenigen Stunden die Regeneration beginnt. Nach Verlauf von 24, 36, 48 und 60 Stunden wurden die Hornhäute mit einer scharfen Lancette abgetragen und unter Zusatz von Humor aqueus in der feuchten Kammer beobachtet.

An solchen Objecten lassen sich die Wanderungsphaenomene der amoeboiden Zellen sehr leicht verfolgen. Ich habe dieselben, wie an der Froschzunge, so auch hier aus dem Epithelrand hervorkriechen, sowie hinter demselben verschwinden sehen. Auch hier liegen sie häufig längere Zeit an dem Epithelrand fest, ohne an ihm ihren dauernden Sitz in der Art zu nehmen, dass sie mit den vor-

handenen Epithelien zu einer Membran verschmelzen. Die meisten Wanderzellen steigen aus der Hornhautsubstanz an die Oberfläche. Von den aus dem Epithelrand hervorgekrochenen liess sich ihr Ausgangspunkt nicht immer bestimmen. In der Epithellücke konnte ich immer eine feinkörnige Substanz, an dem Epithelrand ein mehr hyalines Protoplasma, sowie lichte glänzende Körner enthaltende Plättchen nachweisen; ja die Contouren der letzteren waren viel deutlicher, wie an dem erstgenannten Versuchsobject. Dagegen schienen die Bildungsvorgänge nicht in der Weise sich fortzusetzen, wie ich dies erwartet hatte. Nur in einigen Fällen wurden durch Furchung aus dem hyalinen Protoplasma eine oder zwei Reihen von Plättchen, meist nur einige wenige neugebildet; niemals dauerte das Phaenomen längere Zeit. Die Ursache dieses Stillstandes der Neubildung kann nicht in einem Abgestorbensein der Hornhaut gesucht werden, da die Bewegungen der amoeboiden Zellen sehr lebhaft waren und häufig länger als 36 Stunden wahrgenommen werden konnten. Die am Rand gelegenen fertig gebildeten Epithelien waren meist in dem gegen das Hornhautcentrum gelegenen Abschnitt lang- oder kurzackig und buckelig. Abschnürungen, Wanderungen, auf Fortpflanzung und Bewegung zielende Phaenomene habe ich an ihnen nicht wahrgenommen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Hornhaut zum Studium der Bildungsvorgänge der Epithelien in vivo nicht so gut sich eignet, wie die Froschzunge, dass dagegen die Eigenschaften der feinkörnigen Substanz, des hyalinen Protoplasma, der jüngsten Epithelien viel leichter kenntlich werden, wie an dieser. Es liess sich somit ein weiterer Aufschluss über die anatomischen Charactere dieser Gebilde, sowie über deren gegenseitige Beziehung namentlich dann erwarten, im Fall es durch Anwendung gewisser Reagentien gelingen würde, deren Lichtbrechung zu verändern und durch Unterbrechung des Regenerationsprozesses und Fixation des Bildes zu verschiedenen Perioden dieselben in den verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung zur Wahrnehmung zu bringen.

Beobachtungen an der nach verschiedenen Methoden praeparirten Hornhaut des Frosches.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass ich zur selben Zeit mehreren Fröschen das Epithel der vorderen Hornhaut-

fläche abpinseltete und die Regeneration 24, 36, 48, 60 und 72 Stunden unterbrach, indem ich den Bulbus enucleirte, uneröffnet 15—20 Minuten in eine 0,1 proz. Goldlösung und dann mehrere Stunden in eine 0,01 proz. Chromsäurelösung legte. Die Trennung der Hornhaut von der Sclerotica geschieht nicht durch Abtragen mit der Lanzette, sondern durch einen mit der Scheere in dem Aequator des Bulbus ausgeführten Schnitt. Man vermeidet so am besten eine Zerrung der Epithellagen auf der vorderen Hornhautfläche. Eine solche ist der Beobachtung sehr hinderlich, weil es durch sie leicht zu Verschiebungen und Ablösungen von Epithelien, sowie zu Umrollungen des Epithelrandes kömmt.

An solchen Objecten findet man eine feinkörnige Masse, welche die Epithellücke, wenn sie klein ist, mehr oder weniger vollkommen ausfüllt, wenn sie grösser ist, nur in den äusseren Zonen derselben nachgewiesen werden kann. An diese feinkörnige Masse schliesst sich gegen den Epithelrand eine Zone glasigen Protoplasmas an, die an den einen Stellen ziemlich breit, an anderen aber schmaler ist, nur selten vollkommen mangelt. Dasselbe liegt an Präparaten, bei denen eine Zerrung der Hornhaut vermieden wurde, der vorderen Fläche dieser gleichmässig an, erscheint aber an Objecten, die eine Verschiebung der Epithellagen erfahren haben, wie eine gefaltete Membran. Während in dem gegen das Hornhautcentrum gelegenen Abschnitt das Protoplasma eine vollkommen homogene Beschaffenheit besitzt und nur spärliche glänzende Körner enthält, findet man in dem mittleren Theil eine grössere Zahl glänzender Körner, in dem gegen den Hornhautrand gelegenen Theil Plättchen mit deutlichen glänzenden Kernkörperchen und Andeutungen von Kerncontouren. An diese schliessen sich dann Epithelien mit noch kleinen, aber deutlichen Kernen, an sie endlich vollkommen entwickelte Formen an.

An diesen Goldpräparaten treten die Kernbildungen der ausgewachsenen Epithelien, die jungen Kerne der noch nicht vollkommen entwickelten Formen und die Kernkörperchen der lichten Plättchen deutlich hervor. Um so bemerkenswerther ist es, dass bei Anwendung dieser zur Darstellung der Kerngebilde sehr geeigneten Methode der Befund von mehreren Kernen in einer Epithelzelle an dem Epithelrand zu den Seltenheiten gehört.

Zum Studium des homogenen Protoplasma, sowie der Metamorphosen, welche dasselbe erfährt, sind Präparate, die nach fol-

gender Methode angefertigt wurden, sehr zu empfehlen und vorwiegend brauchbar. Bei 5—6 Fröschen wird zur gleichen Zeit das Hornhautepithel abgepinselt.

Die Bulbi des einen Frosches werden nach 24, die der anderen nach 36, 48 etc. Stunden enucleirt, die Hornhäute mit der Scheere abgetragen, zuerst in Serum, dann in eine 0,2—0,5 proc. Silberlösung und endlich in Wasser gelegt. Will man sie längere Zeit conserviren, so schliesst man sie in einem Gläschen, das eine Mischung von gleichen Theilen Alkohol und Wasser enthält, ein. Für manche Zwecke ist eine nachträgliche Behandlung solcher Präparate mit 0,01 proc. Chromsäurelösung zu empfehlen. Das Silber wird dann zum grössten Theil ausgezogen, während die durch dasselbe erzeugten dunklen Contouren zurückbleiben.

Betrachtet man eine nach dieser Methode präparirte Hornhaut, so findet man schon 24 Stunden nach der Abpinselung des Epithels die Producte des ersten regenerativen Vorganges, nach 36 Stunden breite Zonen neugebildeten Epithels; nach 48 Stunden ist der Substanzverlust meist schon zu $\frac{2}{3}$ Theilen gedeckt, nach 60 Stunden nur noch eine kleine Lücke vorhanden, nach 72 Stunden der Regenerationsprozess beendet. Dies sind die Zeitmaasse, welche ich nach einer grossen Zahl von Versuchen an Sommerfröschen gefunden. Bei Winterfröschen läuft der Prozess viel langsamer ab und braucht bis zu seiner Beendigung häufig 24 bis 48 Stunden mehr.

An Hornhäuten, bei denen die Regeneration zwischen der 24sten und 48sten Stunde unterbrochen wurde, erhält man, abgesehen von gewissen Differenzen in der Grösse der Epithellücken, ziemlich constant folgenden Befund. Während die letzteren zum grössten Theil mit einer schwach gelb gefärbten Masse angefüllt sind, liegt am Epithelrand eine dunkelbraune feinkörnige Substanz, deren Farbenintensität und körnige Beschaffenheit gegen das Hornhautcentrum ab-, gegen den Epithelrand zunimmt (Taf. VI. Fig. 1—4). Sie besteht aus einer homogenen und helleren Grundsubstanz, in der dunkle Körnchen eingebettet sind. Die Grösse und Farbenintensität der letzteren wechselt wenig, um so grösser ist der Wechsel in der Zahl. Sie liegen nemlich nächst dem Epithelrand viel dichter, als gegen das Hornhautcentrum; es erscheint deshalb die äussere Lage fast schwarz, die innere mehr lichtbraun bis gelb. Die dunkle Färbung der ersteren ist um so auffallender, als sich

unmittelbar an sie eine Zone rein weissen, glashellen und eigenthümlich lichtbrechenden Protoplasmas anschliesst (Taf. VI. Fig. 1—4). Die Berührungslinien beider Zonen verlaufen selten gerade, häufiger bogenförmig in der Art, dass an der einen Stelle die Convexität des Bogens gegen das Hornhautcentrum, an der anderen gegen den Hornhautrand gerichtet ist. Sie sind meistens mehr oder weniger stark ausgezackt und es springt die Zone des lichten Protoplasmas mit bald kurzen, spitzen oder abgerundeten, bald langen Fortsätzen in die dunkle Masse vor, während an anderen Punkten dunkle Ausläufer der letzteren die lichte Substanz durchsetzen (Taf. VI. Fig. 1—4). Die innersten (gegen das Hornhautcentrum gerichteten) Lagen des lichten Protoplasmas sind vollkommen structurlos und enthalten höchstens grosse glänzende Körner (Kernkörper) in spärlicher Zahl. Sie werden in ungleichmässigen Abständen von dunklen Linien unterbrochen, welche von der dunklen feinkörnigen nach innen gelegenen Substanz ausgehend das lichte Protoplasma gleichsam durchfurchen und so eine Scheidung desselben in grössere und kleinere Platten bedingen (Taf. VI. Fig. 1—4). Diese dunklen Linien verlaufen leicht wellig, in radiärer Richtung vom Hornhautcentrum gegen den Hornhautrand, weichen aber zuweilen unter verschiedenen Winkeln von dieser Richtung ab. Sie sind meist schmal, zeigen dieselbe Beschaffenheit wie die dunkle Substanz, deren Ausläufer sie sind, und reichen verschieden weit nach aussen, indem sie oft nur eine kurze Strecke in dem lichten Protoplasma zurücklegen, während sie in anderen Fällen dasselbe in seiner ganzen Ausdehnung durchfurchen, ja selbst dessen gegen den Hornhautrand gelegenen Abschnitt umsäumen. Die Begrenzung der Platten wird somit nach innen durch die dunkle feinkörnige Masse, nach beiden Seiten durch deren Ausläufer, nach aussen durch die diese verbindenden Querlinien bewerkstelligt. Die Grösse der Platten ist sehr verschieden. Bald finden sich Plättchen, die kaum grösser als die fertigen Epithelialzellen sind, bald solche, die 6—10fachen Raum einnehmen. Während ihr innerer Rand ausgezackt erscheint, ist ihr äusserer mehr abgerundet und bogenförmig, die Convexität nach aussen gerichtet. Solcher Platten liegen, wenn sie kleiner sind, mehrere hintereinander; im entgegengesetzten Falle wird die innerste dunkle Zone und die äusserste Zone der jungen Epithelien nur durch eine breite Platte getrennt (Taf. VI. Fig. 1—4).

Sind mehrere kleinere Platten vorhanden, so werden die äusseren Begrenzungslinien der gegen das Hornhautcentrum gelegenen Plättchen meist weniger deutlich wahrnehmbar; ja zuweilen sind sie unvollständig in der Art, dass eine Verbindung mit nach aussen befindlichen Bildungen existirt, welche letztere fast immer eine scharfe Begrenzung zeigen. In den innersten Platten, mögen sie nun deutlich begrenzt sein oder nicht, findet man nur glashelle Substanz, in manchen auch ein oder zwei glänzende Körner (Kernkörperchen), in den äusseren dagegen in einiger Entfernung von den Kernkörpern und um diese kreisförmige Contouren, welche bald kaum angedeutet, bald mehr oder weniger vollkommen ausgebildet erscheinen; es sind die ersten Erscheinungen der Contouren der Kerne. Die meisten Plättchen, welche fertige Kernkörper und junge Kerne enthalten, lassen auch, wenigstens in dem nach aussen gelegenen Abschnitt, eine Körnung der Substanz wahrnehmen. Die jungen Kernformen sind ausgezeichnet, einmal durch die schwache Begrenzung, ferner durch ihre im Vergleich zu den Kernen der ausgewachsenen Epithelien geringere Grösse, sowie endlich durch eine mehr feinkörnige Beschaffenheit. — In den an die Zone junger, aber in ihren einzelnen Theilen vollkommen ausgebildeter Epithelien grenzenden Plättchen sind schon deutliche Kernkörper, sowie deutliche, wenn auch noch kleinere, so doch scharf contourirte und homogene, nur einzelne grössere Körner enthaltende Kerne und eine körnige Substanz nachweisbar (Taf. VI. Fig. 5).

Etwas anders verhält sich die Sache in jenen Fällen, in welchen zwischen der innersten und äussersten Zone nur eine grosse Platte sich findet. Diese ist nach innen meist zackig, nach beiden Seiten deutlich, nach aussen durch einen weniger deutlichen bogenförmigen Contour begrenzt. Von innen her wird dieselbe von dunklen Linien durchfurcht, ohne dass aber die letzteren den äusseren Rand erreichen, wesshalb sie mehr als verschieden lange, in derselben Platte gelegene Furchen erscheinen (Taf. VI. Fig. 1). Diese grossen Platten sind in ihrem inneren (gegen das Hornhautcentrum gelegenen) Abschnitt homogen, glasig, enthalten von Stelle zu Stelle glänzende Körner. Im mittleren Abschnitt werden diese zahlreicher, sind in regelmässigen Abständen eingebettet und es wird wenigstens ein Theil derselben von einem lichten Kreiscontour umfassen. Dieser wird immer deutlicher, gestaltet sich immer mehr zu dem Contour des

Kernes, je weiter man nach aussen geht, bis man endlich in den äussersten Abschnitten der Platten schon vollkommen fertige, wenn auch nicht ausgewachsene Kerne trifft, die gewöhnlich schon von einer grösseren oder geringeren Menge einer feinkörnigen Substanz umlagert werden. In demselben Verhältniss, als die letztere zunimmt, verschwindet das homogene Protoplasma (Taf. VI. Fig. 1).

In der äussersten zwischen den eben beschriebenen und den vollkommen ausgewachsenen Epithelien gelegenen Zone finden sich jüngere Formen, die nach innen den Uebergang zu den ersteren, nach aussen aber den zu den letzteren vermitteln. Sie sind dadurch characterisirt, dass sie meist scharf begrenzt sich zeigen und alle jene Bestandtheile enthalten, welche fertigen Epithelien zukommen, d. h. eine feinkörnige Substanz, Kerne und Kernkörperchen. Dadurch unterscheiden sie sich von den Gebilden der nach innen befindlichen Zone; doch sind sie noch kleiner im Ganzen und in ihren einzelnen Theilen. Dadurch, sowie durch die weichere Beschaffenheit und den zarteren Habitus sind sie von vollkommen ausgebildeten Epithelien verschieden (Taf. VI. Fig. 3, 4 und 5). Ich brauche wohl kaum hinzuzufügen, dass die Anordnung der Zonen keineswegs immer eine regelmässige ist, dass vielmehr sehr häufig mitten in der Zone der jungen Epithelien noch ungefurchtes Protoplasma mit jungen Kernformen, sowie zwischen vollkommen ausgebildeten Epithelien junge getroffen werden.

Die eben beschriebenen Bestandtheile der verschiedenen Epithelzonen liegen keineswegs in derselben Ebene. Der Hornhautoberfläche am nächsten, somit am tiefsten, sind die homogenen Protoplasamassen gelagert; ja zuweilen ragen die Plättchen nur mit ihrem inneren Abschnitt unter den folgenden Gebilden hervor, während sie allerdings in anderen Fällen vollkommen frei liegen. In Fig. 3 und 4 auf Taf. VI sind solche Plättchen dargestellt, die mit ihrem innersten zackigen Abschnitt unter den weiter nach aussen gelegenen vorspringen. Höher liegen schon die Platten, welche Kernkörperchen, Kerne und feinkörnige Substanz enthalten, noch höher die jungen, am höchsten die fertig entwickelten Epithelien.

Isolirt man durch längere Maceration in 0,01 proz. Chromsäurelösung oder Jodserum Epithelmembranen, so findet man an dem inneren Rand und der unteren Fläche der letzteren die jüngeren Epithelien, die kernhaltigen und kernlosen Protoplasmaplatten

grösseren und kleineren Calibers (Taf. VI. Fig. 5). Bemerkenswerth ist, dass bei diesen Macerationsversuchen die Verbindung der jüngsten Lagen mit der vorderen Hornhautfläche als eine innigere sich herausstellt, als die der älteren mit dieser. Wenigstens bleiben sie bei nur kurzer Maceration an der Hornhaut haften. Ebenso bleiben die am meisten nach innen gelegenen Gebilde in allen jenen Fällen, in denen es in Folge der Zerrung der Hornhaut und Verschiebung der Epithellagen auf dieser zu Ablösungen am Epithelrand kommt, auf der vorderen Hornhautfläche sitzen. Bei dieser Gelegenheit sei hervorgehoben, dass die nach mechanischer Einwirkung eingetretenen Ablösungen des Epithelrandes insofern zu Täuschungen Veranlassung geben können, als zwischen der dunkleren feinkörnigen Substanz und dem zurückgezogenen Epithelrand die Bildung lichter Räume zu Stande kommt, indem die wenig gefärbte Hornhaut in mehr oder weniger grosser Ausdehnung bloss gelegt wird. Ich brauche wohl kaum zu betonen, dass bei einigermaassen genauer Untersuchung eine Verwechselung dieser künstlich erzeugten lichten Räume mit den früher beschriebenen Protoplasmaplatten undenkbar ist, weil die Lichtbrechung und Zeichnung der Hornhautoberfläche vollkommen verschieden ist von den entsprechenden Eigenschaften der letztgenannten Gebilde. Sollte man einen Augenblick zweifelhaft sein, so entscheidet die Isolirung mit vollkommener Sicherheit.

In der grossen Zahl von Versuchen, die ich an der Hornhaut anstellte, zeigte das Gewebe dieser ein ziemlich verschiedenes Verhalten. In der einen Reihe der Fälle befand sich dasselbe in einem nur sehr geringen Grade der Reizung, die sich namentlich durch vermehrte Einwanderung der amoeboiden Zellen kundgab, während die Lakunen, in denen die fixen Hornhautkörper liegen, nur etwas weiter waren und mehr feinkörnige Substanz enthielten (Taf. VI. Fig. 4). Diese Veränderungen fanden sich aber keineswegs in gleicher Weise über die ganze Hornhaut verbreitet, sondern waren meist nur nächst dem Epithelrand nachweisbar, jedenfalls nur an dieser Stelle deutlicher ausgesprochen. In anderen Fällen waren dagegen die Reizungsphänomene exquisiter, die Vermehrung der amoeboiden Zellen bedeutender und ausserdem auch eine solche an den fixen Hornhautkörpern vorhanden. Ja, in einzelnen Fällen waren grössere und kleinere Trübungen der Hornhaut nachzuweisen,

die bei der mikroskopischen Untersuchung als dichte Anhäufungen von Zellen sich darstellten. In wiefern diese Veränderungen der Hornhautsubstanz zu der Epithelneubildung in Beziehung stehen, darüber glaube ich nach Befunden an zahlreichen Objecten dahin mich aussprechen zu dürfen, dass die Vermehrung der amoeboiden Zellen, sowie die Dilatation der Hornhautlakunen nächst dem Epithelrand in Connex steht mit der Epithelneubildung, während ich mir die heerdweisen Infiltrationen und hochgradigen Trübungen durch den mechanischen Insult beim Abpinseln (vielleicht auch durch die Einwirkung der Cantharidentinctur) erzeugt denke. Zu Gunsten dieser Auffassung spricht der Umstand, dass die letzteren Veränderungen in ihrer Anordnung gar keine Regelmässigkeit erkennen lassen, während die Vermehrung der amoeboiden Zellen und Erweiterung der Hornhautlakunen immer an den Epithelrand gebunden schienen und mit diesem gegen das Hornhautcentrum vorrückten.

Was den Vorgang der Epithelneubildung in seinem Verlauf im Grossen und Ganzen betrifft, so habe ich gefunden, dass die Ueberhäutung der Hornhaut gewöhnlich von der Peripherie gegen das Hornhautcentrum fortschreitet und zwar in ringförmigen Zonen, die concentrisch um das letztere angeordnet sind. Die Linie des Epithelrandes ist eine unregelmässig gestaltete in der Art, dass einzelne Partien des letzteren stärker gegen die Mitte vorspringen, während andere mehr zurücktreten, dass ferner an einzelnen Stellen längere und kürzere, breitere und schmalere Zapfen, an anderen tiefere Buchten und Einschnitte vorhanden sind. Manchmal wachsen sich solche Zapfen entgegen und vereinigen sich zu einer Brücke, die durch eine mehr oder weniger grosse Lücke von dem alten Epithelrand getrennt wird. Der Vorgang der Epithelneubildung schreitet nicht in gleichmässiger Weise an dem ganzen Epithelrand fort; vielmehr schien mir derselbe an einzelnen Punkten besonders lebhaft zu sein, an anderen stille zu stehen. Zweifelsohne wechselt dies nach verschiedenen Perioden, so dass zu einer Zeit an dieser, zu einer anderen Zeit an einer anderen Stelle die Regeneration eine ausgiebigere ist.

Zuweilen trifft man ohne unmittelbaren Zusammenhang mit dem Epithelrand, aber in geringer Entfernung von diesem junge Epithelialplatten, so dass der Gedanke an eine discontinuirliche Entwicklung von solchen nahe gelegt wird. Doch muss man selbst-

verständlich in der Beurtheilung solcher Befunde vorsichtig sein, da es sich möglicherweise um eine bei der Präparation zu Stande gekommene Verschiebung solcher Platten handeln könnte. Eine endgültige Entscheidung kann ich vorerst nicht treffen.

Ausser diesen Platten, die immer mehr oder weniger nahe dem Epithelrand liegen, sind in grösserer Entfernung von diesem Zellen vorhanden, die einen kleineren meist stark glänzenden Kern, zuweilen mehrere solche enthalten. Sie schienen mir sitzengebliebene Epithelien zu sein, die im Zerfall begriffen sind, möglicherweise müssen sie mit gewissen Vorgängen der Eiterung in Verbindung gebracht werden. Auch über diese Verhältnisse steht mir kein entscheidendes Urtheil zu. — Nur eines Umstandes sei hier noch erwähnt. Bei nicht sorgfältiger Abpinselung des Epithels bleiben zuweilen einzelne Platten auf der vorderen Hornhautfläche sitzen.

Was das weitere Schicksal solcher Epithelien betrifft, so sind nach meinen Beobachtungen zwei Fälle denkbar: entweder dieselben gehen auf dem Wege des Zerfalles zu Grunde, oder aber sie verbinden sich später mit dem von der Peripherie heranwachsenden Epithelrand, indem sie mit den Zellen dieses sich vereinigen. Niemals habe ich gesehen, dass von solchen isolirt liegenden Zellen eine Neubildung durch Kerntheilung ausgeht oder dass an sie sich anschliessend auf irgend eine andere Weise eine Neubildung erfolgt.

Beobachtungen an der Epidermis des lebenden Frosches.

Spannt man die Schwimmhaut eines curarisirten Frosches auf dem früher beschriebenen Objectentisch in der Weise auf, dass durch die Fixation zweier Zehen auf den Schenkeln des Korkrahmens die zwischen diesen gelegene Schwimmhaut in mässiger Spannung erhalten wird, während das Fussgelenk in dem offenen Theil des U-förmig gestalteten Korkrahmens zu liegen kommt, so erhält man auch hier durch die Bepinselung mit *Collodium cantharidum* ein geeignetes Versuchsobject. Nach circa 2—3 Stunden erhebt sich nemlich die Epidermis in Form einer Blase, deren Grösse von derjenigen des *Collodiumhütlechens* abhängt. Diese wird eröffnet und die abgelöste Epidermis mit der Scheere abgetragen.

Nach kurzer Zeit werden auch an diesem Objecte die Wandungen der amoeboiden Zellen gegen die Oberfläche wahrnehmbar

Auch die Anfüllung der Lücke mit einer feinkörnigen Masse lässt nicht lange auf sich warten. Dies sind die wichtigsten Veränderungen in den 12 ersten Stunden. Untersucht man nach 24 Stunden, so findet man meist schon einige Reihen neugebildeter Zellen. Verfolgt man die Vorgänge der Neubildung unmittelbar unter dem Mikroskop, so sieht man, wie in der Substanz an dem Epithelrand Plättchen entstehen, die vollkommen homogen sind und gewöhnlich nur ein mehr oder weniger deutliches Korn enthalten, wie diese Plättchen, welche der Lederhaut ursprünglich aufliegen, sich allmählich von derselben abheben und in demselben Grade als sie höher rücken, mehr körnig werden. Von einer Kerntheilung oder Protoplasmaabschnürung fertiger Epithelien ist ebensowenig wahrzunehmen, wie von einer directen Umwandlung amoeboider Zellen in Epithelien.

Die Vorgänge, wie sie an der Epidermis nachweisbar sind, stimmen vollständig mit denjenigen überein, welche von der Froschlunge berichtet wurden; nur schienen an der erstgenannten Stelle die neuen Gebilde meist rundlicher und blasiger, weniger platt, wie an dem letztgenannten Ort zu sein. Sehr schön kann man an der Epidermis die verschiedenen Schichten und Zonen unterscheiden. Am meisten nach aussen und am oberflächlichsten ist die Schicht der grossen rhomboidalen kernhaltigen Platten gelegen, dann folgt nach innen und etwas tiefer eine Zone von mehr rundlichen und kugeligen Zellen, ganz nach innen und am tiefsten finden sich dann die lichten Plättchen. In demselben Maassstab als die letztere Zone vorrückt, schiebt sich die zweite über diese, die dritte über die zweite weg. Während das Wachsthum der ersteren durch Neubildung aus Protoplasma vermittelt wird, kommt das der letzteren durch weitere Metamorphose der Plättchen der innersten Zone zu Stande, indem diese mehr körnig und kugelig, deutlich kernhaltig werden, später zu den grossen kernhaltigen Platten der obersten Lage sich umgestalten.

Der Vorgang der Epithelregeneration schreitet continuirlich von der Peripherie gegen das Centrum der Lücke fort, aber etwas ungleichmässig in der Art, dass die Neubildung an demjenigen Rand der Substanzlücke, welcher gegen das Fussgelenk zu gerichtet ist, rascher vorschreitet, als an dem dem freien Rand der Schwimmbaut näher gelegenen. Die Lebhaftigkeit der Regeneration scheint

an denselben Stellen zu verschiedenen Zeiten eine sehr wechselnde zu sein. Wenigstens habe ich wahrgenommen, dass der Vorgang der Neubildung an einem Punkte plötzlich träger wurde und erst nach vielen Stunden seine frühere Lebhaftigkeit annahm, während an einer benachbarten Stelle der Wechsel gerade in umgekehrter Reihenfolge sich geltend machte.

Der Prozess der Ueberhäutung geht im Allgemeinen an der Epidermis langsamer vor sich, als an der Zunge und an der Hornhaut; die Epithellücken an der Epidermis brauchen bei gleicher Ausdehnung die doppelte, ja dreifache Zeit.

Wie an der Hornhaut, so lassen sich auch an diesem Object die Vorgänge der Regeneration jeden Augenblick unterbrechen. Man schneidet ein Fussgelenk durch, bringt einen Tropfen einer $\frac{1}{2}$ proc. Silberlösung auf die ausgespannte Schwimmhaut, legt diese sammt dem Korkrahmen in Wasser und später in eine Mischung von gleichen Theilen Alkohol und Wasser.

Die Befunde sind dieselben, wie bei der nach ähnlichen Grundsätzen behandelten Hornhaut. Im Ganzen ist aber doch das letztgenannte Object zum Studium der lichten Platten und jüngeren Epithelformen vorzuziehen.

Beobachtungen an Hornhäuten von Fröschen, denen Zinnober in die Lymphsäcke und das Blut injicirt wurde.

Diese Versuche hatte ich zu einer Zeit angestellt, wo ich noch gehofft hatte, den Nachweis liefern zu können, dass ein directer Uebergang von amoeboiden Zellen in Epithelien statt habe. Obgleich sich meine Erwartungen nicht bestätigten, glaube ich doch in Kürze über diese Versuche berichten zu müssen, weil sie manches Licht über das Verhalten der Wanderzellen in Epithellagern verbreiten und die Bedeutung der Zinnoberinjectionen für die Entscheidung der Frage, ob Wanderzellen und in wie weit sich dieselben bei der Neubildung betheiligen, einigermaassen klar machen. Zunächst wurde Fröschen in die Lymphsäcke oder in das Blut Zinnober injicirt, ohne das Hornhautepithel abzupinseln. Untersucht man solche Hornhäute nach 24 Stunden, so finden sich zahlreiche Zinnoberkörnchen enthaltende Wanderzellen nicht nur in der Hornhaut, sondern auch zwischen den Epithellagern, welche diese in den verschiedensten Richtungen durchziehen. Sie werden nicht nur in

den tieferen, sondern auch in den oberflächlichen Schichten getroffen und kriechen nicht selten an die äussere Fläche des Epithels hervor. Ihre Bewegungen sind bald sehr lebhaft, ihre Ortsveränderungen ausgiebig, bald dagegen träg, ja manchmal bleiben sie längere Zeit an derselben Stelle liegen, um in einer späteren Periode ihre Wanderungen wieder anzutreten. Eine dauernde Vereinigung mit den Zellen des Epithellagers habe ich auch hier nicht wahrgenommen.

Bei einigen Fröschen spritzte ich mehrere Wochen lang von Zeit zu Zeit Zinnober abwechselnd in das Blut und in die Lymphsäcke in der Hoffnung, an der Stelle der in dieser Zeit nach den Gesetzen der physiologischen Regeneration spontan sich abstossenden Epithelien Zinnober enthaltende Zellen zu finden. Allein auch bei diesen Versuchen führten nur die Wanderzellen Zinnober.

Eine andere Reihe von Versuchen stellte ich in der Weise an, dass Fröschen vor und nach der Abpinselung des Hornhautepithels Zinnober in die Lymphsäcke injicirt und die theilweise oder vollständige Regeneration des Epithels abgewartet wurde. In den meisten Fällen erhielt ich ein Epithellager, dessen Zellen vollkommen frei von Zinnober waren; nur bei einigen Versuchen fand ich einzelne Zellen, die Zinnober enthielten, allein nur dann, wenn eine grössere oder kleinere Menge Zinnober vorhanden war, welcher in der auf der vorderen Hornhautfläche gelegenen Substanz eingebettet, nicht an zellige Elemente gebunden (frei) war.

Endlich wurde einer grösseren Zahl von Fröschen vor und nach der Abpinselung des Hornhautepithels Zinnober in das Blut injicirt. Bei diesen Versuchen fand sich ausser den zinnoberhaltigen Wanderzellen gewöhnlich eine grössere Menge freien Zinnobers. Die neugebildeten Epithelien waren trotzdem zum grössten Theil zinnoberfrei; nur einzelne enthielten Zinnoberkörnchen. Ja, in einem Falle von gleichzeitiger Zinnoberinjection in die Lymphsäcke und in das Blut, in dem die meisten Wanderzellen dicht mit Zinnober angefüllt waren, bildete sich ein Epithellager, dessen Zellen fast vollkommen frei von Zinnober waren.

Experimente an der Schleimhaut des harten Gaumens bei Hunden.

Die durch subcutane Morphinumjectionen narcotisirten Hunde werden mit dem Rücken auf den Operationstisch gebunden, deren

Oberkiefer mit Schlingen fixirt, der Unterkiefer nebst Zunge abgezogen, dann die Schleimhaut des harten Gaumens in möglichst grosser Ausdehnung ausgeschnitten. Dieselbe ist zwar ziemlich fest mit dem Periost verwachsen, lässt sich aber doch bei einigermaassen vorsichtigem Verfahren in der Totalität entfernen. Um mit Sicherheit das Zurückbleiben epithelialer Gebilde zu vermeiden, wurde eine ausgiebige Aetzung der Wundfläche mit *Ferrum candens* vorgenommen. Ueberdies untersuchte ich in allen Fällen das ausgeschnittene Schleimhautstück genau makroskopisch und mikroskopisch, um auch auf diese Weise der Entfernung aller epithelialer Theile mich zu versichern. Sehr geeignet sind zu solchen Versuchen Hunde mit möglichst stark pigmentirter Gaumenhaut, weil man sitzengebliebene Theile schon mit unbewaffnetem Auge erkennt. Die Pigmentirung ist aber noch in einer anderen Richtung verwerthbar. Ist die Anschauung, dass die inselförmige Ueberhäutung von zurückgebliebenen epithelialen Gebilden ausgeht, begründet, so müssten diese in neu entstandenen Epithelinseln durch ihre Pigmentirung kenntlich werden. Wir hätten somit an der Pigmentirung ein werthvolles Zeichen, um die alten Epithelien von neugebildeten zu unterscheiden, vorausgesetzt, dass sie ihren Pigmenthalt bei der Isolirung und der später an sie sich anschliessenden Neubildung nicht einbüßen oder dass die neugebildeten Zellen nicht auch Pigment enthalten. Dass das erstere nicht der Fall ist, habe ich durch Experimente in der Weise festgestellt, dass ich beim Ausschneiden der Gaumenhaut kleine Partien sitzen liess und dann die mehr oder weniger vollständige Ueberhäutung abwartete. Schon dem unbewaffneten Auge waren diese dunkelen alten Epithelheerde, welche von den weissen, neugebildeten Theilen umschlossen wurden, kenntlich. Bei der mikroskopischen Untersuchung solcher Stücke unterschieden sich die alten epithelialen Gebilde einmal durch ihr Pigment und zweitens durch andere Eigenschaften von den neugebildeten. Dass neu entstandene Epithelien wenigstens in den ersten Wochen kein Pigment enthalten, lehrt die makroskopische und mikroskopische Betrachtung solcher Epithelmembranen. In Berücksichtigung dieser Thatsachen darf man in dem Pigmentgehalt ein wichtiges Unterscheidungszeichen zwischen alten und neu gebildeten Epithelien erkennen und müssten die ersteren durch ihre Pigmentirung in Epithelinseln, welche an sie

sich anschliessend entstanden wären, verrathen. Niemals habe ich in einer der unten zu beschreibenden Epithelinseln alte pigmentirte Epithelien nachweisen können und glaube ich so einen weiteren Beweis beigebracht zu haben, dass in diesen Fällen die epitheliale Neubildung nicht von sitzengebliebenen Epithelien ausgegangen sein kann.

Um die peripherische Ueberhäutung hintanzuhalten, wendete ich das Ferrum candens und Kali mit Mehl an; am geeignetsten fand ich aber schliesslich die wiederholte gründliche Excision der peripherischen Gewebstheile. Sehr zu empfehlen ist die Entfernung dieser einschliesslich des Periost, weil dann die Ueberhäutung an der Peripherie um so länger und gründlicher hintangehalten wird. Allerdings kommt es dann zuweilen zu Perforationen des Gaumens: ein Ereigniss, nach dessen Eintreten das Experiment als misslungen bezeichnet werden muss, weil ein Hereinwachsen von Epithelien von der Nasenhöhle durch die Perforationsöffnung als möglich zugeben ist. Auf der anderen Seite belohnen einige gelungene Experimente für viele misslungene Versuche; denn der Erfolg d. h. der Befund von Epithelinseln auf einer Granulationsfläche, die an der Peripherie von einem seines periostalen Ueberzuges beraubten Knochen eingesäumt wird, ist überraschend.

Von den Protokollen, welche ich über die Versuche führte, will ich hier nur einige mittheilen.

Experiment No. 2. Den 18. Januar 1867 wurde einem kleinen schwarzbraun gefleckten Pinscher ein 4 Cm. 3 Mm. langes und $1\frac{1}{2}$ Cm. breites Stück aus der Gaumenhaut ausgeschnitten. Den 20. Januar waren schon schöne flache, nirgend sich stark erhebende Granulationen vorhanden; den 25. Jan. hatte die Ueberhäutung an der Peripherie begonnen. Da diese den 28. Jan. weit vorgeschritten war, wurde eine Aetzung mit Kali und Mehl an der Peripherie vorgenommen. Nachdem die Abstossung des Aetzschorfes den 30. Jan. erfolgt war, lag der Knochen an der ganzen Peripherie bloss, nur vorne war eine schmale zungenförmige Brücke geblieben, die den 1. Febr. nebst dem darunter befindlichen Periost entfernt wurde. So erhielt ich in der Mitte eine nach allen Richtungen vom Knochen begrenzte zungenförmige Granulationsfläche, in deren hinterem Abschnitt den 3. Febr., in deren vorderem Theil den 6. Febr. eine Epithelinsel sich bildete. Beide Epithelinseln wuchsen rasch. Den 11. Febr. wurde das Thier getödtet.

3. Experiment. Den 24. Januar 1867 wurde einem grossen schwarzen Schäferhund ein 4 Cm. langes, $2\frac{1}{2}$ Cm. breites Stück aus der Schleimhaut des Gaumens excidirt. Den 25. Jan. war schon die ganze Wundfläche mit Granulationen bedeckt, den 3. Febr. begann die Ueberhäutung an der Peripherie. Den

5. Febr. wurde eine ausgiebige Zerstörung der an der Peripherie neugebildeten Theile durch Ferrum candens vorgenommen. Den 8. Febr. fanden sich 2 Epithelinseln, die etwas nach links von der Medianlinie in dem hinteren und vorderen Abschnitt der Granulationsfläche in grosser Entfernung von einander und von dem Rand gelegen waren. Den 12. Febr. wurde der Hund getödtet.

4. Experiment. Einem mittelgrossen braunen Rattenfänger wurde den 5. Febr. ein $4\frac{1}{2}$ Cm. langes und 2 Cm. 3 Mm. breites Stück ausgeschnitten. Als den 20. Febr. bereits die ganze Wundfläche mit Granulationen bedeckt und die peripherische Ueberhäutung vorgeschritten war, wurde eine Isolirung der Granulationsfläche durch eine tiefe Aetzung mit Kali vorgenommen. Nach Abstossung des Schorfes, die den 27. erfolgte, lag der Knochen in grosser Ausdehnung bloss und zeigte sich vorne an einer kleinen Stelle perforirt. In der Mitte war eine mässig grosse Granulationsfläche zurückgeblieben, auf der den 18. März eine Epithelinsel sich bildete, welche den 23. sich bedeutend vergrössert hatte.

7. Experiment. Den 10. Februar wurde die Excision eines 5 Cm. langen und $2\frac{1}{2}$ Cm. breiten Hautstückes bei einem grossen schwarzen Pudel vorgenommen, den 24. an der Peripherie das Granulationsgewebe, nebst dem Periost entfernt, so dass der Knochen in grösserer Ausdehnung bloss lag und nur in der Mitte eine Granulationsfläche sich fand. Die Brücken, welche zwischen dieser und der an der Peripherie gelegenen Substanz sich bildeten, wurden wiederholt (den 28. Febr., den 4. und 8. März) abgetragen, bis endlich den 10. April eine Epithelinsel zu Stande kam.

8. Experiment. Den 18. Februar wurde bei einem schwarzen Pudel ein $4\frac{1}{2}$ Cm. langes und 2 Cm. 3 Mm. breites Stück abgetragen, den 4. März eine tiefe Aetzung mit Kali an der Peripherie vorgenommen; den 23. März war bereits ungefähr in der Mitte eine Epithelinsel vorhanden, die rasch sich vergrösserte, während die Zone der peripherischen Ueberhäutung noch schmal war. Der Gaumen dieses Hundes ist in Taf. VII. Fig. 1 abgebildet.

Aus diesem Bericht ist, wie ich glaube, zu entnehmen, dass eine inselförmige Ueberhäutung auch in Fällen, in denen die Ueberhäutung an der Peripherie auf künstliche Weise hintangehalten wird, zu Stande kommt, ohne dass eine Betheiligung zurückgebliebener Epithelien bei der Entstehung der Epithelinseln angenommen werden kann. Auf der anderen Seite haben Versuche, bei denen die Ueberhäutung sich selbst überlassen wurde, gezeigt, dass die letzteren gewöhnlich von der Peripherie gegen das Centrum continuirlich fortschreitet. Der Epithelrand ist bogenförmig gestaltet, ist aber nicht regelmässig abgerundet, sondern erscheint mehr oder weniger stark ausgezackt. Auch die Breite des neugebildeten Epithellagers ist keine gleichmässige; an der einen Stelle erscheint dasselbe breiter, an der anderen schmaler. Auf eine Beschreibung der Vorgänge bei der von aussen nach innen fortschreitenden Ueberhäutung und dem ungefähr in der Mitte der

Substanzlücke erfolgenden Verschluss, sowie auf eine Aufzählung der dabei vorkommenden Abweichungen darf ich wohl verzichten. Dagegen folgen hier noch einige Mittheilungen über die Befunde bei der mikroskopischen Untersuchung der inselförmig und von der Peripherie aus continuirlich neugebildeten Epithellager.

Die Gaumenhaut des Hundes zeigt in ihrer Structur eine grosse Aehnlichkeit mit der Cutis. Der epitheliale Ueberzug zerfällt in zwei Schichten: einer äusseren aus stark abgeplatteten Zellen aufgebauten und einer inneren aus mehr rundlichen Zellen bestehenden. Die ersteren stimmen mit den Platten der Epidermis überein, nur dass sie Kerne besitzen und nie die hohen Grade der Verhornung darbieten, die letzteren mit den Gebilden des Rete Malpighi. Sie sind wie diese in Form von Zapfen, die in die Bindegewebsschicht hineinragen und eine wechselnde Länge und Breite besitzen, angeordnet. Ja, man findet sogar in den der letzteren aufliegenden Epithelzone dieselben cylindrischen und senkrecht aufgestellten Zellen, wie an den entsprechenden Stellen des Rete Malpighi. Auch die Bindegewebslagen unter dem Epithel haben mehr das Gepräge der Lederhaut, als das einer Schleimhaut. Die Grenze zwischen Epithel- und Bindegewebslagen erscheint bei Anwendung schwacher Vergrösserungen scharf contourirt; bei stärkerer Vergrösserung nimmt man aber zwischen beiden Theilen eine feinkörnige, kleinere und grössere Kerne enthaltende Substanz wahr, die an den einen Stellen sehr spärlich, an anderen reichlicher ist.

Untersucht man feine Durchschnitte von Gaumenhäuten, aus denen ein Stück excidirt worden war, bei denen aber die Lücke bereits mit Granulationsgewebe ausgefüllt wurde und die Ueberhäutung von der Peripherie aus bereits begonnen hat, so erhält man folgenden Befund. Während die nach aussen (gegen die Zahnreihen zu) gelegenen Gewebstheile die beschriebenen Charactere der Gaumenhaut besitzen und meistens mehr oder weniger deutlich pigmentirt sind, folgen nach innen (gegen das Centrum der Substanzlücke) Partien, die kein Pigment besitzen, sich aber überdies von den erstgenannten Theilen durch eine bedeutendere Dicke sämmtlicher Lagen unterscheiden. Die Plättchen erscheinen nicht so hochgradig platt, die Zapfen in der inneren Epithelzone breiter und länger und gegen die darunter befindlichen Bindegewebsmassen weniger scharf begrenzt. Je weiter man nach innen geht, um so

deutlicher treten diese Differenzen hervor, um so weniger scharf wird die Begrenzung. Die letztgenannte Eigenthümlichkeit ist durch die Anwesenheit einer körnigen Substanz, die zwischen Epithel und Bindegewebe liegt, viele kleinere und grössere Kerne enthält, und deren Dicke von innen nach aussen abnimmt, erzeugt. In demselben Maasse, als diese Substanz nach aussen verschwindet, wird der Grenzcontour zwischen Epithel und Bindegewebe deutlicher. Das letztere unterscheidet sich in den inneren Zonen von dem in den äusseren durch einen grösseren Reichthum an Kernen und Zellen, die gleichfalls nach innen zahlreicher werden. Das in der noch nicht überhäuteten Substanzlücke befindliche Gewebe besitzt den Typus des Granulationsgewebes. Es ist an der Oberfläche in Form massiger Papillen, die aus weiten Capillarschlingen, zahlreichen jungen Zellen und spärlicher, aber sehr saftreicher Intercellularsubstanz bestehen, angeordnet. In den mittleren Partien des Granulationsgewebes stehen sich die Papillen sehr nahe und sind breit; nach den Rändern zu werden sie schmaler und die Räume zwischen ihnen breiter und tiefer. Einen grossen Antheil scheinen an dieser Formveränderung die Capillarschlingen zu haben, die, je mehr man sich dem Rande nähert, um so schmaler und langgezogener werden. An der Uebergangsstelle von dem Granulationsgewebe zu dem Epithelrand liegt in den Spalten zwischen den Papillen eine feinkörnige Substanz, die grössere und kleinere Kerne enthält und stellenweise zu kernhaltigen Körpern sich umgestaltet, die aber noch keinen epithelialen Character besitzen. Erst später werden die Zellen deutlicher, rücken sich näher, während die feinkörnige Substanz zwischen ihnen spärlicher wird und endlich verschwindet. Man findet somit zunächst dem Epithelrand zwischen den Papillen des jungen Bindegewebes Zapfen, die aus rundlichen Zellen, feinkörniger Substanz und Kernen bestehen; die ersteren finden sich hier in spärlicher Zahl, die beiden letzteren überwiegen. Je mehr man sich aber dem Epithelrand nähert, um so zahlreicher werden die Zellen, um so mehr erhalten sie den Character von epithelialen Gebilden. Untersucht man die am Epithelrand gelegenen Zapfen genauer, so nimmt man in den verschiedenen Lagen desselben Zapfens eine verschiedene Zusammensetzung wahr. In den tiefsten gegen die Bindegewebsschicht gerichteten Theilen findet man vorwiegend eine feinkörnige Masse, in der weiter nach oben kleinere

und grössere Kerne auftreten. Je mehr man sich der Oberfläche nähert, um so mehr treten aus Kern und Protoplasma bestehende Gebilde auf, die in den oberflächlichsten Lagen einen exquisit epithelialen Character annehmen. Der Uebergang zwischen den verschieden gebauten Theilen desselben Zapfens ist ein ganz allmählicher; ebenso allmählich ist aber auch die Metamorphose in dem Bau verschiedener Zapfen, indem von innen nach aussen die körnige Substanz ab-, der zellige Bau derselben zunimmt, so dass sich nach innen von dem Epithelrand schmale, vorwiegend aus feinkörniger und Kerne enthaltender Substanz bestehende Zapfen finden, während im Epithelrand breitere, schon Zellen enthaltende und weiter nach aussen fast nur aus epithelialen Zellen aufgebaute Zapfen getroffen werden.

Noch auf einen Umstand sei hier aufmerksam gemacht. An manchen Durchschnitten erscheint der Epithelrand nach innen scharf abgeschnitten; an anderen dagegen ist der Uebergang von dem Epithelrand zu den angrenzenden Lagen von Granulationsgewebe ein allmählicher. Dies hängt, wie mir scheint, damit zusammen, dass die Epithelneubildung nicht an allen Stellen gleichzeitig in derselben Weise fortschreitet, sondern zeitweise an einzelnen Punkten stille steht. An diesen kommt es dann zu einer Abrundung des Epithelrandes. Schneidet man an demselben Präparat in einer anderen Richtung, so erhält man ganz andere Bilder. Ganz ähnlich verhält es sich mit der Umwandlung der kernhaltigen feinkörnigen Substanz zu Zellen und Epithelien; auch sie rückt nicht immer an allen Stellen gleichmässig von der Peripherie gegen das Centrum vor. Wenigstens trifft man zuweilen nach aussen von vollkommen epithelialen Zapfen noch solche mit mehr oder weniger feinkörniger Substanz in den tieferen Schichten. Aendert man die Schnittrichtung, so findet man die gewöhnliche Reihenfolge.

Ganz dieselben Befunde, wie bei den von der Peripherie aus überhäuteten Theilen, ergaben sich bei der Untersuchung der Epithelinseln: Dieselbe Anordnung der Epithellagen in zwei Schichten — eine äussere mit platten kernhaltigen und eine innere mit runden Zellen — dieselbe Zapfenbildung, dieselben Eigenschaften der Bindesubstanz. Immer trugen die Gebilde den Character von jungen, neugebildeten Theilen. Das Bindegewebe war immer reicher an Zellen, die Epithelzapfen immer breiter und weniger scharf be-

grenzt, als dies an der ausgeschnittenen Gaumenhaut der Fall war. Nie liessen sich Pigmentirungen nachweisen. Auch die Befunde an dem Epithelrand waren dieselben, wie bei der peripherischen Ueberhäutung, nur dass hier die ältesten Gebilde nicht nach aussen, sondern in der Mitte lagen und nach allen Richtungen von neugebildeten Theilen umgeben wurden. Ging man von den central gelegenen ältesten Lagen zu den am Epithelrand befindlichen jüngeren und jüngsten Formen über, so konnte man auch hier die allmählichen Uebergänge von schmälereu und deutlich begrenzten Zapfen zu breiteren und weniger scharf contourirten treffen, bis am Epithelrand selbst Zapfen kamen, die, je weiter sie nach aussen lagen, um so mehr feinkörnige Substanz und um so weniger epitheliale Gebilde enthielten. Kurz, es handelte sich auch hier um eine continuirliche, aber vom Centrum gegen die Peripherie fortschreitende Entwicklung und Metamorphose epithelialer Gebilde.

Experimente an der Kopfhaut des Hundes.

Die Versuche an der Schleimhaut des harten Gaumens schliessen den Einwand nicht aus, dass die daselbst gezüchteten Epithelinseln ihren Ursprung von Epithelien, die aus anderen Theilen der Mundhöhle nach der Wundfläche verschleppt worden seien, genommen haben könnten. Obgleich einem solchen Einwand meiner Ansicht nach keine grosse Bedeutung zukommt, weil ich abgestossenen und nach anderen Stellen verschleppten Epithelien keine productive Fähigkeit zuerkennen kann, so wünschte ich doch durch Versuche an der Kopfhaut den Beweis zu liefern, dass auch an Stellen, an denen ein Contact mit anderen epithelialen Gebilden nahezu mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, eine inselförmige Ueberhäutung vorkomme. Die Versuche wurden so angestellt, dass der zwischen den Ohren gelegene Theil der Kopfhaut in möglichst grosser Ausdehnung bis auf Fascien und Muskeln ausgeschnitten wurde. Die peripherische Ueberhäutung habe ich durch wiederholtes ausgiebiges Ausschneiden des Epithelrandes hintangehalten.

Ich will nur einen einzigen Versuch hier mittheilen, weil mir dieser zur Genüge darzuthun scheint, dass auch an der Kopfhaut eine von praeexistirenden Epithelien unabhängige inselförmige Epithelbildung erreicht werden kann, wenn nur mit genügender Aus-

dauer die peripherische Ueberhäutung durch wiederholte Excision hintangehalten wird.

Anfang Juli 1867 wurde einem grossen glatthaarigen Pinscher ein über handtellergrosses Stück aus der Kopfhaut ausgeschnitten. Gegen Mitte Juli war schon die ganze Fläche mit Granulationen bedeckt, die aber noch nicht das Niveau der übrigen Haut erreichten. Dennoch begann schon an der Peripherie die Ueberhäutung. Es musste deshalb die erste Excision des Randes vorgenommen werden, die so ausgiebig war, dass nur im Centrum eine grössere Granulationsfläche zurückblieb. Anfang August musste aus demselben Grunde die Procedur wiederholt werden. Anfang September zeigte sich ungefähr $\frac{1}{2}$ Zoll vom Rand entfernt eine Epithelinsel, während die peripherische Ueberhäutung noch sehr unbedeutend war; dennoch wurde der Rand abermals ausgeschnitten. Mitte September trat eine zweite Epithelinsel auf. Beide Inseln vergrösserten sich bedeutend. Die abgezogene Kopfhaut des Hundes ist in Taf. VII. Fig. 2 abgebildet.

Ich schliesse hiermit den Bericht über meine Versuche, bei dessen Abfassung ich allerdings ein mehr summarisches Verfahren anwendete, indem ich, abgesehen von wenigen Ausnahmen, auf die Anführung der einzelnen Versuche verzichtete und mich mit der Darstellung des Resultates der verschiedenen Versuchsreihen begnügte. Es bestimmte mich zu der Publication in dieser abgekürzten Form der Umstand, dass ein ausführlicher Bericht ohne ersichtlichen Vortheil für die Sache bei der grossen Zahl der Versuche so voluminös geworden wäre, dass Manche, die sich vielleicht zu der Durchsicht des Berichtes in der vorliegenden Ausdehnung entschliessen, vor demselben zurückgeschreckt wären. — Für diejenigen, welche die einzelnen Versuche zu controliren beabsichtigen, will ich bemerken, dass die Beobachtungen am lebenden Object mit viel Aufwand von Zeit und Arbeit verbunden sind. Einmal gelingt nicht jedes Experiment, weil nicht immer die dazu nöthigen Bedingungen erfüllt werden. Aber selbst in diesem Falle ist diese Beobachtungsmethode eine sehr mühevoll und anstrengende, weil man manchmal Stunden lang vergeblich auf das Eintreten der regeneratorischen Vorgänge mit der gespanntesten Aufmerksamkeit wartet, während diese vielleicht in einer kleinen Pause, die man sich gönnt, sich vollziehen. Hat man eine grosse Zahl von Versuchen angestellt, so bekümmert man eine gewisse Uebung in der Auswahl geeigneter Stellen; man sucht sich dann vor allem diejenigen Lücken aus, welche nicht zu gross sind, der Eintrittsstelle der grösseren Gefässe am nächsten liegen und in deren Nachbarschaft die Circu-

lation des Blutes eine lebhafte ist. Lassen sich die ersten Phaenomene der beginnenden Regeneration erkennen, so ist eine oft durch Stunden fortgesetzte und angestrengte Beobachtung nothwendig, um die oben beschriebenen Einzelheiten wahrzunehmen. Viel schneller kommt man zum Ziel an Hornhäuten, die nach den oben geschilderten Methoden behandelt wurden, ja, man darf wohl sagen, der Befund an denselben ist ein überraschender und lohnender.

Indem wir nun versuchen, aus den mitgetheilten Beobachtungen uns eine Anschauung zu verschaffen über die Vorgänge bei der Entstehung der Theile einer Epithelzelle, der epithelialen Gebilde selbst und der Membranen, die aus Epithelien zusammengesetzt sind, müssen wir von denjenigen Ansichten ausgehen, welche jetzt über diesen Gegenstand gangbar sind, um zu prüfen, ob und inwiefern eine Uebereinstimmung oder Differenz zwischen unseren Beobachtungen und den jetzt acceptirten Lehren existirt.

Wie ich in der Einleitung bereits erwähnte, hat man die Neubildung von Epithelien vorwiegend von präexistirenden Epithelzellen ausgehen lassen, ja in der neuesten Zeit allen anderen Gewebstheilen die Fähigkeit, solche zu produciren oder deren Production zu vermitteln, abgesprochen.

Bei dem Vorgang der Neubildung von bereits vorhandenen Epithelien aus sollen die Kerne dieser eine Theilung erfahren und durch die der Kerntheilung folgende Abschnürung der Substanz der Zelle um die neugebildeten Kerne sollen neue selbständige Gebilde zu Stande kommen (fissipare Theilung). — Die Beobachtung der Epithelneubildung, wie sie sich am lebenden Object darstellt, ist einer solchen Anschauung nicht günstig, weil die an dem Epithelrand gelegenen ausgebildeten Epithelien niemals Vorgänge der Theilung an der Substanz der Kerne oder der Zellen darbieten, vielmehr vollkommen indifferent sich verhalten und nur passive Formveränderungen erfahren, die zu einer Theilung der Zelle, zu einer Abschnürung von dieser, zu Phaenomenen einer von ihr ausgehenden Fortpflanzung nicht in Beziehung zu bringen sind. Aber auch die Beobachtung an nach verschiedenen Methoden präparirten Hornhäuten und Epidermislagen ist mit einer solchen Annahme nicht vereinbar. Gehen bei der Neubildung epithelialer Gebilde Theilungen an Kern und Leib der Zelle vor sich, so sollte man Uebergangsformen, d. h. in Theilung begriffene Kerne und Zellen, welch

letztere zwei Kernbildungen enthalten müssten, gerade an den Stellen, an welchen die Neubildung am lebhaftesten ist, d. h. am Epithelrand in grösserer Menge finden. Allein solche zwei Kerne enthaltende Zellen kommen gerade hier nicht in solcher Zahl vor, dass sie zur Neubildung im Verhältniss stehen. Uebrigens werden sie in den älteren Epithellagen an Orten, wo keine Neubildung statt hat, getroffen; ganz abgesehen davon, dass der Befund von mehreren Kernen in einer Zelle nichts dafür beweist, dass dieselben aus der Theilung des früher einfachen Kernes der Zelle hervorgegangen sind. Auch in Theilung begriffene Kerne oder richtiger gesagt, Kerne mit Einschnürungen habe ich hier nicht gesehen. Jedenfalls finden sie sich, im Falle sie vorkommen, nur in spärlicher Zahl und es liegen keine Thatsachen vor, die es wahrscheinlich machen, dass die Einschnürung zur Theilung führe. Diese Abwesenheit von mehrere Kerne enthaltenden Zellen und von Kernen mit Theilungserscheinungen liesse sich mit der Vorstellung der Neubildung von Epithelien durch fissipare Theilung bereits vorhandener nur dann vereinigen, wenn man annähme, dass Kerntheilung und Einschnürung des Zellenleibes so rasch sich folgten, dass es überhaupt nicht zu der Bildung von Uebergangsformen käme. In diesem Falle müssten die Vorgänge der Einschnürung und Theilung an Kernen und Zellen direct wahrzunehmen und ausserdem die Producte der letzteren d. h. die jungen Epithelien nachzuweisen sein. Bei diesen liesse sich aber schon in den frühesten Stadien eine scharfe Contourirung der Kerne erwarten, so dass sie sich nur durch die geringere Grösse ihrer Theile von den ausgewachsenen Epithelien unterschieden. Der Befund von kernlosen Platten und von solchen, die nur ein Kernkörperchen oder ausser diesem nur die ersten Andeutungen eines Kernes besitzen, bleiben bei einer solchen Anschauung räthselhaft.

Noch viel weniger ist eine Uebereinstimmung zwischen unseren Beobachtungen und der Annahme zu erzielen, dass die Neubildung von Epithelien durch wiederholte Theilung des Kernes einer einzigen präexistirenden Epithelzelle zu Stande komme (endogene Kernvermehrung). — Bei einem solchen Vorgang müssten wir bei der Beobachtung lebender Objecte, von den Veränderungen im Kern abgesehen, mindestens die der Kernvermehrung entsprechende Vergrösserung der alten Epithelien nachweisen können. Ausserdem

liesse sich der Befund von mehrere Kerne enthaltenden Zellen auch an nach verschiedenen Methoden präparirten Objecten erwarten, weil ja hier immer die Theilung der Kerne das erste ist, die den neu entstandenen Kernen entsprechenden Abschnürungen erst später erfolgen, somit der Mangel von Uebergangsformen nicht aus dem sehr schnellen Verlauf der Theilungsphänomene erklärt werden kann. Wir finden zwar Protoplasamassen, die mehrere Kerne enthalten; aber zu der Annahme, dass diese durch Theilung des Kernes einer Zelle entstanden seien, liegt meines Erachtens kein zwingender Grund vor. Ich muss im Gegentheil eine solche Entstehung des viele Kerne enthaltenden Protoplasmahaufens bezweifeln, weil ausser den in den verschiedensten Entwicklungszuständen befindlichen Kernen noch freie, nicht in Kerne eingeschlossene Kernkörperchen sich finden, von denen mehrere nur die Andeutung eines Kerncontour erkennen lassen. Wie sollen solche nicht in Kerne eingeschlossene Kernkörper, wie sollen Kerne mit den ersten Andeutungen eines Contour als durch Theilung präexistirender Gebilde zu Stande gekommen gedacht werden? Wie ist es zu erklären, dass die in einer Platte vorhandenen Kerne die verschiedensten Stadien der Entwicklung darbieten, wenn sie aus der Theilung desselben Kernes hervorgegangen sind?

Mehrere Autoren haben sich den Vorgang der epithelialen Neubildung in der Weise vorgestellt, dass in dem Protoplasma einer Zelle unabhängig vom präexistirenden Kern eine neue Kernbildung entstehe, um die sich dann später eine gewisse Menge von Protoplasma gruppire (endogene freie Zellenbildung). — Man könnte sich dem entsprechend die oben beschriebenen Protoplasmaplatten als ausgewachsene Theile, als Fortsätze der am Rand gelegenen vollkommen entwickelten Epithelien und die jungen Kernformen als in ihnen entstanden denken. Gegen eine solche Auffassung spricht aber der Befund von kernlosen Platten, die nicht im Zusammenhang mit kernhaltigen stehen, sowie zweitens die zuweilen ganz enorme Grösse einer Platte, die den 6—10fachen Flächenraum einer gewöhnlichen Epithelplatte einnimmt. Dazu kommt noch, dass man an lebenden Objecten nicht im Stande ist, solche Verlängerungen und Wachstumsphänomene, die wegen der Ausdehnung, in der sie erfolgen, der Wahrnehmung sich kaum entziehen könnten, nachzuweisen.

Endlich wäre hier noch das Vorkommen von Abschnürungen an der Substanz der Epithelzellen und die Entwicklung von Kernkörperchen und Kernen in diesen abgeschnürten Theilen in Betracht zu ziehen. Für eine solche Annahme konnte ich weder am lebenden Objecte, noch an nach verschiedenen Methoden präparirten Epithelmembranen einen Anhaltspunkt gewinnen. Es wurde ja oben erwähnt, dass zwar die Epithelzellen längere und kürzere Fortsätze zuweilen treiben, dass es aber bei diesen Vorgängen niemals zur Abschnürung komme.

Bei der Neubildung von Epithelzellen aus Bindegewebe kommt eine directe Umwandlung von Zellen des Bindegewebes in solche der Epithelhäute wohl kaum in Betracht; dagegen handelt es sich hier nach der Ansicht vieler Forscher um eine directe Metamorphose von Zellen, die durch Theilung aus Bindegewebszellen hervorgegangen sind, zu epithelialen Gebilden. Ein solcher Bildungsmodus setzt, wenn wir von den Vorgängen im Bindegewebe zunächst absehen, den Befund von kleinen, deutliche Kerne enthaltenden Zellen, die den Typus von sogenannten Bildungszellen besitzen, voraus. Statt dessen musste eben von grossen Platten berichtet werden, die erst durch Furchung in kleinere Gebilde zerfallen und Kerne in den verschiedensten Zuständen der Entwicklung enthalten. Ueberdies habe ich auch weder am lebenden Object Theilungsvorgänge in den Bindegewebskörperchen, noch am todtten Präparate die Producte solcher Vorgänge wahrgenommen. Die Erweiterung und vermehrte Anfüllung der Hornhautlakunen mit feinkörniger Substanz, wie sie berichtet wurde, wird man wohl kaum als einen Vorgang der Production von Bildungszellen ansprechen wollen.

Eine Frage, deren Berücksichtigung mich sehr beschäftigte und die ich mir nothwendig stellen musste, war die, ob nicht amoeboide Zellen, mochten sie nun aus der Hornhautsubstanz oder der Schleimhaut oder dem Lederhautgewebe stammen oder aus dem Epithellager hervorgekrochen oder durch die Gefässwand durchgewandert sein, zur Neubildung von Epithelien stehen in der Art, dass sie selbst in solche allmählich sich umwandeln. So viele amoeboide Zellen ich auch Stunden lang beobachtete, sie auf ihren verschiedenen Bahnen in und ausserhalb des Epithellagers verfolgte, so viele Experimente ich anstellte, so verschiedene Versuchsobjecte

ich anwendete, nie habe ich wahrgenommen, dass eine amoeboide Zelle auf die Dauer an den Epithelrand sich anlegt und eine Reihe von Metamorphosen eingeht, die ihr die Charactere einer Epithelzelle verliehen. Immer behielt dieselbe das Gepräge, die morphologischen und physikalischen Eigenschaften einer Wanderzelle. Wie oben hervorgehoben wurde, sind zu solchen Untersuchungen besonders Versuchsobjecte geeignet, bei denen durch Zinnobereinspritzungen in die Lymphsäcke oder in das Blut eine mehr oder weniger hochgradige Anfüllung der Wanderzellen mit Zinnoberkörnchen bewirkt ist. Diese fallen dann durch die dunklere Färbung sofort auf und lassen sich zwischen den Epithelmembranen ohne Mühe verfolgen: eine sonst nicht gerade leichte Aufgabe. Die Beobachtung an solchen Objecten hat in mir die Ueberzeugung festgestellt, dass die Wanderzellen ein nie fehlender Bestandtheil intacter Epithelmembranen sind, dass sie aber in noch grösserer Zahl in Epithelhäuten getroffen werden, die im Zustande der Regeneration sich befinden. Ich habe aber ferner nachweisen können, dass eine Umwandlung amoeboider Zellen in Epithelien weder während der physiologischen noch während der pathologischen Regeneration statt hat. Würden amoeboide Zellen zu Epithelzellen sich gestalten, so müsste bei den früher beschriebenen Versuchen ein Epithellager zu Stande gekommen sein, das aus Zinnoberehaltenden Zellen bestünde, vorausgesetzt, dass die Wanderzellen nicht in der zu der Neubildung erforderlichen Zeit oder insbesondere bei der etwa erfolgenden Umwandlung in Epithelzellen ihren Zinnoberehalt verlor. Dass das erstere nicht der Fall ist, ergibt sich daraus, dass die Zellen namentlich bei wiederholter Injection von Zinnoberehalt in das Blut länger als sechs Tage, nach Ablauf welchen Terminus die Regeneration meist schon beendet ist, solchen in grosser Menge enthielten. Würden die Wanderzellen bei der etwaigen Metamorphose in Epithelien ihres Zinnoberehalts verlustig, so müsste man Uebergangsformen von den mit Zinnoberehalt angefüllten Wanderzellen zu den zinnoberehaltlosen Epithelien finden. Man müsste endlich bei der Beobachtung des lebenden Objectes die Vorgänge der Abgabe der Zinnoberkörnchen sehen. Wie ich oben berichtete, habe ich in Fällen, in denen die Wanderzellen grosse Mengen Zinnoberehalt enthielten, die Bildung einer Epithelmembran erzielt, deren Elemente beinahe vollkommen frei von Zinnoberehalt waren. Einen Gehalt der Epithelzellen an Zin-

noberkörnchen habe ich nur dann wahrgenommen, wenn freier (nicht an Wanderzellen gebundener) Zinnober vorhanden war, und selbst dann war derselbe ein spärlicher. Dass aber unter solchen Bedingungen der Befund von Zinnober für die Annahme, dass die Epithelzellen aus Wanderzellen hervorgegangen seien, nichts beweist, lehrt der, wie mir scheint, unbestreitbare Satz, dass da, wo freier Zinnober sich findet, derselbe in alle zelligen Gebilde eindringen kann, so dass aus dem Zinnobergehalt einer Zelle nicht der Schluss gemacht werden kann, dass sie früher eine Wanderzelle gewesen sei. Den grössten Werth lege ich aber auf die Beobachtung an dem lebenden Object, die ergibt, dass eine Wanderzelle nie zu einer Epithelzelle wird.

Wenn somit die regeneratorische Neubildung von Epithelien nicht von praexistirenden epithelialen Gebilden und zwar weder nach dem Typus der fissiparen Theilung noch nach dem der endogenen Kernvermehrung, der endogenen freien Zellenbildung, der Abschnürung von Protoplasma ausgeht, wenn sie ferner nicht durch Metamorphose aus Bildungszellen, die durch Theilung aus Bindegewebskörperchen hervorgegangen sind, noch durch Umwandlung aus amoeboiden Zellen vermittelt wird, welches sind die Vorgänge bei der Entstehung der einzelnen Theile der Epithelien, der epithelialen Gebilde und Membranen überhaupt?

Die oben berichteten Beobachtungen drängen meiner Ansicht nach zu folgenden Anschauungen über die Art der Entstehung der epithelialen Theile bei der pathologischen Regeneration.

Die ersten Veränderungen, die man an ihres epithelialen Ueberzuges beraubten Stellen wahrnehmen kann, sind folgende. Die Lücke wird entweder vollständig oder in ihrem peripherischen Theil mit einer feinkörnigen Substanz angefüllt, die schwach trübe erscheint und sehr kleine, nur mit stärkeren Vergrösserungen nachweisbare Molecüle in grosser Zahl enthält. An den Punkten, an denen die Neubildung zuerst eintritt, somit gewöhnlich an dem Epithelrand erfolgt zunächst eine Umwandlung dieser trüben Substanz in eine glasige Masse, welche durch ihre eigenthümliche Lichtbrechung von der ersteren sich unterscheidet. Um welche feinere Vorgänge es sich bei dieser Metamorphose handelt, ist schwer zu sagen, wahrscheinlich um ein Zusammenfliessen der feinen Körnchen mit der Grundsubstanz, in der sie eingebettet lagen, zu einer lichten

homogenen Masse, die wohl als eigentliches Protoplasma desshalb bezeichnet werden darf, weil in ihr die nun folgenden Vorgänge der Neubildung ablaufen. Diese Protoplasmatheile sind meist platt, seltener mehr kugelig und besitzen eine verschiedene Flächenausdehnung, so dass sie bald nur die Grösse einer oder einiger Epithelzellen, bald die von sechs bis zehn solchen Gebilden haben, bald einen grösseren oder kleineren Theil des Epithelrandes einnehmen. Ihre Grösse hängt von der Ausdehnung, in welcher die Metamorphose eintritt, ab. Diese Protoplasmaplatten liegen mit der einen Fläche dem unterliegenden Gewebe auf, ihre andere obere Fläche ist entweder vollkommen frei oder zum Theil von anderen mehr oder weniger entwickelten Epithelien bedeckt. In diesen Protoplasmahaufen treten Phaenomene der Furchung auf, es erscheinen lichte Linien, welche sie durchziehen und zunächst in grössere, sehr bald aber in kleinere, theils mehr rundliche, theils mehr eckige Abschnitte zerlegen. Ich weiss keinen besseren Vergleich für diese Erscheinung, als die Vorgänge der Furchung im Ei, bei welcher gleichfalls durch das Auftreten von Linien ovale Gebilde in der früher einheitlichen Substanz begrenzt werden. Die durch den Vorgang der Furchung gebildeten Abschnitte differiren in ihrer Grösse um das Doppelte, Drei- und Mehrfache, so dass an der einen Stelle Platten entstehen, welche die Grösse einer Epithelzelle besitzen, an anderen solche, welche den drei- bis sechsfachen Flächenraum einnehmen. Da die Phänomene der glasigen Metamorphose der feinkörnigen Substanz gewöhnlich am Epithelrand auftreten, so werden auch hier meistens die ersten Furchungserscheinungen wahrnehmbar und zwar in der Art, dass zunächst Furchen vom Rand gegen die Protoplasma Massen hereingreifen, so zunächst eine seitliche Begrenzung erzeugen, dann aber in gleichen oder wechselnden Abständen durch bogenförmige Querlinien sich verbinden und dadurch eine Abgrenzung nach aussen und innen bewerkstelligen. Die äusseren Linien treten meist zuerst, die inneren erst später auf, so dass der durch den Furchungsvorgang abgeschnürte Protoplasmaabschnitt schon nach drei Seiten contourirt erscheint, während er nach innen noch mit der diffusen Protoplasma Masse zusammenhängt. — Diese Furchungsvorgänge laufen im Allgemeinen mit einer gewissen Regelmässigkeit ab, so dass man z. B. am Epithelrand nächst der feinkörnigen Masse noch ungefurchtes Proto-

plasma findet, dass auf dieses nach aussen unvollständig begrenzte Platten folgen und endlich an diese allseitig contourirte Gebilde sich anschliessen. Auch in der Grösse der Platten zeigt sich eine gewisse Regelmässigkeit. Sehr häufig finden sich aber am Rand zwischen den Plättchen von gewöhnlicher Grösse sehr grosse Platten, die an ihrem inneren Saum die Andeutungen einer beginnenden Furchung zeigen, ebenso werden in den äusseren Zonen, die sonst vollkommen begrenzte Plättchen enthalten, grosse noch nicht gefurchte Protoplasmahaufen getroffen.

Diese Beobachtungen über die feinkörnige Substanz, deren Umwandlung in die glasige Masse und die Furchungsvorgänge der letzteren sind sowohl an lebenden, sowie an nach verschiedenen Methoden präparirten Objecten gemacht. Während man an den ersteren das Auftreten der feinkörnigen Substanz und der lichten Furchungslinien in der umgewandelten Masse wahrnehmen kann, sind an versilberten Hornhäuten die verschiedenen Grössen und Begrenzungen der Protoplasmaplatten, sowie deren eigenthümliche Lichtbrechung zu prüfen.

In den durch die Vorgänge der Furchung begrenzten Platten treten sehr bald weitere Veränderungen ein. Zunächst kommen in ihnen glänzende Körner (Kernkörperchen) zum Vorschein, um diese treten später ganz schwach angedeutete Kreiscontouren auf: die ersten Phänomene einer Kernbildung. Die nach aussen gelegene Hälfte der Kerncontour ist häufig früher sichtbar, als die nach innen befindliche, und dieser in der Entwicklung voraus. Nach und nach werden die Contouren der Kerne immer deutlicher, bis endlich ein deutlicher das Kernkörperchen umschliessender Kernecontour vorhanden ist. Während diese Veränderungen in der Kerngegend ablaufen, erscheinen in der lichten Substanz des Plättchens ganz feine Körnchen, die im äusseren Abschnitt desselben fast immer zuerst deutlich werden. Von da aus schreitet die körnige Umwandlung nach aussen fort; die Körnchen werden allmählich deutlicher und grösser. Auch der Kern wird jetzt meist feinkörnig, später aber wieder lichter und enthält nur wenige grössere Körner. Auf diese Weise kommt es zu der Bildung einer meist noch kleineren, feinkörnigen, einen lichten, häufig noch schwach contourirten Kern einschliessenden Epithelzelle, deren weitere Metamorphosen sich im Wesentlichen auf die Körnung des Inhaltes, die deutliche Contourirung des Kernes

und das Wachsthum aller dieser Theile beziehen. — Auch in der Entstehung dieser Bildungen habe ich gewisse Unregelmässigkeiten beobachtet. So glaube ich öfter das Kernkörperchen gesehen zu haben, ehe es zur Begrenzung eines Plättchens gekommen war. In anderen Fällen entstanden Kernkörperchen und Kern nicht in einem kleinen begrenzten Plättchen, sondern in grösserer Zahl in einer mehr oder weniger grossen Platte. Solche mehrere Kerne enthaltende Gebilde finden sich sowohl am Rand, als hinter demselben in den äusseren Zonen. Die ersteren waren dann häufig so eingerichtet, dass in ihrem äusseren Abschnitt eine Reihe von ausgebildeten, aber jungen Kernformen, in ihrem inneren Abschnitt Kerne mit schwachem Contour oder Kernkörperchen ohne Kerncontour oder Bildungen beider Art lagen, während der innerste Abschnitt vollkommen homogen war oder höchstens einige Kernkörper enthielt. — Sie haben in der That die grösste Aehnlichkeit mit Zellen, welche als in dem Zustande der endogenen freien Zellenbildung befindlich beschrieben werden. Warum diese Deutung des Befundes zurückgewiesen werden muss, habe ich oben ausgeführt. Sie sind nach unseren Anschauungen die Producte eines anomalen Furchungsvorganges. Während gewöhnlich gleichzeitig mit oder vor dem Auftreten des Kernkörperchens und Kernes die Furchung beendet oder zum mindesten schon weiter vorgeschritten ist, blieb in solchen Protoplasmahaufen die Furchung aus und tritt, wie man anzunehmen berechtigt ist, erst in späterer Zeit ein, nachdem die Kerne und Kernkörperchen der später abzufurchenden Plättchen schon gebildet sind. Für diese Deutung spricht die Thatsache, dass sehr häufig schon an solchen Platten die ersten Spuren einer beginnenden Furchung nachzuweisen sind. Ich nehme daher an, dass eine Platte, die in ihrem äusseren Abschnitt einen noch jungen, aber ausgebildeten Kern, in ihrem inneren Abschnitt ein Kernkörperchen besitzt, nicht im Zustande der beginnenden endogenen freien Zellenbildung befindlich ist, sondern dass wir in ihr einen Klumpen neu entstandenen Protoplasma vor uns haben, das in seinem äusseren Abschnitt eine junge Kernform, in dem inneren ein Kernkörperchen enthält und in der es in späterer Zeit noch zur Furchung kommen wird, so dass der das Kernkörperchen enthaltende Theil zu einem abgefurchten selbständigen Gebilde sich gestaltet. In consequenter Weise wird die Platte mit zwei oder mehreren, in gleichen

oder ungleichen Entwicklungszuständen befindlichen Kernen nicht durch endogene Kernvermehrung erzeugt gedacht werden dürfen, sondern als ein Klumpen Protoplasma, in dem die den später abzufurchenden Plättchen entsprechenden Kernbildungen bereits vorhanden sind, in dem es aber noch nicht zur Furchung gekommen ist, gedeutet werden müssen. Gewöhnlich erfolgt die Furchung an solchen Theilen ziemlich bald, zuweilen bleibt sie aber längere Zeit aus; ja, es ist denkbar, dass die Furchung während der ganzen Lebensdauer der Platte nicht eintritt und dieselbe als Product der anomalen Furchung in diesem Zustande verharret. Solche Anomalien im Bildungs- oder richtiger gesagt Furchungsvorgang können zur Entstehung von Zwillings-, Drillingsbildungen etc. Veranlassung geben.

Die Belege für diese Anschauung, die ich sowohl bei der Beobachtung an lebenden, als präparirten Objecten gewann, finden sich zum Theil in dem Bericht über die Versuche, zum Theil in dem vorigen Abschnitt niedergelegt.

Das Zustandekommen der verschiedenen Lagen geschichteter Epithelmembranen geschieht nach den eben geschilderten Befunden in der Weise, dass die jüngsten Formen in den tiefsten Lagen, also unmittelbar auf der Hornhaut, Lederhaut und Schleimhaut entstehen, dass sie aber dann, entsprechend ihrem weiteren Wachsthum und ihrer vollkommeneren Entwicklung weiter nach oben rücken, während an ihrer unteren (resp. unteren und inneren) Seite neues Protoplasma, neue Plättchen entstehen.

An diese Betrachtungen über die Bildungsvorgänge schliesst sich von selbst die Frage nach der Bedeutung der amoeboiden Zellen für die epitheliale Neubildung an. Jegliche Beziehung der amoeboiden Zellen der letzteren in Abrede zu stellen, erachte ich desshalb nicht für gerechtfertigt, weil ich dieselben an Stellen, an welchen Epithelien neu entstanden, vermehrt fand, weil ich sie die feinkörnige Substanz und das lichte Protoplasma vielfach durchziehen sah, weil ich endlich wahrzunehmen glaubte, dass da, wo sie längere Zeit verweilt hatten, später eine lebhafte Neubildung eintrete. In Protoplasmaklumpen, an denen zuvor keine Furchung nachgewiesen werden konnte, kamen später, nachdem amoeboide Zellen durch einige Zeit daselbst festgelegen hatten und dann wieder weiter gewandert waren, nach der Entfernung derselben klei-

neren Plättchen entsprechende Zeichnungen zum Vorschein. Solche Vorgänge machen den Eindruck, als handle es sich um eine Anregung zur Furchung durch die amoeboiden Zellen.

Eine Frage ist hier noch zu erörtern. Woher kommt die feinkörnige Substanz, aus deren Umwandlung das Protoplasma wird? Hier gibt es meiner Ansicht nach zwei Möglichkeiten. Einmal kann man sich dieselbe als Ausscheidungsproduct der am Rand gelegenen epithelialen Gebilde denken. Zu Gunsten dieser Anschauung ist die Thatsache geltend zu machen, dass unter gewöhnlichen Verhältnissen die Neubildung vom Epithelrand aus gegen das Centrum continuirlich fortschreitet. Oder man kann die feinkörnige Substanz als ein Product des Hornhautgewebes, der Lederhaut und Schleimhaut sich vorstellen. Für diese Auffassung spricht der Befund, dass der Epithelrand fest an der Hornhaut und Cutisoberfläche haftet, ferner dass die Hornhautlakunen an der Stelle der epithelialen Neubildung weiter sind und mehr feinkörnige Substanz enthalten, sowie endlich der Umstand, dass unter allerdings ungewöhnlichen Verhältnissen, d. h. bei der Hintanhaltung der peripherischen Ueberhäutung auf künstlichem Wege (Experimente am Gaumen und der Kopfhaut) eine Neubildung auf bindegewebigem Boden unabhängig von präexistirenden Epithelien erfolgen kann. Ich gestehe offen, dass mir die letztere Anschauung mehr entspricht, weil ich für sie bei meinen Untersuchungen mehr Anhaltspunkte zu finden glaubte. Doch ich bin weit davon entfernt, dieselbe für die einzig richtige zu halten und den präexistirenden Epithelien jede Betheiligung bei der Neubildung epithelialer Gebilde abzusprechen. Man könnte sich vorstellen, dass ihre Präexistenz gleichsam bestimmend auf den Character des neuzubildenden Theiles einwirkt, obgleich dabei noch andere theils innere, theils äussere Verhältnisse eine Rolle spielen mögen. So ist z. B. bei der Entstehung der feinkörnigen Masse und deren Metamorphose zu Plättchen die Zufuhr des Ernährungsmaterialies in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzen. Wo dieselbe vermindert oder unterbrochen wird, hört die Neubildung nach kurzer Zeit auf oder wird wenigstens eine sehr geringe, während die vorhandenen Gewebstheile (d. h. die Hornhaut, Lederhaut und Schleimhaut) noch viele Stunden lebensfähig bleiben. Dieses Aufhören epithelialer Neubildung auf der vorderen Fläche der Hornhaut nach der Abtrennung derselben von der Sclera, während das Hornhaut-

gewebe noch 36 Stunden in lebendem Zustande zu erhalten ist, das Aufhören der epithelialen Neubildung bei Behinderung des Kreislaufes in der Froschzunge und Schwimmbhaut, die lebhaftere epitheliale Neubildung endlich an Stellen, die den eintretenden Gefässen näher liegen, sind Thatfachen, die bei der Beurtheilung des Werthes der Zufuhr von Ernährungsmaterial für die epitheliale Neubildung nicht ausser Acht gelassen werden dürfen.

Zum Schluss noch eine persönliche Bemerkung. Es fehlen in dieser Arbeit Citate und Literaturangaben. Man könnte vielleicht den Schluss ziehen wollen, dass ich die einschlägige Literatur nicht kenne oder gar mir einbilde, Wahrnehmungen gemacht und Anschauungen entwickelt zu haben, deren Neuheit jede Literaturangabe unnöthig mache. Jeder, der mit dem Stand der Frage bekannt ist, wird, wie ich hoffe, beim Durchlesen obiger Zeilen die Ueberzeugung gewinnen, dass mir die Angaben Anderer über diesen Gegenstand nicht fremd geblieben sind und dass es andere Gründe gewesen sein mögen, die mich zu einem solchen Verfahren bestimmt haben. Ich will hier nur hervorheben, dass der Bericht über die Beobachtungen und die an diese sich anschliessenden Auseinandersetzungen, so sehr ich auch die Einzelheiten zusammen zu drängen bemüht war, durch eine ausführliche Berücksichtigung der Ansichten Anderer zu umfangreich geworden wäre, und dass ich zweitens wünschte, bei der Darstellung meiner Befunde so unbefangen verfahren zu können, wie ich mich bemüht hatte, bei der Vornahme der Versuche zu Werke zu gehen. Es soll damit nicht gesagt sein, dass ich den Einfluss der Arbeiten anderer auf den Gang dieser Untersuchungen unterschätze. Ich bekenne vielmehr offen, dass die Arbeiten befreundeter Fachgenossen auf den Weg mich führten, den ich für den richtigsten halte. Ich meine die Beobachtung am lebenden Object im Verein mit der an Geweben, die nach verschiedenen Methoden behandelt wurden.

Erklärung der Abbildungen.

(Fig. 1—4 auf Taf. VI sind bei 600facher, Fig. 5 bei 520facher Vergrösserung, Fig. 1 u. 2 auf Taf. VII in $\frac{2}{3}$ natürlicher Grösse gezeichnet.)

Tafel VI.

Fig. 1. Auf der heller gefärbten Hornhaut (a) liegt nach innen vom Epithelrand eine dunklere feinkörnige Masse (b), welche von den nach aussen befindlichen

grossen Protoplasmaplatten (c, c) durch eine dunkle Contour getrennt werden. Die letzteren sind in ihrem inneren Abschnitt entweder vollkommen homogen oder enthalten Kernkörper. In den mittleren Partien erscheinen sie feinkörnig und es werden hier um die Kernkörperchen schon Kernacontouren wahrnehmbar. Im äusseren Abschnitt finden sich junge mehr oder weniger entwickelte Kernformen abgebildet. Das Plättchen d ist noch vollkommen homogen und enthält erst ein Kernkörperchen. Silberpräparat; nachträglich mit verdünnter Chromsäure behandelt.

In Fig. 2 ist durch a a die Hornhaut, b b die feinkörnige Substanz auf dieser bezeichnet. In der Zone c c liegen lichte Platten, die theils structurlos sind, theils Kernkörperchen enthalten oder die ersten Andeutungen eines Kernes erkennen lassen. Die Platte d ist vollkommen isolirt. In der Mitte dieser Zone findet sich eine grosse Platte, die vom Rand her vielfach eingefurcht und im inneren Abschnitt theils structurlos ist, theils Kernkörperchen, im äusseren junge Kernformen besitzt. In der Zone e liegen zum Theil jüngere, aber vollkommen entwickelte, zum Theil ganz ausgewachsene Epithelzellen. Silberpräparat.

In Fig. 3 entsprechen a a der Hornhaut, b b der feinkörnigen Substanz, c c der Zone der lichten Platten, d d der der jungen Formen. Unter den lichten Platten in der Zone c c liegen kleine Plättchen, die in ihrem inneren Saum stark zackig, dunkler gefärbt sind und am tiefsten liegen.

Fig. 4. Die Lakunen der Hornhaut (a a) sind weiter und enthalten viel feinkörnige Substanz. Auch hier liegen nach unten und innen von den lichten Platten (c c) am nächsten der feinkörnigen Substanz (b b) etwas dunkler gefärbte Plättchen. Silberpräparat.

Fig. 5 stellt einen Theil einer Epithelmembran vom Rande einer Substanzlücke dar, die durch Maceration in 0,01procentiger Chromsäurelösung isolirt wurde. Der Uebergang der lichten Platten (a a) mit den ersten Andeutungen eines Kernes zu dem jüngsten deutlich begrenzten Epithel (b b) und jungen vollkommen entwickelten, aber noch nicht ausgewachsenen Formen (c c) ist an diesem Objecte besonders deutlich.

Tafel VII.

Fig. 1 zeigt den harten Gaumen eines Hundes mit einer Epithelinsel, die in der Mitte des den Substanzverlust ausfüllenden Granulationsgewebes gelegen ist. Die Ueberhäutung an der Peripherie ist noch gering.

In Fig. 2 ist die Kopfhaut eines Hundes abgebildet. In der Mitte desselben findet sich ein mit Granulationsgewebe ausgefüllter Substanzverlust. An zwei Stellen sind zwei Epithelinseln neugebildet worden (cf. Text).