

## XXIV.

**Altes und Neues über Wanderzellen, insbesondere deren Herkunft und Umwandlungen.**

Von Prof. Dr. Julius Arnold in Heidelberg.

Unsere Anschauungen über die Herkunft und die Geschicke der Wanderzellen haben im Lauf der Zeiten mannichfachen Wandel erfahren. Wer einer Prüfung zugängig ist, muss bekennen, dass die Geschichte auch dieser Frage Vorsicht und Bescheidenheit lehrt. So nutzbringend es somit wäre, ich muss auf eine historische Erörterung verzichten und mich mit dem Hinweis auf die von Anderen und mir<sup>1)</sup> versuchten historischen Darstellungen begnügen. Es soll an dieser Stelle nur meine Aufgabe sein, mit wenigen Worten den jetzigen Stand dieser Frage zu kennzeichnen.

In der erwähnten Arbeit habe ich den Nachweis geführt, dass Zellen, welche nur mittelst Wanderung an die Stelle ihrer Ansiedelung gelangt sein konnten, an dieser längere Zeit sich zu erhalten vermögen und einer fortschreitenden Umwandlung fähig sind. — Die Befunde von sogenannten epithelioiden Zellen und Riesenzellen in den Maschen von Hollunderplättchen, welche nach allen Seiten von breiten Schichten geronnener Lymphe oder geronnenen Blutes eingehüllt waren, liessen eine andere Deutung nicht zu, weil an solchen Objecten die Bahnen der Wanderzellen beobachtet und ein „Hereinwachsen“ von dem umgebenden Gewebe abstammender Zellen ausgeschlossen werden konnte. Da die Umhüllung der Plättchen mit geronnener Lymphe schon innerhalb der ersten zwei Tage zu erfolgen pflegt und beim Frosch in so früher Zeit an den fixen Geweben Proliferationserscheinungen nicht vorkommen, so durfte auf die Herkunft dieser Zellen aus dem Blut geschlossen werden. Für die späteren Tage da-

<sup>1)</sup> J. Arnold, Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen u. s. w.  
Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 30. 1887.

gegen musste die Möglichkeit einer Zuwanderung von Zellen, welche Abkömmlinge der fixen Gewebszellen sind, in Betracht gezogen werden, wie dies an verschiedenen Stellen der oben erwähnten Arbeit geschehen ist. Dazu kommt, dass vielleicht schon unter normalen Verhältnissen solche histiogenen Wanderzellen in den Geweben vorhanden sind, allerdings nicht in so grosser Zahl, um zur Erklärung der geschilderten Befunde zu genügen. Ueberdies hatte die Beobachtung am lebenden Object (Mesenterium) ergeben, dass die grosse Mehrzahl der in den Maschen der Hollunderplättchen sich ansammelnden Zellen aus den Gefässen ausgewandert, somit hämatogenen Ursprungs war. Ob eine Umwandlung hämatogener Wanderzellen in fixe Bindegewebskörper statt hat, konnte ich wegen des später erfolgenden „Hereinwachsens“ von Zellen in die Plättchen nicht entscheiden.

Marchand<sup>1)</sup>), Reinke<sup>2)</sup>), Nikiforoff<sup>3)</sup>), Bardenheuer<sup>4)</sup> Eberth<sup>5)</sup> u. A. sind bei ihren eingehenden Untersuchungen gleichfalls zu dem Resultate gelangt, dass von ihrem ursprünglichen Standort abgelöste wandernde Zellen einer fortschreitenden Entwicklung fähig sind. Dieselben scheinen aber geneigt, ausschliesslich den histiogenen Wanderzellen eine solche Eigenschaft zuzuerkennen, während sie die hämatogenen entweder an Ort und Stelle zu Grunde gehen oder wieder weiter wandern lassen. Auch Ziegler<sup>6)</sup> deutet die Befunde in seinen Glaskam-

- <sup>1)</sup> Marchand, Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Ziegler's Beitr. z. patholog. Anatomie. Bd. IV. 1888.
- <sup>2)</sup> Reinke, Experimentelle Untersuchungen über die Proliferation und Weiterentwicklung der Leukocyten. Daselbst. Bd. V. 1889.
- <sup>3)</sup> Nikiforoff, Untersuchungen über den Bau und die Entwicklungsgeschichte des Granulationsgewebes. Daselbst. Bd VIII. 1890.
- <sup>4)</sup> Bardenheuer, Ueber die histologischen Vorgänge bei der durch Terpenthin hervorgerufenen Entzündung im Unterhautzellgewebe. Daselbst. Bd. X. 1891.
- <sup>5)</sup> Eberth, Kern- und Zelltheilung während der Entzündung und Regeneration. Festschr. für Virchow, internationale Beiträge. 1892. Bd. II. S. 75.
- <sup>6)</sup> Ziegler, Referat über die Beteiligung der Leukocyten an der Gewebsneubildung. Verhandlungen des X. internat. med. Congresses in Berlin. Vergl. daselbst die Correferate von Marchand und Grawitz; ferner Ziegler, Lehrbuch der patholog. Anatomie. 1891.

mern jetzt in diesem Sinne. Während Ribbert<sup>1)</sup> den einkernigen Leukocyten die Fähigkeit weiterer Umwandlung nicht vollständig absprechen will, ist Baumgarten<sup>2)</sup> zu der Ueberzeugung gelangt, dass die typischen Lymphocyten als Endprodukte der Theilung aus den Lymphoblasten die Proliferationsfähigkeit gänzlich und definitiv eingebüsst haben. Leber<sup>3)</sup> lässt die Frage unentschieden; dagegen spricht sich Metschnikoff<sup>4)</sup> mit aller Bestimmtheit für den Uebergang von Leukocyten in fixe Bindegewebskörper aus. — Dass durch Theilung fixer Gewebszellen nicht nur sesshafte, sondern auch wandernde Zellen entstehen, welch' letztere mit Rücksicht auf diese Herkunft im Gegensatz zu den hämatogenen vielleicht am zweckmässigsten als histiogene bezeichnet werden, nimmt man jetzt allgemein an; dagegen fehlen darüber Angaben, ob eine solche Neubildung nur auf dem Wege der Mitose sich vollzieht oder ob auch Fragmentierungsvorgänge dabei eine Rolle spielen; die erstere Vorstellung scheint die gebräuchlichere zu sein.

So bedeutungsvoll das Ergebniss ist, dass den Wanderzellen eine fortschreitende Entwicklung zuerkannt werden darf, die Frage, ob diese Fähigkeit nur den histiogenen oder auch den hämatogenen Formen zukommt, harrt noch der endgültigen Entscheidung. Marchand, Bardenheuer, Nikiforoff u. A. haben den Versuch gemacht, unter Berücksichtigung des strukturellen und tinctoriellen Verhaltens beide Arten von Wanderzellen auseinander zu halten. Reinke und Metschnikoff bezeichnen diese Bestrebungen als verfehlte. Die grössten Schwierigkeiten bieten in dieser Hinsicht die einkernigen Zellen, während man von den mehrkernigen anzunehmen pflegt, dass sie dem Untergange gewidmet sind.

<sup>1)</sup> Ribbert, Ueber die Beteiligung der Leukocyten an der Neubildung von Bindegewebe. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. s. w. 1891.

<sup>2)</sup> Baumgarten, Ueber die Herkunft der in den Entzündungsheeren auftretenden lymphkörperchenartigen Elemente. Dasselbst. — Alexander Levin, Zur Histologie der acuten bakteriellen Entzündungen. Arbeiten aus dem Baumgarten'schen Institut. 1891.

<sup>3)</sup> Leber, Die Entstehung der Entzündung u. s. w. Leipzig 1891.

<sup>4)</sup> Metschnikoff, Internationale Beiträge. Festschr. f. Virchow. 1891. — Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris, Macon, 1891.

Da auf diesem Wege sichere Anhaltspunkte sich nicht gewinnen lassen, hat man die Betheiligung der histiogenen Wanderzellen dadurch auszuschliessen versucht, dass man die mit den hämatogenen Wanderzellen erfüllten Fremdkörper nach Ablauf einer Frist, bis zu welcher eine Proliferation des fixen Gewebes erfahrungsgemäss nicht stattfindet, von ihrer Lagerstätte ablöste und dann die weiteren Geschicke der Zellen verfolgte. — Ich (a. a. O.) selbst hatte schon derartige Experimente angestellt, indem ich nach 1—3 Tagen die Hollunderplättchen vom Mesenterium ablöste oder aus den Lymphsäcken entfernte und eingeschlossen in Glaskammern der Beobachtung in überlebendem Zustande unterzog. An solchen Objecten liess sich eine fortschreitende Umwandlung zu grösseren Zellen, ja selbst zu Riesenzellen feststellen. Reinke (a. a. O.) verfuhr in der Weise, dass er die Hollunderplättchen alle 24 Stunden umlegte. Da bei solchen, allerdings an Warmblütern angestellten, Versuchen die Leukocyten zu Grunde gingen und eine fortschreitende Entwicklung nur stattfand, wenn die Plättchen mindestens 48 Stunden liegen blieben, gelangte Reinke zu dem Schluss, dass, erst nachdem das fixe Gewebe in Proliferation gerathen ist, Wanderzellen auftreten, die grössere Lebensenergie zeigen.

Berechnet man aus diesem „Für“ und „Wider“ die gangbare Anschauung, so lässt diese sich wohl in folgenden Worten wiedergeben:

1. Die Möglichkeit einer fortschreitenden Entwicklung wird den Wanderzellen zuerkannt, von den meisten Autoren aber nur den histiogenen.

2. Die hämatogenen Wanderzellen, die mehrkernigen insbesondere, sollen zerfallen, insofern sie nicht abwandern; eine progressive Metamorphose und eine auf fortschreitende Entwicklung abzielende Theilung kommt bei ihnen angeblich nicht vor.

In der letzteren Hinsicht sind auch die Mittheilungen über mitotische und amitotische Theilung der Wanderzellen zu berücksichtigen. Die diesbezüglichen Erörterungen werde ich weiter unten nachholen.

Die Bedeutung der eben skizzirten Verhältnisse für die Lehre von den entzündlichen Vorgängen überhaupt, für diejenige

von der Neubildung und Zusammensetzung des Granulationsgewebes insbesondere liegt auf der Hand. Ob und in wie weit bei diesen Prozessen Wanderzellen betheiligt sind, welche Rolle dabei den histiogenen und hämatogenen zufällt, welche weiteren Geschickte beide Arten von Wanderzellen durchmachen, das sind Fragen, welche noch für lange Zeit Arbeitsprobleme abgeben werden. — Spielt doch die Möglichkeit einer solchen discontinuirlichen Gewebsentwicklung — ich verstehe darunter die Weiterentwicklung vom Standort verschleppter oder abgewanderter Zellen — auch in der Geschwulstlehre eine grosse Rolle. Auf der anderen Seite ist auch den Zerfallserscheinungen der Werth specifischer Functionen zugetheilt worden; durch ihre Vermittlung soll z. B. Kernmaterial für die proliferirenden Gewebszellen geliefert werden [Klebs<sup>1)</sup>].

Neben solchen Erwägungen war es eine, wie mir dünkt, bedeutungsvolle Beobachtung, welche mich zur Anstellung neuer Versuche bewog. Bei den Experimenten über rückläufige Embolie<sup>2)</sup>) machte ich die Wahrnehmung, dass sehr kurze Zeit nach der Injection von Weizenkörnern in das Blut die Zahl und Form der weissen Blutkörper innerhalb der Lungengefässen einem auffallenden Wechsel unterliegt und zwar nicht nur in der Umgebung der Weizenkörner, mögen diese nun frei im Blute oder wandständig gelegen sein, sondern auch an Stellen, an welchen solche Körner nicht vorhanden waren. Neben mehrkernigen, wie sie bekanntlich im normalen Blut überwiegen, treten zahlreiche einkernige und nach wenigen Stunden vielkernige Zellen und wirkliche Riesenzellen auf. Ich erwähne diese Befunde, über welche an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden soll, an dieser Stelle nur, weil ich ihnen die Anregung zu neuen Versuchen verdanke. Die Fragestellung wäre also folgende: Welche morphologische Eigenschaften zeigen Wanderzellen, welche mit Rücksicht auf die Bedingungen, insbesondere die Zeit ihrer Einwanderung in die Fremdkörper füglich nur hämatogene sein können, und sind

<sup>1)</sup> Klebs, Allgemeine Pathologie. Bd. II. — Die Bildung des Kernchromatins. Fortschritte der Medicin. Bd. VI. 1888.

<sup>2)</sup> J. Arnold, Ueber rückläufige Embolie. Dieses Archiv. Bd. 124. 1891.

dieselben einer fortschreitenden Entwicklung und einer Vermehrung fähig?

Nach reiflicher Ueberlegung habe ich zunächst abermals für Versuche mit Fremdkörpern mich entschieden, weil ich zu der Ueberzeugung gelangte, dass es weder strukturelle noch tinctorielle Merkmale giebt, mit deren Hülfe bei entzündlichen Vorgängen an Geweben hämatogene und histiogene Wanderzellen zu erkennen sind. Als Versuchsobject habe ich den Frosch wieder gewählt; frühere Erfahrungen hatten mich gelehrt, dass unter solch' ungünstigen Verhältnissen, wie in den Maschen von Hollunderplättchen und ähnlicher Fremdkörper die Wanderzellen der Kaltblüter sich dauerhafter und widerstandsfähiger erweisen als diejenigen der Warmblüter. Bei diesen treten überdies reactive Proliferationserscheinungen an den fixen Geweben viel früher (nach 24—36 Stunden) auf als beim Frosch (nach 3—4 Tagen). Dass nur eine bedingte Verwerthung der Befunde bei Kaltblütern für die Beurtheilung der analogen Vorgänge bei Warmblütern zulässig ist, bin ich mir wohl bewusst. Zunächst handelte es sich aber um die Feststellung der Thatsache, ob die hämatogenen Wanderzellen überhaupt im Stande sind, nachdem sie die Blutbahn verlassen, als Zellen sich zu erhalten und fortschreitende Umwandlungen einzugehen oder ob sie ausnahmlos zu Grunde gehen.

Es soll mein Bestreben sein, in den nachfolgenden Zeilen in möglichst gedrängter Form über die Versuchsresultate zu berichten. Vielleicht ist es nicht überflüssig zu bemerken, dass die Kürze der Darstellung und die Zeit, welche ich auf diese Untersuchungen verwandte, in einem umgekehrten Verhältnisse stehen.

#### Versuche mit Plättchen.

Die Anordnung der Versuche war im Wesentlichen dieselbe, wie bei den früheren, mit dem Unterschiede, dass ich schon nach 6—8, spätestens nach 12—24 Stunden die Plättchen vom Mesenterium oder aus den Lymphsäcken entfernte, um sie in überlebendem Zustande mehrere Tage hindurch zu beobachten oder sofort in Fixationsflüssigkeit einzulegen. Als solche benutzte ich die verschiedensten Gemenge, am häufigsten Sub-

limatlösungen, durch welche das Protoplasma der Zellen, deren Kerne und Kerntheilungsfiguren gleich vorzüglich conservirt werden. Als Tinctionsmittel bediente ich mich des Delafield'schen Hämatoxylins. Entweder verblieben die Objecte mindestens 24 Stunden in ganz schwachen Lösungen oder aber sie wurden in concentrirter Lösung möglichst intensiv tingirt, und dann mit Jodalkohol, Pikrineosin, Säurefuchsinpikrin<sup>1)</sup> differenzirt. Die letztere Methode bietet den Vortheil, dass die fuchsinophilen Zellen intensiv roth gefärbt bleiben; auch diese Objecte kann man be-hufs Färbung des Protoplasmas aller Zellen nachträglich noch mit Eosin tingiren. Ausserdem verwendete ich bei den in Sublimat gehärteten Präparaten die Ehrlich-Biondi'sche Flüssigkeit.

An den in lebendem und überlebendem Zustande beobachteten Objecten liess sich feststellen, dass, eine lebhafte Auswanderung vorausgesetzt, schon nach 4—6 Stunden zahlreiche und verschiedene Zellformen in den Maschen der Plättchen vorkommen: neben mehrkernigen Zellen solche mit einem Kern, kurz alle die Erscheinungen, welche in meiner früheren Arbeit ausführlich beschrieben worden sind. Ich will nur noch hinzufügen, dass, wie die Untersuchung mit Sublimat fixirter Präparate lehrt, die Form der Zellen und Kerne, sowie ihre Struktur einem viel grösseren Wechsel unterworfen ist, als man sich gewöhnlich vorstellt.

Bei den mehrkernigen Zellen erscheinen die Kerne zuweilen so dunkel, dass Strukturen in ihnen kaum nachweisbar sind. Neben solchen trifft man aber auch, namentlich an mit Pikrinsäurefuchsinpikrin differenzirten Objecten, heller gefärbte Kerne mit deutlichen Kernkörperchen und Kernfäden in bald grösserer, bald geringerer Zahl und mit mehr oder weniger stark tingirter Kernwandschicht.

Beim Vergleich solcher Kerne mit denjenigen mononucleärer Zellen, erscheint die Verschiedenheit in der Struktur viel geringer, als man im Allgemeinen sich vorzustellen pflegt. Das-selbe gilt in gewissem Sinne von der Gestalt; denn von den eingebuchteten Kernen der mononucleären Zellen zu den poly-

<sup>1)</sup> Bezuglich der Technik vergl. Paul Ernst, Ueber Psammome. Ziegler's Beiträge z. path. Anatom. Bd. II. 1891 und Ueber Hyalin, dieses Archiv. Bd. 130. 1892.

morphismen trifft man alle Uebergänge. Dass bei den mehrkernigen Zellen die Kerne sehr häufig nicht wirklich getrennt sind, sondern durch Fäden unter einander in Verbindung stehen, dafür finden sich in meiner oben citirten Abhandlung zahlreiche Belege. Färbt man in Sublimat gehärtete Plättchen mit angesäuertem Biondi-Ehrlich'schem Gemisch, so tingiren sich manche der polymorphen Kerne grün, andere mehr graublau wie diejenigen der mononucleären Formen. Eine durchgreifende Verschiedenheit war ich nicht im Stande festzustellen. Will man trotzdem an der verschiedenen Provenienz und Bedeutung der ein- und mehrkernigen Zellen festhalten, so steht doch so viel fest, dass beide Formen frühzeitig auswandern und zu der Gattung der hämatogenen Wanderzellen gehören.

Schon nach 6—12 Stunden treten am lebenden und überlebenden Object längliche Zellen auf, welche in Form von Spiessen mehr oder weniger weit in die Maschenräume vortreten, dieselben theils von Scheidewand zu Scheidewand überspannend, theils in grösserer Zahl erfüllend. Sie besitzen eigenthümlich glänzende, in die Länge gezogene, mehrfach eingebuchtete oder verzweigte Kerne<sup>1)</sup>). Zuweilen ziehen sich die Zellen zu ganz langen, über mehrere Septen sich erstreckende Fäden aus, die bald nur einen Kern, bald mehrere Kerne enthalten. Manche dieser Zellen zeigen ein eigenthümliches Verhalten den Farbstoffen gegenüber, indem in den auffallend dunklen Zellen Kerne und Protoplasma kaum zu unterscheiden sind. An mit Pikrin differenzierten Objecten kann man aber die Kerne deutlich erkennen, wenn auch deren Abgrenzung gegen das Protoplasma immer noch eine sehr wenig bestimmte ist. Liegen solche Zellen in grösseren Haufen beisammen, dann erscheinen sie als dunkel gefärbte Klumpen, in denen die Contouren der einzelnen Zellen nur angedeutet sind. Offenbar handelt es sich in diesen Gebilden nicht um vielkernige Zellen, welche fast immer in grösserer Zahl vorkommen, sondern um zusammengesinterte Gebilde. — Ich war zunächst geneigt, diese als Degenerationsprodukte aufzufassen. Dagegen spricht aber, dass weder an dem Protoplasma noch an den Kernen solche Erscheinungen wahrzunehmen

<sup>1)</sup> Vergl. Fig. 28 und 29 der citirten Abhandlung im Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. XXX.

waren; nach Anzeichen einer Degeneration wurde in so früher Zeit auch an den anderen Zellen vergeblich gesucht. Das Auswachsen dieser Zellen zu spindelförmigen und verästigten Formen, welche zuweilen eine netzartige Verbindung eingingen, sowie der Befund von kleineren Gebilden, welche zu spindelförmigen und verästigten sich umzugestalten schienen, in der Umgebung dieser Zellhaufen weisen meines Erachtens viel mehr auf eine fortschreitende Umwandlung und Proliferation, als auf eine Degeneration hin. Ich bin überzeugt, dass gerade an diesen Zellformen, wenn sie einer eingehenden Untersuchung unter Anwendung der modernen technischen Hülfsmittel unterzogen werden, über das Vorkommen von Proliferationsvorgängen an hämatogenen Wanderzellen Aufschlüsse zu gewinnen sind. Dass eine fortschreitende Umwandlung solcher zu spindelförmigen und verästigten Gebilden statt hat, dieser Schluss darf aus den oben berichteten Thatsachen gezogen werden.

Ich habe bei diesen Versuchen nicht unterlassen, das Endothel und das Gewebe des Mesenteriums daraufhin zu untersuchen, ob innerhalb der ersten Tage irgend welche Proliferationserscheinungen nachweisbar sind. Legt man die Plättchen nebst dem Mesenterium und der betreffenden Darmschlinge, nachdem sie durch einen Scheerenschnitt abgetrennt wurden, in Sublimat und später in Alkohol, so bleibt bei der Ablösung das Endothel entweder an der unteren Fläche des Plättchens oder am Mesenterium haften und ist in beiden Fällen einer Untersuchung zugängig; auch Schnitte lassen sich von solchen Objecten, wenn sie in Celloidin eingebettet werden, anfertigen. Ich habe weder an den Endothelzellen, noch an den fixen Zellen des Mesenteriums innerhalb der angegebenen Frist zweifellose Theilungsvorgänge, insbesondere Mitosen beobachtet; dagegen zeigten die Endothelzellen sehr häufig Anfänge von Degeneration. Ein Zweifel an dem Vorkommen von Theilungsvorgängen an den genannten Gewebszellen in späterer Zeit soll damit selbstverständlich nicht ausgesprochen werden. Es handelte sich nur darum, festzustellen, dass fortschreitende Umwandlungen an den Wanderzellen bereits zu einer Zeit nachweisbar sind, in welcher Anzeichen einer Theilung an den fixen Zellen fehlen. Präexistente histiogene Wanderzellen — ihr Vorkommen in normalen Geweben voraus-

gesetzt — können wegen der geringen Zahl zur Erklärung nicht herbeigezogen werden.

### Versuche mit Röhrchen.

Diese Röhrchen wurden in der Weise hergestellt, dass ich von getrockneten, etwa 2 mm dicken Binsen  $\frac{1}{2}$  cm lange Stücke abschnitt und in diese feinere Röhrchen einschob, bis sie in der äusseren Umhüllung festhielten. Diese Röhrchen führte ich in die Froschlymphsäcke ein, um sie nach 6, 12 und 24 Stunden wieder zu entfernen; andere liess ich längere Zeit, bis zu 30 Tage, liegen. Diese Versuchsanordnung bietet verschiedene Vortheile. Für ein „Hereinwachsen“ von Zellen sind an den Röhrchen die Verhältnisse viel ungünstiger als an den Plättchen; ein solches kann, wenn die Röhrchen intact sind, nur an den Enden erfolgen. Von der grossen Mehrzahl der Zellen, welche in den Maschen der Röhrchen und in den Räumen zwischen denselben, sowie in ihrem Inneren enthalten waren, musste vorausgesetzt werden, dass sie nur durch Wanderung dahin gelangt sein konnten. Zur Ansiedelung von Zellen war im Inneren der Röhrchen mehr Oberfläche geboten als in den Hollunderplättchen, deren äusserste Reihe von Maschen nur sich ihnen gewöhnlich zugängig ergab. Endlich eignen sich solche Röhrchen viel besser zu Versuchen, bei denen in regelmässigen Intervallen eine Transposition ausgeführt werden soll. Die Plättchen reissen dabei sehr leicht ein und die hauptsächlich in den äusseren Maschen gelegenen Wanderzellen werden abgestreift. Dass bei solchen Versuchen aseptisch verfahren werden muss, ist selbstverständlich; in allen Fällen, in welchen eine Infection sich eingestellt hatte, kam es ausschliesslich zu einem Zerfall der Zellen. Die Methoden der Fixirung mit Sublimat, der Härtung in Alkohol von steigender Concentration, der Einbettung in Celloidin und Paraffin und endlich der Tinction mit Hämatoxylin oder Ehrlich-Biondi'scher Flüssigkeit waren dieselben wie bei den Plättchen. Sind solche Präparate gut vorbereitet, so lassen sich von ihnen Längs- und Querschnitte von genügender Feinheit herstellen.

Schon nach 12—24 Stunden zeigen sich die Röhrchen an ihrer äusseren Fläche von bald dickeren, bald dünneren Schichten

geronnener Lymphe umhüllt, in welchen ausser rothen Blutkörpern einkernige, mehrkernige und vielkernige Zellen eingebettet liegen; ausserdem enthalten dieselben spindelförmige und verästigte Zellen in wechselnder Zahl. Die Befunde sind also im Wesentlichen dieselben wie an den Plättchen. Im Inneren der Röhrchen zeigen sich die Maschen mit solchen Zellformen vollständig erfüllt oder aber die Anordnung der Zellen ist eine mehr wandständige, so dass die Leisten mit cubischen oder aber mit spindelförmigen einkernigen und mehrkernigen Zellen sich belegt zeigen. Auch fuchsinophile Zellen trifft man in ziemlicher Zahl. Ausser diesen Zellarten kommen schon zu dieser Zeit spindelförmige und verästigte ein- und mehrkernige Zellen vor, welche den an den Plättchen beschriebenen vollständig gleichend die Septen überspannen oder in die Alveolarräume hineinragen. Ihre Zahl scheint in den späteren Tagen zuzunehmen; an Röhrchen, welche in der 2. oder 3. Woche den Lymphsäcken entnommen waren, zeigten sich ausgedehnte Alveolarsysteme mit Haufen solcher Zellen, sowie mit spiessigen und zu Fäden ausgezogenen Gebilden erfüllt. Zwischen ihnen waren kleine Zellen, sowie grössere mit grossen bläschenförmigen Kernen und wirkliche Riesenzellen gelagert. In den grösseren Räumen traf man ausserdem rothe Blutkörperchen in beträchtlicherer Menge, dazwischen ein-, mehr- und vielkernige Zellen, namentlich aber auch solche mit grossen bläschenförmigen Kernen und breiten Protoplasmazonen. Auch fuchsinophile Zellen mit einem Kern und mehreren Kernen enthielten die Maschenräume in grösserer Zahl. In manchen derselben fanden sich sehr viele Granula, in anderen nur vereinzelte, so dass man den Eindruck erhielt, als ob diese abnehmen. Hinsichtlich der Struktur und der tinctoriellen Eigenschaften zeigten die in den Maschen gelegenen Zellen dasselbe Verhalten wie die an der äusseren Seite der Röhrchen und in den Plättchen befindlichen; es gilt dies insbesondere auch von der Tinction mit dem Ehrlich-Biondi'schen Gemisch.

Degenerationserscheinungen an den Zellen und Kernen konnte ich schon in den ersten Tagen als ein ganz gewöhnliches Vorkommniss feststellen. Meine Voraussetzung, dass dieselben mit der Dauer der Versuche zunehmen werden, hat sich nicht in dem erwarteten Umfang bestätigt; wenigstens war ich nicht im

Stände, mir in dieser Hinsicht ein sicheres Urtheil zu bilden; die Befunde wechselten bei den verschiedenen Versuchen, ohne dass ich eine Erklärung dafür zu geben wüsste. Bezüglich der verschiedenen Art der Degeneration von Kern und Protoplasma weiss ich den früheren Darstellungen nichts hinzuzufügen.

Typische Mitosen habe ich nach 24 Stunden nur vereinzelte gefunden; dagegen schienen sie mir vom 4. Tage an etwas zahlreicher zu werden. Ausser solchen typischen Mitosen und sehr viel häufiger wie diese kommen Formen vor, welche mit denselben eine gewisse, manchmal sehr weit gehende Aehnlichkeit besitzen, andererseits aber sehr wesentliche Verschiedenheit darbieten. Am grössten ist die Aehnlichkeit dieser Gebilde mit typischen Mitosen in einer Phase, in welcher sie aus radiär gestellten Fäden sich zusammensetzen. Bei Anwendung starker Vergrösserungen kann man sich aber leicht davon überzeugen, dass die Fäden gegen die Kernperipherie hin kolbig aufgetrieben sind und einzelne derselben in elliptische Kerne auslaufen. Daneben trifft man Kernfiguren, welche aus radiär aufgestellten, nach der Mitte hin in Fäden auslaufenden Kernen zusammengesetzt sind und dazwischen nur noch einzelne dunkle Kölbchen enthalten. Von der Seite gesehen erscheint die Gruppierung der Kerne und die Beziehung der Fäden zu einander doldenartig. Ueber die Beziehung dieser Bilder zu einander kann demnach ein Zweifel nicht bestehen, um so fraglicher ist ihre Deutung. Ich habe schon bei früheren Gelegenheiten auf das Vorkommen solcher Kernfiguren und deren Aehnlichkeit mit typischen Mitosen aufmerksam gemacht. Später hat Marchand Kerntheilungsbilder erwähnt, welche vielleicht mit den eben beschriebenen identisch sind. Die Deutung, welche Reinke den Marchand'schen Befunden gegeben hat, dass es sich um Bakterien handle, halte ich einem Forscher wie Marchand gegenüber für ausgeschlossen; selbstverständlich will ich damit nicht leugnen, dass Bacillen in Kernen eine solche radiäre Gruppierung annehmen können, wie Reinke dies beobachtet hat. — Dass es sich in den oben erwähnten Kernfiguren nicht um derartige Vorkommnisse handeln kann, geht schon aus der Form und der weiteren Umwandlung dieser Gebilde in Kerne hervor. Andererseits ist die Annahme, dass dieselben typische Mitosen seien,

mit Rücksicht auf ihre ganze Erscheinung unhaltbar. Am meisten war ich zunächst geneigt, sie als degenerirende Mitosen anzusprechen; manche derselben degeneriren auch offenbar, während andere, indem die Kölbchen in Kerne sich umwandeln, in vielkernige Zellen sich umgestalten. Eine endgültige Deutung dieser Formen ist zur Zeit unmöglich: eine weitere Bestätigung dafür, dass unsere Kenntnisse über die progressiven und regressiven Umwandlungen der Wanderzellen höchst lückenhafte und wir von einer abschliessenden Betrachtung dieser Vorgänge noch weit entfernt sind.

Wie oben bereits erwähnt, habe ich Versuche gemacht, bei welchen solche Röhrchen alle 24 Stunden einem anderen Thier in den Rückenlymphsack eingelegt wurden. Beim Frosch genügt ein solcher Termin zum Umlegen der Röhrchen, weil erfahrungsgemäss innerhalb der ersten 24 Stunden bei diesem Versuchstier Proliferationserscheinungen an den fixen Geweben nicht vorkommen. Bei der Untersuchung solch' umgelegter Röhrchen fanden sich an den Enden derselben und in ihrem Inneren dieselben Zellformen, wie in den Röhrchen, welche nicht umgelegt worden waren: einkernige Zellen mit breiteren und schmäleren Protoplasmasäumen, mehrkernige und vielkernige Zellen, daneben spindelförmige, verästigte und in lange Fasern ausgezogene, welche die Scheidewände der Maschenräume überspannten, sowie in das Innere derselben vortraten, die Hohlräume mehr oder weniger erfüllend. Die Zahl der Zellen war vielleicht eine geringere; doch ist ein sicheres Urtheil darüber nicht möglich, weil auch bei den Röhrchen, welche nicht umgelegt wurden, in dieser Hinsicht beträchtliche Schwankungen vorkamen. Dasselbe gilt von den Degenerationserscheinungen. —

Ermuthigt durch dieses Ergebniss stellte ich dann noch eine Versuchsreihe an, bei welcher nach 6, 12 und 24 Stunden die Röhrchen aus den Lymphsäcken entfernt, an den Enden verkohlt und dann in Paraffin eingetaucht wurden. Wie Controlversuche lehrten, erreicht man auf diese Weise einen ganz zuverlässigen Verschluss. In Röhrchen, welche vor dem Einlegen in die Lymphsäcke nach dieser Methode behandelt waren, fanden sich weder Zellen noch Lymphe. Nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Tagen wurden die Röhrchen aus den Lymphsäcken entfernt und

nach Ablösung des Paraffins in derselben Weise conservirt und gefärbt wie die anderen Objecte. Wie nicht anders zu erwarten, enthielten nach 6 Stunden verschlossene Röhrchen weniger Zellen, aber die Zellformen waren dieselben, wie in den nicht umgelegten Röhrchen. Weniger deutlich war der Unterschied in Bezug auf den Gehalt an Zellen bei den Röhrchen, welche erst nach 12 und 24 Stunden verschlossen wurden; auch in ihnen fanden sich einkernige, mehrkernige und vielkernige Zellen, solche mit schmalem und breiten Protoplasmasäumen, daneben spindelförmige und verästigte, ächte und unächte Mitosen, erstere vereinzelt, letztere zahlreich, sowie degenerirte Zellen, letztere vielleicht in grösserer Menge.

Zwischen den eben geschilderten Versuchsergebnissen und den von Zahn<sup>1)</sup> und Reinke berichteten bestehen Widersprüche, welche allerdings, wie mir dünkt, nur scheinbare sind. Zahn hat an Leukocyten der Froschlymphe, mit welcher er sterilisirte Röhrchen beschickte, keine progressiven Metamorphosen, aber allerdings erst nach 2 Monaten das Auftreten regressiver Metamorphosen beobachtet; ein, wie mir dünkt, sehr interessanter und mit meinen Erfahrungen übereinstimmender Beweis für die Dauerhaftigkeit dieser Zellformen. Wenn fortschreitende Umwandlungen in den Glasröhren ausgeblieben sind, so erklärt sich dieses negative Resultat, wie ich glaube, ungezwungen aus der Versuchsanordnung. Bezüglich der Versuche Reinke's habe ich oben bereits hervorgehoben, dass derselbe an Warmblütern experimentirte und dass die Bedingungen für die Ueberpflanzung von Wanderzellen nicht nur wegen der damit verbundenen Abkühlung und ihrer Folgen, sondern auch wegen der geringeren Widerstandsfähigkeit derselben weniger günstige sind. Dasselbe gilt von den Plättchen, welche gewöhnlich nur in der äussersten Maschenreihe Zellen enthalten; diese sind aber bei der Umlagerung der Plättchen allen möglichen Schädlichkeiten ausgesetzt. Wenn Reinke betont, dass er bei Plättchen, welche 48 Stunden liegen geblieben waren, ganz andere Bilder erhielt, als an solchen, welche nur 24 Stunden im Gewebe verweilt waren, und den Schluss zieht, dass erst nachdem das fixe Gewebe in Pro-

<sup>1)</sup> Zahn, Verhandl. d. international. Congresses zu Berlin. Bd. VI. S. 90.

liferation gerathen, Wanderzellen auftreten, die grössere Lebensenergie haben, so kann ich allerdings diesen Schluss als zwingend nicht anerkennen. Man könnte mit demselben Recht aus diesem Befund folgern, dass die Zellen erst nach 48 Stunden innerhalb der Maschen so sesshaft geworden sind, dass die Verlagerung ihrem Bestand und ihrer weiteren Entwicklung keinen Eintrag thut. Ich will damit nicht sagen, dass unsere Versuchsergebnisse unbedingt vergleichbar sind, möglicher Weise bestehen bezüglich der Widerstandsfähigkeit der Zellen Verschiedenheiten bei Warm- und Kaltblütern. Andererseits dünkt es mir gar nicht unmöglich, dass bei Warmblütern ähnliche Ergebnisse wie bei Kaltblütern erhalten werden, wenn man die Versuche in geeigneter Weise modifizirt. Die Versuchsergebnisse Reinke's sprechen jedenfalls nicht dagegen. — Zunächst muss ich mich mit der Thatsache begnügen, dass beim Frosch bei einer Versuchsanordnung, durch welche die Betheiligung fixer Gewebszellen und histiogener Wanderzellen ausgeschlossen ist, die hämatogenen Wanderzellen einer fortschreitenden Entwicklung sich fähig erwiesen und somit mehr Lebensenergie bewährt haben, als man ihnen gewöhnlich zuerkennt.

#### Injectionen von Weizengries in den Rückenlymphsack.

Der ursprüngliche Zweck dieser Versuche war, mich über das Verhalten der Wanderzellen den kleineren und grösseren Weizenkörnern gegenüber zu unterrichten. Bei der Untersuchung der Gerinnsel, wie sie nach der Injection von Weizengries im Blut zu Stande kommen, war ich auf Bilder gestossen, zu deren Aufklärung solche Vorstudien als unentbehrlich sich erwiesen. Bei dieser Gelegenheit machte ich einige Funde, die alle an und für sich von grossem Interesse sind, an dieser Stelle aber um so mehr eine kurze Erwähnung verdienen, weil die meisten derselben zu den uns hier beschäftigenden Fragen in inniger Beziehung stehen.

Für die erste Erfahrung, auf welche ich zunächst hier hinweisen möchte, trifft allerdings nur die erste Bemerkung zu. Fast alle Versuchsthiere zeigten nehmlich nach der Injection, namentlich wenn sie etwas rasch ausgeführt wurde, obgleich die injicirte Menge des in physiologischer Kochsalzlösung suspendirten,

mässig dicken Gemisches eine geringe war (2 ccm), höchst auffallende Symptome. Sie wurden sehr unruhig, und von einem Zittern oder krampfähnlichen Zuständen befallen, schnappten nach Luft u. s. w. Viele der Thiere erholten sich wieder, andere gingen nach kurzer Zeit zu Grunde. Untersucht man gleich nach der Injection die Schwimmhäute, so finden sich in deren Gefässen Weizenkörner; später treten an solchen Stellen Hämorrhagien auf. Die Durchmusterung der Organe hat ergeben, dass bei allen Thieren die Lungengefässen mit kleineren und grösseren Weizenkörnern gefüllt waren, aber auch die Gefässer der Leber, der Nieren, der Zunge, kurz fast aller Organe solche kleineren und mittelgrossen Körner enthielten. Manche derselben besassen eine so stattliche Grösse, dass es schwer verständlich schien, wie sie den Lungenkreislauf passirt haben mochten. Die dorsalen Lymphherzen waren ganz mit solchen Massen angefüllt; von einer Verletzung derselben konnte schon deshalb keine Rede sein, weil ich die Einspritzung immer vom Kopf aus vornahm und die Canüle möglichst wenig tief und so, dass sie nach allen Seiten hin beweglich blieb, einführte. Es konnte somit auch von der Verletzung eines grösseren Gefässes keine Rede sein. Nach der ganzen Anordnung und Vertheilung der Weizenkörner bleibt eine andere Annahme nicht möglich als die, dass corpusculäre Gebilde, welche grösser sind als rothe Froschblutkörper vom Rückenlymphsack aus in die Venen, in die Lungengefässen und von da aus in die Organe gelangen und zwar, was mir besonders bemerkenswerth scheint, ohne Vermittlung von Wanderzellen; eine solche ist schon dadurch ausgeschlossen, dass die Körner unmittelbar nach der Injection in den Gefässen der Schwimmhaut getroffen werden, ehe überhaupt eine Auswanderung nach dem Lymphsack zu Stande kommen kann. Dass Fett vom Rückenlymphsack aus aufgenommen und in grösseren Tropfen in den Organgefässen wieder gefunden wird, ist mir schon längst bekannt. Bei den Demonstrationen über Embolie pflege ich mich einer solchen Versuchsanordnung zu bedienen; ich hatte mir aber immer vorgestellt, dass es sich dabei um einen Uebertritt kleinstter Fetttröpfchen handelt, welche innerhalb der Blutbahn zu grösseren Tropfen sich wieder vereinigen. Auf die Weizenkörner

ist eine solche Annahme allerdings nicht anwendbar. Gegenüber der allgemein gangbaren Anschauung, dass selbst bei dem Transport kleinster corpusculärer Gebilde die Wanderzellen unentbehrliche Hülfsmittel seien, mahnt die eben berichtete Erfahrung zur Vorsicht. Uebrigens war ich<sup>1)</sup> schon bei den Untersuchungen über Staubinhalaion zu dem Resultat gekommen, dass corpusculäre Elemente von den Lungenalveolen aus auch ohne Vermittlung von Wanderzellen in die Lymphbahnen und von da in die Bronchialdrüsen gelangen können.

Das eben berichtete Verhalten der Weizenkörner findet nun keineswegs seine Erklärung in der Annahme, dass die Wanderzellen denselben gegenüber sich ablehnend verhielten. Zapft man nach 6, 12 und 24 Stunden etwas Flüssigkeit aus dem Rückenlymphsack ab, so zeigen sich die Wanderzellen mit kleineren und mittelgrossen Körnern ausgefüllt. Die Zellen sind beträchtlich vergrössert, rund oder mit kurzen Fortsätzen versehen und führen in ihrem Leib viele kleine oder einige grössere Körner mit, welche bei den amöboiden Bewegungen die verschiedenartigsten Verschiebungen erfahren. Es sind nicht nur einkernige, sondern noch viel häufiger mehrkernige Zellen, welche die Weizenkörner enthalten und die erwähnten Formveränderungen eingegangen haben. Die Kerne liegen dann zwischen den Weizenkörnern, zuweilen noch durch Fäden zusammenhängend oder aber die Kerne erstrecken sich mit ihren verzweigten Fortsätzen zwischen die Körner. Ich habe solche Zellen nicht nur in lebendem und überlebendem Zustande beobachtet, sondern auch Deckgläser mit solch lymphatischer Flüssigkeit beschickt, mit Hämatoxylin und darauf mit Jod und endlich mit Eosin tingirt, nachdem sie zuvor lufttrocken gemacht und dann durch die Flamme gezogen worden waren. Die Kerne sind dann hellblau, die Körner gelb und das Protoplasma roth gefärbt.

Will man die Zellen ohne solche Einlagerungen, die störend sein können, beobachten, dann legt man besser Röhrchen in den Lymphsack und verwendet die Lymphe, welche auch bei dieser Versuchsanordnung in grösserer Menge abgeschieden wird und mehr Zellen führt, zur Untersuchung. Statt die Deckgläser ab-

<sup>1)</sup> J. Arnold, Unters. über Staubinhalaion u. Staubmetastase. Leipzig 1885.

zuflammen, kann man dieselben auch der Einwirkung von Osmiumsäure, Chromosmiumessigsäure, Sublimat u. s. w. aussetzen, indem man sie, ehe sie vollständig lufttrocken werden, auf solchen Flüssigkeiten schwimmen lässt. Auch die verschiedensten Tinctionsmethoden sind anwendbar; verdünnte Hämatoxylinlösung, concentrirte Hämatoxylinlösung und Differenzirung mit Säurefuchsinpikrin, Pikrineosin oder Jodalkohol, sowie endlich Ehrlich-Biondi'sches Farbgemisch, bei deren Anwendung, wie ich schon an dieser Stelle bemerken will, eben so wenig eine principielle Differenz in tinctorieller Hinsicht sich ergab, wie an anderen Objecten.

Ich möchte die geschilderte Versuchsanordnung angelegenlich empfehlen, in der festen Ueberzeugung, dass bei dem Studium solcher Präparate, nach der Ausfüllung mancher Lücken und der Beseitigung irriger Anschauungen, eine Verständigung nicht ausbleiben wird.

Wie nicht anders zu erwarten, traf man auch an solchen Präparaten schon nach 8, 12 und 24 Stunden die verschiedensten Zellformen: einkernige Zellen, deren Protoplasmasaum bald breiter, bald schmäler, deren Kerne rund oder eingebuchtet, heller oder dunkler gefärbt waren. Neben diesen fanden sich zahlreichere mehrkernige Zellen, deren Kerne dieselben Unterschiede in struktureller und tinctorieller Beziehung darboten, wie die Kerne der oben beschriebenen Formen. Auch an Zellen mit verästigten Kernen und vielkernigen Zellen ist zu dieser Zeit kein Mangel; dagegen fehlen fast vollständig Degenerationserscheinungen. Des Verhaltens der Zellen und Kerne zu den kleineren Weizenkörnern habe ich oben bereits gedacht; ich habe dem nur noch hinzuzufügen, dass, wenn grössere Körner in den Zellleib aufgenommen wurden, der Kern nach der Peripherie rückt und eine Aufreibung der Zellperipherie an dieser Stelle bedingt. Sehr merkwürdig ist das Verhalten der Wanderzellen zu den Weizenkörnern, die so gross sind, dass sie in den Zellleib nicht aufgenommen werden können. In diesem Falle legt sich zunächst eine Zelle, dann mehrere der Oberfläche des Weizenkornes an; die Zellen werden dabei ganz platt und endothelähnlich, während die Kerne sichelförmig über die Contouren der Weizenkörner hervortreten als ob sie diesen angehörten. Zuweilen werden grössere Weizen-

körner fast ganz von Zellen umhüllt, so dass deren gegenseitige Abgrenzungen kaum zu erkennen sind. Auch an dieser Leistung sind nicht nur einkernige, sondern auch mehrkernige Zellen betheiligt; allerdings werden ihre Kerne dabei meistens grösser und heller. Ich hebe dies hervor, weil man in der neuesten Zeit geneigt scheint, ausschliesslich oder mindestens vorwiegend den einkernigen Zellen die Rolle von Phagocyten zuzusprechen. Wie wenig eine solche Vorstellung berechtigt ist, geht aus den eben berichteten Thatsachen hervor. Ueberhaupt erhält man bezüglich der Lebens- und Leistungsfähigkeit der mehrkernigen Zellen, namentlich bei der Beobachtung des lebenden Objects, keineswegs den Eindruck, als ob es sich bei ihnen um senile, dem Untergang gewidmete Formen handle, sondern gerade den entgegengesetzten.

In den späteren Tagen kommen neben den bis jetzt beschriebenen Zellformen Riesenzellen zum Vorschein, sowie längliche und verästigte Zellen, daneben Degenerationserscheinungen; letztere spärlicher und später wie an den anderen Objecten.

Die eben geschilderten Beobachtungen habe ich dann noch an zahlreichen Schnittpräparaten controlirt, indem ich die Thiere nach 12, 24, 48 Stunden oder nach 4, 6, 8—90 Tagen tödtete. Nachdem die Organe herausgenommen und die Extremitäten abgeschnitten waren, legte ich den geschlossenen Rückenlymphsack in Sublimat, dann Alkohol von steigender Concentration. Nach einiger Zeit wurden die Hautstücke nebst den die Körner enthaltenden Gerinnnseln herausgeschnitten und mit Celloidin durchtränkt.

An den mehr vereinzelt liegenden Körnern ergaben sich dieselben Befunde wie die eben geschilderten. Waren die Körner zu grösseren Klumpen zusammengeballt und von breiteren Schichten geronnener Lymphe umgeben, so liessen sich auch hier, wie an den Plättchen die Strassen der Wanderzellen nachweisen. Doch begnügten sich diese nicht mit der Einwanderung in die äussersten Reihen, vielmehr zeigten sich ganz grosse Haufen von Weizenkörnern schliesslich von Wanderzellen so ausgiebig durchsetzt und die einzelnen Körner von solchen der Art eingehüllt, dass die ganze Masse auf den ersten Blick nur aus Wanderzellen zu bestehen schien und erst an feineren und mit Jod ge-

färbten Schnitten ihr Verhältniss zu den Weizenkörnern festgestellt werden konnte. Durch die ganze Anordnung entstand eine geradezu überraschende Aehnlichkeit mit Granulationsgewebe, wie ich hinzufügen muss, zu einer Zeit, in welcher ein Hereinwachsen von dem umgebenden Gewebe mit Sicherheit ausgeschlossen werden durfte. Ich will über diese Versuchsergebnisse, weil sie mit den früher an den Plättchen erhaltenen sonst vollständig übereinstimmen, — getreu meiner Zusage, möglichst kurz zu sein — nicht weiter berichten.

#### Schlussbetrachtungen.

Dank der Uebereinstimmung der Ergebnisse bei den verschiedenen Versuchsreihen ist es möglich, diese in wenigen Worten zusammenzufassen.

In allen Versuchen haben sich zu einer Zeit, in welcher eine Betheiligung des fixen Gewebes bezw. histiogener Wanderzellen ausgeschlossen war, einkernige, mehrkernige und vielkernige Zellen, also sehr verschiedene Zellformen gefunden, welche somit nur hämatogener Herkunft sein können.

Während die einen Zellen degenerativ zu Grunde gehen, wandeln sich die anderen in epithelioide Zellen, Riesenzellen, spindelförmige und verästigte Zellen auch dann um, wenn es sich der ganzen Anordnung der Versuche nach nur um hämatogene Wanderzellen handeln kann.

Ich will nicht unterlassen zu betonen, dass ich weit davon entfernt bin, in Anbetracht dieser Erfahrungen die Rolle zu unterschätzen, welche die fixen Gewebe und die histiogenen Wanderzellen bei den entzündlichen Vorgängen, der Zusammensetzung des Granulationsgewebes insbesondere spielen. Es bestehen ja in dieser Frage der Missverständnisse und Missdeutungen schon zu viele.

Es erübrigt uns noch die Erörterung der Fragen, ob alle die genannten Zellformen oder welche derselben einer fortschreitenden Umwandlung fähig sind, ob genetische Beziehungen zwischen ihnen bestehen und endlich, welche Theilungsvorgänge an ihnen sich vollziehen.

Zu diesem Behuf dürfte es sich empfehlen folgende Formen zu unterscheiden:

1. Einkernige Zellen mit bald schmalem, bald breiterem Protoplasmasaum. Die runden oder länglichen, häufig eingebuchten Kerne zeigen insofern den Farbstoffen gegenüber ein verschiedenes Verhalten als manche derselben sich dunkler, andere heller färben. Während in den letzteren Kernkörperchen, Kernfäden und Kernwandschicht deutlich zu unterscheiden sind, ist dies bei den ersten schwierig und häufig nur nach der Differenzirung mit Pikrin möglich. Trotz der eben angedeuteten Verschiedenheiten halte ich es nicht für wahrscheinlich, dass es sich um der Herkunft und der Bedeutung nach differente Formen handelt, sondern um wechselnde, vielleicht mit der Contraction zusammenhängende Aggregatzustände der Kerne: eine Vermuthung, der ich schon früher Ausdruck verliehen habe<sup>1)</sup>.

2. Polymorphe Formen und mehrkernige Zellen. Die ersten enthalten eingebuchte gelappte, verästigte und durch Fäden verbundene, die letzteren ausser solchen vollständig getrennte Kerne. Auch bei diesen Zellen zeigen die Kerne ähnliche Structurverschiedenheiten; sie sind bald dunkler, bald heller; Fäden sind in den letzteren sehr leicht zu erkennen, in den ersten nur nach der Differenzirung. Dass die unter 1. beschriebene Zellart in diese übergehen kann, darauf weisen meines Erachtens nicht nur der Befund aller möglichen Uebergangsformen, sondern auch die früher (a. a. O.) berichteten Beobachtungen am lebenden Object hin. Ein principiell verschiedenes Verhalten der ein- und mehrkernigen Zellen Farbstoffen, insbesondere dem Ehrlich-Biondi'schen Gemisch gegenüber (Nikiforoff), liess sich nicht feststellen. — Wie oben erwähnt, pflegt man gerade diese Zellen mit polymorphen und mehreren Kernen als senile, absterbende, überhaupt dem Untergang geweihte aufzufassen. Während man den einkernigen Formen bereitwillig, ja vorwiegend phagocytäre Eigenschaften zuerkennt, ist man geneigt, diese den mehrkernigen Formen abzusprechen. Solche Vorstellungen stehen nicht im Einklang mit den oben berichteten Thatsachen.

<sup>1)</sup> J. Arnold, Ueber Theilungsvorgänge u. s. w. Arch. f. mikr. Anatom. Bd. 30. 1887. S. 223 u. f.

Ich konnte nachweisen, dass gerade die mehrkernigen Zellen nicht nur besonders lebhafte amöboide Bewegungen ausführen, sondern schon nach kurzer Zeit kleinere und mittelgrosse Weizenkörner in sich aufgenommen haben, dabei zu grossen Zellen sich umgestaltend. Auch bei der Umhüllung der grossen Weizenkörner sind nicht nur die einkernigen, sondern auch die mehrkernigen Zellen betheiligt. — Berücksichtigt man ferner ihre Structurverhältnisse, wie sie durch die neueren Untersuchungen von Flemming, Loewit, Hansemann, Dekhuyzen, Müller, Heidenhain, Kostanecki u. v. A.<sup>1)</sup> aufgedeckt sind, so will mir die Annahme, dass die mehrkernige Beschaffenheit der Zellen den Untergang derselben anzeigen, um so weniger sachentsprechend erscheinen, als Zerfallserscheinungen weder am Protoplasma noch an den Kernen regelmässig vorkommen, wie man es in diesem Falle erwarten müsste. Ueberdies bieten zerfallende Kerne ganz andere Form- und Strukturverhältnisse dar; ich verweise in dieser Hinsicht auf meine (a. a. O.) früheren Mittheilungen. Dass die Zellen mit polymorphen Kernen zerfallen können und häufig zerfallen ist zweifellos, dass sie aber zerfallen müssen und einer fortschreitenden Entwicklung überhaupt nicht fähig seien, ist eine den Thatsachen nicht entsprechende Annahme. Es ist leider nicht möglich, an dieser Stelle in die Geschichte dieser Frage einzutreten und der verschiedenen Hypothesen, wie sie bezüglich derselben aufgestellt wurden, zu gedenken. Vielmehr muss ich mich damit begnügen, die Ausführungen M. Heidenhain's zu erwähnen, welcher die polymorphen Zellen als exquisit lebensfähige anspricht. Derselbe ist geneigt, mit Dekhuyzen die Polymerie von der Fähigkeit der amöboiden Bewegungen abhängig zu machen und betont die Möglichkeit, dass polymere Kerne wieder rund<sup>2)</sup> werden und durch Mitose sich vermehren.

<sup>1)</sup> Bezuglich der neueren Literatur verweise ich auf Mart. Heidenhain, Ueber Kern und Protoplasma, Festschrift für Koelliker, 1892, und Kostanecki, Ueber Kerntheilung bei Riesenzytellen. Anatom. Hefte. 1892.

<sup>2)</sup> Vergl. J. Arnold, Ueber Theilungsvorg. Archiv für mikr. Anatom. Bd. 30. S. 251.

3. Die fuchsinophilen Zellen, wie sie namentlich in den Röhrchen fast immer in grösserer Zahl getroffen wurden, enthalten bald einen Kern, bald mehrere Kerne und unterscheiden sich von den eben beschriebenen Formen wesentlich nur durch den Gehalt an Granula, welche sich mit Fuchsin intensiv färben, aber, wie es scheint, betreffs ihrer Zahl an derselben Zelle zu verschiedenen Zeiten einem Wechsel unterworfen sind.

4. Bezuglich der runden Zellen mit breiteren Protoplasmasäumen (epithelioide Formen) und hellen bläschenförmigen Kernen, sowie der spindelförmigen und verästigten Zellen mit länglichen und verzweigten, einfachen und mehrfachen Kernen ist hervorzuheben, dass sie schon nach 24 Stunden vorkommen, nach dieser Zeit aber an Zahl zunehmen. Wie die Befunde in den umgelegten Röhrchen lehren, können diese Formen aus einer directen Umwandlung hämatogener Wanderzellen hervorgehen. Auf der anderen Seite weisen die oben berichteten Thatsachen auf eine Vermehrung der Zellen hin. Die Annahme, dass diese ausschliesslich in der Art der typischen Mitose sich vollziehe, halte ich nicht für berechtigt. Von den spärlichen Mitosen, welche innerhalb der ersten Tage vorkommen, ist es fraglich, ob sie an Ort und Stelle entstanden sind und nicht vielmehr aus dem circulirenden Blute stammen. Die Zunahme der typischen Mitosen aber, welche nach dieser Zeit beobachtet wurde, war keine so ausgiebige, dass sie zu der Erklärung der Zellvermehrung ausreichte. Bezuglich der „mitosenähnlichen“ Kernfiguren aber, welche in grösserer Zahl auftreten, hat es sich als wahrscheinlich herausgestellt, dass sie überhaupt den typischen Mitosen nicht zugezählt werden dürfen, weil sie, ohne die Umwandlung in pluripolare Mitosen einzugehen, in mehrere und viele Kerne zerfallen. Damit soll in keiner Weise ein Zweifel an der Fähigkeit der Wanderzellen nach dem ächten Typus der Mitose sich zu theilen ausgesprochen werden. Die diesbezüglichen neueren Beobachtungen von Flemming, Dekhuyzen, Spronck, Müller, Bahnwart, Heidenhain u. A. dünken mir vollkommen überzeugend.

Andererseits darf aber auch das Vorkommen anderer Theilungsvorgänge als sichergestellt bezeichnet werden. Ob die verschiedenen Typen der Theilung gleichwerthig sind, welche ver-

schiedene Bedeutung ihnen zukommt, darüber liegen zahlreiche Mittheilungen vor. Ich verweise auf die interessanten Auseinandersetzungen von Flemming, Loewit, Roux, Frenzel, E. H. Ziegler, vom Rath, Verson, Chun, Hansemann, Heidenhain, Zander<sup>1)</sup> u. A. So interessant die in diesen Arbeiten erörterten Gesichtspunkte und Hypothesen sind; von einer endgültigen Entscheidung in dieser die Dignität der verschiedenen Theilungsvorgänge betreffenden Frage sind wir schon deshalb noch weit entfernt, weil unsere diesbezüglichen Erfahrungen als sehr spärliche und einseitige bezeichnet werden müssen. Insbesondere möchte ich vor dem Versuch warnen, die an normalen Objecten gewonnenen Auffassungen ohne weiteres auf pathologische Verhältnisse zu übertragen.

5. Dieselbe Vorsicht und weise Beschränkung scheint mir auch geboten in der Frage von der Entstehung der vielkernigen Zellen und Riesenzellen. Bei verschiedenen Gelegenheiten<sup>2)</sup> habe ich darauf aufmerksam gemacht, dass diese Zellformen in verschiedener Weise sich entwickeln können. — In erster Reihe kommen die pluripolaren Mitosen in Betracht, welche in vielkernige Zellen sich umwandeln können, wenn die Zelltheilung ausbleibt. Wenn aber die Behauptung aufgestellt wurde, dass bei solchen Zellen eine Theilung des Leibes niemals erfolge, so kann ich dies für pathologische Objecte nicht zugeben. Darf man aus der Einfurcung des Protoplasmas zwischen den jungen Kernen auf eine Abschnürung des Protoplasmas schliessen, was meines Wissens allgemein zugegeben wird, so muss auch für die pluripolaren Mitosen eine solche Möglichkeit zugegeben werden. Ich erinnere an den von mir<sup>3)</sup> und Martin<sup>4)</sup> geführten

<sup>1)</sup> Zander, Gegenwärtiger Stand der Lehre von der Zelltheilung. Biolog. Centralblatt. 1892. Daselbst zahlreiche Literaturangaben.

<sup>2)</sup> J. Arnold, Beobachtungen über Kerntheilungen in den Zellen der Geschwülste. Dieses Archiv. Bd. 78. — Ueber Kerntheilung und vielkernige Zellen. Daselbst. Bd. 98. — Ueber Theilungsvorgänge u. s. w. Arch. f. mikr. Anatom. Bd. 30. — Weitere Mittheilungen über Kern- und Zelltheilungen in der Milz. Daselbst. Bd. 31. u. a. a. O.

<sup>3)</sup> J. Arnold, Beobachtungen über Kerntheilungen in den Zellen der Geschwülste. Dieses Archiv. Bd. 78. 1879.

<sup>4)</sup> Martin, Zur Kenntniss der indirekten Zelltheilung. Dieses Archiv. Bd. 86. 1881.

Nachweis, dass bei pluripolaren Mitosen in Geschwüsten zwischen den jungen Kernen tiefe Einschnürungen des Protoplasmas vorkommen. Es war nur meine Absicht, noch einmal auf diese Thatsache aufmerksam zu machen; in eine Kritik der entgegengestehenden Anschauungen möchte ich an dieser Stelle nicht eingetreten. Von neueren Arbeiten über diesen Gegenstand sind diejenigen von Hertwig, Ströbe, van der Stricht, Hansemann, Heidenhain und Kostanecki<sup>1)</sup> hervorzuheben, durch welche zum Theil ganz neue Gesichtspunkte über diese Vorgänge aufgeschlossen sind.

Ein zweiter Typus, der nach meiner Erfahrung zu der Bildung von vielkernigen und Riesenzellen führt, ist derjenige der Fragmentirung. Auf meine früheren Beobachtungen verweisend möchte ich nur die Thatsache hervorheben, dass an lebenden Riesenzellen eine Abschnürung von Zellen von mir gesehen wurde. — Wenn Demarboix und Kostanecki meinen, dass die mitotische Theilung der einzige Vermehrungsmodus bei Riesenzellen sei, so muss ich schon mit Rücksicht auf die Erfahrung an pathologischen Objecten Bedenken tragen, einer solchen Auffassung beizutreten. — Ausser den erwähnten Vorgängen können noch Verschmelzungen von Zellen, Invaginationen und Phagocytose zu dem Bild vielkerniger Zellen Veranlassung geben, ganz abgesehen von den Befunden an mit Epithel und Endothel auskleideten Kanälen, deren Durchschnitte Riesenzellen mehr oder weniger gleichen.

Da in den vorstehenden Zeilen mehrfach von Mitose und Fragmentirung in dem jetzt gebräuchlichen Sinne die Rede war, darf ich diese Gelegenheit nicht vorübergehen lassen, ohne betreffs dieser Bezeichnungen den Versuch einer Verständigung gewagt zu haben. Ursprünglich wurden als Mitose, karyomitotische Theilung, indirekte Kerntheilung ein Vorgang bezeichnet, bei welchem der Kern unter Zunahme der chromatischen Substanz eine gesetzmässige Reihe von Umordnungen dieser erfuhr und gewöhnlich mit der Theilung in zwei gleiche Hälften, welche rückläufig gleichfalls regelmässige Umwandlungen durchmachten, abschloss. Nachdem ich die Wahrnehmung angestellt hatte,

<sup>1)</sup> Kostanecki, a. a. O. Dasselbst zahlreiche Literaturangaben.

dass es prinzipiell bedeutungsvolle Abweichungen von dieser typischen Mitose giebt, bei welcher zwar eine Zunahme der chromatischen Substanz sich vollzieht, deren Umordnung aber nach dem eben erwähnten Schema nicht erfolgt, indem z. B. die äquatoriale Umordnung, sowie die übliche Veränderung der Kernwandschicht, die Segmentirung in zwei gleiche Hälften ausbleiben, habe ich mir erlaubt für diese Vorgänge den Namen der indirecten (mitotischen) Fragmentirung vorzuschlagen. Dass bei dieser nicht einheitliche, sondern sehr wechselnde Formen zur Beobachtung gelangen, ist durch das Wesen dieses Kerntheilungsvorganges begründet. Obgleich auch von Anderen derartige prinzipielle Abweichungen von der indirecten (mitotischen) Segmentirung beobachtet worden sind, hat man diese Kernfiguren doch den typischen Mitosen zugezählt und die Berechtigung zur Aufstellung einer indirecten (mitotischen) Fragmentirung in Abrede gestellt. Sollte sich in Zukunft herausstellen, dass es von der mitotischen Segmentirung prinzipiell differente mitotische Kerntheilungsvorgänge giebt, dass aber die von mir aufgestellte Unterscheidung und gewählte Bezeichnung das Wesen dieser Vorgänge nicht treffen oder, wie E. H. Ziegler sich ausdrückt, „unnatürliche“ sind, so überlasse ich gerne den auf diesem Gebiete maassgebenden Autoritäten die Wahl einer sachentsprechenden Benennung. Ich bitte nur bei der Entscheidung dieser Angelegenheit zu erwägen, ob es förderlich ist, Prozesse, welche prinzipiell so wichtige Differenzen darbieten, unter dem Namen „Mitose“ zusammenzufassen. Wird es sich z. B. empfehlen, die oben beschriebenen „mitosenähnlichen“ Kernfiguren, deren radienartig aufgestellte Kerngebilde in Kerne übergehen und zur Entstehung mehrkerniger Zellen führen, den typischen Mitosen beizuzählen? Ueberhaupt darf aus Erfahrungen an diesem und jenem Object nicht die Berechtigung zu einem abschliessenden Urteil in einer so umfangreichen und schwierigen, normale und pathologische Verhältnisse umfassenden Frage abgeleitet werden, das lehren die oben berichteten Thatsachen.

In diesen Mittheilungen ist der Nachweis geführt worden, dass aus dem Blute ausgewanderte — „hämatogene“ — Wandzellen einer fortschreitenden Umwandlung und Vermehrung fähig sind. Ich bin mir voll bewusst, dass diese „hämatogenen“

Wanderzellen ihrer Provenienz und Dignität nach nicht gleichwertig sind. So lange aber mit unseren jetzigen Hülfsmitteln eine Unterscheidung all dieser Formen in der angedeuteten Richtung nicht möglich ist, hat auch eine solche Erörterung keinen Zweck. — Welche Rolle die „hämatogenen“ Wanderzellen bei der continuirlichen und discontinuirlichen BindegewebSENTWICKELUNG spielen, ob sie in Bindegewebszellen sich umgestalten, die Leistung von Fibroblasten übernehmen können oder nicht, diese und andere Fragen sind zur Zeit endgültig nicht zu beantworten. Jedenfalls ist man aber nicht mehr berechtigt, wie dies bisher üblich, eine jede Zelle, welche abgelöst vom Mutterboden oder in einiger Entfernung von der Zone des proliferirenden Gewebes getroffen wird, wenn sie nur einen entwickelteren Zellkörper von rundlicher oder länglicher Gestalt und einen bläschenförmigen Kern besitzt, als wandernden Abkömmling des fixen Gewebes als „histiogene“ Wanderzelle anzusprechen und dieser ausschliesslich die Fähigkeit einer fortschreitenden Umwandlung zuzuerkennen. Was die Bedeutung der „hämatogenen“ und vielleicht auch mancher „histiogenen“ Wanderzellen für die Bildung des Granulationsgewebes und deren weitere Geschicke innerhalb desselben anbelangt, so möchte ich noch die Möglichkeit hervorheben, dass dieselben vielleicht nur provisorische und transitorische Bestandtheile des Granulationsgewebes abgeben, welche später durch continuirlich hereinwachsende, jedenfalls bleibende Fibroblasten ersetzt werden. Nach den oben ausgeführten Erfahrungen muss allerdings zugegeben werden, dass die Wanderzellen sehr lange als epithelioid, spindelförmige und verästigte Formen im Granulationsgewebe sich zu erhalten vermögen. Es ist wohl nicht erforderlich zu betonen, dass ich dieser Anschauung nur den Werth einer Hypothese beilege, die allerdings mit Rücksicht auf die neueren Erfahrungen an anderen Geweben mindestens einer Ueberlegung werth ist. Zu Gunsten einer solchen Auffassung von der provisorischen und transitorischen Rolle der Wanderzellen bei der Entstehung des Granulationsgewebes könnte auch noch die Thatsache geltend gemacht werden, dass bei der Vermehrung wenigstens der „hämatogenen“ Wanderzellen unter solchen Verhältnissen die typische Mitose nicht der vorherrschende

Theilungsmodus ist, allerdings nur unter der Voraussetzung, dass man den verschiedenen Theilungsvorgängen eine ungleichwerthige Bedeutung zuerkennen will. Der Vermuthung, dass vielleicht bei sehr rasch sich vollziehender Zellvermehrung an die Stelle der typischen Mitose andere Theilungsformen treten, habe ich schon früher Ausdruck verliehen.

---

## XXV.

### **Beitrag zur Frage von der Symbiose des Tuberkelbacillus und Leprabacillus.**

Von Dr. Louis Philippson in Hamburg.

---

In das Studium der Lepra wurde schon frühzeitig die Streitfrage über die Natur der visceralen Erkrankungen bei Leprösen, ob tuberculös oder leprös, hineingetragen. In dem grundlegenden Werke von Danielssen und Boeck über Spedalskhed (1848) wurden die in den verschiedenen inneren Organen vorkommenden tuberculösen d. h. knötchenförmigen Veränderungen ausführlich beschrieben und abgebildet, also implicate als leprös angesehen. Diesem Standpunkt gegenüber erhob Virchow (Geschwülste 1864) seine Zweifel, „es möchten eine gewisse Zahl jener tuberculösen Erkrankungen der Lungen, der Leber, des Bauchfells u. s. w. als wahre Tuberkel zu betrachten sein“. Die lepröse Erkrankung des Hodens erkannte er nach eigener Erfahrung an. Die von ihm für die makroskopische und mikroskopische Untersuchung aufgestellten Kriterien waren jedoch nicht scharf genug, um den Forschern auf diesem Gebiete eine genügende Handhabe zur Differentialdiagnose zwischen Lepra und Tuberkulose zu bieten. Selbst das physaliphore Aussehen mancher Zellen in leprösen Neubildungen, welches später eine so grosse Bedeutung in der Leprafrage gewinnen sollte, wurde für's erste diagnostisch nicht verwerthat. Die späteren histologischen Untersuchungen, welche gar bald nach der Entdeckung des Leprabacillus zusammen mit Bakterioskopie vorgenommen wurden, ergaben dann aber doch