

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich. Direktor: Professor Dr. Otto Busse.)

Auftreten und Bedeutung der Rundzellen bei den Gewebskulturen.

Von

Professor Dr. Otto Busse.

Mit 7 Textabbildungen.

Im Jahre 1913 hat Paul Grawitz nach mehrjähriger Pause die Untersuchungen über die Gewebsveränderungen bei der Entzündung wieder aufgenommen. Die in den 90er Jahren ausgeführten mühevollen Experimente und Arbeiten hatten den Widerstand der Anhänger der Cohnheimschen Entzündungslehre nicht zu brechen vermocht, aus dem einfachen Grunde, weil sich keine Versuchsanordnung finden ließ, bei der jede Einwanderung von Leukocyten absolut, auch theoretisch, ausgeschlossen gewesen wäre. Mit der Leukocytenwanderung wurden alle die fremdartigen Bilder, die von Grawitz und seinen Schülern beobachtet und abgebildet worden waren, in Bausch und Bogen erklärt, mochten auch noch so viele Gründe dafür beigebracht werden, daß die fraglichen Gebilde nach ihrer Größe, nach ihrer Lage, nach der ganzen Anordnung des Versuches keine Leukocyten sein konnten. Zwar mußte theoretisch zugegeben werden, daß es auch histiogene Wanderzellen gäbe, aber im konkreten Falle blieb diese Möglichkeit unbeachtet, in praxi war eben doch jede Wanderzelle, zum mindesten jede, die einen gelappten oder einen U-förmigen Kern hatte, ein Leukocyt. Wohl versuchten wir in den neunziger Jahren im Greifswalder Pathologischen Institut, Hornhäute von Fröschen in Nährflüssigkeiten lebendig und reaktionsfähig zu erhalten und zu Gewebswucherungen anzuregen, aber ohne praktischen Erfolg.

Erst das von Harrison angegebene, von Carrel und Burrow modifizierte Verfahren, tierische Gewebe im Blutplasma zu züchten, gab uns die Möglichkeit, tierische Gewebe zu aktiven Leistungen zu veranlassen unter Bedingungen, die jede Beteiligung von Leukocyten ausschlossen. Wir haben nicht gezögert, dieses neue wunderbare Verfahren zur Bearbeitung biologischer Probleme heranzuziehen. Grawitz hat schon im Jahre 1913 über seine Versuchsergebnisse berichtet, und ich habe auf der Münchener Tagung der Deutschen Pathologischen

Gesellschaft im Frühjahr 1914 unter Beibringung zahlreicher Lichtbilder über langdauernde sorgfältige Untersuchungen, die ich im Züricher Pathologischen Institut ausgeführt hatte, vortragen können. Leider erlaubte die kurze Zeit, die dem Einzelvortrag zugebilligt wurde, nicht, genauer und gründlich auf die einzelnen Versuchsergebnisse einzugehen. In der Zwischenzeit habe ich, allerdings mit vielen Unterbrechungen, die zum großen Teil auf die Erschwerung der Arbeit während der Kriegsjahre zu setzen sind, die in jenem Vortrag angedeuteten Fragen weiter verfolgt, und ich möchte eine dieser Fragen hier näher behandeln.

Die Explantation von Gewebsstücken nach Carrel gibt uns zwei Wege, die Veränderungen und Zellwucherungen des tierischen Gewebes zu studieren. Einmal kann der Untersucher die ausgepflanzten Gewebe selbst studieren und die histologischen Veränderungen feststellen, zum andern kann auch die Beobachtung der aus dem Gewebe in das Plasma einwachsenden und einwandernden Zellen eventuell Erfolg bringen. Grawitz und seine Assistenten Schläfke, Uhlig, Hannemann usw. haben den ersten Weg gewählt, ich bin daneben auch den anderen Weg gegangen.

Grawitz hat in zahlreichen Abhandlungen unter Beibringung vieler Abbildungen und Mikrophotogramme gezeigt, daß in der Hornhaut, noch mehr aber in den Herzklappen von Katzen Bilder entstehen, die denen der Entzündung vollkommen gleichen. Der Abbau des derben Bindegewebes in den Klappen geht im explantierten Stück genau so vor sich, wie bei der Endokarditis. In dem Museum des Greifswalder Pathologischen Institutes sind zwei große Tafeln mit Mikrophotogrammen aufgestellt, die die vollkommene Gleichheit der Bilder beweisen. Nur die Unterschriften ermöglichen dem Beschauer zu entscheiden, ob die Bilder von einer entzündeten oder einer explantierten Herzklappe stammen. Damit ist absolut bewiesen, daß die fraglichen Bilder bei der Endokarditis ohne jede Beteiligung einer einzigen fremden Zelle zustande kommen können und zustande kommen. Insonderheit hat Grawitz gezeigt, daß auch in den explantierten Klappen dieselben kleinen Chromatinformen fernab von den großen Gewebskernen sichtbar werden, die nach seinen Untersuchungen die kleinzellige Infiltration einleiten. Diese kleinen an Bacillen erinnernden Kerngebilde wachsen und nehmen auf Kosten des fibrillären Gewebes zu und können, indem immer neue Formen in den Fibrillenbündeln sichtbar werden, und, indem selbstverständlich auch die vorher vorhandenen Gewebszellen wachsen und sich auf direktem und indirektem Wege teilen, zu einer völligen zelligen Umwandlung des vorher derben Klappengewebes führen. Treffend bezeichnet Grawitz diesen Vorgang als „den Ab-

bau des Bindegewebes“, einen Vorgang, der überall dort festzustellen ist, wo dieses Gewebe wieder in den zelligen Zustand übergeführt wird. Zur Erklärung dieser beim Abbau des Bindegewebes sichtbar werdenden kleinsten Kerngebilde reicht die Entstehung neuer Zellen durch direkte und indirekte Teilung der präexistierenden fixen Gewebszellen in keiner Weise aus, Einwanderung fremder Leukocyten usw. kann auch nicht in Frage kommen, und so kann denn die immer wieder zu beobachtende Tatsache, daß diese kleinsten Kernanfänge vorher nicht sichtbar waren, nach der Aussaat aber hervorgetreten sind, nicht anders erklärt werden, als daß zwischen den normalerweise sichtbaren Zellen in dem Bindegewebe zellwertige Teile enthalten sind (schlummern), die unter Änderung der Ernährungs- und Durchströmungsbedingungen sichtbar werden und erwachen. Das Vorkommen dieser kleinen Kerngebilde, von Grawitz als „Schlummerzellen“ bezeichnet, ist früher überhaupt abgestritten oder für Kunstprodukt erklärt worden, oder man hat sie als wandernde Leukocyten gedeutet. Den vielen, mit zahlreichen Bildern versehenen Veröffentlichungen gegenüber verhielten sich die Mehrzahl der Pathologen passiv.

In ein ganz neues Stadium nun ist diese ganze Frage in neuester Zeit dadurch gerückt worden, daß Marchand, der heftigste Bekämpfer der Grawitzschen Lehren, in einer sehr eingehenden Arbeit¹⁾ seinerseits zunächst einmal die Tatsache, daß kleinste Zellkerne von 1μ Dicke und 3μ Länge bei bestimmten Gewebsveränderungen vorkommen, rundweg zugegeben hat. Der ganze Vorgang ist dermaßen bedeutungsvoll, daß ich einige Stellen aus der Arbeit wörtlich zitieren muß. Das Untersuchungsobjekt Marchands bildet ein Lappen von Fettgewebe und Fascia lata, der zum Ersatz eines Gehirndefektes in die Schädelhöhle eines 28jährigen Soldaten implantiert worden und bis zu dem 10 Wochen später an einer Meningitis erfolgenden Tode dort verblieben ist. S. 12 heißt es:

„Die dickeren Bündel sind deutlich fibrillärstreifig und mit spärlichen länglichen Kernen versehen. Nur ein Teil dieser Kerne hat eine deutlich längliche runde Form; die meisten sind nur als dunkel gefärbte Stäbchen erkennbar und oft so schmal, daß sie auch bei der stärksten Vergrößerung nur als feine dunkle, spitz zulaufende Streifen in der Richtung der Faserzüge erkennbar sind, so daß man im Zweifel sein kann, ob sie tatsächlich Kerne darstellen. Die größeren, deutlich erkennbaren länglichen Kerne, deren Länge oft kaum 3μ bei einer Breite von 1μ erreicht, liegen meist in einer Reihe hintereinander, jedoch ohne abgegrenzte Zellkörper, anscheinend in einem feinen Spaltraum in der ziemlich homogenen schwach fibrillären Substanz, die sich in Hämatoxylin-Eosin-Präparaten blaßrötlich, in van Gieson-Präparaten intensiv rot färbt.“

¹⁾ Marchand, Felix, Über die Veränderungen des Fettgewebes nach der Transplantation in einem Gehirndefekt, mit Berücksichtigung der Regeneration desselben und der kleinzelligen Infiltration des Bindegewebes. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 66, Heft 1.

Nach einer Bemerkung über das Verhalten der Gebilde bei Methylgrün-Pyroninfärbung fährt die Beschreibung dann auf S. 13 folgendermaßen fort:

„Verfolgt man das Bälkchen weiter, so nehmen die Kerne sehr bald an Zahl und Größe zu, während die fibrilläre Substanz immer mehr zurücktritt; sehr bald scheint der ganze Bindegewebsbalken nur noch aus Zellkernen von annähernd gleicher Größe zu bestehen, zwischen denen nur noch eine Andeutung einer fibrillären Substanz übrigbleibt, die sich oft nur auf einen Rand des Bälkchens beschränkt. Endlich sind viele Bälkchen von einem so dichten Mantel kleiner einkerniger Zellen eingenommen und umgeben, daß ihre ursprüngliche Struktur dadurch vollständig verdeckt wird und nur undeutlich ein ebenfalls sehr kernreicher längsstreifiger Rest des Bälkchens darin erkennbar bleibt, der durch Fuchsin schwach rötlich gefärbt wird. Daran schließt sich eine weitere Veränderung, indem die dichtgedrängten Kerne sich an einem Rande oder einem aufgefaseren Ende des Bälkchens lockern, voneinander lösen und als isolierte, mit scharf begrenzten Zellkörpern versehene Zellen von etwas verschiedener Gestalt hervortreten. Die Form dieser immer noch sehr kleinen Zellen ist meist etwas länglich, polygonal, an einer Seite zugespitzt oder spindelförmig, nicht selten runlich. Dementsprechend sind auch die Kerne entweder ganz rund oder länglich oder etwas eckig, zuweilen eingekerbt; im allgemeinen haben die Zellen das Aussehen kleiner Rundzellen mit Übergängen zu länglichen Formen oder kleinen Spindelzellen. Die Kerne sind meist dunkel gefärbt, ziemlich homogen, nur stellenweise mit dunkleren Chromatinkörpern, doch ohne erkennbare Nucleolen, durchaus ähnlich denen der Lymphocyten. Tatsächlich schwindet die fibrilläre Substanz unter der zunehmenden Vermehrung der Kerne, so daß man von einer Auflösung der Bälkchen in Zellen sprechen kann¹⁾.

An solchen Stellen der Bindegewebsbälkchen mit reichlicher Zellanhäufung hat man oft den Eindruck, als entstünden die Zellkörper tatsächlich durch eine Umwandlung der Zwischensubstanz¹⁾, da sie oft ohne Grenze in die etwas glänzende homogene, durch Fuchsin rot gefärbte Substanz übergehen oder geradezu aus derselben sich zu bilden scheinen. Selbst an den feinen Bälkchen ist es oft schwer oder gar nicht zu entscheiden, ob die Kerne mitten in der kollagenen Substanz oder neben derselben liegen¹⁾. ... Mit der Ablösung der Zellen von den Bälkchen lösen sich feine, rot gefärbte Fäserchen (oder feine Lamellen) ab, die noch in Verbindung mit den Zellkörpern stehen, nicht selten so, daß die spindelförmige Zelle in eine einfache Fibrille eingelagert erscheint, die sich an ihren spitzen Enden ansetzt. Solche Bilder könnten zu der Vorstellung führen, daß die Zelle (sogar mit dem Kern) in der Substanz der Fibrillen entstanden sei.“

„Der Reichtum der kleinen rundlichen Zellen nimmt an anderen Stellen so sehr zu, daß das Bild einer sehr dichten kleinzelligen Infiltration entsteht¹⁾“.

Ich muß mir eine Entsagung auferlegen, wenn ich nicht noch viele andere Sätze der sehr ausführlichen Beschreibung zitiere, aber auch die hier mitgeteilten Stellen genügen, um die Richtigkeit des Satzes von Marchand zu beweisen (S. 19): „In der Beschreibung und den Abbildungen wird der kundige Leser dieselben Bilder erkennen, die P. Grawitz und seine Schüler als ‚erwachende Schlummerzellen‘ des Bindegewebes und zellige Umwand-

¹⁾ Im Original nicht gesperrt.

lung der Fibrillen mit Abbau der Grundsubstanz beschrieben haben¹⁾."

Es ist dies das erstmal, daß die Richtigkeit der von Grawitz immer wieder beschriebenen Bilder vollauf von einem Gegner seiner Lehre bestätigt worden ist, und diese Bestätigung wiegt um so schwerer, als sie von der Seite kommt, die am allerschärfsten durch nun fast 30 Jahre hindurch die Grawitzschen Arbeiten bekämpft und die Richtigkeit der Bilder und ihrer Deutung bestritten hat. Daraus kann der Fernerstehende die eine absolut sichere Konsequenz ziehen, daß die Bilder wirklich und unbestreitbar bestehen und nicht etwa Kunstprodukte sind, die auf mangelhafter Technik oder Beobachtungsfehlern beruhen.

So klar und eindeutig die Beschreibungen von Marchand sind, so unklar sind die Erklärungen der Bilder gehalten. Es wird an verschiedenen Stellen hervorgehoben, daß die Verhältnisse sehr schwer zu beurteilen sind. Die Marchand am nächsten liegende Deutung, daß es sich hier um Bilder handeln könnte, die durch Einwanderung von Lymphocyten erzeugt worden sind, wird zwar nicht als unmöglich, aber doch sehr unwahrscheinlich abgelehnt; bei der Betrachtung des völligen zelligen Ersatzes der Bindegewebsbündel durch die kleinen, kleinsten und größeren Kerne und Zellen kann man, sich des Eindrucks schwer erwehren, daß hier tatsächlich eine Wucherung der vorhandenen Bindegewebskerne vorliegt; so regelmäßig schließen sich die größeren länglichen Kerne an die schmalen stäbchenförmigen zwischen den Fibrillen an, während abgegrenzte Zellkörper meist nicht sichtbar sind" (S. 18). Auch die größeren Zellen müssen durch Weiterentwicklung der kleinsten Zellen und stäbchenförmigen Kerne gedeutet werden. Dabei wäre dann (S. 18) „die Frage zu beantworten, wie sich die Bildung des oft umfangreichen Protoplasmakörpers um den anscheinend ganz nackten, dicht aneinandergedrängten Kern erklärt.

Es könnte sich hier nur um die Frage handeln, ob die ursprünglich vorhandenen Kerne bis zur Unsichtbarkeit schwinden können und doch unter günstigeren Ernährungsverhältnissen wieder chromatinreicher, sogar vermehrungsfähig werden können — eine Frage, die selbstverständlich von großer Bedeutung für die Pathologie ist. Es braucht nicht hervorgehoben zu werden, daß es sich dabei nicht um eine Entstehung von Kernen aus der Zwischensubstanz handeln kann."

Diese eminent wichtige Frage, die eigentlich die Grundlage zur Erklärung der Bilder überhaupt erst schaffen sollte, wird nun auffallenderweise nicht weiter erörtert, und damit bleibt also der Kernpunkt des ganzen Problems eigentlich in der Luft schweben. Woher stammen die 3 μ langen, 1 μ dicken, nackten Kernstäbchen inmitten der

¹⁾ Im Original nicht gesperrt.

Fibrillenbündel? Die Beantwortung dieser Frage ist viel wichtiger als jene: Woher nehmen die Kerne den Zelleib? oder woraus bildet sich das Protoplasma dieser zu Zellen auswachsenden Kerne? In der Folge ist Marchand eigentlich nur wieder negativ, indem er die von Grawitz gegebene Deutung ablehnt, daß die Kerne aus der Grundsubstanz entstünden. Nach unserer Auffassung lebt die Grundsubstanz und ist durch Umwandlung des Protoplasmas entstanden, stellt also eine andere Lebensform oder anderen Lebenszustand des Protoplasmas dar, das sich bei Änderung der Ernährungsverhältnisse wieder zellig umwandeln kann. Nach Marchands Andeutung scheint er mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die Zellen evtl. zu minimalen, nicht mehr darzustellenden und wahrnehmbaren Resten zwischen den Geweben schwinden könnten, und daß der vorher bis zur Unsichtbarkeit und Unfärbbarkeit geschwundene Kern bei der Änderung der Säfteverhältnisse farb- und sichtbar werden könne, aber nicht in der Form, die er vor dem Verschwinden hatte, sondern in der Gestalt dieser bacillenähnlichen Stäbchen, die die Pathologen und Histologen — mit Ausnahme der Grawitzschen Schule — bisher nicht kannten. Diese Auffassung entspricht einigermaßen der Hypothese Heitzmanns, nach der die Gewebe von einem Protoplasmanetz durchzogen sind. An den Knoten des Netzes liegen die Kerne; an jeder Stelle des Netzes können sich Protoplasamoleküle zu Kernen auswachsen. In den Entgegnungen der neunziger Jahre ist Grawitz scharf darum angegriffen und ihm vorgeworfen worden, daß er angeblich Dinge annehme, und für seine Lehre voraussetze, die niemand sehen und niemand darstellen könnte, und die darum imaginär wären. Auf diesem nie von Grawitz vertretenen Standpunkt steht, wenn ich die Auseinandersetzungen recht auffasse, heute Marchand. Denn mit dem dieses Kapitel abschließenden Satze wird das Erscheinen dieser Kerne ganz und gar nicht erklärt. Der die Auseinandersetzungen zusammenfassende Satz ist in gesperrtem Druck auf S. 24 und 25 abgedruckt und lautet: „Ich glaube daher, daß sich die beschriebenen, in der Tat eigentümlichen und oft schwer zu deutenden Bilder zwar zum Teil durch Einwanderung von Lymphocyten in die abgestorbenen Bindegewebsbündel erklären lassen, die dadurch erweicht, aufgelockert und zerstört werden, muß aber nach immer wiederholter sorgfältiger Prüfung zugeben, daß der größere Teil der beschriebenen Formen sich zwangloser durch die Annahme einer Proliferation von Bindegewebszellen und Umwandlung derselben in protoplasmareichere und vakuoläre (fetthaltige) Zellen erklären läßt!“ — Man sucht vergebens nach einer Andeutung darüber, welche Bindegewebszellen proliferieren, und wie dadurch die Bilder entstehen können, die z. B. auf Tafel III, Abb. 3 der Marchandschen Arbeit wiedergegeben sind.

Noch weniger aber lassen sich aus den Erörterungen der Arbeit selbst die in der Zusammenfassung enthaltenen Schlußsätze 5 und 6 ableiten. Der erstere dieser beiden Abschnitte scheint mir mit der vorstehend wiedergegebenen Folgerung geradezu in einem gewissen Gegensatz zu stehen (S. 32): „Lymphocyten können in großer Zahl in die im Absterben begriffenen Bindegewebsbündel eindringen und eine Wucherung der Bindegewebszellen vortäuschen. Die Bindegewebsbündel werden durch diese Zellen aufgelöst und zerstört. Die Beteiligung der Lymphocyten an der Bildung von Bindegewebe (Reticulum) ist zweifelhaft.

Andererseits sind auch die kernhaltigen Reste der Bindegewebszellen in den Bindegewebsbündeln unter der Einwirkung der gelösten Fettsubstanzen einer starken Wucherung und Bildung kleiner einkerniger und größerer protoplasmareicher und durch Fettaufnahme vakuolärer Zellen unter Aufbrauch der kollagenen Substanz fähig.“

Ich habe bei mehrmaligem aufmerksamem Lesen der Arbeit den Eindruck gewonnen, daß die im ersten zitierten Abschnitt behauptete Einschmelzung des Gewebes durch eingewanderte Lymphocyten mehr abgelehnt als bewiesen wird. Noch weniger ist aber klaggestellt, woher „die kernhaltigen Reste der Bindegewebszellen in den Fibrillenbündeln“ stammen. Nach Marchands ausdrücklichen Angaben handelt es sich anfangs nicht um Zellen, sondern um nackte Kernchen, die im normalen Gewebe nicht vorhanden, sondern erst unter pathologischen Verhältnissen sichtbar geworden sind. Es liegt mir alles ferner als ein Kampf um Worte oder Haarspaltereien, aber die beiden angeführten Schlußsätze werden dem Inhalt der Arbeit nicht gerecht und täuschen über die nicht gelösten Schwierigkeiten und Rätsel hinweg.

Mag dem nun sein wie ihm wolle: Marchand beschreibt und — ist sich dessen bewußt — Bilder, die bisher nur von Grawitz und seinen Schülern beschrieben, aber von der Gesamtheit der Pathologen abgelehnt worden sind. Die auch jetzt noch — wenn auch nur als möglich, nicht als wahrscheinlich — hingestellte Erklärung von Marchand, daß diese bisher nur von Grawitz und seinen Schülern gekannten Bilder durch Einwanderung gewebfremder Lymphocyten entstanden sein könnten, wird durch die letztjährigen Grawitzschen Publikationen widerlegt, nach denen diese Bilder auch in explantierten Geweben, wo jede Einwanderung ausgeschlossen ist, vorkommen. Darin liegt der Wert der Grawitzschen Untersuchungen an Plasmakulturen der Hornhäute und Herzklappen, und nicht darin, „daß sie besonders bei der Kultur der embryonalen Gewebe eine früher nicht geahnte Selbstständigkeit und Lebensfähigkeit der Gewebelemente auch außerhalb des Organismus bewiesen haben“.

Den Schlüssel zum Verständnis des zweiten zitierten Absatzes der Schlußfolgerungen hat Marchand nicht finden können. Er lehnt die

Grawitzschen Erklärung für das Auftreten der kleinen strichförmigen Gebilde im Bindegewebe ab, ohne eine positive Deutung geben zu können.

Da nun der große Fortschritt zu verzeichnen ist, daß die seit 28 Jahren von Grawitz veröffentlichten Bilder und die oft beschriebenen Tatsachen als richtig anerkannt werden, ist der Boden geschaffen zur Diskussion der Frage, wie die „schwer zu deutenden kleinen Kerngebilde entstehen“. Da durch diese Arbeit Marchands jüngeren Pathologen der Weg für sachliche Erörterung des Problems freigegeben ist, so ist zu hoffen, daß nun bald weitere Bestätigungen der Bilder kommen werden, die wir bei akuten und chronischen Entzündungen und Wundheilungen beschrieben haben. Man braucht nicht zu warten, bis man wieder einen in den Schädel verpflanzten Lappen zur Untersuchung bekommt. Die Vorgänge sind auch bei weniger seltenen, ja bei den alltäglich untersuchten Objekten nachzuweisen.¹⁾

Durch die Untersuchungen der zur Züchtung nach Carrel verwandten Gewebe kann also gezeigt werden, daß unter Bedingungen, die jede Beteiligung gewebfremder, leukocyitärer oder lymphocyitärer Elemente ausschließen, solche Bilder entstehen, die nach der Meinung der großen Mehrzahl der Pathologen und dem Inhalt der Lehrbücher nur durch oder doch unter Mitwirkung der aus den Blutgefäßen ausgewanderten Elemente möglich sein sollen. Auf der andern Seite aber kann auch die sorgfältige und kritische Beobachtung der aus den explantierten Stückchen austretenden, in das Plasma einwandernden Zellen allerlei zur Klärung der Frage beitragen, ob die Gewebe selbst typische Wanderzellen hervorzubringen vermögen. Im beifolgenden Abschnitt wollen wir uns also hauptsächlich mit den aus den explantierten Geweben ausgetretenen Zellen befassen. Zunächst mögen einige Bemerkungen über die Methode am Platze sein.

Technik: Zur Untersuchung habe ich mit großer Vorliebe die Methode der Züchtung am hängenden Tropfen verwandt. Zur Aussaat benutze ich 10 × 5 cm große, hohlgeschliffene Objektträger oder auch die üblichen, zum Färben gebrauchten Salznäpfchen. Die zu beiden mitgelieferten geschliffenen Deckgläser habe ich bald beiseite gelegt, weil die Dicke derselben die Verwendung der starken Vergrößerung bei der Beobachtung der lebenden Kulturen nicht gestattete.

¹⁾ Dies zeigt für die verschiedensten Prozesse der „Atlas der pathologischen Gewebslage“, Berlin 1893, Richard Schötz, von P. Grawitz, ferner unter andern von neueren Arbeiten: Grawitz: Reformvorschläge zur wissenschaftlichen Chirurgie, Langenbecks Arch. Bd. 111, 1919 oder Hannemann: Über die Bildung von Zellen aus dem fibrolastischen Gewebe bei Entzündung. Dieses Arch. Bd. 226, S. 123.

Ich habe diese Deckgläser durch Glimmerglas ersetzt. Alle zur Kultur verwandten Glassachen wurden im Trockenofen sterilisiert, das zum Abdichten gebrauchte Vaseline, ebenso wie das Paraffin, mit dem die Zentrifugenröhrchen und Pipetten usw. auszugießen sind, wurden durch reichliches Kochen keimfrei gemacht. Das Blut wurde aus der auf 3 cm freigelegten angespießten, spritzenden Carotis in den eiskühlten, paraffinierten Zentrifugenröhrchen aufgefangen und in der elektrischen Zentrifuge sedimentiert. Das klare Plasma konnte dann leicht mit den paraffinierten Pipetten abgenommen und in andere Röhrchen übertragen werden. Aus diesen wurde es, entweder unverdünnt oder meist mit Ringerscher Flüssigkeit im Verhältnis 1:1 bis 1:2 gemischt, durch eine Pipette in Gestalt eines Tropfens auf die Gewebstücke geträufelt, die inzwischen in der Mitte des Glimmerglases ausgebreitet worden waren. Wenige Minuten reichten zur Gerinnung aus, so daß man dann nach Auflegen der mit Vaseline bestrichenen Objektträger oder Salznäpfchen diese meist ruhig und ohne Abfließen des Plasmas umdrehen konnte.

Das Glimmerglas verwende ich nicht nur deshalb, weil es den Gebrauch der starken Vergrößerung gestattet, sondern auch, weil man beim Umbetten und Übertragen der vielleicht in Ringerscher Flüssigkeit abgespülten Kultur auf ein neues Glimmerglas, sich das alte beliebig zuschneiden kann, um das über der Kultur liegende Stück mitsamt den anhaftenden ausgewanderten Zellen und Kulturresten ganz oder in einzelnen Teilen verschieden zu fixieren und zu färben. Ich habe auf diese Weise ganz wunderbare Bilder wachsender Zellen mit Mitosen oder prachtvollen Kernstrukturen erhalten. Will man den Versuch abbrechen und das erhaltene Material zur Untersuchung vorbereiten, so kann man wieder aus dem Glimmerglas das kleine Stückchen, an dem der Plasmotropfen haftet, heraus schneiden und nun mitsamt dem in seiner Mitte liegenden Gewebstückchen beliebig fixieren und dann nach erfolgter Härtung das ganze Material vorsichtig vom Glas lösen, einbetten und schneiden, oder aber das Gewebstückchen vor oder nach der Fixierung aus dem Plasma herausheben und für sich weiter behandeln und dann auch den Rest der Kultur, d. h. das am Glase haftende Plasma mit den eingewanderten und eingewucherten Zellen nach Wunsch zur histologischen Untersuchung verarbeiten.

Zu der Aussaat wurden Stücke von Hornhäuten, Herzklappen, Aorten, Sehnen, Muskel, Periost, Nerven, Gehirn, Nieren und anderen Organen verwandt. Am besten haben sich für meine Zwecke Herzklappen und Aorten, auch Arteria pulmonalis bewährt; ich habe ausschließlich Gewebe junger, noch im Wachsen begriffener oder ausgewachsener Kaninchen und Meerschweinchen zum Versuche gebraucht, nicht aber Embryonen oder ganz junge Tierindividuen.

Bei den Versuchen konnte ich die auch im Leben und in der Pathologie des Menschen immer wieder beobachtete Tatsache bestätigen, daß die Wachstumsvorgänge am schnellsten und üppigsten ablaufen, wenn man Gewebsstücke und Blut jugendlicher Tiere benützt, am schlechtesten bei Gebrauch alter, schlechtgenährter Tiere; eine deutliche Besserung des Wachstums war zu erzielen, wenn man schlechtwachsende Gewebsstücke alter Tiere aus dem alten Plasma in das Plasma junger, noch wachsender Tiere übertrug. Des ferneren fand ich die Carrel'sche Angabe immer aufs neue bestätigt, daß keineswegs das beim Zentrifugieren des Blutes gewonnene reine Plasma das Optimum des Wachstums erzielt, sondern daß das Wachstum viel besser abläuft, wenn man das Plasma etwa zur Hälfte mit Ringerscher Lösung verdünnt. Übrigens ist das Plasma selbst in seiner Konzentration offenbar nicht konstant, man erhält beim Zentrifugieren des Blutes trocken gefütterter Kaninchen relativ wenig Plasma, dagegen eine relativ sehr große Menge Plasma bei Verwendung von gut und mit frischem grünem Futter genährten Tieren.

Beobachtungen: Nach der Aussaat eines Stückchens Herzklappe oder Aorta vergehen 1, öfter 2, manchmal (bei älteren Tieren) auch 3 Tage, bis man aus den Rändern des Stückchens, oft nur an einem zungenförmig hervorragenden Winkel zunächst feinste Fäden, dann wirkliche spindel- oder sternförmige Zellen heraus und in das Plasma hineinwachsen sieht. Zahl und Größe der Zellen nimmt nun in der Folge zu. Es entstehen so ganze Geflechte großer, verzweigter und anastomosierender Zellen, die das explantierte Stück wie ein Pelz ganz umhüllen, oder vielleicht demselben auch nur an einer Seite oder Ecke anliegen, während die anderen Teile aus nicht immer zu erkennenden Gründen ganz reaktionslos bleiben. Die schönen Zellen stehen zum großen Teil mit dem Mutterstück direkt oder durch andere Zellen in Verbindung; viele derselben haben aber diese Verbindung aufgegeben und liegen, wie man besonders an der Peripherie der Kultur erkennen kann, völlig frei im Plasma. Sie bilden also richtige Wanderzellen und fühlen dabei meist mit langen, fadenförmigen Ausläufern in das Plasma vor und bieten also so auch spindel- oder sternförmige, noch öfter aber spitzwinklige Figuren dar, wobei dann der Kern an dem Scheitelpunkt des Winkels gelegen ist (vgl. Abb. 1). In den Zellen, und zwar in den anastomosierenden, die also mit dem Mutterboden wenn auch nur indirekt zusammenhängen, ebenso wie in den völlig freiliegenden, lassen sich sowohl schon bei der Betrachtung des frischen Präparates wie auch der fixierten und gefärbten Kulturen mitunter reichliche Mitosen, aber auch Zellen mit mehreren oder in Abschnürung begriffenen Kernen nachweisen, die für direkte Kernteilung sprechen. Diese Zellen stammen nach Form und Aussehen offenbar von den im Binde-

gewebe lagernden Zellen ab, an denen Vergrößerungen, Zunehmen der Kernsubstanz, Karyokinesen zu sehen sind. Ganz ähnlich verhalten sich die glatten Muskelfasern der Aorten. Im Gewebe selbst werden die langen, stäbchenförmigen Muskelkerne bauchig, oval und bläschenförmig, wobei dann Kernmembran und Chromatingerüst im Gegensatz zu den vorher leicht pyknotisch aussehenden Stabkernen deutlich



Abb. 1. Große Zellen, die mit ihren Ausläufern in das Plasma vorführen. In den Ausläufern kleine Chromatinkörnchen.

werden. In älteren, 11 und 19 Tage alten Kulturen finden sich im weiten Umkreis um das explantierte Stück isolierte lange, schlanke Muskelzellen mit typischen stäbchenförmigen Kernen. Also auch die glatten Muskelfasern proliferieren und sind lokomotionsfähig!

Neben diesen findet man oft eine zweite Art von Zellen manchmal in großer Zahl, die meist platte dünne Gebilde, oft ohne Ausläufer und eigentliche Anastomosen darstellen und zuweilen freiliegende Flächen wie eine dünne Tapete überziehen. Es sind dies offenbar die Abkömmlinge der Deckzellen, die ihre morphologischen und physiologischen Eigenschaften bewahrt haben. Ob die sternförmigen anastomosierenden Zellen und die flachen, scharf begrenzten Zellen nun wirklich zwei absolut verschiedene Zellarten darstellen, oder ob die mit Ausläufern versehenen Sternzellen, wenn sie an die Oberfläche kommen, zu Deckzellen werden und die Flächen überziehen können, muß ich dahingestellt sein lassen.

Die Entscheidung dieser Frage bildet ein durch weitere Versuche zu lösendes Problem, dessen Bearbeitung zum Teil schon im Rockefellerschen Institut in Angriff genommen worden ist. Abkömmlinge

beider Zellarten haben aber die Fähigkeit, fremde Teile aufzunehmen. Es ist leider nicht zu vermeiden, daß die zu den Versuchen benutzten Instrumente nach wiederholtem Abkochen oder nach längerem Verweilen in der Sterilisationsschale an der Oberfläche schwärzlich oxydieren oder gar auch leicht rostig werden, und demgemäß findet man an den Rändern der explantierten kleinen Gewebstücke schwärzliche oder bräunliche Teilchen, die beim Zurechtschneiden der Präparate haften geblieben sind. Die auswachsenden Zellen nehmen nun diese kleinen Schmutzpartikel sehr gerne auf, ohne daß sie dadurch geschädigt werden, man sieht, daß auch solche Zellen weiterwachsen und weit in das Plasma hinausgehen, ohne daß eine krankhafte Körnelung oder gar Verfettung des Protoplasmas zu erkennen wäre.

Ein Teil dieser Zellen mit Fremdkörpereinschlüssen allerdings löst sich aus dem Verband und liegt nun frei neben dem Rande des ausgesäten Stückchens und nimmt dabei wohl auch eine kugelige Form an. Man kann also Schicksal und Gestaltsveränderungen der Zellen von einem Tage zum anderen in der lebenden Kultur verfolgen.

Ich habe nicht gefunden, daß Lebensenergie und Wachstumsvermögen der Gewebe leidet, wenn sie für Minuten zur Kontrolle oder zum Zeichnen oder Photographieren aus dem Brutofen herausgenommen und bei Zimmertemperatur gehalten werden. Ja, selbst stundenlanges Verweilen außerhalb des Brutofens, z. B. bei Gelegenheit von Demonstrationsvorträgen, werden ohne Schaden vertragen, ebensogut wie ja auch der Zusatz des eisgekühlten Plasmas bei Ansetzung oder Erneuerung der Kultur das Wachstum nicht, oder wenigstens nicht nachweisbar beeinträchtigt.

Aber nicht das Studium dieser schönen, jeden Histologen immer wieder erfreuenden Zellformen, noch auch die Tatsache, daß diese Zellen fernab vom Mutterboden leben und Mitosen zu bilden vermögen, sind für das uns vorschwebende Thema von Bedeutung, sondern der Umstand, daß neben diesen großen anastomosierenden Zellen auch kleine Rundzellen in den Gewebskulturen auftreten. Diese Rundzellen können in sehr verschiedener Größe und Menge in den aller verschiedensten Stadien der Kultur erscheinen. Einmal sieht man, daß dem Auswachsen der oben erwähnten Spindelzellen, die Auswanderung zahlreicher kleiner Rundzellen vorangeht, ein anderes Mal vermißt man sie fast ganz oder trifft sie nur ganz vereinzelt in dem Geflecht der anastomosierenden Zellen oder in deren Peripherien an, in noch anderen Fällen stellen sie sich erst in Kulturen ein, die tagelang davon frei waren, und endlich sieht man, daß Rundzellen in großer Menge beim Absterben der Kultur sichtbar werden, ja daß die ganze Kultur sich geradezu in Rundzellen auflösen kann. Offenbar handelt es sich hierbei um sehr verschiedenartige und sehr verschiedenwertige Gebilde.

Am leichtesten ist das Auftreten der Rundzellen in älteren und geschädigten Kulturen zu verstehen. Der Vorgang stellt sich ein, wenn die Kulturen längere Zeit nicht ausgewaschen und mit neuem Serum versehen sind, ganz besonders aber dann, wenn sie durch Bakterien verunreinigt werden. Im letzteren Falle kann es geschehen, daß prachtvoll wachsende Zellkulturen sich in einer Nacht verflüssigen und in Rundzellen auflösen. Die großen anastomosierenden Zellen lösen sich voneinander, ziehen die Fortsätze ein und werden zu kugeligen Gebilden, die manchmal in der Größe erheblich variieren, zuweilen aber vollkommen oder annähernd gleich groß sein können. Das Protoplasma der neuen Zellen ist bei Betrachtung des frischen Objektes oft granuliert, ein Kern gewöhnlich nicht zu erkennen. Bei der Färbung ist der Kern meist pyknotisch, kugelig oder zerklüftet, auch wohl U-förmig gebogen oder kleeblattförmig. In einer großen Zahl von Zellen ist die Fragmentierung offensichtlich durch Zerfall des Chromatins (Karyolyse) entstanden. In anderen Zellen fehlt ein Kern überhaupt und gelegentlich liegen Chromatinkügelchen neben den Zellen, sind also ausgetreten oder ausgestoßen. Hier kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die Veränderung als exquisiter Degenerationsvorgang zu deuten ist, zumal, wenn damit ein fettiger Zerfall der Zellen einhergeht, wie wir dies insbesondere auch bei lange nicht umgezüchteten Kulturen antreffen. Dabei gehen dieselben offenbar aus Mangel an Nahrung, noch mehr aber wohl durch Autointoxikation in den bei der Wucherung geschaffenen Umsatzprodukten zugrunde. Zweifelhaft aber bleibt, ob nun alle diese Zellen wirklich als vollkommen degeneriert zu betrachten sind.

Abb. 2 ist einer Kultur entnommen, die ein üppig wachsendes Netzwerk anastomosierender Zellen aufwies und sich dann infolge von Bakterieneinwirkung zu verflüssigen begann. Das Bild ist 6 Tage nach der Aussaat aufgenommen worden, als innerhalb von 24 Stunden das Netzwerk sich in zahllose Rundzellen aufgelöst hatte, die schwimmend das Gewebsstück umgaben. Auch an dieser Photographie,¹⁾ die natürlich nur einen kleinen Bruchteil der sehr zahlreichen Rundzellen zeigt, da man ja selbstverständlich nur eine Ebene photographieren kann —, auch an dieser Photographie sieht man die verschiedene Größe der Rundzellen, die meist kugelig sind oder nur noch vereinzelt eine längliche Gestalt aufweisen, die vielleicht die letzte Andeutung der früheren schlanken Spindelform darstellt. Einige der Zellen enthalten kleinste Fetttröpfchen.

Ich lasse die Frage zunächst noch in suspenso, ob man alle diese Zellen als Degenerationsformen betrachten soll, ich möchte aber doch

¹⁾ Da das vom lebenden, ungefärbten Objekte gewonnene zarte Photogramm sich für die Reproduktion schlecht eignet, so mußte nachträglich auf Wunsch des Verlages von der Photographie eine Zeichnung angefertigt werden.

schon an dieser Stelle dem einen Gedanken Ausdruck geben, daß der hier geschilderte Vorgang ein Analogon zu der eiterigen Schmelzung entzündeter Gewebe darstellt. Es ist von Rössle 1914 auf der Münchener Tagung der Deutschen Pathologengesellschaft gegen diese Deutung der Einwand erhoben worden, daß diese Rundzellen keine Leukocyten seien; daß es ihm nicht einmal bei der Aussaat von Knochenmark gelungen sei, Leukocyten zu züchten. Demgegenüber ist nur zu erwidern, daß ich nicht behaupte, Leukocyten zu züchten, sondern daß es durch die Kultur gelinge, auch die bei der Entzündung auftretenden Zellen hervorzubringen. Diese Zellen sind nach unserer Auffassung,

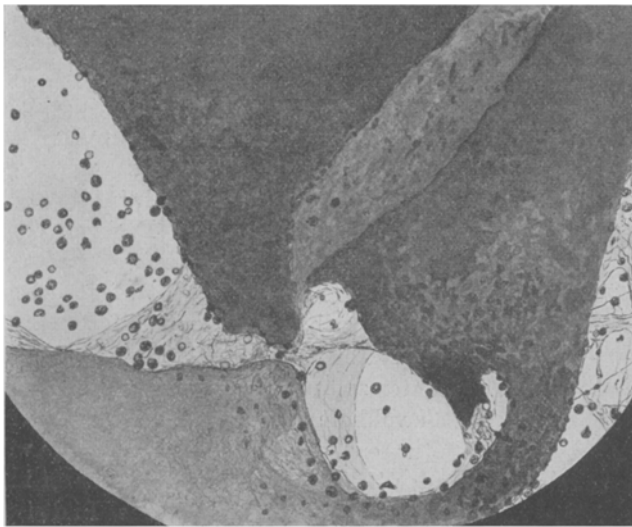


Abb. 2. Kultur der Mitralis, 6 Tage alt. Oben Gewebe, unten Plasma, dazwischen viele Rundzellen, die in 24 Stunden durch Verflüssigung anastomosierender Stern- und Spindelzellen entstanden sind. Nach einer Photographie gezeichnet.

wenigstens zum größten Teil, Abkömmlinge des Gewebes und keine ausgewanderten weißen Blutkörperchen. Nun ist ganz sicher und zweifellos richtig, daß viele, ja die Mehrzahl der Zellen karyolytische und andere degenerative Kernformen aufweisen, die den Vergleich mit hoch entwickelten und schön granulierten Eiterzellen nicht aushalten. Auf der andern Seite sehe man sich nun aber, bitte, Schnitte durch entzündete Gewebe, z. B. eine Endocarditis ulcerosa darauf hin an, wie viele der dort vorhandenen Zellen den Anforderungen entsprechen, die der Hämatologe an einen neutrophilen oder eosinophilen Leukocyten stellt. Man soll nicht mit zweierlei Maß messen, indem man im entzündeten und nachher gut fixierten Gewebe die allerverschiedensten

Zellgebilde schlechtweg für Leukocyten erklärt, die hier in den Kulturen als Degenerationen abgestorbener Zellen bezeichnet werden. Ich habe im Laufe der Jahre meine jungen Mitarbeiter veranlaßt, ihre Präparate von entzündeten Geweben mit den Schnitten der Gewebskulturen zu vergleichen. Sie haben sich immer wieder davon überzeugen können, wie sehr die Kernformen in beiden Stellen einander gleichen.

In ungeheurer großer Zahl haben wir Rundzellen nach Aussaat von Gehirn ausgewachsener Kaninchen zu sehen bekommen. Die kleinen Stückchen waren in allen Kulturen bald umlagert von größeren und kleineren Zellen, die vollkommen mit Fett vollgepfropft waren. Es handelte sich um dieselben Körnchenzellen, die man in und um einen Erweichungsherd im Gehirn antrifft, und somit liefern auch diese Kulturen den Beweis, daß diese Körnchenzellen nicht gewebfremde Wanderzellen sind, die sich mit den Zerfallsmassen beladen, sondern daß diese Körnchenkugeln Abkömmlinge des Gehirngewebes selbst darstellen.

Wenn man nun auch über die Natur und Deutung der Zellen im Zweifel sein kann, die bei der Verflüssigung gutwachsender Kulturen infolge von Autointoxikation oder Infektion entstehen, so kann über



Abb. 3a. Kultur der Mitralis, 3 Tage alt. Neben großen Deckzellen kleine Rundzellen z. T. mit pyknotischem, gebogenem Kern. Zeiß Apochromat. Imm. 1/12. Comp. Oc. 8.

die Gruppe von Rundzellen, die im Anfange des Wachstums und in gutwachsenden Kulturen neben den hochentwickelten Zellen sichtbar werden, eigentlich kein Zweifel aufkommen. Man sieht gelegentlich vor dem Aussprossen von Spindel- und Sternzellen eine Anzahl von

Rundzellen aus dem Gewebstück in das Plasma gewissermaßen ausschwärmen. Ich besitze ein Mikrophotogramm einer 24stündigen

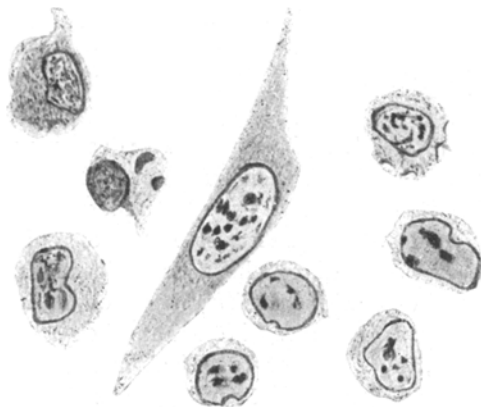


Abb. 3b. Aus einer 3 Tage alten Kultur der Mitralis. Eine Anzahl von Rundzellen neben einer großen Spindelzelle gelegen. Zeiß Apochromat. Imm. 1/12. Comp. Oc. 8.

Mitraliskultur, in dem zahlreiche Rundzellen an dem Rande des Gewebstückes liegen, zahlreiche andere sich um eine Bakterienkolonie gesammelt haben. Spindel- und Sternzellen sind noch nicht zu entdecken. Die verschiedensten Untersucher sind diesen Rundzellen begegnet und erwähnen sie mit ähnlichen Wendungen wie Hadda, dessen Bemerkung (Berl. klin. Wochenschr. 1912, S. 11) ich hier wörtlich anführen möchte:

„Aus dem Gewebstück treten fein granuliert Spitzen hervor, zwischen denen sich einzelne wie Leukocyten aussehende Rundzellen befinden, die bald auch in der weiteren Umgebung des primären Stückes erscheinen.“

Diese Rundzellen haben meistens einen intensiv färbbaren runden Kern und deutlichen Protoplasmaleib, der sich hin und wieder mit Eosin stark, zuweilen körnig färbt (vgl. Abb. 3).

In der Abb. 4 sind eine ganze Anzahl solcher Rundzellen in lebendem Zustand photographiert zu sehen.¹⁾ Es handelt sich dabei um eine 6 Tage alte Kultur von der Mitralis eines Kaninchens (Nr. 321). In dem Explantat hatte sich das Plasma etwas von dem Gewebstück zurückgezogen, der so entstehende Zwischenraum war mit Serum ausgefüllt und nun sieht man, wie die Zellen aus dem Gewebstück an der Unterfläche des bedeckenden Glimmerglases zu dem Plasma hinwandern. Hierbei bilden die spindeligen, protoplasmareichen Zellen zusammenhängende Zellenzüge, während die runden Zellen meist isoliert liegen. Die Kultur ist noch 5 Tage weiter gezüchtet worden und hat, als sie

¹⁾ Wie Abb. 2 wurde auch Abb. 4 auf Wunsch des Verlages nach der zarten Photographie gezeichnet.

am 12. Tage eingelegt wurde, prachtvolle Kern- und Zellbilder mit Mitosen usw. geliefert. Es handelt sich also nicht um eine degenerierende, sondern um eine durchaus lebenskräftige Kultur.

In den sehr zahlreichen Kulturen, die ich im Laufe der Jahre mit meinen Mitarbeitern angelegt habe, war nun die Zahl der Rundzellen

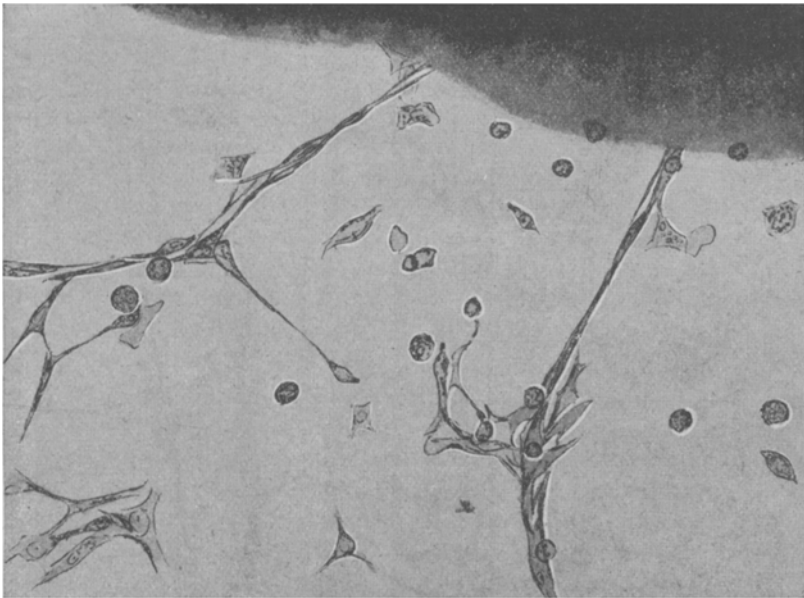


Abb. 4. Lebende Kultur von der Mitrals, 6 Tage alt. Viele Rundzellen neben Spindelzellen.

außerordentlich wechselnd, ohne daß zunächst ein Grund dafür einzusehen war. Ich habe versucht, die Ursachen zu ermitteln und die Versuchsanordnung so zu gestalten, daß die Zahl der Rundzellen evtl. erheblich gesteigert würde.

Bevor ich näher darauf eingehe, möchte ich noch einiges über die Herkunft dieser Zellen bemerken. Daß diese Zellen aus dem Gewebe stammen, kann keinem Zweifel unterliegen. Der Einwand Rössles, daß es sich um abgestorbene degenerierte Zellen handle, ist nicht aufrechtzuhalten, falls man sich wirklich die Mühe nimmt, die Zellen genauer zu studieren. Diesem Einwand ist auch schon Aschoff im Jahre 1914 auf Grund der Untersuchungen seines Assistenten Hoffmann entgegengetreten, indem auch er anerkannte, daß die fraglichen Elemente lebende, nicht degenerierte Rundzellen seien, die den Wanderzellen entsprächen, die man im entzündeten Gewebe antrifft. Nun behauptet allerdings Aschoff, daß diese Wanderzellen nicht von den eigentlichen und wirklichen Gewebszellen der Herzklappe, sondern

von darin vorhandenen fremdartigen Elementen abstammten. In der Diskussion führte er aus, daß in der Klappe hämatogene Rundzellen wanderten, in der gedruckten Diskussionsbemerkung steht, daß Clasmatocten in den Herzklappen vorhanden seien, die die Wanderzellen lieferten. Diese Clasmatocten sollte Hoffmann dadurch als solche ermittelt haben, daß er Plasma von Tieren zur Aussaat verwandte, denen Trypanblau injiziert war. Diese Clasmatocten sollten sich vital in der Kultur blau färben. In den mir auf meine Bitte liebenswürdigerweise eingesandten Arbeiten finde ich aber nur, daß in explantiertem embryonalem Lebergewebe sich die Kupferschen Sternzellen blau färben, genau so wie dies mit den von Goldmann angegebenen Isanaminblau geschieht, wenn man dies Mäusen oder Meerschweinchen injiziert. Ich habe das wiederholt früher ausgeführt und die blaugefärbten Kupferschen Sternzellen gesehen, ohne daß mir dadurch irgendwie bewiesen schien, daß diese Sternzellen eben dieser Sonderfärbung wegen nicht eigentlich fixe Gewebelemente, sondern fremde zugewanderte Zellen seien. Ob Hoffmann in ähnlicher Weise auch mit den Herzklappen experimentiert hat, und ob in den Herzklappen auch Trypanblau annehmende Zellen vorhanden sind, geht aus den mir vorliegenden Arbeiten nicht hervor, nach Aschoffs Bemerkungen muß dies wohl angenommen werden. Aber auch wenn dem so ist, so bleibt doch Aschoffs Behauptung, daß die Rundzellen nur von dem mit Trypanblau färbbaren Zellen abstammten, ebenso sehr eine vollkommen unbewiesene Hypothese, wie die andere Angabe, daß diese blauen Zellen keine eigentlichen Gewebezellen seien. Denn weder Hoffmann noch Aschoff haben die behauptete Entstehung der Wanderzellen aus den blauen Zellen gesehen. Man hat die Herkunft der tatsächlich vorhandenen Rundzellen nur so erklärt, weil auf diese Weise widerlegt sein soll, daß, wie ich behaupte, die Wanderzellen aus dem Gewebe stammen.

Ich vermisste für die hier aufgestellte Behauptung jegliche Beweisführung ebenso wie dafür, daß die Adventitiazellen der Gefäße, die Ranvierschen Clasmatocten oder die Marchandschen Leukoocytoide und Aschoffschen Histiocyten keine eigentlichen Gewebezellen seien, sondern aus dem Blute stammen, und gewissermaßen als Fremde nur Aufenthaltsbewilligung für eine gewisse kurze Zeit hätten. Es handelt sich hierbei um eine subjektive Annahme, die die nicht mehr zu bestreitende Tatsache, daß es histiogene Wanderzellen gibt, einschränken und gewissermaßen nur als bedingt zugegeben erscheinen lassen soll.

Ich meinerseits halte mich an die Tatsachen, und mache die durch die Tagesmeinung geborenen Hypothesen nicht mit. Die Tatsachen aber zeigen unumstößlich, daß junge lebenskräftige Rundzellen von Größe und Aussehen der im entzündeten Gewebe zu beobachtenden

Wanderzellen, deren Abstammung aus dem Blute durch Jahre hindurch allen außer der Grawitzschen Schule zweifellos erschien, in explantierten minimalen Gewebstückchen entstehen und unter Umständen in großer Zahl in das Plasma auswandern können.

In ideal gelungenen Kulturen ist die Zahl dieser Rundzellen meist beschränkt, ja unter Umständen geradezu gleich Null, wie denn ja die Vorgänge bei der Gewebszüchtung im allgemeinen mehr denen der Gewebsproliferation, etwa wie bei der Organisation aseptischer Thromben, als denen der Entzündung gleichen.

Es war nun mein Bestreben, die Versuchsanordnung so zu modifizieren, daß die Bedingungen nicht nur für proliferative, sondern auch für entzündliche Reaktionen in den Explantaten geschaffen werden. Die ersten Versuche hier vorzugehen wie etwa an der Hornhaut, und die Gewebe durch Ätzung oder dgl. zu schädigen, habe ich bald aufgegeben, weil die Anbringung auch der geringsten Mengen wirken muß, als ob man mit einer Riesenkeule gegen eine Mücke vorgehe, da ja in dem kleinen Tröpfchen Nährflüssigkeit nicht wie im Körper die schädlichen Stoffe beseitigt und neue wirksame zugeführt werden. Auch muß man doch wohl annehmen, daß die Gewebe die Abwehrstoffe nicht allein liefern, sondern daß der ganze Körper mit seinen komplizierten Stoffwechseleinrichtungen dazu herangezogen wird, die Krankheiten und Infektionen zu bekämpfen und den Geweben die nötigen Stoffe zur wirksamen Bekämpfung zuzuführen. Nachdem ich mich also davon durch sehr zahlreiche Untersuchungen überzeugt hatte, daß etwa der Zusatz von Ringerscher Lösung mit einem Minimum Terpentin oder Aleuronat oder Streptokokkenbouillon die gutwachsenden Kulturen im allgemeinen zu schwer schädigt, als daß sie noch stärkere Leistungen hervorbringen könnten, habe ich versucht, den Kulturen mit den Schädlichkeiten, womöglich auch schon die vom Körper dagegen geschaffenen Abwehrstoffe zuzuführen. Zu diesem Zwecke habe ich dann den Versuchstieren 12—48 Stunden vor der Blutentnahme Terpentinwasser oder Streptokokkenextrakt oder abgekochte Kulturen verschiedener Bakterienarten injiziert. Sehr oft habe ich insofern Enttäuschungen erlebt, als das Plasma solcher Tiere Bakterien enthielt und die Kulturen infizierte, aber in den allermeisten Fällen bemerkte man doch zugleich mit der Entstehung der Bakterienkolonien das Auftreten vieler Rundzellen, die in nicht verunreinigten Kulturen zu fehlen pflegen.

Es gelingt also in der Tat, die Zahl der Rundzellen zu vermehren, wenn man Plasma von Tieren nimmt, die mit Bakterienkulturen vorbehandelt sind, und auch die Kulturen noch durch solche Bakterien reizt.

Sehr auffällige Veränderungen beobachtete ich an einer gutwachsenden Kultur von der Aorta (Nr. 411) eines Kaninchens. Es wurde Wasser

mit Terpentin geschüttelt und dann durch ein doppeltes, angefeuchtetes Filter filtriert. Davon wurden einem Kaninchen einige Kubikzentimeter in den Bauch gespritzt, und zwei Tage später wurde diesem Kaninchen Blut entnommen und das Plasma vermischte mit steriler Terpentin-Ringerlösung (ähnlich wie das Terpentinwasser hergestellt), der gut-wachsenden, 10 Tage alten Kultur zugesetzt. Am nächsten Tage schon war eine gewisse Veränderung, eine teilweise Lockerung der Zellverbände und Vermehrung der Rundzellen zu konstatieren, wie dies die nach

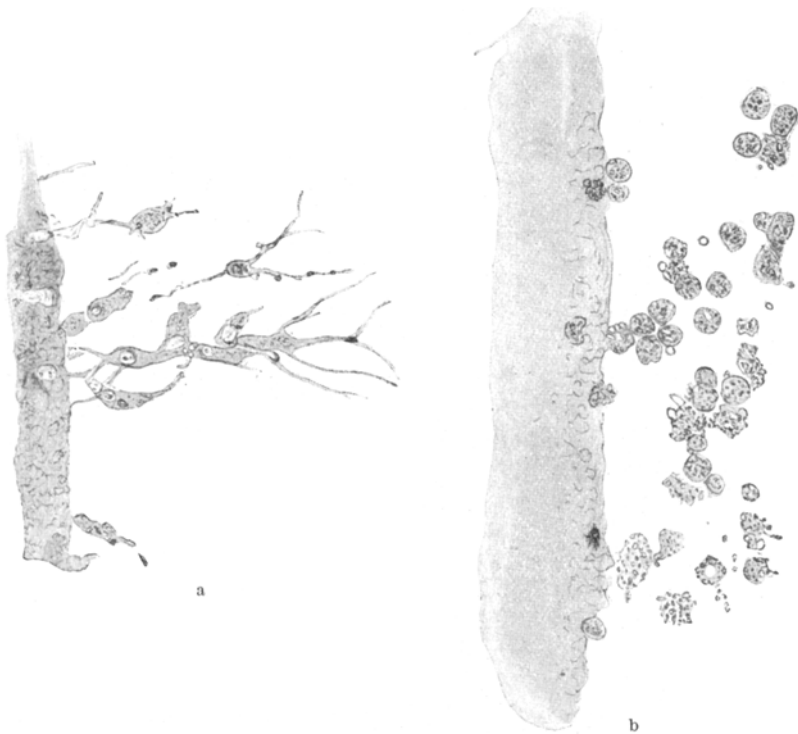


Abb. 5. 11 Tage alte Kultur der Aorta. a) 24 Stunden nach Zusatz von Terpentinwasserplasma beginnt die Auflösung des Zellnetzes. b) Nach weiteren 48 Stunden finden sich nur noch Rundzellen.

dem frischen Präparate gezeichnete Skizze (Abb. 5a) zeigt. Nach zwei weiteren Tagen wurden statt dieser schön verzweigten Zellen aber nur noch einzelne oder in Gruppen beieinander liegende Rundzellen angetroffen und skizziert (vgl. Abb. 5b). Es hat also eine völlige Auflösung des Zellverbandes und eine Umwandlung der Spindel- und Sternformen in Rundzellen stattgefunden.

Ein weiteres, höchst bemerkenswertes Ergebnis stellt das Mikrophotogramm (Abb. 6) von der Kultur Nr. 467 dar; sie stammt von

der Mitralis eines Meerschweinchens, das 9 Monate vorher mit Trichinen infiziert worden war und also an Eosinophilie litt. Die Kulturen wuchsen anfangs schlecht, weil die Temperatur des Brutofens versehentlich bis auf 34° C heruntergegangen war. Es wurde nach 4 Tagen Serum vom Blute eines jungen Meerschweinchens zugesetzt. Danach besserte sich das Wachstum, aber es traten in den nächsten Tagen viele Rundzellen und Bakterien auf, so daß am 8. Tage die Kultur im Carnoy-schen Gemisch fixiert wurde. Von dem Glimmerglas wurde die Kultur abgehoben und das Glas dann wie ein Deckglas mit Hämalaun-Eosin gefärbt. An dem Glase hafteten noch wenige Gruppen der Rundzellen, wie sie das Mikrophotogramm wiedergibt. Die Zellen sind zum Teil mononuclear, zum größeren Teil enthalten sie gelappte und kleeblattförmige Kerne. Da-

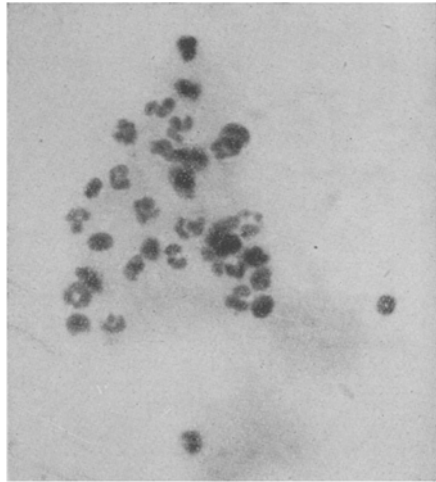


Abb. 6. Rundzellen aus einer 8 Tage alten Kultur der Mitralis eines Meerschweinchens. Die Zellen haben teilweise gelappte leukocytäre Kerne (Mikrophotogramm). Zeiß Apochromat. Imm. $\frac{1}{12}$. Comp. Okul. 4.

nach, glaube ich, kann man objektiv behaupten, daß es gelungen sei, bei den Gewebeskulturen Elemente zu züchten, die den Eiterzellen ähnlich sind.

Abgesehen von diesen Rundzellen, die in Größe und Form den gewöhnlichen Rundzellen entsprechen, beobachtet man aber noch sehr viel kleinere meist runde Elemente, die unendlich viel kleiner als die lymphocytären Wanderzellen sind, oft nur die Größe etwa eines Nucleolus haben. Sie liegen oft in oder an den Ausläufern der Spindelzellen und sind auch in Abb. 1 und 5a angedeutet. Vielfach liegen sie aber als kleinste Kügelchen frei im Plasma. Nach der Fixierung gelingt es auch in diesen kleinen Gebilden, einen oder mehrere Kernfärbung annehmende Körper darzustellen. Ich glaube bestimmt, Übergänge von diesen ganz kleinen Formen zu größeren angetroffen zu haben und halte nicht für unmöglich, daß hier eine bisher nicht gekannte Art der Zell- und Kernbildung vorliegt, indem kleinste kernhaltige Zellpartikelchen abgestoßen werden, die sich später zu Zellen weiterentwickeln können. Ich habe diese kleinsten Kerngebilde nicht selten in den Enden der Zellausläufer angetroffen, die in das Plasma vorfühlen. Man findet dieses Ende häufig eigentümlich abgestumpft und kann darin dann

schon im frischen lebenden Präparat ein leichtes glänzendes Kügelchen erkennen, das nachher Kernfärbung annimmt. Ich habe in Abb. 7

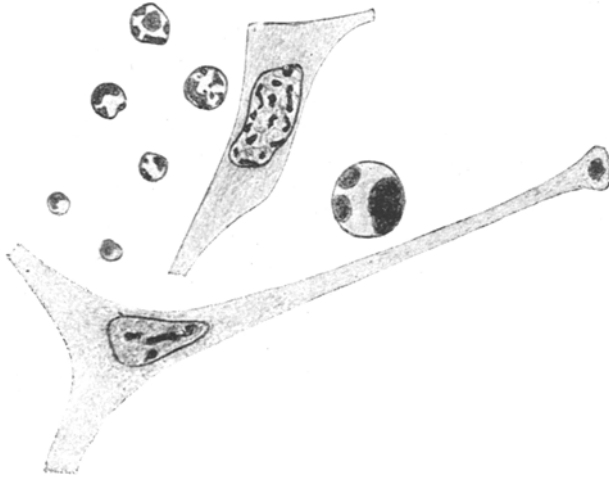


Abb. 7. Aus einer 5 Tage alten Kultur sind bei Zeiß Imm. $\frac{1}{12}$, Comp. Okul. 8 kleinste runde Körperchen mit Chromatinfiguren gezeichnet, eine Gewebszelle zum Vergleich. Die unten liegende große Zelle aus einer 11 Tage alten Kultur enthält eine kleinste Chromatinfigur im abgestumpften Ende des Ausläufers.

eine Anzahl solcher kleinen Gebilde bei sehr starker Vergrößerung, Zeiß Imm. $\frac{1}{12}$ Compens.-Okul. 8, gezeichnet.

Ähnliche kleine Kernchen sieht man auch sonst nicht selten in hoch entwickelten Zellen in der Nähe des großen Kerns. Ich halte diese Gebilde nicht für Degenerationsprodukte.

Nach allem, was ich hier mitgeteilt habe, kommen also Rundzellen in den Gewebeskulturen nicht selten vor und können durch geeignete Züchtungsverfahren in manchmal sehr beträchtlichen Mengen erzielt werden. Auch Hadda und Rosenthal haben ein gehäuftes Auftreten der Rundzellen bei Verwendung biologisch differenter Nährmedien beobachtet. Sie verwandten unter anderem Blut von Hühnern, denen sie vorher Hühnerblut injiziert, und bei denen sie auf diese Weise Isolyse im Blute erzeugt hatten. Sie schreiben auf S. 588: „Bemerkenswert ist ferner bei den Hautkulturen im isolytischen Hühnerplasma das Auftreten zahlreicher Rundzellen innerhalb der Proliferationszone, die wir mit Vorsicht als Lymphocyten bezeichnen möchten, und die wir in dieser Menge niemals in Gewebeskulturen des normalen Hühnerplasmas angetroffen haben. Wir müssen überhaupt die überaus schwierige Frage hier in suspensio lassen, ob nicht unter dem Einflusse der hämolytischen Substanzen des Kulturplasmas auch andere im gezüchteten Gewebsstück vorhandene Zellen zur Proliferation geweckt

werden, denen wir in Gewebskulturen im normalen arteigenen Plasma nicht begegnen.“

Ich habe aber oben gezeigt, daß die Rundzellen nicht nur von den Zellen des explantierten Gewebsstückes selbst gebildet werden, sondern auch aus den hochentwickelten Spindel- und Sternzellen der Kultur entstehen können. Daß der Wechsel der Form nicht gleichbedeutend mit Degeneration und Untergang ist, lehrt eine Arbeit von Peyton Rous und F. S. Jones aus dem Rockefeller Institut. Darin wird berichtet, daß es gelänge, durch Zusatz von Trypsinlösungen zu lebenden Kulturen von Hühner- und Rattenembryonen das Fibrin des Plasmas und die Zellverbände aufzulösen, daß dabei die Spindel- und Sternzellen die Fortsätze einzögen und vollkommen kugelige Gestalt annehmen. Diese Rundzellen haben einen runden, basophilen Kern, einige von ihnen gleichen ganz den zum Vergleich mit abgebildeten mononucleären weißen Blutkörperchen der betreffenden Tierart, andere dagegen weisen das Drei- und Vierfache der Größe auf. Diese Zellen lassen sich nach Auswaschen in Ringerscher Lösung wieder aussäen, wachsen dann zu Spindel- und Sternzellen aus, formieren Zellreihen und bilden das von den gewöhnlichen Kulturen her bekannte Netzwerk, das nach abermaliger Auflösung durch Trypsin wieder in Rundzellen zertfällt. Diese Aussaat und Verdauung kann beliebig oft wiederholt werden.

Hierdurch wird also einwandfrei gezeigt, erstens, daß, wie ich oben angegeben habe, aus den Gewebszellen Rundzellen vom Typus der einkernigen Wanderzellen werden können, zweitens, daß diese Rundzellenbildung keineswegs als Zeichen absoluter Degeneration gedeutet werden muß derart, daß die runden Zellen etwa als abgestorben zu betrachten wären, sondern daß im Gegenteil diese Zellen sich als durchaus lebenskräftig erweisen können, und drittens, was mir von ungeheurer prinzipieller Bedeutung zu sein scheint, daß diese lymphocytären Rundzellen sogar wieder zu Spindel- und Sternzellen auswachsen können. Das heißt nichts weniger, als daß diese Wanderzellen wiederum Gewebszellen werden und Gewebe bilden können. Schon im Jahre 1892 habe ich auf Grund der Untersuchungen heilender Wunden mit Energie den Satz vertreten, daß die Rundzellen nicht etwas Gewebsfremdes, sondern Gewebsabkömmlinge seien, die sich zu den großen protoplasmareichen Fibroblasten weiter entwickeln, die in den späteren Stadien der Wundheilung den Platz einnehmen, an dem vom 1. und 2. Tage die Wanderzellen zu finden sind. Die Anhänger der Leukocyten-theorie (O. Fischer, Ziegler) hatten diesen Wechsel der Formen so erklärt, daß bei der Heilung gewissermaßen ein militärischer Wach- und Ab-lösungsdienst eingerichtet sei: Danach wandern am 1. Tage hauptsächlich nur polynucleäre Leukocyten in das Wundgebiet, am 2. Tage folgen

einzellige, und die polynucleären wandern in die Blutbahn zurück; vom 3. Tage an findet man Mitosen in der Nachbarschaft der Wunde, und jetzt rücken die Abkömmlinge der Gewebszellen als eigentliche Fibroblasten in die Wundränder vor, lösen die Lymphocyten ab, die nunmehr auch zurückwandern. — Wie sehr man sich in diesen Gedankengang eingelebt hatte, geht wohl am besten daraus hervor, daß Beneke in seinem Referate dieser Arbeit seinem Erstaunen darüber Ausdruck gibt, daß ich diesen Wachdienst für eine „geschraubte“ Erklärung und Deutung der Bilder bezeichnet habe.

In den letzten Jahren ist nun noch ein weiterer Beweis dafür beigebracht worden, daß die Wanderzellen und auch die Exsudatzellen aus dem Gewebe und nicht aus dem Blute herkommen, und zwar durch Untersuchungen an aleukocyetär gemachten Tieren. Solche Arbeiten sind von Rosenow, Lippmann und Pesch und Lippmann und Brückner bekanntgegeben worden. Durch Injektion von Thorium X gelingt es, die Leukocyten völlig aus dem Blute zu entfernen. Spritzt man nun diesen aleucocyetären Tieren Terpentin oder Bakterienderivate oder andere reizende Substanzen in Hornhaut, vordere Augenkammer oder seröse Höhlen, so entstehen Exsudate und in der Hornhaut auch Infiltrationen. Die Exsudatzellen setzen sich aus desquamierten Endothelien und Rundzellen meist vom Typus der Lymphocyten zusammen. Da im Blute keine weißen Blutkörperchen vorhanden sind, können diese Zellen nur aus dem Gewebe stammen und werden von den Endothelzellen der Pleura, der Membrana Descemeti, der Iris und auch wohl von den Adventitiazellen abgeleitet. Das Ergebnis der Arbeiten läßt sich dahin zusammenfassen, daß neben den bisher als Lymphocytenbildnern anerkannten Clasmatocten die Fähigkeit, Wanderzellen zu bilden, auch den Deckzellen der Pleura, der Membrana Descemeti, des Ciliarkörpers zugestanden werden müsse, und daß die Bildung dieser den Lymphocyten gleichenden Zellen einen sehr beträchtlichen Grad annehmen kann. Als Mangel der Arbeiten möchte ich bezeichnen, daß die Verfasser von der augenblicklich geltenden Meinung, nach der polynucleäre Wanderzellen nur aus dem Blute stammen, noch so beherrscht sind, daß sie sich allerlei Hemmungen in der Deutung der Bilder auferlegen müssen, nur um nicht gegen diese herrschende Doktrin zu verstoßen. Da also die lymphocytären Zellen aus dem Gewebe, die leukocytären aber nur aus dem Blute abstammen dürfen, so dürfen also nur Lymphocyten in dem Exsudate und den Hornhautinfiltrationen gefunden werden. Dem entsprechend werden auch Zellen mit U-förmigen und gelappten Kernen als Lymphocyten bezeichnet und die „pseudo-eosinophilen polynucleären Leukocyten im Zerfall“ sollen sich ausgerechnet gerade hier trotz Thorium erhalten haben, während sie sonst restlos aus dem Körper verschwunden sind.

Leider wird die Infiltration der Cornea, die zu der herrschenden Lehre nicht recht stimmen will, in Text und Zeichnung etwas stiefmütterlich behandelt. Es heißt nur, daß sich in einem Falle um einen kleinen Terpentintropfen, der im Stichkanal lag, eine außerordentlich starke, mit Sicherheit pathologische Kernvermehrung zeigte (S. 333): „Im Infiltrationsgebiet sind die Kerne häufig wie fragmentiert. Irgendwelche Anzeichen, daß es sich um polynucleäre Elemente handeln könnte, sind nicht vorhanden.“ Leider fehlt in der sonst mit Abbildungen reich ausgestatteten Arbeit ein Bild dieser Infiltrationszellen, und wir müssen uns deshalb mit der auf S. 347 noch einmal wiederholten Versicherung abfinden, daß sich keine polynucleären Zellen zeigten, und daß es sich um mononucleäre Zellen handle, die wahrscheinlich von den Adventitiazellen des Limbus her eingewandert seien. Mit der Angabe, daß es sich um mononucleäre Wanderzellen handle, will sich nun allerdings die Bemerkung nur schlecht decken, daß die Kerne im Infiltrationsgebiet häufig wie fragmentiert aussehen, und noch weniger aber der Schlußsatz, „wir verfehlen aber nicht, mit aller Prägnanz auf die Ähnlichkeit der Hornhautveränderungen in diesem Falle mit den von Grawitz (8–10) wiedergegebenen Bildern hinzuweisen“.

Grawitz hebt nun aber mit aller Bestimmtheit hervor, daß diese Bilder mit denen identisch sind, die man bei entzündeten und heilenden verwundeten Hornhäuten findet; und diese Bilder sind ja jahrelang Gegenstand stärkster Polemiken gewesen, indem Grawitzens Gegner übereinstimmend auf das energischste behaupten, daß die langgestreckten oder auch verklumpten Kern- und Zellgebilde wandernde Leukocyten wären, während Grawitz dauernd den Standpunkt vertrat, daß es sich nicht um gewebefremde Elemente, sondern um Abkömmlinge des Gewebes handle. Daß die fragmentierten Kerne nun in diesem Falle, nur weil die Leukocytenauswanderung theoretisch wirklich ausgeschlossen ist, kleine in der Nachbarschaft der Cornea gebildete Lymphocyten sein sollen, ist absolut neu und für kritisch denkende Histologen doch wirklich unwahrscheinlich. Da ist es denn doch viel natürlicher und wird den Verhältnissen ganz anders gerecht, wenn man die Abstammung von dem Hornhautgewebe annimmt. Einzig und allein diese Deutung lassen die Grawitzschen Kulturversuche zu, mit deren Bildern nach den ganz bestimmten Angaben der Verfasser die eigenen Schnitte die allergrößte Ähnlichkeit haben.

Nach dem Ausfall der Versuche am aleukocyitären Tier müssen die Anhänger der Emigrationstheorie ja ohnehin anerkennen, daß die Fähigkeit des Gewebes, Wanderzellen zu bilden, enorm viel weitergeht, als sie bisher angenommen haben.

An die Versuche mit aleukocyitären Tieren möchte ich nur noch folgende allgemeine kritische Betrachtung knüpfen: Wenn man Terpentin

oder die anderen gebrauchten Reizmittel bei Normaltieren injiziert, dann entstehen Infiltrationen und Exsudationen von vorwiegend polynucleären Zellen. Hat man die Tiere mit Thorium X aleukocyitär gemacht, dann treten fast nur mononucleäre Zellen auf. Dies erklären Lippmann und Brückner damit, daß polynucleäre Zellen fehlen, weil aus dem aleukocyitären Blute eben keine Zellen auswandern könnten. Die Versuche lassen aber auch noch eine ganz andere Deutung zu. Durch die Thorium-X-Behandlung werden die Tiere so geschädigt, daß sie in kurzer Zeit zugrunde gehen. Als ein bestimmter Grad oder eine Etappe der schweren Schädigung ist das Verschwinden der Leukocyten aus dem Blute aufzufassen. Diesen Erschöpfungszustand überleben die Tiere nur kurze Zeit, 7 bis höchstens 48 Stunden. Sie führen also in dieser Zeit nur eine *vita minor* oder eine *vita minima*, und es ist selbstverständlich, daß sie da auf Reizungen nicht voll und kräftig reagieren. Ich würde nun aus den obigen Versuchen schließen, daß zur Bildung der polynucleären Zellen eine gewisse, recht beträchtliche Lebensenergie gehört, die jene erschöpften Tiere aber nicht mehr aufbringen, oder daß das Thorium X gerade auf die weißen Blutkörperchen und ihre Bildungszellen im weitesten Sinne besonders deletär wirkt, und auch den Stoffwechsel so beeinflusst, daß eine Bildung der polynucleären Zellen nicht geleistet werden kann, da ja zur Entstehung dieser Zellen wahrscheinlich ein ganz bestimmter Chemismus erforderlich ist.

Angesichts des von Lippmann und Brückner strenge innegehaltenen Leitsatzes der das Denken der Mediziner bestimmenden und lenkenden Autoritäten mag vielleicht eine kleine geschichtliche Rückerinnerung am Platze sein. Als vor 28 Jahren Paul Grawitz sich im Gegensatz zu der herrschenden Meinung zu der Erkenntnis durchrang, daß die Zellen der „kleinzelligen Infiltration“ zum überwiegenden Teile nicht aus dem Blute stammen, ja nicht stammen könnten, sondern aus dem Gewebe und auf Kosten des reifen Gewebes entstanden seien, wurde der heute geltende Unterschied zwischen den Mononucleären und den Polynucleären hinsichtlich ihrer Herkunft nicht gemacht. Damals wurde mit apodiktischer Bestimmtheit auch für die Lymphocyten die hämatogene Abstammung behauptet. Wenn nun heute für die Mononucleären die Möglichkeit der Abstammung aus dem Gewebe zugegeben wird, so bedeutet das eine ganz ungeheure Verschiebung des Standpunktes nach der Richtung der von Grawitz verfochtenen Lehre von der autochthonen Entstehung der Wanderzellen. Durch die scharfe Hervorkehrung der Punkte aber, in denen die heutige Lehre noch von Grawitz abweicht, entsteht für diejenigen, die die Sachlage nicht von Anfang an verfolgt haben und übersehen können, gar zu leicht die Vorstellung, daß durch die jetzt angenommene Entstehung der lymphocyitären Zellen aus dem Gewebe etwa Grawitz

ins Unrecht gesetzt würde. Es wird dadurch ganz verwischt, daß mit der von den meisten zugestandenen histiogenen Entstehung eines großen Teiles der Wanderzellen für diese die früher so scharf vertretene Lehre von der unbedingten Herkunft aus dem Blute aufgegeben und der Jahrzehnte heftig bekämpfte gegnerische Standpunkt bis zu einem gewissen Grade akzeptiert wird. Denn zu immer wiederholten Malen hat Grawitz sich dahin geäußert, es möge erst einmal zugegeben werden, daß diese oder jene Zellen nicht eingewandert sein könnten, sondern in loco entstanden sein müßten. Nachher, wenn hierüber Einigung erzielt worden sei, möge untersucht und festgestellt werden, wie und aus welchen Gewebsteilen die kleinen Zellen entstünden. Die heute für unbedingt sicher angenommene hämatogene Entstehung der Polynucleären wird ebensowenig zu halten sein, wie die vor 30 Jahren für sicher erachtete Herkunft der Mononucleären aus der Blutbahn.

Zusammenfassung: Hiermit möchte ich für heute meine Auseinandersetzungen schließen. Es hat sich gezeigt, daß die Carrel'schen Kulturversuche in den ausgesäten Gewebsstücken Bilder ergeben, wie sie bei der Entzündung dieser Gewebe auftreten, und daß also diese Bilder ohne Einwanderung gewebsfremder Elemente zustande kommen.

Die von Marchand neuerdings erkannte Tatsache, daß die Zellen der kleinzelligen Infiltrationen aus aller kleinsten Kernanfängen, den Grawitz'schen Schlummerzellen hervorgehen, ist bisher nur von der Grawitz'schen Schule vertreten worden, allerdings schon seit 28 Jahren. Die von Marchand noch als möglich, wenn auch nicht als wahrscheinlich hingestellte Annahme, daß diese Bilder durch einwandernde Lymphocyten hervorgerufen würden, wird durch die von Grawitz bekanntgegebenen Ergebnisse der künstlichen Gewebszüchtung widerlegt.

Die Erklärung Marchands, daß 3μ lange und 1μ breite Kerngebilde durch Wucherung von kernhaltigen Resten der Bindegewebszellen entstehen könnten, widerspricht allem, was bisher über Wucherung von Gewebszellen bekannt ist, und wird durch den Inhalt der Arbeit selbst nicht begründet. Eine befriedigende Deutung für die Herkunft dieser „schwer zu deutenden Bilder“ und „schwer zu beurteilenden Verhältnisse“ ist von Marchand nicht gefunden und gegeben worden.

Bei den Carrel'schen Gewebszüchtungen entstehen Rundzellen und Wanderzellen in sehr verschiedenen Stadien und offenbar auch in sehr verschiedener Dignität.

Ein Teil dieser Rundzellen entspricht den lymphocytären Wanderzellen. Die Zahl dieser Zellen kann durch Verwendung abgewandelten Plasmas und geeignete Reizung erheblich vermehrt werden. Daß diese Zellen nur von ganz bestimmten, eigentlich gewebsfremden Zellen (Clasmatocyten, Leukocytoiden oder Histiocyten) abstammen, ist eine unbewiesene Hypothese.

Rundzellen entstehen auch aus Geflechten hochentwickelter Spindel- und Sternzellen bei Schädigung der Kultur durch Bakterien, durch Autotoxine oder verdauende Substanzen (Trypsin). Ein großer Teil dieser Zellen sind degeneriert und sterben unter dem Bilde des fettigen Zerfalls ab, ein Teil der den Lymphocyten gleichenden Zellen ist aber lebens- und vermehrungsfähig und kann wieder Gewebszellen bilden.

Die Auflösung und Verflüssigung der Zellkulturen ist ein Vorgang, der bis zu einem gewissen Grade in der eiterigen Schmelzung der Gewebe sein Analogon findet. Die bei beiden Vorgängen auftretenden Zellen haben gelegentlich Formen und Kerne, die an die polynucleären Wanderzellen erinnern.

Die von Lippmann und Brückner am aleukocytären Tier ausgeführten Entzündungsversuche liefern einen weiteren Beweis dafür, daß die Zellen der entzündlichen Infiltration und der Exsudate aus dem Gewebe stammen und von diesem in ungeheurer Menge geliefert werden können. Daß nur mononucleäre, lymphocytäre, nicht aber polynucleäre leukocytäre Wander- und Exsudatzellen vom Gewebe gebildet werden können, geht aus diesen Versuchen nicht hervor.

Literatur.

Aschoff, L., Die Bedeutung der Gewebeskulturen. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 6. — Behnke, Wilhelm, Über Aufbau und Abbau des Bindegewebes. Inaug.-Diss. Greifswald 1914. — Beneke, Über die sogenannte „Schlummerzellentheorie“ von P. Grawitz. Schmidts Jahrbücher 242. — Busse, Otto, Über die Heilung aseptischer Schnittwunden der menschlichen Haut. Virchows Archiv 134. 1893. — Busse, Otto, Züchtungsversuche tierischer Gewebe nach Carrel. Verh. d. deutsch. path. Ges. 17. Tagung. München 1914. — Carrel, Alexis, Present condition of a strain of connective tissue twenty-eight months old. Journ. of experim. med. Bd. XX, N. 1, 1914. — Carrel, Alexis and Montrose T. Burrows, An addition to the technique of the cultivation of tissues in vitro. Journ. of experim. med. Bd. XIV, N. 3, 1911. — Carrel, Alexis, Artificial activation of the growth in vitro of connective tissue. Journ. of experim. med. Bd. XVII, N. 1, 1913. — Carrel, Alexis, Present condition of a two year old strain of connective tissue. Berl. klin. Wochenschr. 1914, S. 509. — Carrel, Alexis, Berl. klin. Wochenschr. 1913. — Carrel, Alexis, Contributions to the study of the mechanism of the growth of connective tissue. Journ. of experim. med. Bd. XVIII, Nr. 3, S. 287–299 mit 9 Tafeln. — Carrel, Alexis, Technique for cultivating a large quantity of tissue. Journ. of experim. med. Bd. XV, No. 4. — Carrel, Alexis, On the permanent life of the tissues outside of the organisms. Journ. of experim. med. Bd. XV, No. 5, S. 516–528. — Carrel, Alexis, Concerning visceral organisms. Journ. of experim. med. Bd. XVIII, No. 2. — Carrel, Alexis, and Burrow, Cultivation of tissues in vitro and technique. Journ. of experim. med. Bd. XIII, No. 3. — Carrel, Alexis, Die Kultur der Gewebe außerhalb des Organismus. Heilung von Hautwunden. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30. — Carrel, Alexis, Neue Fortschritte in der Kultivierung der Gewebe außerhalb des Organismus. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 12. — Carrel, Alexis, Neue Untersuchungen über das selbständige Leben der Gewebe und Organe. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 24. — Hadda, S. und Rosenthal, F.,

Studien über den Einfluß der Hämolyse auf die Kultur lebender Gewebe außerhalb des Organismus. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. **16**. — Hadda, S., Die Kulturen lebender Körperzellen. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1. — Fischer, Otto, Experimentelle Untersuchungen über die Heilung von Schnittwunden der Haut. Inaug.-Diss. Tübingen 1888. — Hofmann, P., Vitale Färbung embryonaler Zellen in Gewebeskulturen. Folia Haematologica **18**, 1914. — Grawitz, Paul, Atlas der pathologischen Gewebelehre. Schoetz, Berlin. — Grawitz, Paul, Erklärung der Photogramme über die zellige Umwandlung von fibroelastischem Gewebe im Museum des Greifswalder pathologischen Instituts. Greifswald 1914. — Grawitz, Paul, Fortsetzung zur Erklärung der Photogramme über zellige Umwandlung von fibroelastischem Gewebe im Museum des Greifswalder pathologischen Instituts. Greifswald 1916. — Grawitz, Paul, Hannemann, Schlaefke, Auswanderung der Cohnheimschen Entzündungsspieße aus der Cornea. Adler, Greifswald 1914. — Grawitz, Paul, Schlaefke, F., Uhlig, F., Über Zellenbildung in Cornea und Herzklappen. Adler, Greifswald 1913. — Grawitz, Paul, Die Lösung der Keratitisfrage unter Anwendung der Plasmakultur. Nova Acta Acad. C. L. C. G. Nat. Cur. Bd. CIV, 1919. — Grawitz, Paul, Abbau und Entzündung des Herzklappengewebes. Verl. Schoetz, Berlin 1914. — Grawitz, Paul, Wanderzellenbildung in der Hornhaut. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 28. — Grawitz, Paul, Die Bindegewebsveränderungen in Plasmakulturen. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 4. — Lippmann, H. und Brückner, A., Experimentelle Untersuchungen über die lokale Entstehung lymphocytenähnlicher Zellen am Kaninchenauge. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **19**, 1918. — Lippmann, H. und Plesch, Studien am aleukocyten Tier: Über die Genese der „Lymphocyten“ in den Exsudaten seröser Höhlen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 29. — Marchand, Felix, Über die Veränderungen des Fettgewebes nach der Transplantation in einem Gehirndefekt mit Berücksichtigung der Regeneration desselben und der kleinzelligen Infiltration des Bindegewebes. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **66**, Heft 1. — Rosenow, Studien über Entzündung beim leukocytenfreien Tier. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **3**, 42. — Rous, Peyton and Jones, S. F., A method for obtaining suspensions of living cells from the fixed tissues, and for the plating out of individual cells. Journ. of experim. med. Bd. XXIII, No. 4, S. 540—555.
