

Affection, ihr Entstehen, die Kachexie ihres Trägers sprachen für Carcinom, andererseits erregten die Lungentuberculose und das schon früher exstirpierte Zungengeschwür den Verdacht auf Tuberculose. Zu einer Sicherheit der Diagnose war klinisch nicht zu gelangen. Das Geschwür wurde exstirpiert und sofort gehärtet. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich der Befund der Tuberculose, wie ich ihn in den obigen Fällen geschildert habe.

---

## XII.

### Zur pathologischen Anatomie des Zellkerns<sup>1)</sup>.

Von Dr. med. Wilhelm Pfitzner,

Privatdocenten und I. Assistenter am anatomischen Institut zu Strassburg i. E.

(Hierzu Taf. V.)

---

Es ist wohl selten auf einem beschränkten wissenschaftlichen Gebiete mit einer solchen Intensität und Ausdauer gearbeitet worden, wie in den letzten zehn Jahren auf dem der Zellvermehrung; neben einer Menge mehr gelegentlicher Beiträge seitens jüngerer Kräfte hat eine ansehnliche Anzahl von Forschern ersten Ranges fast ihre ganze wissenschaftliche Thätigkeit auf diesen einen Punkt concentrirt, so dass die Literatur über diese Frage zu einer selbst für den Fachmann beängstigenden Höhe angeschwollen ist. Demgegenüber liegt die Frage nicht nur nahe, sondern wird auch häufig genug leise und laut ausgesprochen: ob nehmlich die erreichten Resultate auch mit der colossalen Summe von Arbeit und Anstrengung, die darauf verwendet worden ist, in Einklang stehen — ja, um es derber zu bezeichnen: ob die betr. Forscher ihre Zeit und ihre Fähigkeiten nicht hätten besser verwenden können als zu solchen anscheinenden Spitzfindigkeiten. Mag auch jede Bereicherung unserer Kenntnisse an und für sich ihren Werth haben, eine höhere Bedeutung erlangt sie erst, wenn sie sich den vorhandenen organisch eingefügt, gefühlte Lücken ergänzt und bis dahin

<sup>1)</sup> Vortrag, gehalten vor der medicinischen Facultät der Universität Strassburg am 30. Mai 1885.

Fig. 1.

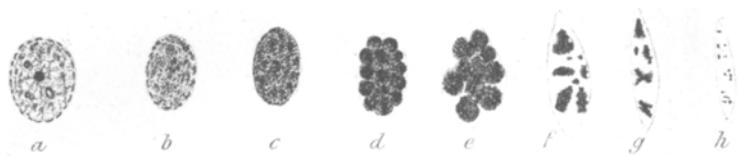


Fig. 2



Fig. 3

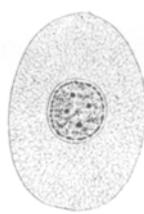


Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

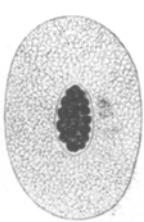


Fig. 7

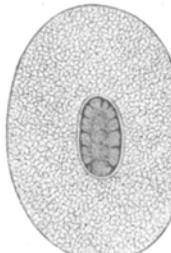


Fig. 8



isolirte Beobachtungen mit einander in Verbindung bringt, zur Lösung anderer Fragen beiträgt oder neue Bahnen zu ihrer Bearbeitung eröffnet — kurz, wenn sie nicht die Zahl unserer Einzelkenntnisse vermehrt, sondern zu einem besseren Verständniss der uns umgebenden Vorgänge führt. Speciell die gesammte Anatomie hat ja nicht nur nach ihrer geschichtlichen Entwicklung, sondern auch noch heute neben ihrer rein wissenschaftlichen Bedeutung den Charakter einer Hülfsissenschaft für die ausübende Heilkunde; unsere anatomischen Institute sind nicht errichtet ausschliesslich zur gründlichen Erforschung des so interessanten Baues des menschlichen Körpers, sondern in erster Linie zur Vorbildung des praktischen Arztes; und alle wissenschaftlichen Untersuchungen haben zum Endzweck, diese Vorbildung zu vervollkommen. Es ist daher durchaus gerechtfertigt, wenn man als Maassstab für den Werth der Untersuchungen über Zellvermehrung neben anderem auch den Nutzen ansieht, den die forschende wie die ausübende Pathologie daraus ziehen kann. Dieser erscheint nun allerdings auf den ersten Anblick gering. Das Resultat der bisherigen Ergebnisse lässt sich dahin zusammenfassen: Neubildung oder Vermehrung der Zellen geschieht nur auf dem Wege der Theilung vorhandener Zellen. Diese Zelltheilung besteht darin, dass erst der Kern und dann die Zelle sich theilt. Die Zelle theilt sich ganz einfach, entweder durch Durchschnürung oder durch Scheidewandbildung; die Kerntheilung ist dagegen mit einem höchst complicirten aber ungemein regelmässigen Formenwechsel verbunden. Dieser Formenwechsel nun, die sogenannte Karyokinese, ist es hauptsächlich, dessen genauere Feststellung in allen Einzelheiten der Gegenstand dieser zahllosen zeit- und müheraubenden Untersuchungen gewesen ist. Worin besteht nun der allgemeinere Werth ihrer Ergebnisse? Nachdem es mir gelungen ist, den endgültigen Nachweis zu liefern, dass der Kern bei der Theilung intact bleibt, dass letztere sich als einfache Abschnürung vollzieht, könnte man die dabei stattfindende Umlagerung seiner einzelnen Bestandtheile als etwas Nebensächliches, als eine „interne Angelegenheit des Kerns“ betrachten. Die Karyokinese ist nur eine weitere Ausführung des seit 30 Jahren bekannten Remak'schen Schema's der Zelltheilung, ohne eigentlich unser

Verständniss dieses Vorganges beträchtlich vermehrt zu haben. Wenn wir nun gar gesehen haben, dass der Formenwechsel dieser Karyokinese überall nach demselben Schema abläuft, bei der Pflanze wie beim Thier, bei dem Protozoon wie beim Menschen, unter normalen, wie unter pathologischen Verhältnissen, so haben wir damit allerdings einen neuen Beweis für die innere Einheit der ganzen organisirten Welt geliefert; aber in der Erkenntniss des Zellebens selbst haben wir keinen Schritt vorwärts gethan, die Physiologie, und noch weniger die Pathologie, hat aus unseren Ergebnissen keinen directen Nutzen ziehen können.

Soweit scheinen wir uns also noch auf derselben Stufe zu befinden wie zu Remak's Zeiten. Aber doch nicht ganz, denn wir haben in den „Kerntheilungsfiguren“ ein untrügliches Diagnosticum stattfindender Kern- resp. Zelltheilung gewonnen. Wir können erstens feststellen, welche Zellart sich aus sich selbst vermehrt, welche durch Umwandlung anders beschaffener Zellen entsteht; also, welche Zellart noch vollständig lebenskräftig ist und welche einem allmählichen Untergang entgegengesetzt. Hierin ist wenigstens ein Anhalt für die Beurtheilung physiologischer und pathologischer Vorgänge gegeben. — Des Weiteren können wir das numerische Verhältniss der Kerntheilungsfiguren zu den „ruhenden“ Kernen benutzen, um die Intensität der Zellvermehrung zu beurtheilen. Indessen ergeben derartige Untersuchungen doch noch zu unsichere Resultate. Erfordert schon die Herrichtung der Präparate die Beherrschung einer complicirten Technik, so ist der geübteste, mit den besten Instrumenten ausgerüstete Beobachter doch noch von manchen Bedingungen abhängig, die ausser seinem Bereich liegen — so z. B. von der Beleuchtung. Bei klarem Himmel findet man selbst bei grosszelligen Thieren viel mehr Kernfiguren in demselben Präparat auf, als bei trübem Tages- oder selbst starkem Lampenlicht. Die Physiologie wird unter Umständen aus derartigen Untersuchungen Nutzen ziehen können; an einem und demselben Stück kann man die relative Häufigkeit der Theilungsfiguren in den einzelnen Zellarten, wenn auch nicht zahlenmäßig feststellen, so doch annähernd abschätzen. Aber um die Häufigkeit der Zelltheilungen in verschiedenen Stücken vergleichen zu

können, dazu sind unsere Methoden zu unsicher. Abgesehen davon, dass nach Flemming die Kerntheilung schub- und regionsweise mit freien Intervallen ablaufen soll, was ja die Zahl der vorgefundenen Kernfiguren schon stark schwanken liesse, so läuft bei Warmblütern der Zelltheilungsvorgang überhaupt schon so rasch ab, dass geringe Unterschiede in der Zeit zwischen dem Ausschalten des Stückes aus dem Gewebsstrom und der Fixirung zu sehr abweichenden Ergebnissen führen können. Man könnte ja daran denken, die Bösartigkeit einer Neubildung allein aus der Zahl der vorgefundenen Kernfiguren diagnosticiren zu wollen. Aber von dem Zeitpunkt, wo die zuführenden Gefässe comprimirt werden, bis zu dem, wo die Fixirungsflüssigkeit das ausgeschnittene Stück durchdrungen hat, verläuft auch beim raschesten Operiren in der Regel so viel Zeit, dass die meisten vorhandenen Theilungen ablaufen; da nun inzwischen keine neuen beginnen, so enthalten die bei chirurgischen Operationen gewonnenen Objecte stets viel weniger Kernfiguren, als man erwarten durfte — selbst bei notorisch rasch wachsenden Geschwülsten oft keine einzige. Schon aus diesem Grunde kann die Untersuchung auf Karyokinese nicht unter die klinische Diagnostik aufgenommen werden — abgesehen davon, dass die ganze Herrichtung der Präparate, wenn die Untersuchung zuverlässig sein soll, viel zu viel Zeit beansprucht. — Ein weiterer Grund, sich vor hochgespannten Erwartungen in dieser Richtung zu hüten, liegt in der Gefahr von Täuschungen, denen selbst ein geübterer Untersucher ausgesetzt ist, indem er nicht nur vorhandene Kernfiguren übersehen, sondern auch artificielle Veränderungen der Kerne für Theilungsscheinungen halten kann, wofür ich manches Beispiel anführen könnte. —

Ich muss hier noch einen anderen Versuch erwähnen, die Kerntheilungsscheinungen in physiologischer Beziehung zu verwerten, indem man nehmlich aus der Lage der Theilungssaxe die Wachstumsrichtung des Gewebes erschliessen will, wie von mehreren Seiten geschehen ist. Gewiss ist es a priori einleuchtend und wird auch in vielen Fällen zutreffen, dass z. B. bei einem Epithel ein Flächenwachsthum mit horizontaler, ein Dickenwachsthum mit senkrechter Stellung der Theilungssaxe verbunden

sein wird. Aber ich muss auch hier zu grosser Vorsicht rathen; ich fand nehmlich bei vielkernigen Protozoen, dass die beiden Tochterkerne nicht immer in gerader, sondern schon wenn beide noch mit einer schmalen Brücke zusammenhängen, in gekrümmter Linie auseinanderweichen und aus dem Hauptepithel der Salamanderlarve habe ich schon früher ähnliche Beobachtungen für die Zellen selbst mitgetheilt. —

Aber die Hauptbedeutung der Resultate, die diese Untersuchungen über die Morphologie der Zellvermehrung ergeben haben, für spätere physiologische und pathologische Untersuchungen liegt darin, dass wir die einzelnen Bestandtheile des Zellkerns genauer kennen und besser unterscheiden gelernt haben. Daraus ergiebt sich die Möglichkeit, durch Vergleichung ihres Verhaltens bei ruhenden oder sich theilenden Kernen an verschiedenen Orten und unter verschiedenen Bedingungen einerseits über ihre Bedeutung für das Leben der Zelle Aufschluss zu erhalten, andererseits aber auch ihr Verhalten bei pathologischen Vorgängen festzustellen.

Es ist zwar seit lange die Cellularpathologie als die Grundlage der wissenschaftlichen Pathologie anerkannt, aber bis jetzt sind wir noch nicht viel weiter als bis zu einer pathologischen Anatomie der Organe und der Gewebe gekommen. Was wir über anatomische Veränderungen erkrankter Zellen wissen, bezieht sich hauptsächlich auf den Zellleib, ist aber noch sehr unvollständig und zusammenhanglos, und vor Allem fehlt jede Kenntniss, wie sich die einzelnen morphologischen Bestandtheile des Zellleibes dabei verhalten; den Zellkern hat man dagegen in dieser Beziehung so gut wie ganz unberücksichtigt gelassen. Und doch sind, wie ich im Folgenden zu zeigen suchen werde, die am Zellkern vorgehenden Veränderungen für die pathologische Anatomie der Zelle nicht minder wichtig und häufig sogar viel prägnanter als die im Zellleib vorgehenden.

Wir haben bekanntlich im Kern folgende Bestandtheile zu unterscheiden: 1. Die Kerngrundsubstanz, das Achromatin, eine bei unseren jetzigen Hülfsmitteln homogen erscheinende Substanz von wahrscheinlich gallertartiger Consistenz; nach älterer aber unglücklicher Benennung auch als Kernsaft bezeichnet. — 2. Die noch wenig erforschte Substanz des Parachromatins, im Ruhe-

stadium als feines, schwer darstellbares Netzwerk vorhanden, während der Theilung die sog. Spindelfasern bildend. — 3. Die ächten Nucleolen, eine der vorigen nahestehende, wenn nicht identische Substanz, die trotz ihres auffallenden Verhaltens gegen Farbstoffe von der folgenden durchaus zu trennen ist. — 4. Das Chromatin, früher auch als Kernsubstanz bezeichnet, charakterisiert durch seinen Gehalt an Nuclein. — 5. Gelegentliche Bildungen, wie Krystalle, Stärkekörper, structurlose Anhäufungen von eiweissartigen Stoffen etc.

Von sämmtlichen Bestandtheilen ist das Chromatin chemisch wie morphologisch der am meisten hervortretende, am schärfsten abgegrenzte, sowohl im Ruhestadium wie bei der Theilung des Kerns; gegenüber den Formveränderungen, die er bei der Theilung zeigt, treten die der übrigen Bestandtheile an Mannigfaltigkeit weit zurück. Wir werden nun sehen, wie auch die übrigen Vorgänge im Zellleben, Alter und Absterben, Ernährungsstörung, atypische Neubildung und parasitäre Erkrankung, in seinem morphologischen und chemischen Verhalten ihren charakteristischen Ausdruck erhalten. Alle Störungen im Zellleben äussern sich stets auch in einer qualitativen oder quantitativen Veränderung seiner Substanz oder seiner Form und zwar mit solcher Sicherheit, dass wir gelegentlich auch diese Veränderungen benutzen können, um auf die in dem Zellleben obwaltenden Verhältnisse zurückzuschliessen. —

Wenn wir die Bedeutung der einzelnen Kernbestandtheile, speciell des Chromatins, für die Lebensvorgänge des Kerns und der Zelle festzustellen suchen, so finden wir an den Kerntheilungserscheinungen, wie sie innerhalb fertiger Gewebe des erwachsenen Wirbeltieres zwischen der Theilungsreife eines Kerns und der Theilungsreife der beiden aus ihm hervorgegangenen Tochterkerne auftreten, eigentlich wenig Anhalt, so interessant auch der dabei stattfindende complicirte Formenwechsel ist. Durch die schöne Entdeckung von Heuser, die darauf von Roux theoretisch weiter verwerthet wurde und kürzlich durch die Untersuchungen von Rabl eine glänzende Bestätigung gefunden hat, wissen wir, dass der ganze formenreiche Vorgang der Karyokinese im Grunde darauf hinausläuft, das vorhandene Chromatin des Zellkerns mit der denkbar grössten Genauigkeit

in zwei quantitativ wie qualitativ gleiche Hälften zu zerlegen; während die übrigen Kernbestandtheile in mehr summarischer Weise zwischen den beiden neuen Tochterkernen getheilt werden. Diese Thatsache genügt schon, in dem Chromatin den wichtigsten Kernbestandtheil zu erblicken (wie sie ebenfalls die von anderer Seite aufgestellte Annahme rechtfertigt, dass an das Chromatin die Vererbung der specifischen Eigenschaften der Zelle gebunden sei). Wenn dem nun so ist, so müssen wir mit der Ausbildung des ganzen Organismus die Ausbildung der Chromatinstructuren gleichen Schritt halten sehen; was wir denn auch bestätigt finden. Worauf ich nehmlich schon früher aufmerksam gemacht habe, wir finden je weiter wir in der Thierreihe abwärts steigen, desto chromatinärmere Kerne; wobei wir natürlich von einseitigen Differenzirungen specifischer Natur absehen, und anderseits, um ausgesprochene Unterschiede zu erhalten, genügende Abstände wählen müssen. Dies gilt nun nicht nur für das Thierreich, sondern ebenso, wie ich gestützt auf die Autorität meines Freundes Zacharias behaupten darf, für das Pflanzenreich. So kommen wir zu einem Ergebniss, das die Grundlage unserer weiteren Untersuchungen abgeben soll: Die Entwicklung des Chromatins ist ein Maassstab für die Entwicklungsstufe der Zelle.

Wenn wir nehmlich den Zellkern einer und derselben Gewebsart bei jungen und bei ausgewachsenen Thieren mit einander vergleichen, so finden wir durchgängig ausgesprochen, dass je jünger das Thier, desto chromatinärmer der Kern ist. Dies geht freilich nicht so weit, dass wir daraus das Lebensjahr des Thieres bestimmen könnten; nehmen wir aber genügend weite Abstände — Neugeborene und Fortpflanzungsfähige — so lässt sich der durchgreifende Unterschied nicht mehr anfechten. Gehen wir noch weiter zurück, auf die jüngeren und jüngsten Embryonen, so finden wir dies Verhältniss immer deutlicher ausgeprägt. Wir können unsere Beobachtungen dahin zusammenfassen: Die Chromatinarmuth des Kerns ist ein Kennzeichen für den embryonalen Charakter der Zelle.

Wir werden von diesem Satze später noch wieder Gebrauch machen. Geradezu auffallend ist, bei Thieren wie bei Pflanzen, diese Chromatinarmuth bei der unbefruchteten Eizelle, wo sie

sich, wie ich ebenfalls schon früher betont habe, besonders auch in dem Missverhältniss zwischen den Dimensionen des ruhenden Kerns und denen der Theilungsfiguren kundgiebt. Das Ei ist vor der Befruchtung von einer geradezu auffallenden Chromatinarmuth, abgesehen von der Wandschicht (sog. chromatische Kernmembran) finden sich im Kerninnern nur noch Spuren von Chromatinfäden, so dass es fast den Anschein hat, als habe, während der Zellleib und der Gesammtkern doch bedeutend an Grösse zugenommen hat, das Chromatin eher ab- als zugenommen; und kurz vor der Befruchtung werden ja noch bei der Bildung der Richtungkörperchen relativ ansehnliche Mengen von Chromatin ausgestossen. Bei der Befruchtung werden der Eizelle im Spermatozoenkopf wieder ansehnliche Mengen von Chromatin zugeführt, doch sind nach der Furchung die Kerne in Bezug auf Chromatingehalt noch von ausgesprochenem embryonalen Charakter und erst mit der weiteren Ausbildung des Embryos beginnt das Chromatin der Kerne wieder merklich zuzunehmen.

Vom rein histologischen Standpunkt aus können wir die Befruchtung auffassen als eine Anreicherung des Kernchromatins der Eizelle. Welche physiologische Bedeutung diese Anreicherung hat, können wir aus den Schicksalen ersehen, die nach den Beobachtungen von Blochmann das Ei von *Neritina fluviatilis* erleidet, je nachdem eine Befruchtung stattfindet oder nicht. Hier hindert das Ausbleiben der letzteren durchaus nicht immer das Eintreten einer Furchung, aber nur die ersten Stadien stimmen mit den nach stattgehabter Befruchtung auftretenden überein, weiterhin wird die Theilung regellos, die Theilungsproducte degeneriren, bis schliesslich Alles zu Grunde geht, die Vermehrung des Chromatins, wie sie bei der Befruchtung auf eine gewissermaassen ziemlich rohe Weise, nehmlich durch directe Zufuhr von aussen, bewirkt wird, führt also eine Steigerung der vitalen Energie der Eizelle herbei.

Doch um zum Kern der Gewebszellen zurückzukehren, so haben wir gesehen, dass die fortschreitende Entwicklung des Organismus sich in dem grösseren Chromatinreichthum identischer Zellen documentirt. Wie wird sich nun dies Verhältniss gestalten, wenn der Organismus den Höhepunkt seiner Entwicklung überschreitet, wenn die senile Atrophie eintritt?

Leider ist es höchst schwierig, derartiges Untersuchungsmaterial zu erlangen — die Thiere bringen es selten zu einer entsprechenden Lebensdauer, und auch beim Menschen werden chirurgische Eingriffe im höheren Lebensalter einmal überhaupt selten vorgenommen, und dann handelt es sich auch meistens um Entfernung specifisch erkrankter, also nicht ganz einwandfreier Gewebsstücke (es können natürlich auch nur ausgesprochen marastische Individuen in Betracht kommen). Wir müssen uns hier auf andere Weise zu helfen suchen.

Altersveränderungen treten ja nicht in allen Organen eines Individuumus gleichmässig ein, sondern bei dem einen früher, bei den anderen später; und dasselbe gilt für die Gewebe. Als einwandfreies Beispiel kann ich die Linse anführen; hier haben wir die sichersten Uebergänge von den theilungsfähigen Zellen bis zu ausgebildeten Linsenfasern mit abgestorbenem Kern. (Die allmählichen Veränderungen des Kerns, die sich während der Umwandlung der einfachen Epithelzelle in eine ausgebildete Linsenfaser vollziehen, sind vor einigen Jahren von dem kürzlich gestorbenen Altmeister unserer Wissenschaft, Henle, so treffend geschildert worden, dass ich seine Beobachtungen, denen ich nichts hinzuzufügen weiss, wenn ich sie in nebенäsächlichen Punkten auch etwas anders deute, in gleicher Reihe mit den eigenen meinen Betrachtungen unterlegen kann.) Aehnliche Verhältnisse liegen wahrscheinlich noch an manchen anderen Orten vor, z. B. bei den Ganglienzellen. — Bei einer zweiten Gruppe von Objecten kommt noch ein anderes Agens in Betracht, die dauernd beeinträchtigte Ernährung. Bei einer hochgeschichteten Epidermis z. B. sind ja, da die Zellvermehrung fast ausschliesslich von den Basalzellen ausgeht, alle Zellen gleich alt. Aber wenn eine Basalzelle sich theilt, so bleibt die eine Tochterzelle als Basalzelle zurück, während die andere aufwärts gedrängt wird; erstere bleibt fortpflanzungsfähig, letztere wird allmäglich atrophisch, denn schon in der folgenden Schicht findet man nur selten noch Kerntheilungen. Die vertrocknende Wirkung der Atmosphäre kann sich hier noch nicht geltend machen, der Grund, dass hier schon in den nächsttiefen Lagen des Stratum Malpighi die Zelle es nicht mehr zu einer Vermehrung bringt, liegt, wie ich es früher nachgewiesen habe, in der verminderten Intensität der Ernährung.

Wir werden indessen wohl kein Bedenken tragen können, die Veränderungen, die (zwar nicht der einfache Hunger, der so gut wie gar keinen Einfluss ausübt, sondern) die chronischen Ernährungsstörungen in der Zelle hervorrufen, mit den eigentlichen Altersveränderungen als „senile Atrophie der Zelle“ zusammenfassen, worunter wir somit alle Erscheinungen begreifen, die an allmählich in Folge von Beeinträchtigung der Ernährung zu Grunde gehenden Zellen auftreten.

Bezüglich der Pflanzen hat hierüber neben Strassburger, Johow u. A. besonders Schorler Mittheilungen gemacht, auf welche letzteren ich mich hier um so eher berufen kann, als sie in allen Stücken mit den von mir bei Thieren gemachten Beobachtungen übereinstimmten. Schorler untersuchte das Verhalten des Zellkerns in den verschiedenen Jahresringen der Bäume bis über das hundertste Jahr hinaus, und fand dabei, dass allmählich der Chromatinbestandtheil des Kerns sich deconstituirt, und zwar nach zwei verschiedenen Richtungen hin: In dem einen Fall wird das Gerüstwerk plumper, die Contour unregelmässig, schliesslich zerfällt der Kern in einzelne Bruchstücke; in dem anderen Falle werden die Kerne homogener, verlieren an Lichtbrechung und Färbarkeit, bleiben aber noch sehr lange, namentlich wenn das Holz stark mit Harz durchtränkt ist, erkennbar.

Bei den Thieren haben wir mehrere Orte, wo wir ein verlangsamtes Absterben des Kerns beobachten können. Zuerst die bereits erwähnte Linse. Henle beschreibt die hier stattfindenden Vorgänge ungefähr in folgender Weise: Bei jugendlichen Thieren findet die Vermehrung der Linsenfasern nicht an der Stelle statt, wo die Zellen des vorderen Linsenepithels in eigentliche Fasern übergehen, sondern ziemlich entfernt davon, mitten im eigentlichen Epithel. Hier finden sich die Theilungsfiguren, was uns anzeigt, dass hier die Zellen noch den normalen Bau haben; die ruhenden Kerne haben ein feines Chromatingerüst. Bei der Umwandlung in Linsenfasern wird das Chromatingerüst allmählich kräftiger, es treten darin derbere Partien auf; dann wird es sehr plump, die Contour des Kerns wird unregelmässig, sieht wie angenagt aus, es treten im Rande und im Inneren Lücken auf; schliesslich ist, wenn überhaupt etwas, vom früheren Kern nur

noch ein heller, bedeutend kleinerer Fleck in der Linsenfaser übrig geblieben.

Ein weiteres Object, das für das Studium dieser Erscheinungen sehr geeignet ist, sind die verhornten Epithelien. Schon bei den untersten Wirbelthieren, bei denen es zur Ausbildung eines wirklichen *Stratum mucosum* kommt, bei den Amphibien, lassen sich diese Erscheinungen deutlich verfolgen. Beim Frosch wird der Kern unter bedeutender Volumabnahme homogener, indem die Chromatinabschnitte dichter zusammenrücken, damit auch die Nucleolen verdeckend; doch bleibt der Kern noch verhältnissmässig gut färbar. — Bei Salamandra nimmt gleichzeitig die Färbbarkeit bedeutend ab. Vor und nach der ersten Häutung, die kurz vor Beendigung der Metamorphose stattfindet, sind die Kerne in dem jeweiligen *Stratum corneum* noch gut darzustellen; beim ausgewachsenen Thier aber sind sie so schwer zur Wahrnehmung zu bringen, dass man die ganze Hornschicht als eine structurlose Cuticulabildung betrachtete, bis es mir gelang, sowohl durch directe Beobachtung als auch auf entwicklungsgeschichtlichem Wege ihre Zusammensetzung aus platten kernhaltigen Zellen darzuthun. — Noch auffallender sind die Verhältnisse bei Triton. Hier zeigt die Haut kleine warzenförmige Erhebungen, und die diesen Erhebungen entsprechenden Partien des *Stratum corneum* scheinen stärker zu verhören als die dazwischen liegenden. Da nun die verhornde Zellsubstanz eine besondere Anziehung auf Anilinfarbstoffe ausübt, so ergeben Safraninfärbungen nach dem Hermann'schen Verfahren an den bei der Häutung abgestossenen Hautsetzen eigenthümliche Bilder. Die Zellgränzen und der Kern sind deutlich erkennbar, der Kern scharf begränzt, aber von Structuren innerhalb desselben sind nur noch Andeutungen vorhanden. An den Stellen nun, die den Vertiefungen entsprechen, ist der Kern ziemlich intensiv gefärbt, der Zellleib vollständig farblos; an denen aber, die den Hervorragungen entsprechen, ist der Zellleib lebhaft roth, der Kern farblos. An diesen Stellen hat also der Kern seine Färbbarkeit verloren, während der Zellleib eine so dichte Beschaffenheit gewonnen hat, dass der aufgenommene Farbstoff vom Alkohol nicht wieder extrahirt wurde.

Den Uebergang von den lebenskräftigen Kernen zu den atro-

phirten findet man bei den Amphibien nicht so gleichmässig auf die verschiedenen Zelllagen des Stratum Malpighi vertheilt wie bei den Säugethieren; die Zellen der Hornschicht und die oberflächlichsten der Malpighi'schen Schicht sind gewöhnlich sehr verschieden. Es hängt dies damit zusammen, dass die Abstossung der alten Hornzellen nicht als fortwährende Abschuppung, sondern als mehr oder weniger ausgebildete periodische Häutung vor sich geht. Kurz vor der Häutung erst differenziren sich die oberflächlichsten Zellen des Stratum Malpighi zu einer wohlabgegrenzten Zellschicht, die Ersatzschicht des Stratum corneum, und diese zeigt je nach der Zeit, in der wir sie untersuchen, die verschiedenen Uebergänge zur Verhornung.

Verhornung bei den Säugethieren. — Betrachten wir zuerst die Erscheinungen, die die Epidermis darbietet, wobei wir Stellen mit hochgeschichteter Epidermis, wie Fingerbeere, Zehenballen, Schnauze, zu Grunde legen müssen, da an den übrigen Hautstellen der Prozess sich innerhalb einer zu geringen Anzahl von Zellschichten abspielt, um die Uebergänge deutlich zu zeigen. Die Veränderungen bestehen hier hauptsächlich in Verringerung des Volumens und Abplattung, Verwischen der inneren Structur und gleichmässiger Abnahme der Lichtbrechung, sowie der Färbbarkeit, während die Contour gewöhnlich scharf und regelmässig bleibt. Die Abnahme der Färbbarkeit und Lichtbrechung und das Homogenwerden nimmt so weit zu, dass wir nur noch eine anscheinende Lücke im Zellinnern vor uns sehen, bis schliesslich auch diese dem Auge entschwindet; wobei es unentschieden bleibt, ob die Reste des Kerns wirklich ganz verschwunden sind und die Lücke sich geschlossen hat, oder ob die dichtere Beschaffenheit des Zellleibes noch vorhandene Ueberbleibsel des Kerns verdeckt.

In dem Cornealepithel werden die Kerne je näher der Oberfläche desto homogener, behalten aber bis in die äussersten Schichten ihre Färbbarkeit.

Besondere Erwähnung verdient das Epithel der Mundhöhle. An der Wangenschleimhaut bleibt der Kern bis in die äussersten Schichten deutlich, scharf contourirt, färbt sich aber schlecht; die Randschicht des Chromatingerüstes, die sogenannte „chromatische Kernmembran“ ist häufig noch ziemlich deutlich aus-

gesprochen, im Uebrigen vermag man von dem früheren Chromatingerüst nur noch Spuren zu entdecken. Anders da, wo mächtige Horngebilde bestehen, nehmlich auf dem Zungenrücken; hier behält der Kern, nachdem er zuerst an Volumen abgenommen hat und homogener geworden ist, bis in die äussersten Schichten sein glänzendes Aussehen und seine volle Färbbarkeit, aber seine Gestaltung verändert sich. Das Chromatingerüst wird massig, plump, die Kerncontour unregelmässig, zeigt Einkerbungen, die mehr oder minder tief einschneiden, so dass der Kern aus einem zusammengeballten Haufen grösserer und kleinerer Chromatinklumpen zu bestehen scheint. Zuletzt kommt es häufig noch zu einem wirklichen Zerfall in eine Anzahl unregelmässiger Substanzbröckel, die sich aber noch kräftig färben. Ob an diesem Zerfall der ganze Kern oder nur die degenerirte Chromatinsubstanz betheiligt ist, vermochte ich nicht zu unterscheiden; die Trümmer schienen noch in einer gemeinsamen Höhlung im Zellinnern eingeschlossen zu sein, ob sie aber noch in einer gemeinsamen Kerngrundsubstanz eingebettet waren, war nicht festzustellen, da letztere sich auch nach der kürzlich von mir mitgetheilten Methode (successive Behandlung mit Osmiumsäure und Müller'scher Flüssigkeit) nicht mehr sichtbar machen liess.

Wir haben also zwei verschiedene Arten der Kerndegeneration bei der Verhornung. Die eine besteht darin, dass die Substanz des Chromatins zu Grunde geht, indem dasselbe immer schwächer lichtbrechend und weniger färbbar wird; die andere darin, dass hauptsächlich die Form des chromatischen Kernbestandtheils sich ändert, indem das feine, complicirte Gerüstwerk desselben zu gröberen, massiven Abschnitten zusammenfliesst, und schliesslich in getrennte Klumpen zerfällt. Beide Vorgänge sind aber keineswegs so strenge geschieden, wie man nach der obigen Darstellung annehmen könnte; sie finden wohl immer gleichzeitig statt, und es handelt sich nur darum, welcher von beiden mehr vorwiegt. Was für letzteres maassgebend ist, darüber vermochte ich mir kein bestimmtes Urtheil zu bilden.

Ein weiteres Beispiel für Kerndegeneration liefern stark seernirende Zellen. Ist der Zellleib stark mit Secretstoffen gefüllt, so sieht der Kern wie geschrumpft aus, sein Chromatin, enger zusammengedrängt, giebt ihm ein glänzendes, nahezu ho-

mogenes Aussehen; nach der Entladung nimmt er wieder sein normales Aussehen an. Diese Veränderung des Kerns deutet jedoch durchaus noch nicht auf eine Degeneration; wo dieser geladene Zustand der Zelle längere Zeit bestehen bleibt, wie z. B. bei den Leydig'schen Schleimzellen in der Epidermis der Salamanderlarve, wo er Monate lang nahezu unverändert bleibt, kann der Kern direct aus diesem veränderten Zustand in Karyokinese übergehen. Aber immer oder wenigstens in den meisten Fällen ist starke Arbeitsleistung einer secernirenden Zelle mit einer starken Abnutzung derselben verbunden. Geht die Zelle auch nicht gerade mit der ersten Entladung zu Grunde, so beweist doch das häufigere Vorkommen von Kerntheilungsfiguren, dass in dem secernirenden Abschnitt einer Drüse (Fundus) ein stärkerer Zellverbrauch stattfindet, als in dem nicht secernirenden (Hals resp. Ausführungsgang). Den hierbei stattfindenden Vorgang konnte ich am besten bei den Haarbalgdrüsen verfolgen. Die Kerne der Zellen, die die Wand eines Drüsencinus auskleiden, zeigen normalen Bau und häufig Theilungsfiguren. Die Zellen dagegen, die das Drüsenumen ausstopfen, zeigen, je näher dem Ausgang, desto deutlicher, Erscheinungen, die an die verhornten Zellen der Epidermis erinnern: der Kern wird zusehends kleiner, kugelrund, gleichartiger, und verliert an Brechungsvermögen und Färbbarkeit, bis er in dem trüben Zellinhalt verschwindet. Hier ist kein Zweifel, dass diese Erscheinungen mit dem Zugrundegehen der Zelle zusammenhängen; wir werden also wohl nicht fehlgehen, wenn wir auch anderwo, bei Drüsen mit einfachem Zellbelag, aus ähnlichen Erscheinungen am Zellkern auf Zugrundegehen der Zelle schliessen, was für weitere Untersuchungen nicht unwesentlich sein dürfte.

Es schliessen sich hier ganz naturgemäss die sogenannten Becherzellen an. An der ausgebildeten Becherzelle, deren peripherischer Abschnitt stark ausgebaucht ist und ganz gläsernen Inhalt einschliesst, zeigt der ganz basal gelagerte Kern ähnliche Erscheinungen wie bei secernirenden Zellen; stärker ausgeprägt noch, wenn ein vorgequollener Schleimpfropf das Niveau des Epithels überragt. Ausserdem findet man aber im Epithel sehr schmale, senkrecht gestellte, schlecht abzugrenzende Zellen mit einem stäbchenförmigen Kern, der homogen, glänzend, stark

gefärbt den Charakter weit vorgeschrittener Degeneration zeigt. Letzteres Bild möchte wohl so zu deuten sein, dass nach der Entleerung die Becherzelle collabirt, und, von den zusammenrückenden Nachbarzellen comprimirt, allmählich der Resorption unterliegt. Doch muss man in diesem Fall sehr vorsichtig sein, da die Leukocyten, die vielfach diese Epithelien durchwandern, ähnliche Bilder abgeben. —

Auf Grund der bisher besprochenen Ergebnisse der Untersuchungen über Degenerationserscheinungen des Zellkerns gelingt es auch eine bessere Einsicht zu erlangen in verschiedene histologische Verhältnisse, die bei den rothen Blutkörperchen vorliegen.

Einer der räthselhaftesten Punkte in der Histologie war von jeher die Vermehrung der rothen Blutzellen und ihr Kernloswerden. Bezüglich der erstenen Frage kann man es jetzt als festgestellt ansehen, dass sie auf dem Wege der Theilung hämaglobinhaltiger gekernter Zellen vor sich geht; wie aber bei den Säugethieren die Blutzelle kernlos wird, das war trotz aller aufgestellten Theorien bisher noch absolut unbekannt. Ich glaube nun der Lösung dieser Frage etwas näher gekommen zu sein.

Untersuchungen an neugeborenen Säugethieren und Embryonen, wo ja die Blutzellen noch z. Th. kernhaltig sind, liessen mich leider erkennen, dass bei diesem Object die Grössenverhältnisse zu ungünstig sind, um mit den jetzigen Hülfsmitteln zuverlässige Resultate zu erzielen. Dagegen gab die Untersuchung der riesigen Blutzellen der Amphibien manchen beachtenswerthen Fingerzeig.

Bei den Salamanderlarven findet Karyokinese der Blutzellen, wie ich früher mitgetheilt habe, im ganzen Gefäßsystem, in den engsten Capillaren wie mitten im Lumen des Herzens, statt. Beim erwachsenen Salamander fand ich dagegen trotz ausgedehnter Nachforschungen innerhalb der gewöhnlichen Gefässe, im strömenden Blute nie Anzeichen eines solchen Vorganges. Wie später auch durch directe Beobachtungen sichergestellt ist, findet von hier an die Vermehrung der Blutzellen nicht mehr im ganzen Blutgefäßsystem, sondern in bestimmten Abschnitten desselben, die dadurch zu specifischen hämatopoetischen Organen werden, statt — Milz (beim erwachsenen Salamander) Knochen-

mark (Säugethier) etc. Meine Untersuchungen waren jedoch in anderen Beziehungen nicht ganz ergebnisslos.

Bekanntlich zeichnet sich der Blutzellenkern der Amphibien durch eine glänzende, compacte Beschaffenheit aus. Beim Frosch ist dies weniger ausgeprägt, er zeigt noch deutliche Chromatin-structuren; beim Salamander dagegen, und zwar schon bei der Larve, erscheint der Kern, namentlich gerade nach Anwendung der für Kernuntersuchungen erprobten Methoden, meistens vollkommen homogen. Bei genauerer Untersuchung gelang es mir allerdings noch, diese anscheinende Homogenität, die mit einer bedeutenden Volumabnahme verbunden ist, aufzulösen; ich vermochte nicht nur ein freilich sehr plumpes Chromatingerüst, sondern auch Nucleolen aufzufinden, letztere in sehr auffallender Grösse und Zahl (3, 5, 8). Das Studium der Uebergänge ergab für die Larve folgendes Schema: Nachdem der Kern sich auf karyokinetischem Wege getheilt hat, geht er aus Stern- und Knäulform in die Gerüstform über und es bilden sich wieder Nucleolen. In diesem Stadium hat der Kern dasselbe Aussehen wie der der meisten Gewebszellen. In allmählichem Uebergange finden nun aber weitergehende Veränderungen statt. Unter steter Volumabnahme des Kerns wird sein Chromatingerüst enger, plumper, die Nucleolen, meistens in der Mehrzahl vorhanden, werden auffallend gross, aber gleichzeitig durch die Verdichtung des Chromatingerüstes (und, wie es scheint, auch der Kerngrundsubstanz) immer mehr der Wahrnehmung entzogen. Da ich nun anderseits anscheinend alle Uebergänge von diesem Stadium zum Beginn der Zelltheilung auffand, glaubte ich annehmen zu müssen, dass der Kern, bevor er zur Theilung schreitet, auch den oben beschriebenen Prozess in umgekehrter Richtung wieder durchmache, so dass also im Lebenskreislauf der Blutzelle zwischen Gerüstform der Tochterzelle (Ende der ersten Theilung) und Gerüstform der Mutterzelle (Beginn der zweiten Theilung) das Stadium des, um mich weniger genau als kurz auszudrücken, „homogenen“ Kerns als eigentliches „Ruhestadium“ einzuschließen sei; die Kerne der erwähnten Leydig'schen Schleimzellen zeigen ja wirklich etwas Analoges. Indessen hat mich die Untersuchung des Blutes erwachsener Salamander später zu anderer Ansicht bekehrt. Hier fand ich, wie gesagt, im strö-

menden Blute keine eigentlichen Kerntheilungsfiguren, wohl aber Kerne, die der Gerüstform („Ruhe stadium“) normaler Gewebskerne entsprachen, und dieselben Uebergänge von diesem bis zu dem „homogenen“ Stadium, wie bei der Larve. Aber dieser Prozess geht hier weiter. Das Chromatingerüst wird noch plumper, und der Kernecontour bleibt nicht mehr glatt, sondern wird eingekerbt, so dass der Kern fast maulbeerförmig aussieht. Dann wird der Kern, der noch immer länglich war, mehr kreisrund, plattet sich noch stärker ab, so dass er bei der Flächenansicht bisweilen wieder etwas vergrössert erscheint, und verliert gleichzeitig an Brechungsvermögen und Färbbarkeit immer mehr, bis er schliesslich fast ganz verschwindet. Namentlich bei heruntergekommenen Thieren, die ein halbes Jahr und darüber gehungert hatten, fand ich sowohl an frischen wie an gehärteten und gefärbten Objecten stets eine grössere Anzahl Blutzellen, bei denen vom Kern nur noch schattenhafte Andeutungen oder gar nichts mehr wahrzunehmen war.

Dies sind denn doch Vorgänge, die mit den an anderen Orten constatirten Altersveränderungen bis ins kleinste Detail übereinstimmen. Selbst die aussergewöhnliche Zunahme der Nucleolensubstanz habe ich auch noch an anderen Orten mit Altersveränderungen zusammengehen sehen. Wir hätten demnach im strömenden Blute der Salamanderlarve neben Theilungsstadien der vollendeten Ausbildung und der Fortpflanzungsreife, und andererseits als grosse Mehrzahl Zellen mit beginnenden Altersveränderungen. Beim erwachsenen Salamander wäre dagegen die Vermehrung schon auf bestimmte differencirte Abschnitte des Gefäßsystems beschränkt, das strömende Blut dagegen zeigte nur ausgebildete Formen mit Uebergang in fortschreitende senile Atrophie. — Ich möchte aber noch weiter gehen und ungeachtet des Mangels an directen Beobachtungen die Ansicht aufstellen, dass der Vorgang beim Säugethierblut derselbe, nur mit wachsender Intensität, sei: dass also die Kernlosigkeit der im Blutstrom vorkommenden Blutzellen abzuleiten sei aus einer allmählichen Deconstituirung des Kerns und das letztere als Alterserscheinung aufzufassen sei<sup>1)</sup>.

Es spricht manches dafür, dass es sich nicht anders verhält

<sup>1)</sup> siehe Nachtrag.

mit der zweiten Zellart, die wir innerhalb des Gefässsystems, aber ebenso auch in allen anderen Abschnitten des Organismus finden: den Leukocyten. An ihren Vermehrungsstätten, den Keimzentren der lymphoiden Organe, zeigen sämmtliche Kerne einen normalen Aufbau, ausserhalb derselben dagegen mannichfache Anklänge an typische Altersveränderungen, einerseits Rarifizierung des Chromatingerüstes, anderseits Verklumpung desselben; letztere führt häufig zu einem Zerfall des Chromatins in einzelne Klumpen, die aber, wie ich kürzlich nachwies, noch in einer gemeinsamen Kerngrundsubstanz eingebettet sein können. Die Annahme, dass die vagirenden Leukocyten alternde Zellen repräsentieren, könnte manche bisher noch unverständliche Erscheinung besser aufklären; so z. B. die, dass die Leukocyten sich ausserhalb dieser Bildungsstätten, abweichend von allen anderen Zellen des Thierreiches, sich durch Theilung ohne Karyokinese zu vermehren scheinen. Es würde sich nehmlich alsdann in diesen Fällen nicht um eine Vermehrung als physiologischen, sondern um einen Zerfall als pathologischen Vorgang handeln. Es ist ja von Lavdowsky beobachtet worden, dass sich von einem Leukocyt kernlose Protoplasmastücke abschnüren; da diese rasch zu Grunde gingen, ist die pathologische Natur dieses Vorganges offenbar. Ist aber bereits der Kern in Fragmente zerfallen, so kann auch der Zellleib so zerfallen, dass jedes Bruchstück ein oder mehrere Kernfragmente einschliesst. Und schliesslich ist es auch nicht wunderbar, dass eine solche alternde widerstandslose Zelle, wenn der Blutstrom sie gegen eine vorspringende Kante treibt und Zellleib und Kern in die Länge zieht, gelegentlich mitten durchreisst.

Um es an diesem Orte gleich abzuhandeln, für die übrigen Fälle von beobachteter „directer“ Kerntheilung nach älterer Bezeichnung, also von Kerntheilung ohne Mitokinese, dürfte das Gleiche gelten; denn sowohl bei Thieren, als auch, wie ich gestützt auf die Autorität meines verehrten Freundes Zacharias behaupten darf, bei Pflanzen ist dieser Kernvermehrungsmodus mit einiger Sicherheit nur in solchen Fällen beobachtet worden, in denen es sich um allmählich zu Grunde gehende Zellen handelt.

Wenn wir es aber für wahrscheinlich erachten müssen, dass die Theilung des Kerns in wandernden Leukocyten als patholo-

gischer Zerfall und nicht als physiologische Vermehrung aufzufassen ist, so dürfen wir natürlich auch nicht länger, wie es noch in einer kürzlich erschienenen Arbeit geschehen ist, das Vorkommen zwei- und mehrkerniger Leukocyten in pathologisch veränderten Gewebspartien als Beweis für eine hier stattfindende Vermehrung der Leukocyten auffassen — wovor ohnehin schon der bereits vor 6 Jahren in diesem Archiv erschienene Aufsatz von Flemming über die Bedeutung mehrkerniger Zellen hätte gewarnt haben sollen! —

Nachdem ich im Vorhergehenden das Verhalten des Kerns bei seniler Degeneration der Zellen besprochen habe, wende ich mich zu den Veränderungen, die der Kern unter rein pathologischen Verhältnissen erleidet. Meine Beobachtungen beziehen sich auf zwei Kategorien: Verletzung und bösartige Neubildung.

Bezüglich ersterer habe ich vorauszuschicken, dass ich Zerstörung der Gewebe durch chemisch wirkende Mittel selbstverständlich ausschliessen musste. Ich verfuhr in der Weise, dass ich ausgewachsenen Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen Schnitte in die Schnauze beibrachte oder die Cornea mit der Nadel zerkratzte. Auch wurden keine antiseptischen Cautelen beobachtet, da ja ein langsamer Verlauf der Wundheilung erwünscht war. Die Thiere wurden einen oder mehrere Tage später getötet, das betreffende Organ möglich rasch in die Härtungsflüssigkeit gebracht und in zweckentsprechender Weise weiter behandelt.

Die verschiedenen Objecte stimmten alle darin überein, dass karyokinetische Zellvermehrung nicht in den Zellen, die den Wundrand unmittelbar umgeben, sondern, worauf auch schon von anderer Seite aufmerksam gemacht ist, erst in einiger Entfernung, hier aber als ziemlich gut begrenzte Zone und in bedeutend grösserer Häufigkeit als in den unverletzten Partien, gefunden wurde. Nur ganz vereinzelt, und zwar nicht im Corneaepithel, sondern nur in der Schnauzenepidermis, fand sich gelegentlich eine Kerntheilungsfigur dichter am Wundrande; im übrigen zeigten die zwischen der Regenerationszone und dem Wundrande gelegenen Zellkerne alle mehr oder weniger Veränderungen, die mit den bei seniler Atrophie auftretenden übereinstimmen. Es war wieder bald die morphologische bald die

chemische Deconstitution des Chromatingerüstes vorwiegend; und dementsprechend die Kerne bald glänzend und unregelmässig contouirt, „maulbeerförmig“, bald blass und homogen, „bläschenförmig“. Bekanntlich ist noch in der jüngsten Zeit von mehreren Autoren die Behauptung aufgestellt worden, dass bei der Regeneration des Epithels zur Deckung von Substanzverlusten die Kerntheilung auf „directem“ Wege erfolge und dass erst nach vollständiger Verheilung der Wunde sich an der Stelle der früheren Verletzung karyokinetische Figuren auffinden liessen. Man hat dies geradezu so erklärt, dass bei beschleunigter Regeneration die Zelle, um es etwas crass auszudrücken, keine Zeit habe, sich auf solche Umständlichkeiten einzulassen. Die betreffenden Beobachter haben einfach so calculirt: eine Zellvermehrung ist erforderlich, um den Defect zu schliessen; diese Vermehrung muss stattfinden in den Zellen, die den Defect umgeben; folglich sind die Veränderungen, die sich in den Kernen dieser Zellen finden, Regenerationserscheinungen. So gelangten die absterbenden Kerne am Wundrande zu der Ehre, als „bläschenförmige“ oder „maulbeerförmige“ Kerne einen besonderen Kerntheilungsmodus zu begründen. Die eigentliche Regenerationszone wurde übersehen, denn erstens muss man allerdings mit dem Einlegen des abgeschnittenen Organs sehr rasch verfahren, sollen nicht die vorhandenen Kerntheilungen inzwischen ablaufen, und zweitens ist überhaupt es nicht jedermanns Sache, karyokinetische Figuren, namentlich bei den kleinzelligen Säugethiere, aufzufinden. Auch hielt man sich bei dem Aufsuchen von Kerntheilungsfiguren wohl allzu ängstlich an den Wundrand, obgleich man hätte bedenken sollen, dass hier durch die Eröffnung der Intercellularräume und durch die Blosslegung der Zellen gegen äussere Einflüsse Bedingungen geschaffen werden, die weit eher ein Absterben als eine erhöhte Lebenstätigkeit der Zellen herbeizuführen geeignet sind.

Eine bemerkenswerthe Beobachtung machte ich bei einem alten Kaninchen, das aus unbekannten Gründen in seiner Ernährung stark heruntergekommen war. Ich hatte das eine Auge stark, aber nur oberflächlich zerkratzt, das andere unversehrt gelassen; am zweiten Tage darauf das Thier getötet und beide Corneaen ganz gleich behandelt. Die Reaction auf die

Verletzungen war anscheinend äusserst träge gewesen; in den Regenerationszonen fanden sich nur äusserst spärliche Kernfiguren als Regenerationserscheinungen. Dagegen zeigte die grösste Mehrzahl der basalen Zellen, selbst in grösserer Entfernung von Wundrändern, jenen eigenthümlichen gelappten Bau, der zu der Aufstellung der maulbeerförmigen Kerne Veranlassung gegeben hat und den ich als unbestreitbare Degenerationserscheinung kennen gelernt hatte. Die gesunde Cornea zeigte dagegen runde volle Formen und normalen Bau, aber auch keine einzige Kernfigur. Hier hatten also bei einem heruntergekommenen Thier die zahlreichen Verletzungen zu einer nahezu allgemeinen Degeneration des Epithels geführt; ein minder erfahrener Untersucher wäre aber in der Gefahr gewesen, in diesen maulbeerförmigen Kernen Regenerationserscheinungen zu sehen.

Bei der Untersuchung dieser Degenerationserscheinungen hat man einem Umstand Rechnung zu tragen, der leicht zu Irrthümern führen kann. Wie schon in normalen Partien, so in ganz erhöhtem Maasse in der Umgebung von Wunden treiben sich nicht nur im Bindegewebe, sondern auch im Epithel eine Menge von Leukocyten herum. Aus diesem Grunde konnte ich die im Bindegewebe auftretenden Degenerationserscheinungen nicht studiren, da Bindegewebskerne und Leukocytenkerne schwer auseinander zu halten sind. Im Epithel sind die Leukocyten leichter als solche zu erkennen, doch muss man sehr vorsichtig sein, um nicht ihre meist sehr langgestreckten Kerne für hochgradig degenerirte Epithelzellenkerne zu halten. — Die so überaus zahlreich nicht nur in der Umgebung der Wunde, im Epithel und im Bindegewebe, sondern auch in dem geronnenen Wundsecret aufzufindenden Leukocyten lassen sich übrigens trefflich verwerthen, falls jemand Lust verspüren sollte, „gestützt auf thatsächliche Befunde“ die zur Ausfüllung des Defectes erforderlichen Epithelzellen statt durch directe oder indirecte Theilung der benachbarten Epithelzellen wieder einmal durch Umwandlung eingewanderter weisser Blutkörperchen herzustellen. —

Degeneration des Zellkerns bei bösartigen Geschwülsten habe ich nur an den Krebsnestern, den sog. Epithelperlen flacher Hautcarcinome, studiren können. Die hier beobachteten Erscheinungen hatten die grösste Aehnlichkeit mit den bei Talg-

drüsen beobachteten: nach dem Centrum zu nehmen die Kerne bedeutend an Volumen ab, werden erst homogener und verlieren dann ihr Lichtbrechungsvermögen und ihre Färbbarkeit mehr und mehr. — Krebsknoten mit erweichendem Zerfall standen mir leider nicht zur Verfügung.

Ich muss mich jetzt auch noch zu den Regenerationerscheinungen wenden. In beiden Fällen, bei Verletzungen und bei bösartigen Neubildungen, findet die Zellvermehrung strenge nach dem für normale Zellvermehrung gültigen Schema statt. Drei- und Mehrtheilungen fand ich nicht, ohne damit irgendwie die betreffenden Befunde anderer Autoren bestreiten zu wollen. Alle Formen, die ich fand, waren genau dieselben wie im Paradigma der Salamanderlarve.

Namentlich muss ich hier ganz ausdrücklich betonen, dass ich auch hier nicht das geringste fand, was zur Aufstellung besonderer Unterarten der karyokinetischen Zelltheilung berechtigt hätte. Soweit sich derartige Angaben auf Untersuchungen extirpirter Geschwülste beziehen, führe ich sie (abgesehen von ungenügenden optischen Hülfsmitteln) auf die Anwendung ungenügender Technik zurück. Grundbedingungen zuverlässiger Untersuchungsergebnisse sind: 1. Das Material muss absolut frisch sein; wenige Minuten genügen, es unbrauchbar zu machen. Hierfür haben die Herren Chirurgen leider meistens kein Verständniss; sie halten z. B. ein Stückchen Haut, das sich noch mit Erfolg transplantiren lässt, für durchaus intact, während es doch für unsere Zwecke längst unbrauchbar ist. Ich verdanke das Glück, brauchbares Material erhalten zu haben, dem gründlich anatomisch und histologisch geschulten Verständniss meines verehrten Collegen, des Herrn Dr. Fischer, dessen unermüdliche Gefälligkeit und Sorgfalt ich nicht rühmend genug anerkennen kann. — 2. Es dürfen nur solche Methoden angewendet werden, die sich für Kernuntersuchungen bewährt haben. Wer eine Geschwulst nach Beendigung der Operation in Alkohol oder gar Müller'scher Flüssigkeit härtet und mit Beale'schem Carmin färbt, oder wer sie „frisch“ in „physiologischer“ Kochsalzlösung mit oder ohne Methylgrün zerzupft, wird allerdings manches Neues zu Tage fördern. Leider sind wir Zoohistologen auch darin hinter den Botanikern zurückgeblieben, dass wir uns zu

wenig um die Mikrochemie der Zelle gekümmert haben; sonst würden wir uns hüten, Reagentien wie Kochsalz, das das Nuclein zu einer formlosen Gallerte aufquellen lässt, für ein neutrales Mittel bei Untersuchungen von Chromatinstructuren zu halten. —

Die Unterschiede zwischen normal sich regenerirendem Epithel und seinem Verhalten bei Entzündungen und Neubildungen bestehen einerseits in der Zahl der Theilungsfiguren und anderseits in den Mengenverhältnissen der einzelnen Kernbestandtheile.

Was die Zahl der Theilungsfiguren anlangt, so habe ich schon angeführt, dass sie bei den Verletzungen eine besondere Regenerationszone deutlich hervorheben. Bei den Neubildungen findet man bei einigermaassen genügend vorbereiteten Objecten ganz auffallend zahlreiche Theilungen — hat man auch gesunde Partien mitbekommen, so lässt sich das Häufigkeitsverhältniss abschätzen, aber auch ohne dies wird man erkennen, dass man es nicht mit einem normal wachsenden Gewebe eines ausgewachsenen Menschen zu thun hat. Hat man zum Beispiel ein flaches Hautcarcinom vor sich, so findet man Theilungsfiguren nicht nur in den Basalzellen und den angränzenden Zellen, sondern auch tief im Innern der Epithelzapfen, wo sie in normaler Haut nicht mehr vorkommen.

Der Hauptunterschied besteht aber in dem Chromatingehalt des Zellkerns. Von der so plausiblen Annahme ausgehend, dass die Zellen der malignen Tumoren einen embryonalen Charakter besässen, untersuchte ich die mir zur Verfügung stehenden Carcinome daraufhin, ob sich etwa in dem histologischen Aufbau ihrer Kerne ein derartiger Charakter nachweisen lassen würde. Dies war nun unschwcr festzustellen: die Kerne sind auffallend chromatinärmer als in den gesunden Partien desselben Organs, die Theilungsfiguren dementsprechend kleiner.

Aber dieselben Erscheinungen fanden sich, wenn auch minder kräftig, im epithelialen Theil rasch wachsender Condylome, und, was noch wichtiger ist, unter bestimmten Bedingungen auch in der Regenerationszone bei Verletzungen.

Hier zeigten nehmlich Kerne und Kernfiguren je nach dem Object ein verschiedenes Verhalten. In der Cornea, wo es sich stets nur um leichtere Verletzungen handelte, war ihre Chromatin-

structur so kräftig wie bei der normalen Regeneration bei einem gutgenährten Thier. Anders an den Schnauzen, wo derbe Schnitte durch das Epithel bis tief in das Bindegewebe hinein geführt waren. Es war hier beabsichtigt, eine energische Entzündung herbeizuführen, was denn auch trotz des gebotenen Auschlusses aller chemisch wirkenden Mittel meistens recht gut glückte, dank den verwendeten Instrumenten und den hierfür so geeigneten hygienischen Verhältnissen einer anatomischen Anstalt. Waren die Thiere einige Tage nach der Operation getötet, so zeigte sich die Wunde grösstenteils noch von einem Gerinnel ausgefüllt, die bindegewebige Umgebung war stark mit Leukocyten infiltrirt. In den der Wunde benachbarten Epithelzellen zeigten die Kerne weitgehende Degenerationserscheinungen; um sie herum bestand eine unregelmässige Regenerationszone mit vielen Kerntheilungsfiguren in Epithel und Bindegewebe. Erstere — denn von den Erscheinungen in den Bindegewebeskernen habe ich wegen der Unsicherheit der Vergleichung absehen zu müssen geglaubt — zeigten einen wenn auch nicht so hochgradigen wie beim Carcinom, so doch deutlich ausgesprochenen embryonalen Charakter; wenigstens in solchen Fällen, wo trotz der zahlreichen Regenerationserscheinungen der Defect noch keine Miene machte, sich zu schliessen.

Damit war allerdings die Hoffnung, zwischen gutartigen und bösartigen Neubildungen, ja zwischen Neubildungen und Entzündungsproducten einen charakteristischen histologischen Unterschied zu finden, wieder geschwunden. Immerhin aber ist es interessant, dass anhaltend einwirkende äussere Schädlichkeiten, die eine dauernd erhöhte Degeneration und Regeneration von Gewebelementen herbeiführen, hinzu reichen scheinen, den ganzen Zellcharakter so weitgehend zu verändern. Weitere Consequenzen daraus zu ziehen, so nahe sie auch liegen, würde mir vorläufig noch voreilig erscheinen.

Nachdem ich so die Alterveränderungen, die Entzündung und die Geschwülste besprochen habe, bleibt noch ein letztes Kapitel übrig, die parasitären Erkrankungen. Ich muss im Voraus erklären, dass ich leider noch nicht dazu gekommen bin, auf diesem Gebiete specielle Untersuchungen anzustellen, beabsichtige aber in nächster Zeit den Versuch zu machen.

Neben solchen Mikroorganismen, die eine allgemeine Er-

krankung hervorrufen, haben wir auch solche, die wenigstens primär eine örtliche Affection in einem bestimmten Organ hervorrufen, wie Tuberkel-, Cholera-, Diphtheritis-pilze u. a. m. In welcher Weise diese nun auf das befallene Gewebe wirken, darüber sind, soviel ich weiss und erfuhr, bis jetzt noch keine eingehenden Versuche angestellt.

Wuchern sie z. B. zwischen den Zellen, so können sie die Zellen durch Entziehung der Nahrung oder durch den mechanischen Druck zum Absterben bringen; die Kerne würden alsdann dieselben Erscheinungen zeigen wie bei der senilen Atrophie. Anders dagegen, wenn sie in die Zellen selbst eindringen; sie werden alsdann in den einzelnen Zellbestandtheilen bestimmte Veränderungserscheinungen herbeiführen. Dass dies der Fall sein kann, und dass dabei nicht nur der Zellleib, sondern auch der Kern in Betracht kommt, lässt mich ein Befund vermuten, den ich schon vor längerer Zeit gemacht habe. Als ich nehmlich in Kiel unter der Leitung des Herrn Professor Flemming über Epithelentwicklung arbeitete, hatte ich Gelegenheit, eingehende Beobachtungen über Einwirkungen von Schimmelpilzen auf Gewebe zu machen. Diese Einwirkungen bestanden hauptsächlich in morphologischen Veränderungen der Chromatinstructur der Zellkerne, von so charakteristischen und constanten Formen, dass ich sie ohne weiteres wiederzuerkennen vermochte in einer bald darauf erschienenen Arbeit, in der sie als — Kerntheilungerscheinungen beschrieben und abgebildet waren.

Ich darf nun wohl hoffen, im bisher Besprochenen den beabsichtigten Nachweis dafür geliefert zu haben, dass die durch die zahlreichen und ausführlichen Untersuchungen über Zellvermehrung gewonnenen neuen Anschauungen vom Bau der Zelle und des Zellkerns auch für die Pathologie von befruchtender Wirkung sein werden. Freilich kann Alles, was ich oben mitgetheilt habe, nur den Werth von Beispielen haben; eine wirkliche pathologische Anatomie der Zelle zu schreiben, war nicht beabsichtigt und dazu reichen auch meine Untersuchungen, die nie über den Anfang hinaus gekommen sind, bei weitem noch nicht aus. Auch habe ich mich ja ganz auf den Kern, und zwar auf den einen Bestandtheil desselben, das Chromatin, beschränkt. Dass auch die anderen Kernbestandtheile unter pathologischen

Verhältnissen typische Veränderungen zeigen, dass z. B. Zahl und Grösse der Nucleolen, Menge des Parachromatins, Consistenz des Achromatins in bestimmten Abhängigkeitsverhältnissen zu den Vorgängen des Zelllebens stehen, darüber habe ich schon bestimmte Beobachtungen gemacht und hoffe noch weitere zu machen; und dasselbe gilt für die morphologischen Bestandtheile des Zellleibes.

Allerdings bin ich mir bewusst, damit auf ein fremdes Gebiet überzugreifen, zu einer Zeit, in der man so ängstlich bemüht ist, jeder Wissenschaft ihr Jagdrevier genau abzustecken. Es mag mir indessen den berufenen Forschern gegenüber zur Entschuldigung dienen, dass es sich für mich immer nur um die Feststellung allgemeiner Thatsachen handelt, soweit dieselben über den Bau der normalen Zelle Aufschluss zu geben versprechen — die systematische Bearbeitung der Specialerscheinungen und deren Verwerthung für die allgemeine und specielle Pathologie bleiben den rechtmässigen Bearbeitern vorbehalten!

Nachtrag zu S. 291. An den auch in histologischer Beziehung mustergültigen Serienschnitten des Herrn Cand. med. Keibel durch 6 mm lange Mäuseembryonen fand ich karyokinetische Kerntheilungsfiguren in ganz überraschender Häufigkeit in den kernhaltigen rothen Blutzellen, die das Lumen grosser Gefässe ausfüllten. Also auch hier findet wie bei den Amphibienlarven noch eine directe Vermehrung der Blutzellen durch Theilung innerhalb des ganzen Gefässsystems statt, während sie später auf bestimmte Abschnitte desselben (Knochenmark) beschränkt ist.

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel V.

- Fig. 1 u. 2. Senile Degeneration des Zellkerns. Nach verschiedenen Präparaten zusammengestellt.
- Fig. 1. Morphologische Deconstitution.
- Fig. 2. Chemische Deconstitution.
- Fig. 3—8. Rothe Blutzellen des erwachsenen Landsalamanders. Allnähliches Zugrundegehen des Zellkerns.
- Fig. 3. Ruhestadium einer fortpflanzungsfähigen Blutzelle.
- Fig. 4. Beginn der senilen Atrophe. Zunahme der Nucleolensubstanz.
- Fig. 5. Anscheinend homogenes Stadium.
- Fig. 6. Verklumpung des Chromatingerüstes.
- Fig. 7. Ablassen und Abnahme der Färbbarkeit des Chromatins.
- Fig. 8. Totale chemische Deconstitution des Zellkerns.