

A r c h i v  
für  
pathologische Anatomie und Physiologie  
und für  
klinische Medicin.

---

Bd. 144. (Vierzehnte Folge Bd. IV.) Hft. 1.

---

I.

**Ueber die Entzündung der Hornhaut.**

Von Prof. Dr. Paul Grawitz in Greifswald.

---

Der im Sommer 1893 von mir herausgegebene „Atlas der pathologischen Gewebelehre“ enthält auf den Tafeln IX—XIII eine Auswahl von Photogrammen, welche eine grosse Mannigfaltigkeit in der Reaction des Hornhautgewebes je nach Intensität und Zeitdauer des Entzündungsprozesses zur Anschauung bringen. Der grössere Theil der hier wiedergegebenen Präparate ist von Ludwig Heydemann bei Anfertigung einer Arbeit: „Beitrag zur Histogenese der Hornhauttuberkel“ (Diss. Greifswald, 4. Juli 1894) gewonnen worden, und zeigt, dass bei einer centralen frischen Wunde der Hornhaut, welche mit Reincultur von Tuberkelbacillen inficiert worden ist, eine Reaction zuerst in den Hornhautzellen beginnt, deren Kerne eine intensive Chromatinfärbung annehmen. Schon  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach der Verletzung ist nahe dem Wundrande an derjenigen Seite, welche dem Saftstrom zugekehrt ist, die Zahl der Hornhautzellen mit solchen chromatinreichen Kernen ungleich grösser, als in den benachbarten Gebieten die Anzahl der normalen Hornhautkörper auf gleich grossem Raume ist, und nach 4 Stunden besteht schon ein Bild, wie es in der Literatur als „kleinzellige Infiltration“ bezeichnet wird, wobei die Kerne nahe am Wundrande den nor-

malen Hornhautkernen bereits sehr unähnlich sind, so dass man nur an der Grenze des zellreichen Wundrandes die sattelförmig über die Fläche gekrümmten Hornhautkerne auch in ihrer intensiv gefärbten Modification sicher wiedererkennen kann. Ueber die Entstehung dieser Kerne und Zellen aus dem Hornhautgewebe selbst kann, ganz abgesehen von den morphologischen Gründen, meines Erachtens kein Zweifel sein, da ein Eindringen von Leukocyten vom Rande zur Mitte der Hornhaut nach der Berechnung von Key und Wallis 8 Tage in Anspruch nimmt, und da ein Eindringen vom Wundspalte her voraussetzen würde, dass in der ersten Stunde, in der das Gewebe selbst noch frei ist, bereits im Wundspalte Zellen vorhanden seien, was wir niemals beobachtet, sondern durch eine besondere Versuchsanordnung durch ein Netzwerk von Schimmelfäden im Wundspalte direct ausgeschlossen haben. Wer dieser Beweisführung nicht traut, braucht nur ein gekochtes Eiweissstück von Watte umschlossen in die Bauchhöhle zu legen, so wird er nach Herausnahme und Härtung massenhafte Wanderzellen in den Maschen der Wattefäden und an den Rändern und in den Spalten des Fremdkörpers finden. Das Bild sieht durchaus anders aus, als die Photogramme auf Taf. IX und X.

Für mich kam es darauf an, zu zeigen, dass ich mit Recht darauf aufmerksam gemacht hatte, dass bei Wunden und Entzündungen die erste Reaction in einer Chromatiavermehrung besteht, welche ein- oder mehrfache Kernformen liefert, und zwar nicht nur in den relativ weitläufig aus einander liegenden, normal färbbaren Hornhautzellen, sondern überall zwischen ihnen, wo unsere Kern- und Protoplasmafärbungen entweder nichts färben, oder so völlig durch die Entfärbung wieder entfernt werden, dass diese „Intercellularsubstanz“ uns als zellenfrei erscheint. Shakespeare hat 1892 in der Berl. klin. Wochenschr. darauf aufmerksam gemacht, dass man bei anderer Technik viele Zellen zur Anschauung bringen kann, welche keine färbbaren Kerne besitzen, und sich also in einem inaktiven Schlummerzustande befinden, dass diese Schlummerzellen aber bei der Entzündung hervortreten, und an der kleinzelligen Infiltration ihren Anteil hätten. Da ich mit zahlreichen Histologen annehme, dass die „Intercellularsubstanz“ speciell in der Cornea durch allmählichen Ueber-

gang von Zellen entsteht, so finde ich in den Angaben von Shakespeare eine vollkommene Bestätigung der von meinen Gegnern als „Schlummerzellentheorie“ bezeichneten Beschreibung — da es mir aber auf die Formulirung einer Theorie ganz und gar nicht angekommen ist, noch heute darauf ankommt, so habe ich in dem Atlas überall auf die Thatsache hingewiesen, dass intensiv färbbare Kerne in den permanenten Zellen und zwischen ihnen zu sehen sind (auftauchen), welche vorher nicht färbar waren, und habe mich für keine Theorie, sondern nur gegen die Emigrations- oder genauer gesagt gegen die Immigrationstheorie erklärt.

Die Folgen sind nicht ausgeblieben. Meinem dringend geäußerten Wunsche auf Nachprüfung meiner Hornhautversuche ist von keiner Seite entsprochen worden. Die in dem Streite gegen Böttcher früher erprobten Waffen von Cohnheim, Key und Wallis, Senftleben, Eberth sind aus der Rüstkammer hervorgeholt und in's Feld geführt worden. Die in dem Werke von Leber niedergelegten Anschauungen über den Entzündungsprozess sind als Axiome angenommen, und nun ist in einer durch keine mühevollen Untersuchungen getrübten Kritik unter Uebergehung der von mir vorgebrachten morphologischen Gegenbeweise alle kleinzelige Infiltration als „Leukocyteneinwanderung“ ausgegeben und anerkannt worden (s. Beneke in Schmidt's Jahrbüchern).

Bei dieser Sachlage ist dann auch der Eifer Stricker's für Inanspruchnahme seiner Priorität anscheinend erlahmt, er hat wenigstens die angekündigten Momentphotographien, welche die Zellenbildung aus Grundsubstanz zeigen sollten, noch zurückgehalten, und den Kampf mit den zahlreichen Gegnern wie früher aufgegeben — oder doch vertrauensvoll mir überlassen.

Ganz leicht ist die Aufgabe nicht. Von Anfang an handelte es sich in dem Streite über die Keratitisfrage darum, ob die je nach der Zeitanschauung als „Wanderzellen“, „Eiterkörperchen“, „Spiessfiguren“, „Körnchenzellen“ bezeichneten, den normalen Hornhautzellen unähnlichen Gebilde in loco entstanden oder eingewandert seien. Stricker, v. Recklinghausen, Hofmann, Fuchs haben an überlebender Froschhornhaut am herausgeschnittenen Kopfe oder der frei präparirten Cornea selbst die Entstehung contractiler, glänzender, rundlicher Zellen zum Theil

direct unter dem Mikroskop gesehen. Der mit der Literatur nicht vertraute Leser wird deshalb annehmen, dass eine so überzeugende Untersuchungsmethode von allen Gegnern, welche statt der Zellenentstehung in loco eine Einwanderung von aussen für richtig hielten, nachgeprüft worden sei. Weit gefehlt! Fuchs hatte an ausgeschnittenen Hornhäuten, welche mehrere Tage in einer feuchten Kammer gelegen hatten, Zellen gefunden, welche mit den contractilen sogen. Wanderzellen übereinstimmten, also unter Bedingungen, welche ihre Abstammung aus der Hornhaut absolut sicherstellten. Darauf erwiderte Senftleben<sup>1)</sup>, der die Versuche nicht nachgeprüft hat: „Fuchs beantwortet den Kernpunkt der Frage, ob die fixen Hornhautzellen Eiterkörperchen liefern oder nicht, nicht bestimmt, und giebt nur an, dass sich aus denselben Rundzellen und Spiesse entwickeln, sagt aber nicht, ob er diese Produkte der fixen Hornhautzellen für Eiterkörperchen hält.“ Meines Erachtens ist dies völlig gleichgültig, wenn Senftleben, wie wir später noch sehen werden, zu dem Fundamentalsatze gelangt, dass Hornhautzellen immer nur Hornhautzellen und nie etwas Anderes hervorbringen, so musste er die Angaben von Fuchs, der aus den Hornhautzellen doch etwas Anderes hervorgehen sah, nachuntersuchen, gleichgültig, ob Fuchs die aus den Hornhautzellen entstandenen Rundzellen für Eiterkörper hielt oder nicht.

Angeblich dient die Arbeit von Senftleben dazu, die Einwanderung von Leukocyten bei der Randkeratitis durch die Sclera und bei der centralen Keratitis durch den Conjunctivalsack zu beweisen, tatsächlich nimmt er aber diese Einwanderung bereits in der Einleitung für eine selbstverständliche Thatsache an, er spricht gar nicht von der Möglichkeit contractil gewordener Hornhautkörper, sondern sagt bereits S. 543: „Bei der kleinen Froschcornea gelingt die Darstellung einer centralen Aetzung mit ihren Folgen so gut wie niemals, ohne dass es früher oder später zu einer mehr oder weniger reichlichen Einwanderung von Wanderzellen in der Hornhautperipherie kommt.“ Habe ich da nicht Recht, wenn ich sage, bei den Vertretern der Emigrationstheorie steht das Thema probandum in der Voraussetzung?

<sup>1)</sup> Beiträge zur Lehre von der Entzündung und den dabei auftretenden corpuskulären Elementen. Dieses Archiv. Bd. 72. S. 542.

Genau so ablehnend steht Leber den Versuchen v. Recklinghausen's und Hofmann's gegenüber, die er eben so wenig wie diejenigen von Stricker und Fuchs nachprüft. Er sagt in seinem Werke S. 430: „Da indessen in dem ausgeschnittenen Auge und besonders dem ganzen Kopfe immer noch zahlreiche Wanderzellen enthalten sind, so ist nicht einzusehen, warum diese nicht auch nach aufgehobener Circulation ebenso gut an den Ort des Reizes gelangen sollten, wie sie während des Lebens in der gefässlosen Hornhaut den Weg vom Rande bis zur Mitte derselben finden.“ Dies ist die Antwort Forschern gegenüber, welche mit guter Arbeit sich die Ueberzeugung verschafft haben, dass es keine eingewanderten Zellen sind, welche den Weg vom Rande zur Mitte finden, sondern dass diese Elemente in loco zwischen Rand und Mitte contractil gewordene Hornhautzellen sind. Wer für die Beweisführungen Leber's einen kleinen Commentar wünscht, wird ihn in der Dissertation von Heydemann finden, in welcher S. 24 nachgewiesen wird, dass Leber, obgleich er weiss, dass Hornhautkörper leukocytenartige Kerne annehmen können, doch folgendermaassen argumentirt: Entweder sind die Zellen klein, ihre Kerne mehrfach, ihre Zahl reichlich — als dann entscheidet ihre Aehnlichkeit mit den Formen der Leukocyten für ihre Identität. Es mag dann noch so unwahrscheinlich sein, dass bei aseptischen Wunden grosse Mengen farbloser Zellen aus dem Blut auswandern sollten, ohne dass rothe Blutkörperchen mit durchtreten; es wird in ergossenem Blut, welches resorbirt werden muss, oder in nekrotischen Wundrändern die chemotactische Ursache für die Emigration gesucht und — gefunden. Andererseits, wenn bei Quecksilber- oder Crotonölinjectionen grosse, mit langen Ausläufern versehene Zellen das Oel aufgenommen haben, oder wenn im Aetzbezirk minimal kleine Kernfiguren liegen, so sind sie trotz der Formverschiedenheit doch Leukocyten, da der Prozess der Entzündung angehört.

Nun möchte ich den Kritikern meiner Photogramme nicht den Vorwurf machen, dass in den Arbeiten von Senftleben und Leber gar keine wirklichen Versuche enthalten seien, auf welche hin meine eigenen Deutungen der kleinzelligen Infiltration hätten angezweifelt werden können. Senftleben erklärt nehm-

lich, dass es ihm gelungen sei, den Entzündungsprozess in seiner ganz reinen Form — soll heissen die Leukocytenwanderung in ihrer reinsten Form — d. h. unter Ausschluss jeder störenden Mitbeteiligung des Gewebes zu studiren, zu welchem Ende er todte Hornhäute in die Bauchhöhle lebender Thiere einbrachte. Es zeigte sich dabei, dass auf die Aetzung mit Höllenstein unter diesen Bedingungen dieselben Bilder auftraten, wie sie an der lebenden Hornhaut *in situ* beobachtet werden, also Spiesse mit einem oder mehreren Kernen, kleine ein- oder mehrkernige Zellen, welche schon durch die Richtung der Spiesse von der Peripherie der Hornhaut zum Centrum erkennen liessen, dass eine Wanderung in der besagten Richtung stattfände. „Die Wanderzellen wählen nach Senftleben das System der Saftlücken, oder sie drängen sich zwischen den Fibrillen der Hornhautgrundsubstanz, oder sie wandern entlang den Nervenbahnen, diese oft vollkommen verdeckend.“ An einer anderen Stelle heisst es von den Regenerationsspiessen S. 552: „je zahlreicher und grösser die Regenerationsspiesse werden . . . um so protoplasmareicher werden die zuerst aufgetretenen Spiesse, besonders um die Kerne herum, die in gewissen, oft ziemlich weiten Abständen in den Spiessen immer von Neuem auftauchen“. Diese Ausdrucksweise setzt voraus, dass Senftleben die Vorgänge am frischen Objecte studirt hat, was aber nicht der Fall ist, da er nur an fixirten Schnittpräparaten seine Beobachtungen angestellt hat. Meines Wissens ist ihm hieraus niemals ein Vorwurf gemacht worden, obgleich es am gehärteten, vergoldeten Objecte unerlässlich gewesen wäre, in einem Streite über eingewanderte und fixe Zellen, wenn man das Wandern nicht sehen konnte, solche bestimmten Erkennungsmerkmale anzugeben, an welchen in jedem zweifelhaften Falle der gehärtete Kern einer Wanderzelle von dem veränderten Kerne einer Hornhautzelle unterschieden werden kann. Als ich denselben Ausdruck „des Auftauchens von Kernen in weiten Abständen“ einmal für meine Beweisführung gebrauchte, wurde diese Ungenauigkeit von Weigert zurückgewiesen, so dass ich hier wohl darauf aufmerksam machen darf, dass auch Senftleben die Zellen nicht entlang den Nervenbahnen hat wandern sehen, sondern dass er nur ihr Vorhandensein an diesen

Stellen mit Recht behaupten durfte. Leber hat die Versuche Senftleben's in der Art wiederholt, dass er Hornhäute von Schweinen bis zu einem gewissen Grade eintrocknen liess, eine entzündungserregende Substanz einspritzte, und sie in die Bauchhöhle von Kaninchen verpflanzte. Er beschreibt, dass sich hierbei nicht nur die Randinfiltration, sondern auch am Orte der Entzündung die centrale Keratitis genau so abgespielt haben, wie es die lebende Hornhaut zeigt, und er macht am Ende dieser Mittheilungen den Schluss, dass die Uebereinstimmung der Entzündungsvorgänge in der todten transplantirten Hornhaut mit den in situ sich abspielenden Entzündungserscheinungen die sicherste Stütze dafür seien, dass auch in situ alle bei der Entzündung gefundenen Elemente auf dem Wege des Eindringens von aussen in das Hornhautgewebe gedeutet werden müssten. „Die Aehnlichkeit der Befunde mit den am lebenden Thier beobachteten ist so auffallend, dass auch der letzte Zweifel an der Entstehung derselben durch Leukocyteneinwanderung schwinden muss. Wirkt ein Entzündungsreiz in der todten Hornhaut in gleicher Weise als Attractionsszentrum für die Leukocyten, wie in der lebenden, so können die Elemente des Hornhautgewebes nicht in activer Weise betheiligt sein.“ Dies ist die Basis geworden für die Kritiken von Beneke u. A., welche nunmehr mit anscheinend ganz richtiger Logik argumentirten: Die in dem Atlas, Taf. IX u. s. w., photographirten Zellen stimmen durchaus mit den Bildern der todten Hornhaut überein, welche ihre Entzündungsveränderungen in der Bauchhöhle sogar einer fremden Thierart durchmacht; da hierbei die Thätigkeit der Hornhautkörperchen ausgeschlossen ist, so ist auch in den mit Tuberkelbacillen inficirten 4stündigen Wunden kein Zweifel daran, dass alle jene Kernformen von eingewanderten Zellen herühren, — denn über die von mir dagegen angeführten Gründe darf man sich ebenso wie über Stricker, v. Recklinghausen, Fuchs u. A. hinwegsetzen.

Gegen die Richtigkeit dieser Logik wird ein Kritiker, der unbeeinflusst von eigenen Erfahrungen auf diesem schwierigen Forschungsgebiete seine Meinungen zum besten giebt, nichts einwenden können, ich beanspruche aber für mich die Anwendung der gleichen Logik, nehmlich: Wenn es mir gelingen sollte, in

dieser Arbeit nachzuweisen, dass Senftleben und Leber unter Vernachlässigung solcher controlirender Versuche, welche für die Frage der Zellenherkunft von entscheidender Bedeutung sind, zu einem Trugschlusse gekommen sind, wenn es nicht wahr ist, dass die geätzte todte Hornhaut unter Anwesenheit von Wanderzellen in der Bauchhöhle eines lebenden Thieres dieselben Veränderungen zeigt, wie ich sie als Keratitis in meinem Atlas abgebildet habe, wenn mir der Nachweis gelingt, dass in die todte Cornea in der Bauchhöhle eines lebenden Thieres innerhalb vieler Tage keine einzige fremde Zelle einwandert — alsdann beanspruche ich das unumwundene Zugeständniss, dass alle Kritiken hinfällig sind, welche von dieser falschen Voraussetzung aus die Kernvermehrung, die in meinen Photogrammen dargestellt ist, als Leukocyteneinwanderung gedeutet haben.

Ich habe alsdann mit Recht behauptet, dass die schon nach 4 Stunden massenhaft im Wundrande färbaren Kerne (Taf. X und XV) aus dem Gewebe selbst hervorgegangen sind, und es wird sich später auf dieser Grundlage darüber discutiren lassen, ob alle Kerne aus einer directen Abschnürung der normal färbaren Hornhautkerne erklärt werden können, oder ob auch eine protoplasmatische Umwandlung der Faserbündel und besonders ihrer Belegschicht zur Erklärung der „Spiesse“ und „Wanderzellen“ mit herangezogen werden muss.

### Versuche an der Froschcornea.

#### A. Transplantation überlebender Hornhaut.

Nachdem ich alle früher angewandten Untersuchungsmethoden und sehr viele der wesentlichen Experimente über die Umwandlung von Hornhautkörperchen in contractile Wanderzellen an der Froschcornea nachgeprüft, und die Ergebnisse zum Theil in den Dissertationen von J. Anders, „Beobachtungen über Entstehung von wandernden Zellen in der überlebenden geätzten Hornhaut des Frosches“, und G. Buddee, „Experimentelle Untersuchungen über die Hornhautentzündung“ (Greifswald, 9. Mai 1894), habe veröffentlichten lassen, so möchte ich auch hier die Schicksale der in überlebendem Zustande transplantirten Cornea zuerst an der Froschhornhaut beschreiben. Bestimmend für die Wahl der Froschcornea war die vorher gewonnene Bekanntschaft mit den

direct zu beobachtenden Umwandlungen der Hornhautkörper, ferner der Umstand, dass sie in toto vor und nach der Transplantation frisch untersucht werden kann, ferner, dass sich alle Arbeiten der früheren Periode und auch die neue Arbeit von Clemensciewicz über eitlige Entzündung auf dieses Streit-object beziehen, und endlich die Erwägung, dass die von Senftleben geäusserten Bedenken, dass sich keine dünnen Flachschnitte gewinnen liessen, durch die verbesserte Technik völlig hinfällig geworden sind.

Wird die Cornea frisch dem getöteten Frosche entnommen, und central mit Arg. nitr. leicht geätzt einem curaresirten lebenden Frosche in die Bauchhöhle oder in die Subcutis eingelegt, so verlaufen die Gewebsveränderungen oft viel schneller als bei der in situ belassenen Hornhaut. Während die Epithelschicht bei dem Verfahren von Fuchs, v. Recklinghausen, Hofmann nach 1—2 Tagen häufig trübe wird, und durch das deutliche Hervortreten der Zellgrenzen und Kerne, sowie deren Färbbarkeit mit wässriger Methylenlösung anzeigt, dass die Zellen abgestorben sind, so erhält sich bei der Transplantation das Epithel nicht nur eine Reihe von Tagen hindurch lebend, sondern es proliferirt auch an der neuen Stätte. In der Hornhaut ist die Randschicht nach 24 Stunden ganz von rechtwinklig gekreuzten Spiessfiguren eingenommen, deren kleinste weder am frischen, noch am vergoldeten oder gehärteten und mit Anilinfarben gefärbten Objecte Kerne enthalten, während in den grösseren Spiessen einfache, platte, über die Fläche gebogene Kerne enthalten sind, welche oft wie Hobelspähne gekrümmmt an 2 oder 3 Stellen eine runde Fläche darbieten, und leicht für 2 getrennte Kerne gehalten werden können, zumal auch solche in grosser Zahl vorkommen. Wenn man die Hornhaut in toto frisch untersucht, und die aussen in grosser Zahl anhaftenden Wanderzellen der Lymphe nicht abpinselt, so ist die Aehnlichkeit dieser wirklichen Wanderzellen mit den im Gewebe selbst hervortretenden glänzenden Gebilden vollkommen. Sobald man aber Ameisensäure hinzusetzt, oder in Sublimat fixirt, so werden alle aussen frei oder in einer Fibrinhaut eingeschlossenen Zellen rund, in ihnen treten 1 oder mehrere Kerne auf, während die innerhalb der Cornea gelegenen Wanderzellen ihre gestreckte oder ovale Gestalt be-

halten, und dadurch total anders erscheinen als Leukocyten. Auch ihr zeitweiliges Hervortreten und Verschwinden (Stricker) bildet ein Unterscheidungsmerkmal. Um den Aetzhof, und wenn derselbe sehr oberflächlich war, auch zwischen ihm und der Membr. Desc. finden sich Spiesse und degenerirte Hornhautkörperchen in wechselnder Menge. Das Bild entspricht also dem der lebenden Cornea *in situ*. Anstatt einer ausführlichen Beschreibung der röhrenförmigen Spiesse am Rande und nahe dem Schorfe, will ich hier nur für das Studium dieser von Cohnheim, Senftleben, Eberth, Leber als unzweifelhafte Eiterkörperchen anerkannten Gebilde folgendes Verfahren empfehlen. Die Hornhaut, welche 1—4 Tage in der Subcutis gelegen hat, wird mit Glasnadeln herausgenommen, frisch untersucht, mit Kochsalzlösung abgepinselt und nun mit Ameisensäure und Goldchlorid nach Cohnheim's Vorschrift vergoldet. Ist sie nach 24 Stunden tiefblau geworden, so wird sie 1 Tag ausgewässert, dann mit einem Gefriermikrotom in 6—12 dünne Flachschnitte zerlegt, die Schnitte direct aus dem Wasser mit wässriger Methylenblaualösung gefärbt, und ohne Entfärbung direct in reinem Glycerin untersucht und aufbewahrt.

Bei diesem Verfahren lassen sich schon nach 2 Tagen die grossen, mehrfach gekrümmten, schaufelartigen oder wie die Schrauben eines Dampfers gebogenen „Protoplasmaballen“ untersuchen, welche den aussen anhaftenden Wanderzellen so unähnlich sehen, dass man zu ihrer Erklärung mittelst der Emigrationstheorie bis auf Clemensciewicz hin ein Confluiren der Leukozyten zu Hülfe genommen hat, obgleich Niemand je dergleichen am frischen Objecte beobachten konnte.

Es finden sich auch reichliche, schwarz pigmentirte Wanderzellen in der Cornea, auf welche ich nachher noch zurückkommen muss, da sie von Senftleben u. A. als ganz sichere Beweise für das Einwandern pigmenthaltiger Zellen von aussen her aufgeführt worden sind. Ferner beweist diese technische Behandlung, wie unzuverlässig die Goldmethode allein Aufschluss über die Kerne giebt, wie vorsichtig man deshalb die Angaben Senftleben's über Zahl und Form von Kernen aufnehmen muss, da Senftleben sich „fast ausschliesslich“ der Vergoldung ohne die von Eberth empfohlene Nachfärbung mit Hämatoxylin bedient

hat. Da Senftleben grosse Bezirke, welche mit Chlorzink geätzt waren, bei der Vergoldung ohne Hornhautkörperchen fand, so schloss er, dass solche Stellen zellentodt seien, und baute weitere biologisch schwer verständliche Folgerungen darauf auf; oft färben sich aber sehr gut die Kerne, wo die Vergoldung der Zellen ausgeblieben ist.

Nach 1—4 Tagen zeigen diese Hornhäute in grossen Abschnitten keine Spur der normalen Hornhautkörperchen mehr und widerlegen schlagend, was Cohnheim als das „Punctum saliens“ bezeichnet hat, auf das allein es ankomme, dass nehmlich die Hornhautkörperchen überall intact erhalten blieben, und von Wanderzellen nur umgeben würden. Nur da, wo die Wirkung des Höllensteins die Gewebszellen betroffen hat, sind noch nach 2 Tagen deutlichere Hornhautkörper zu sehen, im Entzündungsbezirke fehlen sie vollständig.

Am 3. und 4. Tage ist das Bild oft wenig verändert, nur zeigt sich häufig der Schorf losgelöst; zuweilen ist schon eine so völlige Erweichung eingetreten, dass das Präparat nur schwer von anhaftenden Fibrinhäuten getrennt werden kann. Später erfolgt Anheilung oder Schmelzung mit Resorption.

#### B. Transplantation todter Hornhaut.

Das Tödten des Gewebes geschieht durch Kochen des ganzen Auges. Wenn man die Hornhaut des Frosches kocht, so schrumpft sie nicht entfernt in dem Grade, wie die Cornea vom Schweine, Hasen, Kaninchen, das Gewebe bleibt ziemlich klar, lässt die Struktur der Hornhautkörper am ungehärteten Objecte etwas körnig, aber sehr deutlich hervortreten. Die Vergoldung giebt ausgezeichnete Präparate. Mit Arg. nitr. geätzt und in die Subcutis eines lebenden Frosches transplantirt, bietet nun die Cornea ein Probeobject, um „den Entzündungsprozess in seiner reinen Form ohne die störende Anwesenheit lebender Hornhautzellen“ zu studiren.

Die Befunde sind denn auch von denen der ersten Versuchsreihe vollständig verschieden. Die nach 1 Stunde, nach 1 Tage, nach 2—5 Tagen herausgenommene, gekochte Hornhaut ist ebenso von Wanderzellen umgeben, wie die überlebende; sobald man aber anhaftende Fibrinhäutchen und Zellen sorgfältig durch Pin-

seln entfernt hat, so ist weder um den Aetzbezirk, noch in der Randzone, noch in dem Scleralringe irgend eine glänzende contractile Zelle zu finden. Wenn am 3. oder 4. Tage der Schorf losgelöst, und ein Loch entstanden ist, so geben wohl einige Hornhautkörper in der Nähe eine besonders gute Kernfärbung, aber Spiesse, reihenweise angeordnete Kerne, pigmenthaltige Wanderzellen, grosse Protoplasmaballen mit Kerntheilungsfiguren (Clemensciewicz) sind nirgends zu entdecken.

Allmählich wird die Hornhaut weich, wenn aseptisch verfahren ist, so wird sie nach und nach unter Beteiligung der Wanderzellen resorbirt, und verschwindet oft schon vom 3. Tage an spurlos. Sind Bakterien im Gewebe, so finden sich an der Grenze des Schmelzungsgebietes oft dichte Schwärme, welche augenscheinlich die Erweichung beschleunigen, ohne dass diese fast zerfliessend weichen, von Bakterien durchsetzten Hornhautränder im allergeringsten anlockend auf die aussen liegenden Wanderzellen wirken. Die gekochte und geätzte Froschhornhaut liefert nach 1—5 tägigem Verweilen im Lymphsacke beim Ver-golden vorzügliche Bilder der anastomosirenden Hornhautkörper, welche bessere Kernfärbung zeigen, als die nicht transplantirten, während die gleich lange transplantirten, überlebenden Hornhäute kaum noch einzelne Hornhautkörper mit Ausläufern, sondern Gitter, Spiesse, Zellen und Kerne in Menge enthalten.

Der Gegensatz dieser Versuchsergebnisse zu denen von Senftleben, welche nicht nur für Leber, sondern für die Mehrheit der „selbständigen Forscher“ (Ziegler) maassgebend geworden sind, ist so schroff, als möglich. Dort die Angabe, dass im todten Gewebe die Entzündung, wie im lebenden verläuft, hier das Ergebniss, dass das todte Gewebe absolut reactionslos bleibt, dass nach 3—4 Tage langem Aufenthalt im Lymphsacke in der vergoldeten Cornea nicht eine Wanderzelle oder Spiessform zu sehen ist.

Senftleben schreibt S. 561: „Absolut genau dasselbe Bild hochgradigster Keratitis erhält man dadurch, dass man Hornhäute von schon mehrere Tage todten Kaninchen, welche man, um alle Zweifel an der etwaigen Productionsfähigkeit der fixen Hornhautzellen zu beseitigen, zuvor  $\frac{1}{2}$  Stunde lang auf  $+50^{\circ}$  erwärmen kann, in die Bauchhöhle eines lebenden Kaninchens

bringt. Nach 6—8 Tagen hat dann zumeist eine sehr beträchtliche Einwanderung von Wanderzellen stattgefunden, genau in derselben Weise, wie nach Einspritzung von Terpenthinöl in die vordere Augenkammer.“

Senftleben hat also von den Arbeiten Stricker's, v. Recklinghausen's, Hofmann's, Fuchs' so wenig Notiz genommen, dass er die 2—3 Tage an der überlebenden Hornhaut gemachten Beobachtungen nicht nur nicht controlirt, sondern im Gegentheil hier vorausgesetzt hat, dass das Gewebe in dieser Zeitdauer tott sein müsse. Ferner hat Senftleben durch keine Controlversuche festgestellt, dass die Erwärmung auf 50° sicher den Tod des ganzen Gewebes bedingt, und seine Angabe „zumeist“ habe eine beträchtliche „Einwanderung“ stattgefunden, lässt vermuthen, dass es ausnahmsweise auch anders gewesen sei. Es folgt dann die merkwürdige Angabe, dass die Versuche nicht gelingen, wenn es zu einer Abscessbildung in der Bauchhöhle kommt, „da dann so gut wie gar keine Einwanderung von Wanderzellen stattfindet“. Wie es möglich gewesen ist, dass die unter Cohnheim's persönlicher Leitung gefertigte Arbeit veröffentlicht worden ist, ohne dass man diese negativen Befunde bei Abscessbildung in der Bauchhöhle aufzuklären versucht hat, ist absolut unverständlich. Senftleben spricht von der Einleitung an durch alle Beschreibungen hindurch bis zum Schlusse seiner Arbeit der vorgefassten Theorie zu Folge von dem Eindringen von Eiterkörperchen in die Hornhaut als von etwas Selbstverständlichem, ohne dass es ihm irgendwie befremdlich erscheint, dass gerade in dem einzigen Falle, in welchem die Hornhaut unzweifelhaft rings von Eiter umgeben ist, nehmlich bei der Abscessbildung in der Bauchhöhle, die Einwanderung ausbleibt. Die Thatsache wird erwähnt, das Warum mit Stillschweigen übergangen, auch die Kritik nimmt keinen Anstoss daran<sup>1)</sup>.

Leber spricht ähnlich, wie Senftleben, von „den letzten Zweifeln“ an der Richtigkeit der Emigrationstheorie, aber wirkliche Zweifel hat er selbst entweder nicht gehegt, oder wenigstens nicht durch systematisch angestellte Controlversuche geprüft.

<sup>1)</sup> Die Erklärung ist aus den später hier folgenden Experimenten leicht zu entnehmen, da durch Bakterien und ihre Gifte das Gewebe abgetötet werden kann wie durch Kochen.

Leber hat die Hornhäute von Schweinen eintrocknen lassen, sie aufgeweicht, mit Fäulnissflüssigkeit injicirt, in die Bauchhöhle von Kaninchen transplantirt, und nach einigen Tagen untersucht. Alles was er alsdann an Entzündungsvorgängen gefunden hat, ist a priori auf Einwanderung bezogen worden, und hat dazu gedient, um in den weitesten Kreisen den Satz zu befestigen, dass in todten Geweben die Entzündung ebenso abläuft, wie in lebenden, dass also eine Betheiligung der Gewebszellen bei der Eiterung nebensächlich sei. Darüber, dass dieser Fundamental-satz ein Irrthum ist, sollen folgende Versuche Sicherheit bringen:

#### C. Transplantation geschädigter Hornhäute.

1. Erwärmung. Nachdem sich bei Uebertragung der Froschhornhaut in so überzeugender Weise herausgestellt hat, dass nur das lebende Hornhautgewebe „Eiterkörperchen und Spiesse“ liefert, während das tote nichts davon zeigt, so schien es mir um so nothwendiger, die Grenzen zwischen lebend und todt festzustellen, als bei dem gegen mich bisher eingeschlagenen Verfahren der Kritisirung ohne Nachprüfung sicher der Einwand zu erwarten wäre, dass die Eiweissgerinnung beim Kochen oder etwas Aehnliches vollkommen erklärt machte, weswegen sich die Leukocyten von meinen getöteten Hornhäuten nicht anlocken liessen. Hierbei zeigt sich nun, dass für die Froschcornea die Grenze etwa bei  $50^{\circ}$ — $55^{\circ}$  C. liegt, wenn 5—10 Minuten lang erwärmt wird. Ich habe bei  $48^{\circ}$  ( $48^{\circ}$ — $50^{\circ}$  5 Minuten) noch Spiesse u. s. w. an den Rändern und auch in der Mitte der Hornhaut angetroffen; bei  $55^{\circ}$  C. und darüber ist das Verhalten stets ebenso passiv gewesen wie bei der gekochten Cornea. Dieser geringe Unterschied von  $5$ — $6^{\circ}$  macht sich durch keine Veränderung in der Consistenz, Trübung, Vergoldungs- oder Färbungsvermögen kenntlich, und doch hört jenseits dieser Grenze alles auf, was bisher als das Eindringen von Wanderzellen bei Keratitis gedeutet worden ist. Bei Warmblütern liegt die Grenze noch höher als  $55^{\circ}$  C., es kommt aber so sehr auf die Dauer und Gründlichkeit der Durchwärmung, auf Faltenbildungen u. s. w. an, dass ich keine absoluten Zahlenangaben machen will, sondern mich begnügen, bestimmt festgestellt zu haben, dass die von Senftleben angewandte Erwärmung auf  $50^{\circ}$  eine Viertelstunde

lang keine Gewähr für das Abgestorbensein bietet. Senftleben hat also keine todte, sondern lebensfähige Cornea in die Bauchhöhle transplantirt.

Diese Versuche haben nun aber noch einen Vorzug: Als Dr. Kruse seiner Zeit die in der Hornhaut zwischen den normal färbbaren Hornhautkörperchen aufgetauchten „Schlummerzellen“ beschrieb, da hatte er sich nach Weigert einer willkürlichen Umdeutung der maassgebenden Erklärungen Senftleben's schuldig gemacht, d. h. er hatte die angeblich in den Saftlücken (Spiessfiguren) marschirenden Leukocyten für Gewebsbestandtheile angesehen und beschrieben, wie sie es verdienen. Wenn man nun Froschhornhäute mit breitem Skleralringe versehen ätzt, sie 5 Minuten lang auf etwa 45°—48° C. erwärmt, und transplantirt, so wird man in den meisten Fällen nach 2 Tagen zahlreiche, oft sehr reichliche Spiesse mit ein oder mehreren Kernen antreffen. Namentlich die „Randinfiltration“, die mit schwarzem Pigmente versehenen Wanderzellen, welche angeblich beim lebenden Auge von den Gefässen der Sclera her eindringen, sind reichlich vorhanden; aber an der Grenze zur Sclera hören diese Spiessformen wie abgeschnitten auf. Da die Vertreter der Emigrationstheorie nie um Auswege verlegen waren, so könnten sie hier einwenden, dass bereits alle mit Pigment beladenen Leukocyten durch die Sclera hindurchgewandert, und in der Cornea angekommen seien, oder sie könnten wie bei Leber's Versuchen<sup>1)</sup> mit der Zinnoberinjection schnell wieder ausgewandert sein, allein beim Frosche kann man öfters die Hornhaut herausnehmen, wieder in den Lymphsack zurücklegen, und sich so überzeugen, dass zu keiner Zeit diese Wanderzellen mit oder ohne Pigment oder die Spiesse mit Kernen in der Sclera vorhanden sind, sondern dass sie gleich Anfangs nur an den Hornhauträndern vorkommen. Die einfachste Deutung dieses Befundes scheint mir darin zu liegen, dass das Scleragewebe früher abstirbt als das der Hornhaut, dass also in letzterer noch Reaction zu sehen ist, während die Sclera bereits ebenso reactionslos ist wie nach dem Kochen.

<sup>1)</sup> Ludwig Heydemann, Beitrag zur Histogenese der Hornhauttuberkel.  
Diss. Greifswald, 4. Juli 1894. S. 16.

2. Auch die Aetzung mit Chlorzink ist als Mittel, Hornhautgewebe zu tödten, von Senftleben benutzt worden und zwar in doppelter Weise: a) hat er an der central geätzten Cornea die Regeneration in ihrer reinen Form (ohne vermeintliche Leukocyteneinwanderung) studirt, und gefunden, dass in dem durch das Aetzmittel getöteten Bezirke, so lange das Epithel erhalten blieb, keine Wanderzellformen gefunden wurden. Bei dieser Versuchsanordnung beschreibt er ein Auswachsen der benachbarten Hornhautzellenfortsätze zu langen protoplasmatischen Ausläufern, in denen immer von Neuem Kerne auftauchen, welche den normalen Hornhautkernen gleichen. Dieser Beschreibung sehr ähnlich sind die in meinem Atlas Taf. IV. Pl. 2 erörterten Kernbildungen im derben Bindegewebe nahe einer Krebswucherung, und ich kann dieser objectiven Darstellung daher beistimmen; nur die Schlussfolgerung, welche Senftleben daraus herleitet, scheint mir nicht zulässig. Er folgert nehmlich: Da die Sprossenbildung der Hornhautkörperchen unter dieser besonderen Versuchsanordnung zur Bildung neuer Hornhautkörper führt, so sei dadurch bewiesen, dass unter allen Umständen die Hornhautzellen nur im Stande seien, dieselben vielverzweigten Gebilde mit ovalen, hellen Kernen hervorzubringen, und niemals etwas Anderes. Die Unrichtigkeit dieser Folgerung liegt auf der Hand, und es ist bemerkenswerth, dass man sie unbemerkt gelassen hat, da doch der von Senftleben beschriebene Vorgang der Sprossenbildung in erheblichem Maasse von dem anerkannten Modus der directen oder indireceten Zellentheilung abweicht. Die seitdem bekannt gewordene mitotische Kerntheilung beweist schon allein, dass der von Senftleben beschriebene Vermehrungsprozess nicht das einzige sein kann, was an vitalen Vorgängen den Hornhautkörperchen zukommt. Senftleben benutzt nun aber seinen Trugschluss „Hornhautkörper können nichts Anderes hervorbringen, als immer nur verästelte Hornhautkörper“ dazu, um erstens die Beobachtungen, welche das Hervorgehen von Wanderzellen aus Hornhautzellen ergeben haben, als widerlegt hinzustellen, und zweitens um daran den Gedanken anzuknüpfen: Wenn nun in einem durch Chlorzink abgetöteten Hornhautgewebe dennoch Wanderzellen vorkommen, so müssen diese von aussen, und falls sich dies Vorkommen im Centrum

der Cornea ereignet, müssen sie vom Conjunctivalsacke her eingewandert sein.

b) Dieser Erwägung auf der Grundlage des erörterten Trugschlusses folgend hat Senftleben die Kaninchencornea im Auge mit Chlorzink geätzt, dann durch den „abgestorbenen“ Aetzbezirk einen Faden hindurchgezogen, und beobachtet, dass von diesem centralen Loche aus „ein dichter Schwarm von Wanderzellen“ in die völlig abgetödtete Cornea „eingewandert“ sei. S. 565 liest man in gesperrtem Drucke und fetter Schrift: „Hier treten in einem Bezirk, wo keine einzige fixe Hornhautzelle mehr vorhanden ist, wie auf Commando eine Menge von Wanderzellen auf zu einer Zeit, wo ohne diese willkürliche Eröffnung des Hornhautgewebes auch nicht eine einzige sichtbar ist. Wo anders als aus dem Conjunctivalsack her können diese Eindringlinge stammen!“

Diese Diction im Tone absoluter Sicherheit dürfte durch folgende Versuche eine Abschwächung erfahren: Wenn man eine Froschhornhaut ganz und gar in 50procentige Chlorzinklösung oder 2 Tage lang in Sublimat 1 : 10000 einlegt, dann abspült, einen Faden hindurchlegt, und in den Lymphsack eines lebenden Frosches einbringt, so ist nach 48 Stunden auch nicht eine einzige Wanderzelle oder sonstiger Eindringling um den Faden zu sehen. Wenn man aber nach dem Durchziehen eines Fadens nur für einen Augenblick das Chlorzink oder Sublimat einwirken lässt, alsdann sogleich abspült, und transplantirt, so kann man es erleben, dass Wanderzellen längs der Falten oder an anderen Stellen im Hornhautgewebe vorhanden sind, wo gar keine willkürliche Eröffnung des Gewebes gemacht worden ist. Die Thatsache ist also, dass Chlorzink und Sublimat bei genügend intensiver Einwirkung die Hornhautzellen tödtet, alsdann kann sie ganz und gar von Wanderzellen umgeben sein, und obenein einen Faden enthalten, das reactionslose Bild entspricht dem der gekochten Froschhornhaut; sofern aber noch Stellen vorhanden sind, welche leben, so verhalten sich diese reactionsfähig, wie die transplantirte lebende Cornea und zwar mit und ohne hindurchgezogenen Faden. Der Versuch von Senftleben zeigt nur, dass man es einer dicken Kaninchenhornhaut nicht ansehen kann, wie tief die Aetzwirkung gereicht hat, und ob auch oberflächlich wirklich jede Zelle abgetödtet ist.

Thatsächlich sind aber diese Versuche zur festesten Stütze für den schon vorher deductiv gewonnenen Satz von dem Eindringen von Wanderzellen aus dem Conjunctivalsacke geworden. Dieser „Beweis“ hat so überzeugend gewirkt, dass bei der Beurtheilung meiner Photogramme auf Taf. X nur durch diesen Senftleben'schen Beweis von der Möglichkeit der Immigration von der Conjunctiva her alle meine morphologischen Argumente als hinfällig betrachtet worden sind. Vielleicht wird man An-gesichts dieser Nachprüfung der berühmten Senftleben'schen Beweise doch anerkennen, dass selbst sehr erfahrene Pathologen aus meinem Atlas einiges über pathologische Histologie lernen können. — Mit meinen Ergebnissen, dass in die wirklich durch Aetzung getötete Hornhaut keine Schwärme von Eiterkörperchen eindringen, stimmen auch die von den Gegnern angeführten objectiven Beobachtungen überein. So beschreibt Leber bei der durch Aspergilluswucherung hervorgerufenen Keratitis Folgendes: „Um so überraschender ist es zu sehen, wie am inneren Rande des Infiltrationsringes fast plötzlich die zellige Einlagerung auf-hört, und an ihrer Stelle völlig klare Hornhautsubstanz auftritt, welche, wie bemerkt, nicht einmal die normalen Hornhaut-körperchen erkennen lässt, und sich dadurch als nekrotisch ge-wordenes Gewebe darstellt.“ Senftleben und Leber haben beide angeblich todtes Hornhautgewebe in die Bauchhöhle transplantirt, und daran lebhafte Eiterinfiltration beobachtet; Senftleben hat in situ die Cornea mit Chlorzink „getötet“ und Schwärme von Wanderzellen in dem „totenten“ Bezirke gefunden, — und hier machte plötzlich zu Leber's Ueberraschung die Eiterung vor dem todten Gewebe halt! Da Leber keine Erklärung dafür giebt, so möchte ich die Vermuthung aussprechen, dass diesmal das Gewebe wirklich tot war, wie ich solches bei Aspergillusmykose in der menschlichen Cornea gesehen habe, alsdann konnte keine Reaction ein-treten, obwohl die aus dem lebenden Gewebe entstandenen Eiter-körperchen rings um den todten Bezirk in Menge vorhanden waren.

3. Der dritte Factor, der bei Senftleben's Versuchen eine Hauptrolle spielt, ist das Abgestorbensein des Thieres, dem die Hornhaut entnommen ist. Ich habe Froschhornhäute 2 oder 3 Tage lang als Membranen in einem Dialysator benutzt, sie alsdann einem Frosche geäetzt in den Lymphsack gesteckt,

und am nächsten Tage fast noch mehr „Entzündungsspiesse“ angetroffen als an einer frisch entnommenen Cornea. Wenn man die Hornhäute nach 2 Tagen aus dem Dialysator nimmt, so finden sich oft am Rande Anfänge der Randkeratitis, glänzende Hornhautkörperchen, die nicht sicher von „Wanderzellen“ zu unterscheiden sind. Viele davon enthalten Pigment, zuweilen haben zahlreiche Hornhautzellen körnigen Farbstoff aufgenommen, man kann also hier die Anfänge der pigmentirten Wanderzellen sehen, die ganz mit Unrecht als Beweise für die Einwanderung betrachtet werden. Auch Degenerationsformen trifft man an, die sich später zum Theil in der Subcutis wieder erholen. Bei diesen Versuchen wird der Scleralring möglichst breit herausgenommen, und in 2 über einander geschobene Glasröhren fest eingeklemmt. Die Folge dieser Quetschung ist ähnlich derjenigen, welche man durch Erwärmung auf 45°—48° C. erhält, die Sclera stirbt vor der Cornea ab, sie enthält nach der Vergoldung keinerlei Spiessfiguren, noch gitterartig gekreuzte Zellencomplexe, noch pigmentirte „Wanderzellenformen“, während die rings von dieser zellenfreien Membran eingeschlossene Hornhaut ganz davon erfüllt ist. Die Randkeratitis ist die von jeher sicherste Domäne der Immigrationstheorie gewesen, sie ist von Eberth, Walb und noch jüngst von Clemensciewicz als die einzige Quelle der Einwanderung in Anspruch genommen worden, obgleich Cohnheim längst gegen Böttcher das Zuständniss gemacht hat, dass sie bei centraler Keratitis fehlen könne. Wie sollte bei der Randkeratitis auch die Einwanderung bestritten werden? Cohnheim und seine Anhänger behaupteten, dass die an der Froschzunge beobachteten Vorgänge der Auswanderung Beweis genug seien, um für die Cornea die Einwanderung von den Scleralgefassen her zu erklären, und Böttcher mochte so feine Versuchsanordnungen ersinnen, dass dieselben die Bewunderung seiner Gegner erregten, da er den Fehler beging, Bedingungen zu suchen, welche rein theoretische Einwände widerlegen sollten, so drang er nicht durch. Solche Experimente kann Niemand ersinnen, bei denen Gewebe wuchert, während theoretisch die Möglichkeit<sup>1)</sup> ausgeschlossen wird, dass

<sup>1)</sup> S. die oben angeführten Citate von Senftleben über Fuchs und von Leber über v. Recklinghausen, Hofmann.

Leukocyten auf irgend einem Wege in die Nähe kämen; diesen Fehler vermeiden meine Versuche, bei welchen zu gleicher Zeit die todte Sclera und die lebende Cornea der theoretisch möglichen Einwanderung preisgegeben werden. Der Erfolg ist, dass die Sclera von Zellen frei bleibt, und die Cornea die ausgeprägteste Randkeratitis zeigt. Hier allein ist eine klare Erkenntniss möglich, und diese spricht unzweideutig für die Entstehung der Randkeratitis aus dem lebenden Gewebe ohne die geringste Beteiligung einer Einwanderung von aussen.

#### Versuche an der Cornea verschiedener Thierarten.

Auf die Bedeutung des a) Abgestorbenseins der Thiere und b) der Wirkung der Eintrocknung bei der vorliegenden Frage muss ich unter Hinzuziehung weiterer Thierarten eingehen, da man mir sonst den Vorwurf machen würde, dass die Hornhäute des Kaninchens (Senftleben) und des Schweines (Leber) empfindlicher sein könnten, als die des Frosches.

a) Ich habe also Hornhäute von Hühnern und Fischen bis 30 Stunden nach dem Schlachten, Hornhäute von Hasen, welche 2—12 Tage lang bei Frostwetter gehangen hatten, und Tyrosin-abscheidungen an der Oberfläche, Schimmelfäden im Innern enthielten, nach 1—2 tägigem Verweilen im Lymphsacke des Frosches wieder sich erholen sehen. Das Ueberleben einer Hasenhornhaut bis zum 12. Tage ist mit den a priori festgesetzten biologischen Vorstellungen, wie sie Senftleben zum Ausdrucke bringt, nicht zu vereinigen, die Thatsache steht aber fest, dass die eine Hälfte der Cornea, welche sogleich nach dem Aufthauen vergoldet wurde, weder Gold- noch Kernfärbung zeigt, während die andere in Stücke getheilt, nach 1—4 Tagen im Lymphsacke der Froschhaut zwar noch viele reactionslose Stellen, daneben aber solche mit schönster Vergoldung, sowie mit intensiver Kernfärbung kleiner und grosser, den rechtwinklig gekreuzten Bündeln eng anliegender Zellplättchen aufweist. Das Morphologische dieser kleinzelligen Infiltration, die Uebereinstimmung mit den Reactionen der Hornhaut des Frosches, des Huhnes, des Barsches, Kaninchens, Schweines werde ich bei anderer Gelegenheit eingehend besprechen, hier genügt es, festzustellen, dass nicht a priori, sondern nur nach

dem Maassstabe exakter Versuche über die Frage der Lebensfähigkeit der Cornea entschieden werden sollte.

b) Eintrocknen der Cornea. Die Froschhornhaut ist ziemlich empfindlich gegen völlig harte Eintrocknung; ich habe gelegentlich eine rein centrale, bis zur Schmelzung gelangte Zellenbildung nur im Centrum dadurch erhalten, dass ich die Cornea am Rande fest hatte eintrocknen lassen, während die Kuppe relativ feucht geblieben war. Da ich nun das Deckglasstückchen, an dem die Cornea haftete, sammt der Cornea in den Lymphsack geschoben hatte, so war nach 2 Tagen die Cornea zwar abgelöst, aber doch war der ganze Rand weich und durchaus zellenfrei geblieben, das Centrum allein hatte durch Zellenbildung reagirt; also auch hier war der Rand todt, das Centrum lebte.

Um den Versuchen von Leber gerecht zu werden, habe ich gemeinsam mit meinem Assistenten Dr. Busse über 1 Jahr lang mehr als 100 Experimente mit Schweinehornhäuten ange stellt, welche wegen der Dicke und der Neigung zum Schrumpfen viele technische Schwierigkeiten verursachen, ohne die bequeme Uebersichtlichkeit darzubieten, wie die Froschcornea. Die frische Cornea vom Schweine oder Kaninchen, geäztet oder nach Leber injicirt, reagirt, in die Bauchhöhle von Kaninchen oder Meerschweinchen eingebracht, sehr ungleich. Grosse Stellen sind kernlos, andere mit Spiessfiguren und Gitterbildern manchfacher Gestalt, theils vergoldbar, theils auf Kernfärbung reagirend, dicht erfüllt, andere mit mehrkernigen Rundzellen, andere mit Degenerationsformen. Die getrocknete Cornea vom Schweine ist nach 2—4 Tagen Verweilens in der Bauchhöhle von der frisch transplantirten nicht wesentlich verschieden, es kommen an ihr dichteste Kernanhäufungen, wie bei der Keratitis vor, aber auch Vergrösserungen der Hornhautkörper, Anschwellen ihrer Ausläufer, wie die von Senftleben als Regenerationsspiesse beschriebenen Formen. In einem Falle vom 4. Tage nach Einbringung der genau nach Leber getrockneten, mit Fäulnissflüssigkeit injicirten Schweinecornea in die Bauchhöhle des Kaninchens fanden sich längs der Membr. Desc. lange Anastomosen und zahlreiche, gut fixirte Mitosen in den Hornhautzellen, die auch in weiterer Entfernung von der Oberfläche mit schönen ovalen Ker-

nen erhalten waren. Auf Einzelheiten will ich hier nicht eingehen, sondern nur bemerken, dass die Mitosen der Kerne ein sicheres Zeichen sind, dass bei dem Verfahren der Eintrocknung keine Gewähr für den Tod des Gewebes geboten ist. An gründlich gekochten Hornhäuten des Schweines haben wir nach Tagen und Wochen in der Bauchhöhle des Kaninchens eben so wenig, wie an den beim Frosche transplantirten gekochten Hornhäuten Rundzellenhaufen oder Spiessfiguren oder mitotische Kerntheilungen angetroffen; wer den Entzündungsprozess an Schweinehornhäuten in der Kaninchenbauchhöhle studiren will, der bringe nach Aetzung oder Injection eine gekochte und eine getrocknete Cornea zusammen hinein, und er wird den Satz bestätigt finden, dass entzündliche Reaction nur am lebenden Gewebe auftritt, wenn dieses auch durch Eintrocknung geschädigt ist.

Noch weniger, als das Trocknen, bietet eine Gewähr für das passive Verhalten der Hornhautzellen der Umstand, dass die Cornea einer fremden Thierart transplantirt ist. Wenn man die schönen Erfolge liest, welche Wolfe vor mehr als 20 Jahren und später v. Hippel mit der Einheilung von Kaninchenhornhaut beim Menschen erzielt haben, so darf das Fortleben einer durchaus lebensfähigen Schweinehornhaut beim Kaninchen nicht befremden. Hätte Leber über diese Grundlage seiner späteren Schlussfolgerungen Controlversuche gemacht, so würde er sich überzeugt haben, dass seine transplantirten Hornhäute nicht todt, sondern lebend waren, und dass lebende Cornea vom Schweine in der Bauchhöhle des Kaninchens active Zellveränderungen eingeht.

#### Aetiologisches.

Bekanntlich hatte Cohnheim in allen seinen späteren Arbeiten über den Entzündungsprozess den Austritt der rothen und farblosen Blutkörperchen als Filtrationsvorgang gedeutet. Der Entzündungsreiz wirkte „durch directe Insultation auf die Gefäße selbst“<sup>1)</sup>). Diese Lehre, auf die Cornea angewandt, lautet, dass nicht das Corneagewebe auf Entzündungsreize reagirt, sondern die Scleragefäße, bezw. die Conjunctivalgefässe, dieselben er-

<sup>1)</sup>) Ausführliche Citate s. in der Diss. von Buddee, S. 11.

weitern sich, Leukocyten filtriren hindurch und bilden die „Randinfiltration“. Dass diese Randinfiltration der Cornea zu Stande kommt ohne Scleragefässer und bei reactionslos todter, zellenfreier Sclera habe ich oben an 2 Stellen bewiesen.

Nun ist aber die Cohnheim'sche Deutung verlassen worden. Die Entzündungslehre hat durch die Vertreter der Emigrationslehre manche wichtige Änderung erfahren, indem man, wie ich früher einmal sagte, Beobachtungen aus den verschiedenartigsten Gebieten, die absolut nichts mit Entzündungsprozessen gemeinsam haben, mosaikartig zusammenstellte, und aus ihnen die Gewebsveränderungen bei der Entzündung construirte. So ist nun die Chemotaxis an Stelle der directen Insultation der Gefässer getreten. Nach Leber beruht alle Zellenanhäufung auf Leukocytenwanderung, alle Aetiologie auf Chemotaxis, d. h. Fernwirkung; sogar bei der aseptischen Wundheilung muss irgend ein chemischer Körper (selbst Glas) in Lösung gegangen sein, der die Leukocyten anlockt, oder wenigstens das Vorhandensein kleiner Rundzellen mit der chemotactischen Theorie in Uebereinstimmung bringt.

Bei Leber's oben klargestellten Transplantationsversuchen spielt nun die Chemotaxis ebenfalls eine grosse Rolle, da nach ihm die in der vermeintlich todten Hornhaut enthaltenen Zellen alle-sammt angelockt sind. Obgleich ich nun schon das Irrthümliche der Zellenherkunft dargethan habe, so will ich doch zur Klärung der Chemotaxis noch etwas beitragen. Ich habe bisher sowohl bei Besprechung der lebend übertragenen, als der gekochten, der erwärmteten, gefrorenen, getrockneten Hornhäute nur von central geätzten oder injicirten gesprochen und von ihnen dargethan, dass sich eine Keratitis mit den allseitig als Eiterkörperchen gedeuteten Zellen nur entwickelt, so lange das Gewebe lebt, dass die Keratitis ausbleibt, sobald die Cornea tott ist. Nunmehr füge ich hinzu, dass unter all' den verschiedenartigen Bedingungen die Gewebsveränderungen entweder die gleichen oder noch stärkere sind, wenn gar keine Höllensteinaützung, keine Injection von Fäulnissjauche oder sonst etwas geschehen war.

Eine frische oder 2 Tage aufbewahrte oder getrocknete oder bis etwa 50° erwärmte Cornea, welche in die Subcutis des

Frosches oder in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens oder Kaninchens transplantirt, und nach 2 Tagen untersucht wird, zeigt, genau wie eine geätzte Cornea, am Rande dieselben Spiesse in derselben Anordnung und Kreuzung, dieselben Zellen längs der Nerven, aus welchen Senftleben geschlossen hat, dass sie die Richtung bezeichneten, welche die Leukocyten einschlagen, um von aussen her an die Stelle der Aetzung zu gelangen. Wenn die Aetzung wegfällt, so fällt auch die „Fernwirkung“ weg, und es muss hier betont werden, dass auch in dieser Beziehung von Leber keine Controlversuche vorliegen, aus denen er sich über die Tragweite der chemotactischen Theorie bei den transplantirten Schweinehornhäuten vergewissert hätte. Es ist uns wiederholt aufgefallen, dass wir bei Injectionen abgetödteter Bakterienflüssigkeit in die Schweinecornea (nach Leber) gerade an denjenigen Schnitten, welche die Bakterien enthielten, keine „entzündliche Reaction“ antrafen, während weit entfernt davon ohne erkennbare Ursache dichteste kleinzellige Infiltration vorlag. Als wir dann die Injectionen fortliessen, so gab es ebenfalls reichliche Kernvermehrung, oft auf lange Strecken nahe der Membr. Desc. und die Versuche an Froschhornhäuten zeigten ganz ausnahmslos, dass die Bildung der Wanderzellen als solcher von der Chemotaxis unabhängig ist. Sie hängt ab vom Zustandekommen eines Saftstromes. Senftleben hat daran gedacht, dass bei der Einbringung einer Hornhaut in die Bauchhöhle doch vielleicht ausser der Anwesenheit der Leukozyten noch andere Factoren in Rechnung kommen könnten, und hat eine Controle darauf hin ersonnen, deren Beweiskraft hier beleuchtet werden muss: Er halbierte nehmlich die mit Carmin injicirte Kaninchenhornhaut, legte eine Hälfte frei in die Bauchhöhle, während er die andere „zuvor in ein dünnes Glasrörchen eingeschlossen“ hatte. Da nun farbstoffhaltige Körnchenzellen nur in der freiliegenden Cornea gefunden wurden, während die eingeschlossene durch das injicirte Carmin diffus roth gefärbt war, so argumentirt Senftleben folgendermaassen: Nach seinen Versuchen über Hornhautregeneration hat sich ergeben, dass Hornhautzellen nichts als Hornhautzellen liefern können; hier finden sich Körnchenzellen mit Pigment und zwar nur in derjenigen Hälfte, welche frei im Bauchraume lag; da

nun die andere Hälfte gleichfalls in der Bauchhöhle gelegen und an allen Vorzügen trotz des Einschlusses im engen Glasrörchen theilgehabt hatte, so ist es bewiesen, dass die Körnchenzellen eingewanderte Leukocyten sind — und dieser Beweis ist natürlich überall da anwendbar, wo Zellen mit körnigem Inhalte vorkommen, wie bei Encephalomalacie u. s. w.

Hoffentlich werden spätere Generationen naturforschender Pathologen lächeln, wenn sie lesen, durch welche Logik die Macht der Emigrationstheorie Jahrzehnte lang gestützt worden ist, und welchen Anfeindungen sich der ungläubige „Fachgenosse“ von heute aussetzt, der an dieser Weisheit zu rütteln wagt. Entweder ist der Einschluss in das enge Glasrörchen so vollkommen gewesen, dass keine Leukocyten hineindringen konnten, alsdann konnte auch kein Saftstrom zu Stande kommen oder sonstige „Momente“, ausser etwa die Wärme, zur Wirkung gelangen, dann konnte Senftleben das Röhrchen ebenso gut in einen Wärmeschrank, wie in die Bauchhöhle eines lebenden Thieres einlegen: Oder die Leukocyten hatten Zutritt auch zu dieser Hälfte, dann beweist der Versuch gerade, dass die Leukocyten nicht das Entscheidende sein konnten, da sie ja, angelockt durch die Zinnoberkörnchen, in diese Hornhaut ebenso gut hätten einwandern können, wie in die andere. — Wir haben durch Einwickeln der Hornhäute in verschiedene Papiersorten versucht, den Saftstrom im Lymphsacke langsamer wirken zu lassen, womöglich während die Wanderzellen abfiltrirt wurden. Die Verzögerung der entzündlichen Reaction war deutlich, aber absolute Sicherheit für das Fernbleiben von Zellen liess sich schon deshalb nicht erzielen, als auch das lebende Epithel massenhafte runde Zellformen liefert, welche die Reinheit des Versuches völlig unmöglich machen.

Der verstärkte Saftstrom ist der ausschlaggebende Factor für die mannichfachsten Gewebsveränderungen progressiver und regressiver Art, auf ihn ist in meinem Atlas in jedem Capitel hingewiesen. Im lebenden Auge bringt eine Wunde nicht rings um den Wundspalt die kleinzelige Umwandlung des Gewebes her vor (s. Atlas Taf. X und Ludw. Heydemann, a. a. O.), sondern nur an dem Gewebstheile, welcher der Saftströmung zu gelegen ist. Bei Aetzungen am lebenden Kaninchen (Buddee) habe ich

an senkrechten Schnitten die eine Seite neben dem Aetzschorfie dick aufgequollen voller Kernpartikel gefunden, während die gegenüber liegende dünn war und kaum vereinzelte Kerne enthielt. Bei der Chlorzinkätzung ist es nicht die willkürliche Eröffnung des Hornhautgewebes, welche die Leukocyten anlockt, sondern wo der Saftstrom zu Stande kommt, und lebendes Gewebe antrifft, dort entsteht die Reaction, ob die Cornea geätzt ist oder nicht, ob ein Faden durchgezogen ist oder nicht. Ob bei den Transplantationen nach Leber ein Reiz angebracht wird oder nicht, die Reaction erfolgt zuerst dort, wo die Saftströmung aus der gefäßhaltigen Umgebung zu Stande kommt, sie bleibt an der „gereizten“ Stelle aus, wenn dort die Saftströmung nicht zur Entwicklung kommt.

Nun möchte ich nicht so verstanden werden, als hielte ich die Aetzung oder Bakterienwirkung bei den Transplantationsversuchen in die Bauchhöhle für ganz unwesentlich für die histologischen Veränderungen und noch weniger möchte ich so verstanden werden, dass die Keratitis nach Aetzung beim Lebenden unabhängig von der chemischen Wirkung sei. In der Bauchhöhle oder in der Subcutis findet oft an denjenigen Stellen, wo der Aetzschorf dem lebenden Gewebe anliegt, die erste und stärkste Saftströmung statt. Diese directe Läsion gefäßhaltiger Gewebe bewirkt aber in todter geätzter Cornea nichts, nur die lebende Cornea zeigt unter Umständen, die sich nicht absolut sicher beurtheilen lassen, Entzündungserscheinungen — aber nicht immer. Sobald ein normaler, nicht durch Bakterien veränderter Saftstrom die frische oder doch lebensfähige, nicht faulige Schweinecornea in der Kaninchenbauchhöhle durchströmt, da beginnen die Hornhautzellen sich zu vergrössern, ihre Kerne nehmen an Chromatin gehalt zu, es kann zu mitotischer Kerntheilung kommen. Wo aber in derselben Hornhaut der Saftstrom ein Gewebe trifft, welches durch injicirte Jauche geschädigt ist, da verliert der Satz von Senftleben seine Gültigkeit, dort liefern die Hornhautkörper nicht immer nur wieder ihresgleichen, sondern dort kommen jene massenhaften abortiven Kernformen zur Entwicklung, welche bisher scrupellos für eingewanderte Leukocyten gehalten worden sind. Nachdem ich hier bewiesen habe, dass diese Kernformen niemals in die todte Hornhaut durch Ein-

wanderung hineingelangen, sondern immer nur durch Umwandlung der Gewebsbestandtheile selbst hervorgebracht werden, werden sich meine Kritiker sammt und sonders nach einer anderen Umdeutung aller meiner, in dem Atlas veröffentlichten Bilder umthun müssen. Ich bestätige hier nur, was ich in meinen früheren Arbeiten über Entzündung und Eiterung in diesem Archiv bereits bewiesen habe, dass nahe dem Entzündungsreiz das Gewebe reichliche Eiterkörperchen lieferte, während oft bis dicht an die Schmelzung in den Gewebszellen mitotische Vermehrung eintritt. Wer sich, wie Leber, Weigert, Marchand, Ziegler u. A., nicht am Furunkel von der Richtigkeit dieser Auffassung, dass Eiterungsprozess und Regeneration beide am Gewebe selbst verlaufen, überzeugen kann, der versuche es einmal mit der Nachprüfung meiner Transplantationsversuche der Froschcornea.

Die Vorstellung, dass die Gewebe geschädigt werden können, dass sie eine Zeit lang eine abnorme Ernährung durchmachen, dass sie aber später zur Norm zurückkehren können, findet sich von Virchow im Capitel der parenchymatösen Entzündung ausführlich behandelt. Diese Vorstellung ist der Cohnheim'schen Schule abhanden gekommen, ihre Anhänger kennen nur Leben, Degeneration, die zum Untergange führt, und Tod. Der Entzündungsprozess ist nach ihren Vertretern ein unter mancherlei Modificationen verlaufender Prozess des Absterbens, alle kleinzelligen Gebilde wandern, angelockt durch chemische Substanzen, an den Ort der Degeneration, sie dienen dazu, das Todte zu entfernen (Phagocytosis), die Umgebung leistet die Proliferation, d. h. den Anfang der Heilung. Auf diese Weise ist es möglich, dass Marchand die Einheilung von Schwamm- und Hollunderstücken, sowie von poröser gehärteter Lunge in der Bauchhöhle ernsthaft mit dem Entzündungsprozess in Parallele bringt. Das Gewebe bei der Entzündung verhält sich passiv wie Hollundermark; die Eiterkörperchen sind alle eingewandert wie die Wanderzellen in den Poren der Fremdkörper; die mitotischen Theilungen der weiteren Umgebung kommen hier wie dort vor — ergo studirt Marchand die Entzündung an Hollunderstücken in der Bauchhöhle!

Ich habe das völlig Verfehlte dieser Grundanschauung von Marchand in dieser Arbeit genügend betont. Nach der Cellularpathologie, welche hier ihre Bestätigung findet, ist Entzündung

eine Reaction gereizter oder geschädigter aber lebens-fähiger Gewebe, die unter verstärkter Saftströmung stehen. Dass dieser Saftströmung rothe und farblose Blutkörper beigemischt sein können, versteht sich in allen gefäßhaltigen Ge-weben von selbst. Dass eitrige Schmelzung ohne jede Beteiligung fremder Wanderzellen im Hornhautgewebe vorkommt (Stricker, Böttcher) habe ich hier wiederholt klargestellt.

Jetzt zum Schluss: Das Ziel, welches ich mir in dieser Mittheilung gesteckt hatte, nachzuweisen, dass die seither an meinem Atlas geübte Kritik verfehlt ist, weil sie von ganz irr-thümlichen Voraussetzungen ausgegangen ist, betrachte ich als erreicht. Gleichzeitig glaube ich gezeigt zu haben, dass es ein unhaltbares Unterfangen ist, über so schwierige Gebiete, deren Grundlagen noch so schwankend sind, ohne eingehendes eigenes Studium Kritik zu üben (Beneke, Marchand) oder die von mir beeinflussten Arbeiten in jenem Feuilletonstil zu besprechen, wie es Ribbert in der Deutschen med. Wochenschr. für angebracht hält. Durch Machtmittel der Presse lassen sich Thatsachen nicht aus der Wissenschaft herausdrängen, und durch Majoritäten, wie Ziegler es hofft, lasse ich mir nicht imponiren. Es steht jetzt fest, dass bei verstärkter Saftströmung das Bild der kleinzelligen Infiltration ohne Leukocyteinwanderung zu Stande kommt; ich habe die amitotische Kerntheilung niemals als Erklärung unterschätzt, aber ich halte sie heute wie früher nicht für ausreichend. Ob ich recht hatte zu sagen, dass im derben Bindegewebe Zerklüftungen in immer feinere Unterbündel vorkommen, dass in den Belägen dieser Unterbündel immer wieder Chromatinsubstanz und Zellenprotoplasma färbbar würden, das mag jetzt den Gegenstand ernster eingehender Untersuchungen bilden. Wem die in meinem Atlas gegebenen Beispiele, diese Vorgänge kennen zu lernen, nicht genügen, dem empfehle ich die lebend transplantierten Hornhäute vom Frosche, Huhn, Barsch u. a. nach der oben angegebenen Technik zu behandeln, und zu untersuchen; vielleicht wird er bei Anwendung von Oelimmersion erstaunt sein, was alles man für Leukocyten hat ausgeben können, so lange man die Theorie über die Thatsachen gestellt hat.

---