

## XXI.

**Coagulationsnekrose und Kernschwund.**

Aus dem pathologischen Institut zu Berlin.

Von Dr. G. Arnheim, prakt. Arzt in Berlin.

Auf Grund seiner Studien über künstlichen Croup und Diphtherie<sup>1</sup> kam C. Weigert zu Resultaten, welche ihn zur Aufstellung der Theorie einer besonderen Art des Absterbens der Gewebe führten, und die er in seiner Arbeit „über die pathologischen Gerinnungen“<sup>2</sup> veröffentlichte. Er konnte sich hierbei auch auf die von Litten<sup>3</sup> an Thierversuchen gewonnenen Ansichten berufen. Der Ausdruck Coagulationsnekrose stammt von Cohnheim, welcher dieser Lehre seine wärmste Theilnahme entgegenbrachte und durch Aufnahme in sein Lehrbuch<sup>4</sup> für weiteste Verbreitung sorgte. In einer Reihe von Aufsätzen hat dann Weigert<sup>5</sup> noch einmal später seine Gewinnungstheorie einer neuen Bearbeitung unterzogen und genauer präcisirt.

Danach ist die Coagulationsnekrose ein der Blutgerinnung analoger Vorgang. Wie dort durch die Fibringeneratoren, entweder durch Zerfall von Leukocythen oder allein durch die Wirkung lebenden Plasmas auf todte Zellen Fibrin gebildet wird, so soll auch hier das „Protoplasma“ abgestorbener Zellen in nekrotischen Theilen bei noch lebendem Gesamtorganismus unter Einfluss der überall circulirenden Lymphe in einen „festen Aggregatzustand“ übergehen. Bedingungen dafür sind, dass die Theile zuerst absterben, dass sie eine reiche Menge gerinnungsfähiger Substanz enthalten, und dass sie überall und innig von Lymphe durchspült werden. Ein einfacher Aufenthalt in seröser Flüssigkeit genügt nicht für das Zustandekommen der Coagulation, ebenso wenig gerinnen eiweissarme Gewebe. Ausser dieser typischen Form giebt es dann noch Uebergangsstadien und Combinationen mit anderen Veränderungen; ganz besonders abweichende Formen resultiren, wenn das Zellmaterial vorher zerfallen oder in der umgebenden Flüssigkeit gelöst war, ehe

die Gerinnung eintrat. Schliesslich ist die Coagulationsnekrose auch mit der hyalinen Degeneration Recklinghausen's<sup>6</sup> „identisch“, da sie durch „Umprägung“ in diese übergehen kann.

Da indessen, selbst wenn alle die genannten Bedingungen erfüllt sind, die Gerinnung auch ausbleiben kann, nahm Weigert auch „gerinnshemmende“ Momente an; diese sind das Eitergift, Fäulnisstoffe, chemische Substanzen und lebende Epithelzellenlagen, die sich zwischen die abgestorbenen Massen und durchströmende Flüssigkeiten einschieben.

Die Diagnose der „spontanen Gerinnung“ ist eine makroskopische; die Theile sehen „undurchsichtig, opak, fast lehmfarben“ aus und zeichnen sich durch derbe, unelastische Consistenz aus. Dagegen ist das mikroskopische Verhalten nur der „Coeffect“ der Gerinnung und äussert sich durch das Verschwinden der Zellkerne, welche durch keine Reagentien oder Färbemittel zum Vorschein gebracht werden können. Und zwar tritt diese Erscheinung schon innerhalb sehr kurzer Zeit ein; sie ist nach 24 Stunden bereits vollständig entwickelt.

In der Coagulationsnekrose sieht Cohnheim die häufigste Form, in der sich die Nekrose überhaupt im Organismus findet, und er rechnet hierher die grosse Mehrzahl aller durch Circulationsstörungen bedingten Nekrosen, mögen dieselben durch Hämorrhagien complicirt sein oder nicht, ferner die käsigen Heerde bei Tuberculose und in Geschwülsten, die Veränderungen bei Diphtherie, insbesondere bei der Rachendiphtherie, und auch anderen mykotischen Prozessen (z. B. Typhus). Hierher gehören auch die bezüglichen Vorgänge bei der Entstehung der Thromben und deren weitere Veränderungen<sup>7</sup>.

Bereits vor Weigert begegnen wir ähnlichen Anschauungen. C. O. Weber<sup>8</sup> nahm eine fibrinöse Umwandlung der Zellen bei der Bildung faserstoffiger Exsudate an; E. Wagner<sup>9</sup> eine solche beim Croup des Rachens. Rindfleisch<sup>10</sup> glaubt, dass die Croupmembranen aus Zellen hervorgegangen seien, welche „durch eine eigenthümliche Entartung ihres Protoplasmas und eine ebenso eigenthümliche Verbindung unter einander den makroskopischen Anschein des geronnenen Fibrins verursachen“.

Man sollte meinen, dass nach den bereits vorliegenden Untersuchungen die Ansichten der Pathologen gegenwärtig über

dieses Thema sich geklärt hätten. Indessen überzeugt man sich bei einer Durchsicht der neueren Lehrbücher leicht davon, dass auch heute von einer einheitlichen Auffassung der geschilderten Vorgänge nicht die Rede ist. Birch-Hirschfeld<sup>11</sup> rechnet unter die Coagulationsnekrose nur die blassen Infarcte und die käsigen Veränderungen; er will die eigentliche Fibrinbildung mit der Coagulationsnekrose nicht zusammengeworfen wissen. Rindfleisch<sup>10</sup> glaubt, dass sie stets durch Einwirkung gewisser Species von Spaltpilzen hervorgerufen werde, während Klebs<sup>12</sup> den typischen Kernschwund, wie er von Mikroorganismen erzeugt wird, als nicht hierher gehörig betrachtet.

Wir sehen demnach, dass eine durch manche Vorzüge bestechende Hypothese — denn eine begründete Theorie ist die Lehre von der Coagulationsnekrose nicht —, einen grossen Kreis von Anhängern sich erworben hat, unter denen gleichwohl eine auffällige Verschiedenheit der Auffassung besteht. Dies ist erklärlich, weil über das Wesen der mit dem neuen Namen bezeichneten Prozesse zu wenig exacte, dieselben charakterisirenden, Thatsachen bekänt sind, als dass eine so grosse Mannichfaltigkeit verschiedener Erscheinungsformen, wie dies durch Weigert geschieht, mit einem Namen zusammengefasst werden könnte. Ein Kriterium haben alle diese Prozesse gemeinsam, den Kernschwund, und kritische Versuche müssen vor allem die Frage prüfen, ob dieser Befund allein ausreicht, um mangels anderer stichhaltiger Uebereinstimmung das gemeinsame Band zwischen den oben angeführten verschiedenartigen Prozessen zu bilden.

Weigert, sowie Cohnheim, hatten den diagnostischen Schwerpunkt bei der Coagulationsnekrose in die makroskopischen Veränderungen gelegt. „Weil von Alters her die anämischen Niereninfarcte mit geronnenem Fibrin (irrthümlicher Weise, d. V.) und nekrotische Heerde in den Lungen oder in Geschwülsten mit Käse“ verglichen wurden, glaubte Weigert daraus schliessen zu müssen, dass es sich auch bei ihrer Entstehung um einander analoge Prozesse handle. Es fragt sich, ob wir nach dem makroskopischen Verhalten allein berechtigt sind, auf eine Gerinnung der betreffenden Theile zu schliessen. Dass es sich nicht um eine Gerinnung durch chemische Einwirkung handelt, wird zugegeben. Mit Recht hat auch Kraus<sup>13</sup> darauf verwiesen, dass

bei einer solchen die mikroskopischen Befunde ganz andere sind. Eine Fixation z. B., wie wir sie zum Zweck der Conservirung unseres Materials vornehmen, ruft an sich niemals Kernschwund hervor. Die gleiche Anschauung wird von Klebs<sup>12</sup> vertreten. Er bezweifelt, ob eine primäre, durch die unmittelbare Wirkung irgend eines chemisch wirkenden Agens herbeigeführte Nekrose jemals mit Kernschwund verbunden sei. Es kann sich demnach nur um eine fermentative Gerinnung handeln. Da jedoch, wenigstens für die „reinen“ Formen der Coagulationsnekrose eine ächte Fibringerinnung ausgeschlossen ist, so käme nur noch diejenige in Betracht, welche wir bei der Gerinnung der Milch und darauf folgender Käsebildung finden. Vergleichen wir indessen den Vorgang bei der Milchgerinnung mit der angeblichen Gerinnung tuberculöser und ähnlicher Theile, so finden wir, dass bei der ersteren nur die Flüssigkeit gerinnt, während bei der letzteren die Gerinnung gerade für die zelligen Elemente in Anspruch genommen wird. Bei der landwirthschaftlichen Käsebereitung gerinnt nur das Plasma, die Zellen enthalten gar keine erhebliche Quantität von Eiweiss, sondern überwiegend Fett, sie werden nur mechanisch in die gerinnende Flüssigkeit einbezogen; dagegen sollen bei dem Prozess der käsigen Metamorphose die protoplasmareichen Elemente coaguliren. Der Vergleich ist demnach nicht zutreffend. Im übrigen ist es klar, dass die Bezeichnung der genannten pathologischen Producte einer Zeit entstammen, in der man über die chemischen Eigenschaften der Organe noch nicht genügend orientirt war, und ist daher nur bildlich aufzufassen. Man bedient sich ihrer mit demselben und nicht mit besserem Recht, als ähnlicher vergleichender Ausdrücke, z. B. Sagomilz, Muskatnussleber u. s. w. Auch Cohnheim fühlte das bereits, als er sich äusserte, „die chemischen Prozesse bei der Coagulationsnekrose sind noch keineswegs auch nur bis zu dem Grade aufgeklärt, wie es bei der Blutgerinnung der Fall ist“.

Auch das makroskopische Aussehen der anämischen Infarcte spricht nicht für eine Gerinnung. Hat man Gelegenheit, dieselben ganz frisch zu beobachten, so kann man sich überzeugen, dass die Farbe nur ganz unwesentlich von dem nicht infarcirten, benachbarten Nierenparenchym differirt. Höchstens erscheint der Infarct blasser geröthet, als die Umgebung, die Organfarbe tritt

mehr hervor. Erinnert man sich daran, dass die letztere durch das Blutroth sehr beeinflusst wird, so hat das nichts Wunderbares an sich. Erst später stellt sich dann „Opacität, lehmfarbened Aussehen“ ein, dann aber macht der Infarct nicht den Eindruck der Volumenzunahme, wie Weigert will, sondern im Gegentheil, er liegt bereits deutlich unter dem Niveau der Nierenoberfläche.

Das Zustandekommen der Coagulationsnekrose hatte Weigert abhängig gemacht von dem Vorhandensein gerinnungsfähiger Albuminate im Protoplasma der Zellen. Da sich nun im Gehirn, im Gegensatz zu anderen Organen, bei Nekrosen, wie sie nach Embolien eintreten, Erweichungen zu finden pflegen, hatte das Weigert auf einen Mangel der Zellen an gerinnungsfähiger Substanz zurückgeführt. Ich habe zum Vergleich einige quantitative Bestimmungen aus der Literatur zusammengestellt. Nach Petrowsky<sup>14</sup> enthält die Trockensubstanz der grauen Masse 55 pCt., die der weissen 25 pCt. Albumin und Glutin. Baumstark<sup>15</sup> giebt an, dass die in 100 Theilen feuchten Gehirns enthaltene Menge von Eiweiss in der grauen Substanz 6,8 pCt., in der weissen 5,4 pCt. betrage. Rechnet man 6 pCt. im Mittel und nimmt man die feste Substanz etwa zu einem Drittel der gesammten Gehirnmenge an, so bekommt man etwa 18 pCt. Der Unterschied gegen die vorige Bestimmung rührt daher, dass in den früheren Angaben der Gehalt des Gehirns an Proteiden (Nuclein, Neurokeratin) mit einbezogen ist. So verschieden im übrigen die Angaben über den Eiweissgehalt im Gehirn lauten mögen, das steht fest: es ist eine bedeutende Menge von gerinnungsfähigem Material vorhanden, und dass es auch nicht geringer als in anderen Organen ist, beweist die Bestimmung von Gottwalt<sup>16</sup>, welcher in den Nieren nur 11,8 pCt. fand.

Eine andere Auffassung von dem Verhalten todter Theile im Körper, als Weigert, hatte bereits vor langer Zeit Virchow vertreten. Nach Virchow<sup>17</sup> findet in nekrotischen Theilen zunächst ein Wasserverlust statt, der einmal „intercellulär“, dann aber auch „intracellulär“ ist. Durch den ersteren wird ein engeres Aneinanderrücken der Zellen, durch den letzteren Schrumpfung und Difformation der Zellen bewirkt. Es ergibt sich daraus eine Volumensreduction. Später trocknen dann diese abgestorbenen Massen mehr und mehr ein und lassen endlich

ein Erkennen der einzelnen Zellelemente überhaupt nicht mehr zu. Im Wesentlichen stellt sich der Prozess als eine „Agglutination“ und „Desiccation“ dar.

Weigert glaubte diese Auffassung dadurch zu entkräften, dass er die Behauptung aufstellte, im Centralnervensystem trete nach Absterben der Gewebstheile nicht nur kein Wasserverlust ein, sondern es erfolge im Gegentheil eine Erweichung, d. h. eine Wasseraufnahme. Indessen ist der Reichthum des Gehirns an Wasser an sich ein sehr erheblicher (nach den oben citirten Autoren etwa 75 pCt.); dieser Umstand im Verein mit der geringen Menge der Stützsubstanzen genügt vollkommen zu einer Erklärung für das Auftreten von Erweichungen im Centralnervensystem. Im übrigen hat gerade für das Gehirn Virchow an anderer Stelle<sup>18</sup> und unter bestimmten Bedingungen eine Wasserabgabe, da die knöcherne Schädelkapsel eine solche verhindert, in Abrede gestellt.

In neuester Zeit hat denn Kraus<sup>18</sup> die Ansicht ausgesprochen, dass die Coagulationshypothese aus chemischen und physikalischen Gründen nicht haltbar sei, weil sie die Frage von dem „morphologischen auf das dunkle Gebiet der Fermentchemie hinüberspiele“.

Wiewohl Weigert mit Nachdruck betont hatte, dass bei der Coagulationsnekrose die makroskopischen Veränderungen allein maassgebend seien, hat er doch andererseits keinen Anstand genommen, den Kernschwund für ein sehr werthvolles Zeichen und eine ganz regelmässige Erscheinung dabei zu erklären (in seiner ersten Arbeit sagt er: „das einzige allen Formen zukommende Merkmal ist, dass die Kerne schon in sehr kurzer Zeit verschwinden“).

Der Kernschwund ist in der That bei allen derartigen Zuständen typisch ausgesprochen. Weder durch Anwendung von Reagentien, noch durch Färbemittel gelingt es, die Kerne sichtbar zu machen. Zwar hatten schon frühere Beobachter<sup>19</sup> Aehnliches gesehen, aber es ist das Verdienst Weigert's, zuerst in Folge der von ihm zu besonderer Vollkommenheit ausgebildeten Technik die volle Bedeutung dieser Erscheinung gewürdigt zu haben.

Die Kernlosigkeit ist nicht in allen nekrotischen Theilen gleich. Bald betrifft sie nur die Parenchymzellen, während sich

dagegen die des interstitiellen Gewebes färben, bald sind auch die letzteren nicht mehr tinctionsfähig.

Ausser bei den von Weigert in das Gebiet der Coagulationsnekrose rubricirten Zuständen findet sich Kernlosigkeit auch bei Fäulnisprozessen. Weigert glaubte, dass diese Zustände nicht in das Gebiet der Coagulationsnekrose gehören, indem er annahm, dass sich beides gegenseitig ausschliesse. So musste die Fäulnis als „gerinnungshemmendes“ Moment wirken. Ebenso sollte dann auch das „Eitergift“ die Gerinnung hindern, „selbst wo sonst die gewöhnliche Fibringerinnung, z. B. bei den Exsudaten seröser Häute auftreten würde“. Auch Cohnheim hat direct ausgesprochen, dass das Eitergift die Gerinnung verhindere und schon gebildetes wieder auflöse. Was die Eiterung anbetrifft, so kann man sich häufig genug davon überzeugen, dass bei pyämischen Prozessen (z. B. Puerperalfieber) die serösen Häute von dicken fibrinösen Massen bedeckt sind. Dass diese Bedeckungen stark zellig infiltrirt sind, ändert nichts an ihrem fibrinösen Charakter. Es ist also das gleichzeitige Auftreten von Eiterung und Fibrin nicht ausgeschlossen; wie ja auch durch die Untersuchungen von Peiper<sup>37</sup> bewiesen worden ist, dass „die eitrige Schmelzung ganz unabhängig von einer Fibrinauflösung vor sich geht“. Auch der Fäulnisprozess braucht durchaus nicht immer ad maximum, d. h. bis zur Zerlegung der thierischen Materie in gasförmige Producte vor sich zu gehen. Wissen wir doch heute, dass die Fähigkeit der Eiweisspaltung vielen Mikroorganismen zukommt, und dass nur die Art und Intensität der Zersetzung von den biologischen Eigenschaften der einzelnen Species abhängt<sup>20</sup>. Somit war es auch inconsequent, andere durch mykotische Prozesse verursachte Nekrosen in das Gebiet der Coagulationsnekrose zu rechnen, wie die diphtherischen, typhösen, tuberculösen. Am allerwenigsten erscheint das für gewisse Diphtherieformen gerechtfertigt, von denen man heute weiss, dass es sich bei ihnen um eine Mischinfection, hervorgegangen durch typische Diphtherie und Fäulnispilze, handelt. Brieger<sup>21</sup> rechnet die Diphtherie nach der Art der bei ihr auftretenden chemischen Zersetzungen direct zu den Fäulniskrankheiten. Und auch Affectionen, welche allein durch ein Eindringen von Fäulnisbakterien bedingt wurden, sind zur Genüge be-

kannt geworden durch Favre, Bordoni-Uffreduzzi, Klebs\*) u. A.

Auf experimentellem Wege hat man zunächst Kernschwund erzeugt, durch Einbringen von Gewebsstücken in die Bauchhöhle von Thieren. Oben wurde bereits der Weigert'schen Versuche gedacht. Ausser ihm liegen ähnliche von Senftleben<sup>22</sup>, Baumgarten<sup>23</sup>, Marchand<sup>24</sup> u. A. vor. Darin, dass die genannten Autoren constatirten, dass erst nach einem längeren Aufenthalt die Kerne verschwinden, wollte Weigert eine Stütze für seine Behauptung sehen, dass ein blosser Aufenthalt in seröser Flüssigkeit nicht genüge, um Kernschwund hervorzurufen, sondern dieser trete erst ein, wenn die in die Bauchhöhle gebrachten Stücke von neuem Gewebe durchwachsen sind. Hingegen fand Kraus<sup>13</sup>, dass bei seinen Versuchen der Kernschwund an der Peripherie bereits nach kurzer Zeit sich einstellte. Dieses Resultat kann ich bestätigen. Brachte ich einem Frosch Nierenstücke eines soeben getödteten anderen in den dorsalen Lymphsack, so trat vom Rande her Kernschwund ein.

An Organstücken ausserhalb des Körpers, die unter antiseptischen Cautelen dem Thierkörper entnommen und aufbewahrt wurden, haben Hauser<sup>25</sup>, Kraus<sup>13</sup> und Goldmann<sup>26</sup> das Eintreten des Kernschwundes constatiren können. Hauser hatte Stücke trocken und in sterilisirtem Wasser längere Zeit aufbewahrt; er fand danach zwar die allgemeine Structur der Gewebe unverändert, allein die Kerne tingirten sich nicht mehr. Kraus hat Organtheile nach dem von Hauser angegebenen Verfahren in verschiedenen sterilisirten Flüssigkeiten — Salzeptonfleischinfus, Hundeleberbouillon, defribinirtem schwach thymlisirten Kaninchenblut — conservirt. Immer sah er Kernschwund eintreten; und zwar am raschesten an drüsigen Parenchymzellen, bereits nach 24 Stunden waren die Kerne sämtlicher Parenchymzellen nicht mehr tingirbar. Besonders auffällig ging der Kernschwund an den Nieren vor sich, indem hier die Kerne der eigentlich secernirenden Zellen zuerst ihre Tinctionsfähigkeit einbüssten, während die Kerne der Zellen der Sammelröhren erst später folgten. Resistenter zeigten sich die Kerne der Zellen

\*) citirt nach Klebs.



des Gehirns, am widerstandsfähigsten die der Muskelfasern. Goldmann, welcher Organstücke in feuchter Kammer und in NaCl-Lösung conservirte, konnte die Kraus'schen Resultate bestätigen.

Kraus kam auf Grund seiner Versuche zu dem Schluss, dass der Kernschwund eine ganz typische, dem Absterben überhaupt folgende Erscheinung sei. Dies bestreitet Goldmann mit dem Hinweis auf die Thatsache, dass an der Leiche ja alle Zellen ihre Kerne behalten. Ueberhaupt sah er die Versuche von Kraus als nicht beweisend gegen die Weigert'sche Lehre an, weil sich die gleichen Verhältnisse innerhalb des Thierkörpers nicht künstlich herstellen liessen. Insofern jedenfalls der Organismus die Möglichkeit der Resorption, d. h. der ständigen Fortschaffung der verbrauchten Säftemengen bietet und bezüglich der noch unbekannten anderen Eigenthümlichkeiten der vitalen Prozesse, kann man Goldmann Recht geben. Indessen war man bei dem Dunkel, welches über die chemischen Vorgänge bei der Entstehung der Coagulationsnekrose waltet, bei den vielfachen Unsicherheiten der Weigert'schen Lehre, berechtigt die positiven chemischen Erfahrungen der letzten Zeit über die Zellkerne, obwohl sie an todttem Material gemacht worden sind, zu einem Vergleich mit den pathologischen Thatsachen heranzuziehen.

Bekanntlich hat zuerst Miescher<sup>27</sup> aus dem Lachssperma den Kernstoff, das Nuclein extrahirt. Nach ihm haben dann Hoppe-Seyler<sup>28</sup> und besonders Kossel<sup>29</sup> das Verhalten des Nucleins studirt. Der letztere hat aus Hefe, aus dem Dotter, den Eiterzellen und thierischen Organen Nuclein dargestellt. Die aus diesen Stoffen gewonnenen Nucleine sind zwar im einzelnen etwas verschieden, allen aber ist ein hoher Gehalt an Phosphorsäure gemeinsam. Der Gehalt der Gewebe an Nuclein ist ein um so bedeutenderer, je mehr Kerne in ihnen enthalten sind; drüsige Organe besitzen daher viel Nuclein. Das Nuclein ist ein Proteid, es steht in der Mitte zwischen den ächten Eiweisskörpern und den Lecithinen. Das Nuclein vertritt die Rolle einer Säure; es ist in Alkalien leicht löslich, auch in Kochsalzlösung von 10 pCt., und durch Säuren fällbar. In Wasser ist es unlöslich, aber etwas quellbar. In den Geweben ist es nicht in freiem Zustande vorhanden, sondern in salzartiger Verbindung mit einem peptonartigen Stoff, der die Rolle einer Base spielt, dem „Histon“ Kossel's.

Das Nuclein ist sehr leicht zersetzbar, es kann schon durch längere Einwirkung mit siedendem Wasser gelöst werden; es spaltet sich dabei Phosphorsäure und Albumose ab. Ja diese Zersetzung erfolgt schon bei gewöhnlicher Temperatur, wenn Nuclein in feuchtem Zustande aufbewahrt wird und sehr schnell in alkalischer Lösung.

Merkwürdig ist die Eigenschaft des Nucleins, die Farbstoffe zu binden. Hoppe-Seyler fand<sup>28</sup>, dass sich alle Nucleine mit ammoniakalischer Carminlösung imbibiren. Fol<sup>30</sup> suspendirte chemisch reines Nuclein in Eiweiss und fixirte dasselbe in gewöhnlicher Weise; es stellte sich heraus, dass dieser Körper nach Färbung mit Boraxcarmin die Tinction in weit höherem Maasse zurückhält, als die umgebende Eiweissmasse.

Frühere Beobachter, welche sich mit dem Verhalten des Zellkerns beschäftigten, sind noch nicht auf die chemischen Thatsachen eingegangen. Selbst Flemming<sup>31</sup>, von dem bekanntlich die Bezeichnung „Chromatin“ herrührt, vermied es noch absichtlich, den chemischen Verhältnissen näher zu treten. Erst in neuester Zeit hat Zacharias<sup>32</sup> die Resultate von Kossel für mikrochemische Reactionen zu verwerthen gesucht. Miescher hatte gefunden, dass, wenn er Eiterzellen mit Verdauungsflüssigkeiten behandelte und nachher mit Sodalösung extrahirte, der grösste Theil der Substanz ungelöst zurückblieb; in dem Rückstand waren noch die Contouren der Kerne mit ihrem Kernkörperchen erkennbar. Behandelte Zacharias Schnitte von Pflanzen (Phajuswurzel) mit Verdauungsflüssigkeit, so wurden bei nachfolgender Färbung mit Carmin die Kerne tingirt; extrahirte er nach der Verdauung noch mit Sodalösung, so trat nur noch Färbung der Nucleolen ein, welche demnach nicht aus Nuclein bestehen. Daraus folgerte Zacharias, „dass man aus dem Eintreten der Färbung noch nicht ohne weiteres auf das Vorhandensein von Nuclein schliessen darf, dass man jedoch aus dem Ausbleiben der Färbung zu der Vermuthung berechtigt sei, es sei kein oder nur sehr wenig Nuclein vorhanden.“

Die von Zacharias angewandten Methoden bezweckten den isolirten Nachweis von Nuclein. Indessen erscheint es nach seinen Schlussfolgerungen nicht nothwendig, diesen Nachweis jedesmal erst zu führen, wenn nach Anwendung mikrochemischer Reaction die Tinction ausbleibt.

Natürgemäss werden alle mikrochemischen Reactionen, bei der Uebereinstimmung gewisser Theile des Kerns mit dem Protoplasma<sup>33</sup> des Zellkörpers, auch letzteren zu verändern im Stande sein, besonders bei thierischen Zellen, deren Hinfälligkeit ja eine weit grössere als die der pflanzlichen ist. Diese Alteration erscheint jedoch gleichgültig, wenn die morphologische Beschaffenheit der Zelle erhalten bleibt.

Es wurden nun mehrere Versuchsreihen angestellt, derart, dass von Organstücken, zumeist Nieren- und Leberstücken, welche sich wegen ihres grossen Reichthums an Kernen besonders dazu zu eignen schienen, einmal mittelst des Gefriermikrotoms feine Schnitte angefertigt wurden. Diese Schnitte kamen dann in Reagenzgläser und wurden bei Brütofentemperatur Lösungen verschiedener Salze und verdünnten Alkalien derartig ausgesetzt, dass in einem gefüllten Reagenzglase sich nicht mehr als 10 Schnitte befanden. Zur Anwendung kamen Kochsalzlösung von 10 pCt., Ammoniak in ganz verdünnter Lösung (0,5—1 pCt.), phosphorsaures Natron in 10—20 pCt., dünne Sodalösung 0,5 pCt., Ammoniumsulfat, Magnesiumsulfat in 10procentiger Lösung. Die so behandelten Schnitte wurden dann in 70 pCt. Alkohol, welcher mehrfach gewechselt wurde, daraus in absoluten Alkohol übertragen und wurden mit Kernfärbemitteln gefärbt (Hämatoxylin-Eosin, Alaun-Cochenille, Pikrocarmin, Kernschwarz). In jedem Falle wurden Controlpräparate angefertigt durch Färbung von Stücken derselben Organe, welche sofort nach dem Schneiden in Alkohol gebracht und in derselben Weise wie die Parallelpräparate weiter behandelt werden.

Da jedoch bei dieser Methode sich häufig der Uebelstand bemerkbar machte, dass bei dünnen Schnitten grössere Zellpartien ausfielen, so wurden die oben genannten Reagentien auch auf ganze Organstücke angewandt. Die weitere Behandlung blieb die gleiche; die Stücke wurden dann in Photoxylin oder Paraffin eingebettet und geschnitten. Hierzu wurden fast ausschliesslich, um etwaige Einwände wegen Betheiligung von Fäulniskeimen auszuschliessen, Organe frisch getödteter Thiere (Kaninchen, Mäuse, Ratten) verwandt, welche nach der von Hauser beschriebenen Methode dem Körper entnommen und in sterilisirte Lösungen gebracht waren. Es stellte sich heraus, dass für den vorliegenden Zweck ganz dünne Lösungen sich am vortheilhaftesten erwiesen. Demnach wurde eine Salzlösung angewandt, welche die Concentration der im Blut vorhandenen Salze hatte, nemlich

Natr. chl. 5,0	} pro Mille.
„ sulph. 0,5	
„ carb. 0,2	
„ phosph. 0,2	

Die Veränderungen der chromatischen Substanz, welche nach so behandelten Präparaten auftraten, äusserten sich nun nach 12 bis 18 Stunden regelmässig in völliger Kernlosigkeit der Schnitte; dagegen konnte bei den Organstücken nach einer 24stündigen Behandlung der völlige Kernschwund nur an den Randpartien constatirt werden, und zwar immer erst, wenn die Kapsel der betreffenden Organe abgezogen war.

Ferner trat bei Anwendung ganz schwacher Lösungen und nach sehr kurzer Einwirkung der gewöhnlichen Mittel eine diffuse Färbung der Kerne ein, welche schwächer als die reguläre Färbung war und nicht an einem Kerngerüst, Nucleolen und an Kernmembran haftet, wie dies bei Färbung frisch fixirter Gewebe sich zeigt.

Häufig fand sich auch eine Randstellung des Chromatins, daneben oft einzelne Körner im Gewebe ohne diffuse Färbung. Diese Veränderungen, welche auch von Kraus bei dessen Versuchen gefunden wurden, gleichen den Veränderungen, wie sie Israel<sup>34</sup> als cadaveröse Veränderungen beschreibt und deren nicht selten sehr prägnante Erscheinung er von einer Tinction durch aufgelöstes Blutroth herleitet. Diese Ansicht findet auch darin eine Stütze, dass schon Cohnheim<sup>4</sup> und Lesser<sup>35</sup> bei Aetzschorfen Derartiges gesehen haben. Es handelt sich hier demgemäss um eine directe Zerstörung der Gewebelemente, welche als eine secundäre Veränderung aufzufassen ist.

War in den Experimenten der Kernschwund bis zum grössten Theil vollendet, so zeigte auch der Zellkörper Veränderungen. Häufig trat, wie in den Präparaten von Kraus, feine Körnung auf, derart, dass die Zelle wie mit feinem Staube bedeckt erschien. Dabei zeigten die Theile auch in ihrem tinctoriellen Verhalten bei diffuser Färbung eine grössere Election für Eosin und Pikrinsäure. Es giebt aber auch eine Zwischenstufe, auf der die Zellkörper mehr als es im intacten Zustande der Fall ist, durch Carmin, Hämatoxylin und die basischen Anilinfarben gefärbt werden.

Schliesslich konnte auch constatirt werden, dass bei stärker einwirkenden Reagentien der Kernschwund nicht allein die Parenchymzellen betraf, sondern sich auch auf die Bindegewebszellen erstreckte analog den Befunden bei älteren Infarcten.

Es hat sich also gezeigt, dass Salze, besonders die alkalischen, von der Concentration der im Blut enthaltenen, welche durch ihr Lösungsvermögen gegenüber dem Nuclein bekannt sind, neben anderen Veränderungen, die als Umwandlung nicht nucleinhaltiger Bestandtheile der Zellen aufzufassen sind, eine Extraction der chromatischen Substanz bewirken, mit anderen Worten, das Chromatin wird von den abgestorbenen Zellen so wenig festgehalten, dass es diesen auch durch Agentien (Blutserum, Kochsalzlösung) entzogen wird, welche, obwohl sie ihn beständig durchströmen, den lebenden Kern nicht zu afficiren vermögen.

Im lebenden Organismus sind die Bedingungen zur Extraction der chromatischen Substanz in abgestorbenen Zellen erfüllt. Kraus hatte die von Weigert behauptete Durchspülung der Organe mit Plasma geleugnet. Er hatte wie Litten<sup>3</sup> einem Kaninchen Arterie und Vene der einen Niere unterbunden und infundirte durch die Vena jugularis Indigcarmin. Die Niere zeigte nach Ablauf von zwei Stunden kaum einen bläulichen Schimmer. Den Versuch kann ich gleichfalls bestätigen. Trotzdem liegen die Verhältnisse im Organismus insofern ganz anders, weil dort ja niemals ein ganzes Organ in anämischer Nekrose abstirbt, sondern verhältnissmässig nur geringe Theile eines solchen. Durchmustert man Schnitte von Niereninfarcten, so findet man selbst innerhalb des infarctirten Bezirkes noch häufig Partien mit erhaltenem Gewebe. Ferner stehen die Venen des nekrotischen Theiles nach der Infarctbildung unter erhöhtem Druck, woraus sich ja die häufigen Hämorrhagien erklären. Will man demnach nicht mit Weigert eine Durchströmung annehmen, so wird jedenfalls ein Herantreten plasmatischer Flüssigkeit an tode Theile und dem entsprechende Endosmose nicht bestritten werden können.

Für die Auflösung der chromatischen Substanz durch die alkalischen Blutsalze sprechen auch die Thierversuche. Die meisten Beobachter sahen den Kernschwund vom Rande her eintreten, bei den in die Bauchhöhle gebrachten Organen, da nemlich, wo die seröse Flüssigkeit Gelegenheit hat, an das Gewebstück heranzutreten; ferner sah Weigert den Kernschwund eintreten, wenn die Stücke mit „neuem Gewebe durchwachsen waren“. Dafür spricht gleichfalls die Beschreibung des Litho-

pädion von Virchow<sup>17</sup>. Im Innern desselben fanden sich die Organe nach ihrer anatomischen Structur erhalten, aber an der Aussenfläche, dort wo der mütterliche Säftestrom einsetzen konnte, waren die Gewebelemente dem Zerfall anheimgefallen.

Es dürfte gerechtfertigt erscheinen, auch den Kernschwund bei den mykotischen Prozessen hiermit in Zusammenhang zu bringen. Klebs hat bei diesen zwei Formen unterschieden. Einmal eine „Karyolyse“, bei der sich höchstens verblasste, wenig färbbare Kerne, meist jedoch völlige Kernlosigkeit findet. Die andere Form nennt er „Karyorhexis“, weil neben der ersteren auch Chromatinkörner innerhalb des Gewebes angetroffen werden. Die letzteren Prozesse sind dann nicht mehr als einfache Nekrosen aufzufassen, sondern dürften der Gruppe der Nekrobiosen zuzurechnen zu sein. Für die erste Form jedoch, die „Karyolyse“, wo die Zellform erhalten bleibt, liesse sich das Verschwinden des Zellkerns damit in Zusammenhang bringen, dass durch die Thätigkeit der Mikroorganismen neben der Bildung von Fermenten auch Körper von stark alkalischer Reaction (Amine) entstehen, deren höher constituirte als Ptomaine oder Toxine durch ihre Wirkung auf das Nervensystem bekannt sind.

Im Uebrigen finde ich eine Bestätigung der aufgestellten Anschauungen darin, dass Klebs die karyolytischen Substanzen in der Reihe der alkalischen Verbindungen sucht.

Nach den geschilderten, wesentlich chemischen Vorgängen, die zum Kernschwund führen, werden nun die nekrotischen Theile durch physikalische Prozesse weiterhin verändert. Diese bestehen in den schon von Virchow hervorgehobenen Vorgängen der Wasserabgabe und der Eindickung des Zellmaterials. Dass die erstere auch experimentell nachgewiesen werden kann, zeigen die Versuche von Hauser und Goldmann, wo sich um die ausserhalb des Körpers aufbewahrten Organtheile eine Flüssigkeitsschicht fand. Des weiteren wird sich stets aus den Zellen heraus eine osmotische Strömung herstellen, da sich im Inneren derselben Lösungen von Substanzen befinden, welche concentrirter sind, als die Körpersäfte. Dass dieser endosmotische Ausgleich ein so schneller ist, dass dadurch Kernlosigkeit innerhalb 24 Stunden eintreten kann, wird nicht Wunder nehmen; wissen wir doch, dass auch unter anderen Verhältnissen, z. B. nach Ein-

spritzung von Zucker- oder Salzlösungen, der endosmotische Ausgleich mit grosser Schnelligkeit sich vollzieht<sup>36</sup>. Zuletzt bleibt nur die nicht lösliche Substanz, bei käsigem Material die nicht resorbirbaren käsigen Massen, gleichsam abfiltrirt (Virchow) zurück.

Die gefundenen Thatsachen sprechen demnach nicht dafür, dass bei den nekrotischen Prozessen ein besonderer Vorgang der Gerinnung im Sinne Weigert's vorliegt. „Die Einwirkung des lebenden Plasma auf todttes Protoplasma“ bringt ausser der Blutgerinnung keinen analogen Prozess hervor und die Zellen werden durch diese Einwirkung nicht in „formlose Protoplasma-klümpchen“ verwandelt. Vielmehr besitzt das lebende Plasma die Fähigkeit der Lösung der todtten Theile. Hierbei stellt der Kernschwund das erste Zeichen der beginnenden Resorption dar.

Aus dem Vorstehenden geht meines Ermessens hervor, dass durch den Namen „Coagulationsnekrose“ ein Begriff in die Erklärung der erörterten verschiedenartigen Nekrosen eingeführt ist, für dessen Vorhandensein bisher kein Beweis erbracht ist. Vielmehr erscheint es zweckmässig die betreffenden Nekrosen und Nekrobiosen nach ihren wesentlichen Differenzen zu trennen, und da genügende Unterschiede nicht von allen bekannt sind, nach solchen zu suchen, weil man sie nach dem makroskopischen Verhalten voraussetzen muss. Dieselben dürften zum grössten Theil in der Schnelligkeit des Absterbens begründet sein und ihre Aeusserungen aus den ätiologischen Verhältnissen und der Reaction des Organismus gegen dieselben sich ergeben.

Herrn Geheimrath Virchow und Herrn Dr. Israel, meinen hochverehrten Lehrern, Ersterem für die Ueberlassung eines Arbeitsplatzes und des Materials, Letzterem für die Anregung zu dieser Arbeit und sein beständiges Interesse daran, meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen, will ich zum Schlusse nicht verfehlen.

#### L i t e r a t u r.

1. Weigert, Ueber Croup und Diphtherie. Dieses Archiv Bd. 70 und 72.
2. Weigert, Ueber die pathologischen Gerinnungen. Dieses Archiv Bd. 79.
3. Litten, Untersuchungen über den hämorrhagischen Infarct. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I.

4. Cohnheim, Lehrbuch der Pathologie. I. Aufl. S. 451 u. ff. II. Aufl. S. 541 u. ff.
5. Weigert, Kritische und ergänzende Bemerkungen zur Lehre von der Coagulationsnekrose mit besonderer Berücksichtigung der Hyalinbildung und der Umprägung geronnener Massen. D. med. Wochenschr. XI. 1885. — Vgl. Aufsatz: Coagulationsnekrose in Eulenburg's Realencyklopädie. — Zur Lehre von den Pocken. Berlin 1875. — Zur Theorie der tuberculösen Riesenzellen. D. med. Wochenschr. XI. 1885. S. 986. — Bemerkungen über die weissen Thromben. Fortschr. der Med. V. 1887. S. 193. — Ueber eine neue Methode zur Färbung von Fibrin und von Mikroorganismen. Ebendasselbst S. 228.
6. Recklinghausen, Pathologie der Ernährung. Deutsche Chir. 2. u. 3. Lief.
7. Schäffer, Ueber das sogen. Hyalin in Lungeninfarcten. Fortschr. d. Med. VI. 1888. — Vergl. auch die Arbeiten von Senftleben, Beiträge zur Lehre von der Entzündung. Dieses Archiv Bd. 72. S. 550. — Hanau, Nochmals zur Entstehung und Zusammensetzung der Thromben. Fortschr. d. Med. V. 1887. S. 65. — Eberth und Schimmelbusch, Die Zusammensetzung der Thromben. Erwiderung auf Hanau. Ebendasselbst S. 161. — K. Schuchardt, Ueber die Reiskörperbildungen in Sehnenscheiden und Gelenken. Dieses Archiv Bd. 114. — E. Neumann, Die Pikrocarminfärbung u. s. w. Arch. f. mikr. Anat. XVIII. S. 130.
8. C. O. Weber, Handbuch der allg. u. spec. Chir. von Billroth und Pitha. 1865. I. S. 330.
9. E. Wagner, Archiv der Heilkunde. Bd. 7. 1886.
10. Rindfleisch, Lehrbuch der path. Gewebelehre. 6. Aufl. 1886. S. 30.
11. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der path. Anatomie. 4. Aufl. I. S. 35 ff.
12. Klebs, Lehrbuch d. allg. pathol. Morphologie. II. S. 3 ff.
13. Kraus, Ueber die in abgestorbenen Geweben spontan eintretenden Veränderungen. Arch. f. exp. Path. XXII.
14. Petrowsky, Archiv für die ges. Phys. Bd. VII. S. 367.
15. Baumstark, Ueber eine neue Methode, das Gehirn chemisch zu erforschen. Zeitschr. f. phys. Chem. IX. S. 145.
16. Gottwalt, Quant. Analyse der Eiweissstoffe des Nierengewebes. Zeitschr. f. phys. Chem. IV. 80.
17. Virchow, Ueber das Verhalten abgestorbener Theile im Innern des menschlichen Körper. Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch. I. S. 64, 166.
18. Virchow, Ges. Abhandlungen. S. 842 u. 790. — Würzburger Verhandl. 1852. III. S. 356.
19. Beckmann, Vermischte Mittheilungen zur Pathologie der Nieren. Dieses Archiv Bd. XX.
20. Flügge, Die Mikroorganismen. 1886. S. 61.
21. Brieger, Ptomaine. — Zur Kenntniss der Aetiologie des Wundstarrkrampfes. D. med. Woch. 1887. S. 304. — Ueber Entstehung des



- Choleraeroth, sowie über Ptomaine. Ebendasselbst S. 316. — Brieger u. C. Fränkel, Untersuchungen über Bakteriengifte. Berl. klin. Wochenschr. XXVII. 11. — Baginsky u. Stadthagen, Ueber giftige Producte saprogener Darmbakterien, ebenda 1890. 13.
22. Senffleben, Ueber den Verschluss der Blutgefäße nach der Unterbindung. Dieses Archiv Bd. 77. S. 436.
  23. Baumgarten, Exp. und path.-anat. Untersuchungen über Tuberculose. Zeitschr. f. klin. Med. IX. S. 106.
  24. Marchand, Ueber die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper u. s. w. Dieses Archiv Bd. 93. S. 533.
  25. Hauser, Vorkommen von Mikroorganismen im lebenden Gewebe gesunder Thiere. Arch. f. exper. Pathol. Bd. XX.
  26. Goldmann, Ueber die morph. Veränderungen aseptisch aufbewahrter Gewebstücke und deren Beziehungen zur Coagulationsnekrose. Fortschr. d. Med. VI. 1888.
  27. Miescher, Verhandl. der Naturforscher-Ges. in Basel. VI. 1874. Heft I.
  28. Hoppe-Seyler, Handbuch der physiol.-chem. Analyse. 5. Aufl. 304. — Ueber die chem. Zusammensetzung der Eiterzellen. Med.-chem. Untersuchungen. Heft 4. 1871. — Ueber Lecethin und Nuclein in der Bierhefe. Zeitschr. f. ph. Chem. Bd. II. 437.
  29. Kossel, Schiefferdecker und Behrens, Das Mikroskop u. d. mikr. Untersuchung. S. 256. — Kossel, Ueber die chem. Beschaffenheit des Zellkerns. Berl. klin. Woch. 26. 19. 1889. — Ueber Nucleine. Centr. f. d. med. Wiss. 1889. No. 23. — Ueber das Nuclein der Hefe. Zeitschr. f. ph. Chem. Bd. III. S. 284. Bd. IV. S. 290. — Zur Chemie des Zellkerns. Zeitschr. f. ph. Chem. Bd. VII. S. 7. — Ueber einen peptonartigen Bestandtheil des Zellkerns. VIII. S. 511. — Weitere Beiträge zur Chemie des Zellkerns. IX. S. 248.
  30. Fol, Mikrosk. Technik. S. 188.
  31. Flemming, Beiträge zur Kenntniss der Zelle u. ihrer Lebenserscheinungen. II. Arch. f. mikr. Anat. 1880. S. 158.
  32. E. Zacharias, Beiträge zur Kenntniss des Zellkerns. Botan. Ztg. 1881. 1882. 1887. — Ueber den Nucleolus. Bot. Ztg. 1885. — Vergl. auch Kölliker, Handbuch der Gewebelehre. Leipzig 1889.
  33. R. Hertwig, Morphol. Jahrbücher. II.
  34. O. Israel, Practicum der path. Histologie. Berlin 1889. S. 63.
  35. A. Lesser, Die anatom. Veränderungen des Verdauungskanaals durch Aetzgifte. Dieses Archiv Bd. 83.
  36. L. v. Brajoi, Wie entledigt sich das Blut von einem Ueberschuss an Traubenzucker. Archiv f. Physiol. 1884. Physiol. Abtheil. S. 211. — St. Klikowicz, Die Regelung der Salzmengen des Blutes, ebendasselbst 1886. S. 518.
  37. E. Peiper, Beruht die eitrige Schmelzung der Gewebe auf verhinderter Fibringerinnung? Dieses Archiv Bd. 118. S. 89.