

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Breslau. Direktor: Geheimrat  
Prof. Dr. Kallius.)

## **Untersuchungen zur Frage des zelligen Gewebeabbaus und seiner Beziehung zur Eiterung.**

Von  
**Hans Löwenstädt.**

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 9. Juni 1921.*)

### **1. Die hauptsächlichsten Ansichten über die Herkunft der Entzündungszellen.**

Die Erklärung der Frage, wo die bei einer Entzündung zu beobachtenden Rundzellen und wo der Eiter herstammt, ist in den letzten Zeiten mannigfachen Schwankungen unterworfen gewesen. Früher scheint man allgemein der Ansicht gewesen zu sein, daß Eiter nichts anderes als zerfallendes organisches Gewebe sei, wie es Schönlein z. B. betont. Einen anderen Beweis für diese Behauptung als den einfachen Augenschein, daß sich der Eiter an der Stelle eines vorher nicht vorhandenen Gewebsdefektes befand, scheint man nicht gehabt zu haben. Auch Rudolf Virchow stand, wie Marchand berichtet, auf diesem Standpunkte, er leugnete die Fähigkeit des Eiters, Gewebe einzuschmelzen.

Thiersch vertrat eine ähnliche, jedoch schon ein wenig modifizierte Meinung. Er glaubte, daß Granulationszellen sich in Eiterkörperchen umwandeln könnten und daß bei der Heilung mit Eiterung ein Teil des zellig umgewandelten Gewebes durch Verflüssigung der intercellularen Substanz zur Ablösung gebracht werde. Während man bei der Auf-fassung, wie sie Schönlein und Virchow vertraten, den Eindruck hat, daß der Eiter nur eine nekrotische verflüssigte Masse sei, tritt hier insofern ein neues Moment hervor, als die Eiterkörperchen als Zellen, d. h. morphologisch und biologisch bestimmte Gebilde betrachtet werden.

Aufrecht glaubte, daß die Rundzellen Leukocyten seien und wies ihnen eine Rolle bei der Gewebsneubildung zu, während Stricker wieder den Standpunkt vertrat, daß an jeder Stelle der Intercellularsubstanz Zellen entstehen könnten. Für alle diese Ansichten sind aber zwingende Beweise nicht geliefert worden.

Eine Entscheidung in der Frage schienen nun die Experimente von Cohnheim zu bringen. Nach dem von ihm angegebenen Versuch am Mesenterium des Frosches, bei dem man die Wanderung der Leukocyten aus den Gefäßen in das Gewebe hinein unter dem Mikroskop verfolgen kann, war eigentlich kaum ein Zweifel mehr möglich an der Rolle der weißen Blutkörperchen in pathologisch gereizten Gebieten, soweit dieselben mit Gefäßen versorgt waren. Umso mehr differierten die Ansichten bei solchen Geweben, die nicht mit Blutgefäßen versorgt waren, und solange für diese der Beweis nicht geführt war, daß die Rundzellen nicht anderes als ausgewanderte Leukocyten seien, wollten ihn viele Forscher überhaupt nicht anerkennen. So wurde der Cohnheimsche Versuch an der Cornea von Recklinghausen in ganz anderem Sinne gedeutet, und die Meinungen, ob die bei der Keratitis in der Cornea in Menge beobachteten infiltrierenden Rundzellen hämatogenen oder histiogenen Ursprungs seien, standen sich schroff gegenüber ohne daß eine Partei absolut beweisendes Material für ihre Behauptungen hätte beibringen können.

Der Hauptgegner der Lehre Cohnheims ist wohl Grawitz. In seinen eigenen Arbeiten hat er seine Ansicht, daß die Rundzellen nur zellig ungewandeltes zerfallendes Gewebe seien, in der großartigsten Weise entwickelt und auf alle Weise durch klinische Beobachtungen, histologische Untersuchungen und Experimente zu stützen gesucht; aber auch durch die Arbeiten seiner Schüler und Assistenten hat er seine Anschauungen durch Anführung neuer Beobachtungen und Tatsachen verteidigen lassen.

Die Lehre von Grawitz ist kurz folgende: Es liegen an den Unterbündeln des Bindegewebes zellenwertige Elemente, die sich mit Kernfarbstoffen schwer färben, beziehungsweise beim Differenzieren leicht wieder entfärben. Bei gesteigerter Saftströmung im Gewebe erfahren diese Elemente eine Anreicherung an Chromatin: Die Kerne „erwachen“. Aus den Fibrillen der Grundsubstanz entwickelt sich Protoplasma, das „ausschmilzt“ und die erwachten Kerne umgibt, bis schließlich in Reihen hintereinander die fertigen Zellen von der Grundsubstanz abtropfen und sich nun dieselben Zellen entwickelt haben, wie man sie bei der entzündlichen Infiltration und im Eiter zu finden pflegt.

Nun stützt sich Grawitz auf die Tatsachen, daß man in Eiterzellen große Mitosen finden kann und daß ferner, wenn der Eiter wirklich aus dem Blute stammen würde, offenbar eine Verarmung des Blutes an Eiterzellen eintreten müßte, während im Gegenteil während einer Entzündung eine Vermehrung derselben sich findet.

Diese beiden Gegengründe scheinen nicht ganz stichhaltig zu sein. Wenn man selbst im Blute im allgemeinen keine Mitosen der weißen Blutkörperchen findet, so muß man doch bedenken, daß hier keinerlei

Reizzustand besteht. Es ist aber ohne weiteres denkbar, daß die Leukozyten, als Abwehrschar den Bakterien entgegengeworfen, unter dem Reize der Toxine Vermehrungsscheinungen zeigen. Es wäre also zunächst der Nachweis zu führen, daß die Leukocyten niemals und unter keinen Umständen Mitosen zeigen können, ehe zwingende Schlüsse der erwähnten Art gezogen werden können.

Ferner: Wenn die Vermehrung der Leukocyten im Blute ein Beweis für ihre histiogene Entstehung im Entzündungsgebiete sein sollte, so müßte man doch annehmen, daß von dort eine gewaltige Menge von Eiterkörperchen ins Blut gelangt, um eine merkbare Leukocytose zu bewirken. Nun ist aber die Tatsache der Phagocytose und des Bakteriotropismus der Eiterkörperchen längst festgestellt. Was veranlaßt sie also, statt den Kampf mit den Keimen oder reizenden Stoffen aufzunehmen, ins Blut in großen Massen abzuwandern? Viel näherliegend und zwangloser ist doch wohl die Erklärung, daß beim Bestehen eines Entzündungsreizes aus allen leuko- und lymphocytenbildenden Geweben weiße Blutkörperchen in großer Menge in die Blutbahn geworfen werden, um am Orte der Reizung in die Gewebe auszuwandern.

Ferner hat sich Grawitz auf die Beobachtung gestützt, daß unter einem vordringenden Carcinom die Bindegewebsfasern schwinden, während eine reichliche kleinzellige Infiltration Platz greift, und daraus den Schluß gezogen, daß die kleinen Zellen aus den Bindegewebsfasern entstanden seien. Eine solche Schlußfolgerung ist nicht zwingend, denn es ist mit demselben Rechte möglich zu sagen, daß die Rundzellen erst nachträglich eingewandert sind, während die Substanz der Fibrillen unter der Phagocytose der Carcinomzellen verschwunden ist.

Noch einige Bemerkungen seien mir gestattet über die Versuche von Grawitz mit getrockneten, beziehungsweise abgetöteten Hornhäuten. Grawitz verbrachte solche getrockneten Corneae in den Lymphsack des Frosches und wies in diesen vermittelst der Vergoldungsmethode schöne Spießfiguren nach, während sich vorher weder die Hornhautkörperchen durch Vergoldung noch die Kerne durch Färbung hatten darstellen lassen. Er schließt daraus, daß die getrockneten Hornhäute zwar zelltot, aber nicht grundgewebstot waren und daß die, von Cohnheim als Leukocyten gedeuteten, Spießfiguren sich aus dieser noch lebendigen Intercellularsubstanz entwickelt hätten. Grawitz behauptet also kurz präzisiert, daß die Grundsubstanz ein durchaus lebendiges Abscheidungsprodukt der Zellen sei und sich bei Ernährungsstörungen wieder in die Zellform umwandeln könne.

Wenn es erlaubt ist, solche Behauptungen vom rein theoretischen Standpunkte aus zu betrachten, so muß man zugeben, daß sie a priori nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich haben. Wenn man annimmt, daß die Grundsubstanz unter Verhältnissen, bei denen die Zellen absterben,

lebendig bleibt, so muß sie also widerstandsfähiger sein als die zelligen Elemente. Wenn sie aber bei ungünstigen Ernährungsumständen oder auf Reize hin sich in Zellen umwandeln würde, so würde sich also beim Eintritt erschwerter Lebensbedingungen von zwei Formen die schwächere bilden, was aller Erfahrung und Wahrscheinlichkeit widerspricht<sup>1)</sup>. Nehmen wir aber etwa an, daß die kleinen Rundzellen ausnahmsweise doch lebenskräftiger seien als die Intercellularsubstanz, so muß man auch annehmen, daß sie ebenso wie diese überlebt haben, und die erhaltenen Bilder beweisen dann natürlich nicht mehr die Entstehung von Zellen aus der Grundsubstanz.

Wenden wir uns nun zu den Arbeiten der Assistenten und Schüler von Grawitz, welche die gleichen Lehren vertreten und zu stützen suchen, so sind zunächst die systematischen Untersuchungen heilender Wunden in verschiedenen Stadien zu erwähnen, die Busse ausgeführt hat. Er findet in diesen heilenden Wunden größte Mengen von kleinen Chromatinkörnchen, die er für sich entwickelnde Kerne hält. Diese Gebilde lagen neben den Gewebsspalten an der Grundsubstanz selbst oder in den Gewebsbündeln, sie nahmen an Größe zu und wurden schließlich zu Kernen. Leukocyten in stadio emigrationis konnten in der Umgebung der Gefäße nicht beobachtet werden. Die anfangs überwiegend angetroffenen Kerne mit verklumptem Chromatin entwickelten sich durch Umlagerung dieser Chromatinsubstanz und bildeten gleichsam ein Attraktionszentrum für die Anlagerung von Protoplasma.

Zu diesen Anschauungen von Busse ist zunächst zu sagen, daß man unmöglich die kleinen Chromatinhäufchen einfach für sich bildende Kerne erklären kann. Der Autor gibt zwar selbst den naheliegenden Einwand, den man ihm machen kann, zu, daß nämlich diese Häufchen nichts anderes als abgeschnittene Stückchen von Kernen wären; er behauptet aber, hierauf sein besonderes Augenmerk gerichtet zu haben und diese Fehlerquelle ausschließen zu können. Es ist kaum einzusehen, wie dies selbst bei sorgfältiger Untersuchung von Serienschnitten mit Sicherheit möglich ist. Ferner gibt er an, daß die erwähnten Chromatinhäufchen an Größe zunahmen. Wenn wir selbst zwei Stadien nebeneinander sehen, die einen solchen Schluß zulassen würden, so läßt sich mit derselben Berechtigung die Anschauung vertreten, daß sie nicht in aufsteigender, sondern in absteigender Linie zu kombinieren sind. Busse spricht ja selbst von den vielen Kernen mit verklumptem Chromatin, die er angetroffen hat, und im allgemeinen pflegt man ja doch solche „pyknotischen Kerne“ nicht gerade für lebensfrisch zu halten. Er beschreibt aber sogar, wie diese Kerne sich durch Umlagerung ihrer Chromatinsubstanz weiter entwickelten. Das ganze Bild scheint viel

<sup>1)</sup> Denn nach dem Gedankengange von Grawitz unterliegt die Zelle unter Umständen, wo die Grundsubstanz überlebt, ist also die schwächere Form.

mehr für degenerative Prozesse zu sprechen und, solange man diese nicht ausschließen kann, ist jedenfalls die Möglichkeit, von einem Aufbau zu sprechen, nicht gegeben. All die kleinen Chromatinhäufchen lassen sich als verstreute Kerentrümmer deuten, wenn man selbst zugeben will, daß sich abgeschnittene Kernstückchen ausschließen lassen.

Otto Fischer, der gleichfalls Beobachtungen an heilenden Wunden angestellt hat, lehnt eine Beteiligung von Leukocyten an der Bildung des Keimgewebes ab, dagegen glaubt er an eine Wanderung von Fibroblasten. Darum sei seine Arbeit unter den Grawitz nahestehenden gleichfalls erwähnt.

Ein weiterer Anhänger von Grawitz, Georg Buddee, stellt sich in seiner experimentellen Arbeit gleichfalls auf den Boden der histogenen Entstehung der weißen Blutkörperchen. Er stützt sich zunächst darauf, daß nach Experimenten von Grawitz Leukocyten in totes Cornea-gewebe nicht eindringen können, während Cohnheim, Senftleben und Leber zu dem gegenteiligen Resultat gelangt sind. Wie Marchand berichtet, soll es auch Recklinghausen gelungen sein, bei einer toten in den Froschlymphsack verbrachten Cornea Einwanderung von Leukocyten nachzuweisen, so daß jedenfalls diese Frage noch nicht endgültig entschieden sein dürfte, zumal Marchand selbst auch in neuester Zeit noch immer auf dem Standpunkte der Einwanderungsmöglichkeit von Leukocyten in totes Gewebe verharrt.

Ferner bediente sich Buddee besonders der Vergoldungsmethode. Wenn er aber hierbei feststellt, daß man Blutkörperchen nicht vergolden kann und Eiter ebensowenig, daß aber Hornhautkörperchen und die sogenannten Cohnheimschen Spieße sehr wohl vergoldbar sind, so scheint dieses Resultat doch vielmehr für einen Zusammenhang des Eiters mit den Blutkörperchen und der Spieße mit den Hornhautkörperchen zu sprechen. Sehr auffällig ist auch die Angabe, daß selbst in gekochter Hornhaut noch vergoldbare Hornhautkörperchen vorhanden sein sollen. Es würde dies nicht dafür sprechen, daß die gute Ver-goldbarkeit eines histologischen Gebildes ein Beweis ist für seine Fixierung in lebensfrischem Zustande.

Wichtig erscheint dagegen ein anderer Punkt, den Buddee anführt, daß man nämlich in Leukämiefällen, wo das Blut nur die einkernigen runden Zellen aufwies, doch in Abscessen polymorphkernige Leukocyten gefunden hat. Diese Angabe würde allerdings sehr dafür sprechen, daß die polymorphkernigen Zellen im Gewebe selbst sich entwickeln können, wenn ihr nicht die nunmehr zu besprechenden Ergebnisse der Arbeiten von Lippmann, Brückner und Plesch entgegenstünden.

Diese Forscher gingen von dem Gedanken aus, das Blut von Versuchstieren künstlich von allen weißen Blutkörperchen zu befreien, was sie durch intravenöse Injektionen von Thorium X in hoher Zahl von

Mache-Einheiten erreichten. Wenn die Kontrolle des Blutbildes das Freisein desselben von weißen Blutkörperchen ergab, bewirkten die Experimentatoren eine künstliche Keratitis. Niemals fanden sie bei einer solchen polymorphkernige Leukocyten, wohl aber mononucleäre Zellen. Da das Blut von solchen Elementen frei war, konnten sie nur aus dem gereizten Gewebe stammen, wobei aber immerhin die Möglichkeit zu geben ist, daß sie schon vor Beginn des Versuches in dasselbe eingewandert waren, denn im Gewebe werden die Zellen von der Wirkung des Thoriums nicht mehr erreicht. Über die Bedeutung ihrer Versuche für die von Grawitz aufgestellte Theorie äußern sich Lippmann und Brückner selbst folgendermaßen:

„Eine sichere Vermehrung der fixen Hornhautzellen selber haben wir also in den hier allein in Frage kommenden frischen Entzündungsstadien nicht konstatieren können. Wir dürfen deshalb auch in unseren diesbezüglichen Beobachtungen noch keine zweifelsfreie Bestätigung der Grawitzschen Auffassung über die Entstehung lokaler Zellen aus der Hornhautsubstanz erblicken, die an sich auch durch unsere Versuche prinzipiell gestützt wird im Gegensatz zu der bisherigen allgemeinen Ablehnung, welche sie erfahren hat.“

Ähnlich waren schon früher Lippmann und Plesch vorgegangen. Sie injizierten aleukocytären Tieren virulente Schweinerotlaufkulturen in die Pleurahöhle und erhielten eine starke Produktion einkerniger Rundzellen, die angeblich alle Übergänge zu den Pleuraendothelien zeigten. Bemerkenswert war, daß bei direkter Injektion der Kulturen ins Blut keine Monocytose aufgetreten sein soll und daß im Peritonealraume im Gegensatz zur Pleurahöhle bei der gleichen Reizung unter sonst gleichen Bedingungen auch polymorphkernige Rundzellen zu finden waren. Einen völlig befriedigenden Grund hierfür haben die Autoren nicht angeben können.

Inwieweit kommen nun diese Versuche für oder wider die von Grawitz und seinen Anhängern vertretenen Anschauungen in Betracht? Die Antwort läßt sich wohl kurz dahin zusammenfassen: Die Entstehung der einkernigen Zellen im gereizten Gebiet ist in höchstem Maße wahrscheinlich gemacht, während man die polymorphkernigen Zellen wohl doch noch wie bisher für Auswanderer aus den Gefäßen halten muß. Zunächst aber muß man annehmen, daß die Monocytēn aus den vorhandenen Zellen des Gewebes sich entwickeln, wie ja auch Lippmann und Plesch Übergänge zu den Pleuraendothelien gefunden haben wollen. Die Entstehung von Zellen aus „schlummernden“ Kernen und aus Intercellularsubstanz wird aber durch die Versuche am aleukocytären Tier absolut nicht bewiesen.

Von Grawitz und seinen Assistenten Hannemann, Schlaefke und Uhlig ist nun eine der neuesten Forschungsmethoden, die Plasma-

kultur, angewandt worden, um das Problem zur Lösung zu bringen. Der Gedankengang war sehr einleuchtend: Wenn es gelang, in den Kulturen eine wirkliche Massenproduktion von Rundzellen nachzuweisen, so mußten sie — vorausgesetzt, daß das explantierte Stück vorher rundzellenfrei war — *in vitro* entstanden sein. Woher konnten sie entstanden sein als aus vorher unsichtbaren Kernen und aus der Grundsubstanz? Sie konnten allerdings auch aus den vorhandenen Bindegewebszellen entstanden sein, aber es war eben dann die Aufgabe des gefärbten Schnittes, hier die Zusammenhänge aufzuklären. Ferner ist zu bedenken, daß die völlige Freiheit der Gewebsstückchen von Rundzellen sich zu Beginn der Versuche schwer wird nachweisen lassen, jedoch würden wenige vorhandene Zellen dieser Art kaum genügen, um eine nach kurzer Zeit auftretende Massenproduktion von Rundzellen zu erklären. Als Material verwandte Grawitz Cornea und Herzklappe, als auch im Körper gefäßlose Gewebe, und verzeichnete folgende Befunde:

Es traten in den frischen Kulturen glänzende Kugelchen auf, die vermittelst eines Netzwerkes anastomosierten. Bewegungen dieser Gebilde wurden nicht beobachtet. Was von anderen Beobachtern als Bewegung gedeutet worden war, erklärt Grawitz für ein Fortschreiten des Schmelzungsprozesses. Lange „Cohnheimsche Spieße“ traten auf und wanderten ebenso wie auch Rundzellen ins Plasma aus. Grawitz erklärt die Spieße für ausgeschmolzene Fibrillenbündel.

Im gefärbten Präparat zeigte sich dann ein mehr oder weniger großer Reichtum an Rundzellen, auch solchen, welche den Anblick polymorph-kerniger Leukocyten boten. Daneben fanden sich Übergangsbilder in großer Zahl. Kleine „erwachende“ Kerne in Form von Chromatinhäufchen, wachsende Kerne, Zellen, die teils noch mit der Grundsubstanz in Verbindung standen, während andere schon fertig „abgeschmolzen“ waren, kleinste Chromatinkörnchen innerhalb der Bindegewebsfasern, kurz das ganze bunte Bild, wie es schon früher von Grawitz selbst und Busse beschrieben und im Sinne der „Schlummerzellentheorie“ gedeutet worden war.

Die Versuche wurden fortgesetzt und erweitert durch Otto Busse. Er verwandte gleichfalls Herzklappen als Material, richtete sein Hauptaugenmerk aber weniger auf die im Innern als auf die an der Peripherie der Explantate zu beobachtenden Erscheinungen. Er beschrieb auch bei Kulturen vom erwachsenen Gewebe Wachstum von Spindelzellsträngen, ferner Wanderzellen mit fadenförmigen Ausläufern, die frei im Plasma lagen. Dem Auftreten dieser Zellen ging das Erscheinen zahlreicher Rundzellen voraus. Die Zellstränge selbst lösten sich in infizierten Kulturen in zahlreiche Rundzellen auf, die meist pyknotischen u.- oder kleeblattförmigen Kern zeigten. Busse selbst deutet diese Formen teilweise als Degenerationsbildungen, zumal fettiger Zerfall sich daneben fand,

bezeichnet aber den ganzen Vorgang als analog der eiterigen Schmelzung. In gut gelungenen Kulturen war die Zahl der Rundzellen sehr gering. Der Autor versuchte, die Zahl der Rundzellen künstlich zu vermehren durch Zusatz von Mitteln, die stark entzündungserregend wirken: Terpentin, Aleuronat und Streptokokkenbouillon, wodurch aber eine schwere Schädigung der Kulturen nach seiner Angabe bewirkt wurde. Dagegen soll eine Verstärkung der Rundzellenbildung angeblich gelungen sein durch Vorbehandlung der Tiere mit Bakterienkulturen und Reizung der Explantate mit Bakterien.

Bei den Kulturen von Busse ist zunächst auffällig die Angabe über ein ziemlich bedeutendes Wachstum der Gewebe des erwachsenen Tieres. Diese Tatsache, von Carrel und Burrow als sicher hingestellt, wurde von Oppel für unbewiesen erklärt und kann seit Dilgers sorgfältigen Untersuchungen als abgelehnt gelten. Dilger hat besonders auf die Möglichkeit der Täuschung hingewiesen, die durch herabhängende und später im Plasma nach oben sich schlagende Gewebesteilchen bewirkt werden kann, indem auf solche Weise das Explantat für den Beschauer zu wachsen scheint. Mir selbst ist es zwar gelungen, an Kulturen von erwachsener Kaninchenmilz die Erscheinungen zu sehen, wie sie als Wachstum beschrieben werden: Heraussprossende spindelförmige Zellen, aber diese Beobachtung habe ich so selten gemacht, und das Bild war so wenig ausgeprägt, daß es mir nicht angängig erscheint, auf so geringfügige Erscheinungen die Behauptung eines echten Wachstums zu stützen, zumal ich auch keine Mitosen gesehen habe. An Cornea und Herzklappen habe ich die Wachstumserscheinungen niemals gesehen und auch bei Gra witz keine Bilder gefunden, die sich etwa mit den von Carrel gegebenen vergleichen ließen. Daß nun diese ausgesproßten Stränge in Rundzellen zerfallen sollen, wie Busse angibt, erscheint als eine recht bezweifelbare Behauptung. Er selbst deutet die Zerfallserscheinungen ja teilweise als Degenerationsvorgänge, zumal Verfettung der Zellen unzweifelhaft feststeht. Es ist kaum einzusehen, wie es möglich ist, Zelltrümmer von mehr oder weniger runder Form mit pyknotischem Kern den frischen Leukocyten mit ihrem scharfen kleiblatt- oder u-förmigen Kern gleichzusetzen. Daß in infizierten Kulturen die Zellstränge zu Trümmern degenerieren, ist keine auffällige Erscheinung. Unbeweisend erscheinen auch Busses Versuche mit Bakterienimpfungen. Wenn man ein Tier infiziert, so wird die Gefahr sehr groß, daß der Organismus hierauf mit einer erhöhten Produktion von Rundzellen antwortet, von denen die Möglichkeit, daß sie ins Gewebe einwandern können, seit Cohnheims klassischem Mesenteriumsversuch unzweifelhaft feststeht. Wir wissen also gar nicht, ob die explantierten Stücke schon vorher nicht etwa in ungewöhnlichem Maße Rundzellen enthielten. Aber selbst diese Möglichkeit abgelehnt,

selbst angenommen, daß sich in Busses Kulturen wirkliche ausgewanderte Rundzellen fanden, sind die Versuche kein Beweis, daß dieselben wirklich, wie von den Autoren, Grawitz und Busse, behauptet wurde, aus „schlummernden“ Kernen und Grundsubstanz und nicht aus den Zellen des Explantates hervorgegangen sind.

## 2. Eigene Versuche.

### a) Allgemeines über die Versuchstechnik.

Als Versuchstier diente mir ausschließlich das Kaninchen. Meist waren die verwendeten Tiere ziemlich jung, einige Wochen bis höchstens wenige Monate alt. Nur einmal wurde ein älteres Tier benutzt, von dem ich Herzklappe zur Trocknung entnahm, wovon unten noch genauer die Rede sein soll. Die zur Explantation verwandten Stückchen wurden in warmer Ringerlösung in weitere kleinste Teile geschnitten und dann an einem warmen Orte in derselben so lange belassen, bis das Plasma bereitet war.

Das letztere bereitete ich so, daß ich aus der freigelegten und zwischen zwei Dieffenbachschen Arterienklemmen durchschnittenen Carotis das Blut direkt in das paraffinierte Zentrifugenrörchen spritzen ließ, worauf dasselbe im eisgefüllten Zentrifugenbecher bei etwa 4000 Umdrehungen zentrifugiert wurde. Bei der Blutentnahme erwies es sich als sehr zweckmäßig, eine dritte Klemme an die Arteria thyreoidea anzulegen. Man erhielt so eine gute Handhabe für den proximalen Teil der Carotis, und es ließ sich leichter vermeiden, daß das Blut mit Gewebsssaft und auf diese Weise mit gerinnungsfördernden Stoffen vermischt wurde.

Die Präparate wurden alle als Deckglaskulturen im hängenden Tropfen angelegt, um sie im Brutschrank unter dem Mikroskop untersuchen zu können. Die Aufbewahrung erfolgte bei etwa 37°, doch kam es vor, daß die Temperatur der Öfen teilweise sehr starken Schwankungen unterworfen war. Ich möchte bei dieser Gelegenheit der Ansicht von Busse beipflichten, daß selbst ein längeres Verweilen der Kulturen bei Zimmertemperatur und darunter keine erheblichen Schädigungen zu bedingen scheint. Überstehen ja doch die Präparate auch den Einfluß des eisgekühlten Plasmas und die von Carrel eingeführten Waschungen in kalter Ringerlösung, ohne Schaden zu nehmen.

Die Gewebe wurden zur genaueren Untersuchung mit Carnoys Lösung oder Trichloressigsäure-Formalin fixiert und dann eingebettet und geschnitten. Zur Darstellung der Kerne diente bei den Herzkappenpräparaten ausschließlich die Färbung mit Eisenhämatoxylin nach Heidenhain. Als sehr zweckmäßig erwies es sich, die Präparate, auf dem Deckglas fixiert, der Kernfärbung zu unterwerfen, ohne sie zu differenzieren, und sie dann erst einzubetten, zu schneiden und ganz kurz zu differenzieren.

### b) Beschreibung von Kulturen.

Bevor ich zur Beschreibung von einzelnen Herzkappenkulturen übergehe, möchte ich eine Darstellung einer Milzkultur hier einfügen, die ein mit den Angaben von Grawitz übereinstimmendes Bild ergibt.

Grawitz spricht in seiner Arbeit über „Abbau und Entzündung des Herzkappengewebes“ davon, daß in den Klappen Zellen in anastomosierenden Sternformen sich finden und daß solche Zellen frei ins Plasma übertreten. Derartige Sternzellen, welche den Eindruck machen,

als ob sie ausgewandert wären, finden sich auch in der in den folgenden Zeilen beschriebenen Kultur.

Es handelt sich um ein Explantat von der Milz eines erwachsenen Kaninchens, das ich in arteigenem Plasma vom gleichfalls erwachsenen Tier gezüchtet habe. Das Gewebe hat 5 Tage *in vitro* verweilt, ist dann mit Alkohol von 96% fixiert und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt worden. Die Kultur ist in Abb. 1 gezeichnet.



Abb. 1.

Man sieht den unteren Teil des Gesichtsfeldes fast völlig eingenommen von einer dichtgedrängten Masse von Milzzellen. Dicht am Rande dieses Konglomerats liegt eine große Gruppe von Zellen, die, mit zahlreichen langen Fortsätzen versehen, einen fast spinnenartigen Eindruck machen, und sich dicht miteinander zu einem Netze verflechten. Die Zellkörper erscheinen im Verhältnis zu den Fortsätzen meist als sehr klein. Ein wenig getrennt davon nach links und noch mehr ins Plasma vorgeschoben, liegt eine zweite Gruppe ähnlicher Zellen, deren Zellkörper aber im Verhältnis zu den Fortsätzen größer sind als bei den in der ersten Gruppe beschriebenen Zellen. Noch weiter nach außen, ganz getrennt von den größeren Zellkomplexen, liegen einige isolierte Zellen mit großem, plumpem Körper und einer größeren Zahl in der ganzen Peripherie angeordneter ganz kleiner Fortsätze. Dieselben machen fast den Eindruck wie die Füßchen eines Tieres, das auf den Wanderschaft fixiert worden ist. Eine Zelle zeichnet sich durch eine besonders lange, an einem Ende befindliche Geißel aus.

Ich habe zwar selbst unter dem Mikroskop die Bewegungen dieser Zellen nicht verfolgt. Wenn es aber erlaubt ist, aus dem gefärbten

Bilde Schlüsse auf Vorgänge zu ziehen, die in dem Präparat im Leben stattgefunden haben, so muß man unbedingt zugeben, daß ein solches Bild an eine aktive Auswanderung der Zellen sehr wohl denken läßt. Zum Überfluß berichtet Oppel, daß es Commandon, Levaditi und Muter milch gelungen ist, die in Milzkulturen aus -und einwandernden sich amöboid bewegenden Wanderzellen in ihren Bewegungen kinematographisch aufzunehmen. Die besonders von Oppel studierte aktive Epithelbewegung, die Pseudopodienbewegung nach Lambert und Hanes bei Geschwulstzellen zeigen, wie groß die aktive Wanderungsfähigkeit selbst solcher Zellen ist, die im Organismus keine Eigenbewegung in Form der Wanderung unter gewöhnlichen Umständen aufweisen. Die Behauptung von Grawitz, daß sternförmige, verzweigte Zellen ins Plasma austreten, glaube ich also bestätigen zu können, wobei ich freilich darin noch keinen Beweis sehen kann, daß sie aus der Grundsubstanz sich entwickelt hätten.

Nach Beschreibung und Besprechung dieser außer der Reihe stehenden Milzkultur sollen zunächst die Versuchsbeschreibungen mit Herzklappen- und Corneakulturen und deren Besprechung im Zusammenhange folgen.

#### I. Kulturreihe.

Die erste Kulturreihe wurde angelegt nur zu dem Zwecke, um zu sehen, ob es überhaupt gelingen würde, Bilder, die den von Grawitz beschriebenen ähnlich wären, zu erhalten. Als Material dienten die Corneae und Teile der Tricuspidalis eines etwa sechs Wochen alten Kaninchens, die im Plasma eines alten Tieres der gleichen Art gezüchtet wurden.

Die erste Kontrolle von frischen Kulturen im Thermostaten zeigte in den Corneae keine sicheren Befunde, während eine Herzklappenkultur das von Grawitz als „Entzündungsnetz“ beschriebene Bild eines scheinbaren Zellreichtums zeigte. Die Kontrolle fand statt nach dreitägigem Aufenthalt der Kulturen im Brutschrank am 21. Oktober 1920.

Kontrolle vom 22. Oktober. Eine Corneakultur und eine Herzklappenkultur werden untersucht. Keine sicheren Befunde.

Kontrolle vom 23. Oktober. Von den untersuchten Kulturen zeigt eine Corneakultur einen großen Reichtum an glänzenden kleinen Kügelchen, die sich im Osmiumsäuredampf schwärzen also sicher als Fett erweisen.

Von nun an war die bemerkenswerteste Erscheinung bei der frischen Untersuchung der erhebliche Reichtum der Corneakulturen an Fettröpfchen, die natürlich nur als Zeichen einer fettigen Degeneration betrachtet werden konnten.

Als feststehend mußten wir hinnehmen, daß es nicht möglich war, am frischen Präparat über das Vorhandensein oder über die Natur von „Grawitzbildern“ ein einigermaßen sicheres Urteil zu fällen. Ich werde mich deshalb bei späteren Kulturen in der Hauptsache auf die Bilder der gefärbten Präparate beziehen.

Bei der Herstellung gefärbter Schnittserien von den Kulturen der eben besprochenen Reihe zeigte sich in einer Serie von einer Herzklappe ein den Beschreibungen von Grawitz so ähnliches Bild, daß ich die Beschreibung der Kultur, die in Abb. 2 gezeichnet ist, hier folgen lasse.

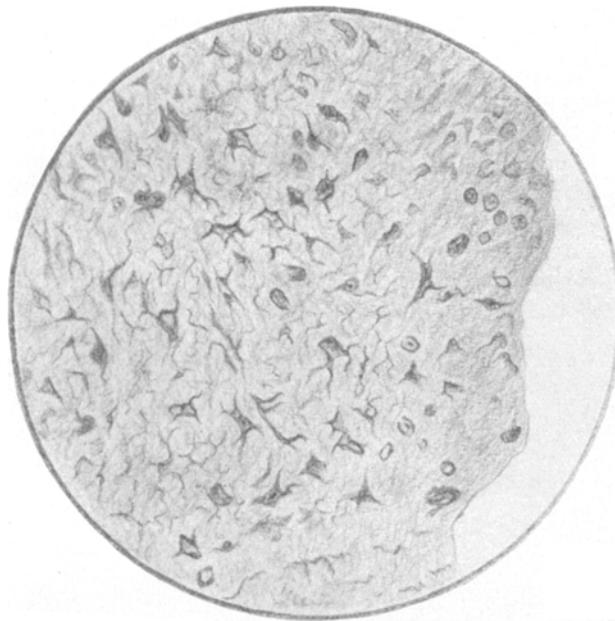


Abb. 2.

Es handelt sich um ein Explantat, welches vier Tage *in vitro* gezüchtet ist.

In dem dichten Bindegewebe der Klappe finden sich — im Bilde besonders nach links liegend — zellenartige Bildungen in auffallender Menge. Sie zeigen fadenförmige Fortsätze in verschiedener Größe und Zahl, und stellenweise kann man wohl den Eindruck haben, als ob das als Zellkörper imponierende Gebilde aus der Faser durch Verbreiterung entstanden sei. Die mehr nach dem freien Rande des Präparates nach rechts hin liegenden Zellen zeigen ein etwas anderes Bild: Die Fortsätze sind klein oder fehlen ganz, die Körper sind mehr rund oder zeigen Figuren, die an amoeboiden Formen erinnern. In den Zellen sind die Chromatin-körnchen deutlich gefärbt, welche die sonst stark differenzierten Kerne scharf markieren. Das ganze Bild ähnelt sehr dem sog. „Sternzellensarkom“ nach Grawitz.

## 2. Kulturreihe.

Bei der Anlage der zweiten Kulturreihe wurden mehrere Zwecke verfolgt. Es sollte erstens versucht werden, ob es nicht möglich sein würde, durch Zusätze reizender Stoffe eine Verstärkung der Erscheinungen von „zelligem Gewebsabbau“ zu bewirken, die von Grawitz als dem eitriegen Abbau analog betrachtet werden. Ferner war zu untersuchen, wieweit sich getrocknetes Gewebe im Explantat „erholen“ könnte, und schließlich, ob weiße Blutkörperchen in Explantate einwandern könnten.

Zu diesem Zwecke entnahm ich am 7. Dezember 1920 einem frisch getöteten älteren Kaninchen Herzkappenstücke unter aseptischen Kaufelen und verbrachte sie auf sterile Deckgläschchen in einer gleichfalls sterilen Petrischale. Ich ließ sie nunmehr 9 Tage lang bis zum 16. Dezember in einem dicht neben der Heizung befindlichen Schranken stehen.

Als reizenden Zusatz zu den Kulturen benützte ich eine abgetötete Staphylokokkenkultur, die mit Hilfe steriler Bouillon auf verschiedene Verdünnungen gebracht wurde. Auf genaue quantitative Messungen kam es hierbei zunächst weniger an als auf die Beantwortung der Frage, ob auf diesem Wege ein merkbarer Einfluß auf die zellige Umwandlung zu erreichen wäre.

Die angelegten Kulturen bestanden aus frischen und getrockneten Herzkappensstückchen, die teils ohne, teils mit Zusatz des beschriebenen Reizmittels kultiviert wurden. Die frischen Endokardstückchen waren einem etwa 3 Monate alten Tier entnommen. Kontrollstücke der Herzkappen beider Tiere wurden eingelegt.

Die auch bei diesen Kulturen vorgenommene frische Untersuchung ergab zwar in mehreren Kulturen Bilder von Zellen, spießartigen Bildungen, doch ließ sich ein Urteil über Art und Entstehung dieser Bildungen nicht gewinnen.

Um die Frage zu beantworten, ob weiße Blutkörperchen in die Explantate einwandern würden, und zugleich, um die Kulturen nachzufüttern, setzte ich am Tage nach Anlegung der Präparate jedem derselben ein Tröpfchen blutkörperchenhaltigen Serums zu, doch haben wir auch in den mit Staphylokokkenbouillon geimpften Kulturen keine Einwanderung der weißen Blutkörperchen beobachten können.

Die Bilder, welche ich von den gefärbten Präparaten erhielt, ließen, ob sie von Gewebe stammten, das mit Reizmittel oder ohne solches kultiviert worden war, niemals einen wirklich bedeutenden Unterschied untereinander und gegen die frisch fixierten Kontrollpräparate erkennen. Es waren zahlreiche Kerne zu sehen, teils schraubenförmig, teils rund gestaltet. An manchen Stellen sah man auch Zellen in lange Fasern auslaufen, so daß sie mitunter fast an die Gestalt von Spermatozoen erinnerten, aber solche Formen waren auch in den Kontrollpräparaten zu finden und waren überhaupt nur verhältnismäßig selten zu sehen. Jene kleinsten Chromatinhäufchen, die Grawitz beschreibt, habe ich in den Kulturpräparaten allerdings viel häufiger gesehen als in den Kontrollpräparaten. Über ihre etwaige Bedeutung werde ich weiter unten mich noch äußern.

Nur eine Tatsache war im ersten Augenblick überraschend. Die getrockneten und dann in Plasma gezüchteten Endokardstückchen zeigten

teilweise recht frisch erscheinende Kerne. Da aber leider infolge eines unglücklichen Zufalls das Kontrollstück des getrockneten Endokards verloren ging, muß ich mich bei der Erklärung der eben erwähnten auffälligen Erscheinung auf eine Besprechung der möglichen Gründe beschränken, die weiter unten erfolgen soll.

Im ganzen konnten wir bei der besprochenen Kulturreihe zwar annehmen, daß die Zellen *in vitro* lebendig geblieben waren, doch war eine Entscheidung in der Frage des zelligen Abbaues im Sinne von Grawitz oder gegen ihn nicht möglich.

In der Annahme, daß der angewandte Reiz zu schwach war, um eine starke Reaktion auszulösen und um eine Entscheidung, wenn möglich, fällen zu können, wurde für die folgende Kulturreihe die Anwendung eines sehr starken Reizes beschlossen.

### 3. Kulturreihe.

Als Material für die dritte Kulturreihe diente ausschließlich frische Herzklappe, gezüchtet im Nährmedium, das von demselben Tiere wie das Explantat stammte. Das Nährmedium gerann auffällig schlecht, was mitunter vorkommt und vielleicht auf die Fütterungsweise des Versuchstieres zurückzuführen ist, doch läßt sich hierüber noch kein ganz sicheres Urteil fällen. Von den Kulturen wurde der größte Teil (sieben von elf) mit einem Tröpfchen Crotonöl beschickt, das sich mit dem Nährmedium allerdings sehr schlecht mischte und in Tropfenform darin umherschwamm. Ich glaube mich aber zu der Annahme berechtigt, daß die Spuren des Mittels, die sich mit dem Plasma gemischt haben, bei dem ungemein stark reizenden Charakter des Crotonöls bereits zu einer kräftigen Wirkung auf das Gewebe genügt haben und darum zur Erklärung der nachfolgend beschriebenen Bilder ein Einfluß des Reizmittels auf die Kulturen zugrunde gelegt werden kann.

Die Kulturen wurden nur ein bis drei Tage im Ofen belassen und täglich mit demselben Nährmedium, in das sie verpflanzt waren, nachgefüttert. Bei der Nachprüfung der frischen Kulturen ergaben sich keine bemerkenswerten Befunde, zumal die Crotonöltröpfchen die Beobachtung sehr erschwerten. Dagegen lieferten die gefärbten Schnitte teilweise recht ausgesprochene „Grawitzbilder“. Eine Kultur erwies sich als nekrotisch. Ich will hier die Beschreibung zweier Kulturen, darunter der nekrotisierten Kultur, folgen lassen.

#### I. Kultur (Abb. 3).

Es handelt sich um eine Kultur, die einen Tag im Brutschrank unter Zusatz eines Tröpfchens Crotonöl gezüchtet worden ist. Man erblickt mehrere große Zellen, welche teils deutlich die Form von Rundzellen zeigen, teilweise auch fast amöbenartige Gestalt aufweisen. Man hat den Eindruck, daß sie lebendig fixiert

worden sind, daß aber doch schon hier und dort abnehmende Schärfe der Konturen und verwaschene Färbung eine beginnende Schädigung anzudeuten scheinen. Viele Zellen zeigen Fortsätze in wechselnder Zahl und verschiedener Länge. In großer Menge liegen zwischen diesen Zellen kleine und große Bröckelchen von Chromatinsubstanz in den verschiedensten Formen umher: punkt- und stäbchenartig. Teilweise kann man recht wohl den Eindruck gewinnen, als ob diese Bröckelchen in den Bindegewebsfibrillen liegen würden, während sie zum anderen Teile wieder deutlich den Bündeln anliegen.

## II. Kultur (Abb. 4).

Es handelt sich um eine nach dreitägiger Züchtung bei Crotonölzusatz fixierte Kultur. Sie erscheint ganz nekrotisch. Größtenteils sind gar keine Kerne mehr

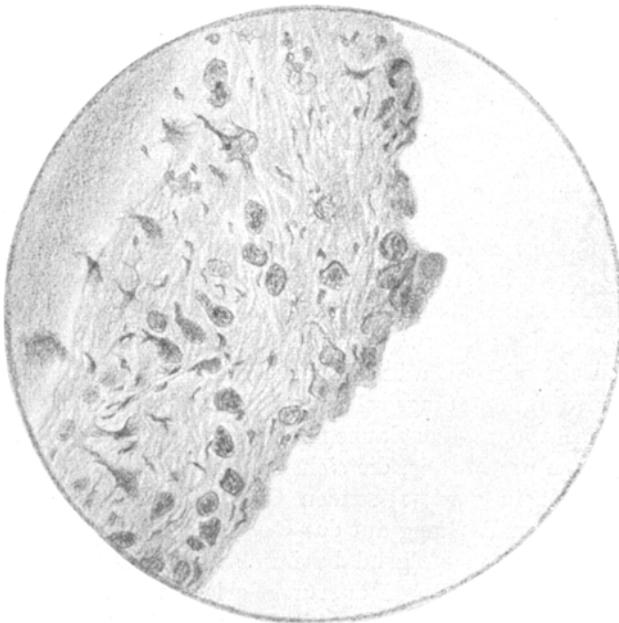


Abb. 3.

sichtbar, nur an einzelnen Stellen liegen verklumpte und zertrümmernte Reste. Kleine Chromatinbröckelchen liegen ziemlich reichlich umher und auch hier hat man mitunter den Eindruck, daß die Körnchen innerhalb der Fasern liegen. Im allgemeinen aber ist es ein sicheres Bild des Todes.

## Schlüsse aus den beschriebenen Versuchsreihen.

Bevor ich es unternehmen kann, aus den Explantationsversuchen und mikroskopischen Bildern, die ich soeben dargestellt habe, Schlüsse zu ziehen, muß ich untersuchen, welche tatsächlichen Unterlagen für Folgerungen mir gegeben sind.

Die erste Frage ist natürlich, ob die Kulturen überhaupt im Brutschrank lebendig geblieben sind. Abgesehen von den Explantaten

von getrocknetem Endokard glaube ich, behaupten zu dürfen, daß die scharfen Konturen und Färbungen der Zellen, die nur an einigen Stellen sich als angegriffen erwiesen, mich zu der Annahme berechtigen, daß die Gewebe lebensfrisch fixiert worden sind. Ich stütze mich hierbei auf die von Albert Oppel in den „Kausal-morphologischen Zellenstudien“ mitgeteilten Versuchsergebnisse, die folgendermaßen lauten:

„Um hier (nämlich betreffs der autolytischen Veränderungen der Gewebe im Brutofen) etwas klarer zu sehen, als man es bisher ver-

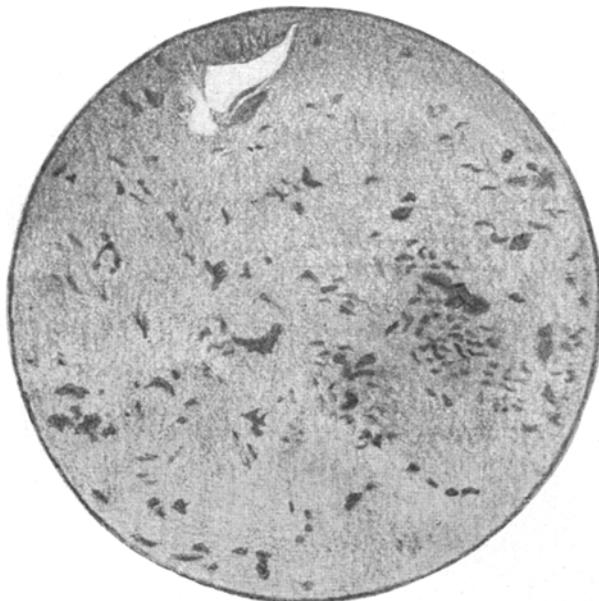


Abb. 4.

mochte, habe ich Kontrollstückchen nicht in Blutplasma, sondern einfach so wie sie waren, in Glasschalen (einige auch in feuchter Kammer) in den Wärmeofen bei 37° eingelegt und nach 24 Stunden konserviert und geschnitten. Auch untersuchte ich Kontrollstückchen, welche bei Zimmertemperatur, und andere, welche auf Eis 24 Stunden gelegen hatten.

Dabei zeigten sich die im Wärmeofen gehaltenen Stücke auf das hochgradigste verändert, man konnte kaum an einer Stelle noch Zellen voneinander abgrenzen, Kernkonturen waren an vielen Stellen überhaupt nicht mehr zu erkennen. Die Struktur des Stückes war in dem Maße ausgewischt, daß sich dasselbe kaum mehr als tierisches Gewebe

erkennen ließ, sondern mehr das Aussehen einer zusammengeflossenen, strukturlosen Masse, kurz die Anzeichen hochgradigen Zerfalls zeigte.“

Wenn ich also in frischen Kulturen Zellen und Grundsubstanz wohl erhalten sehe, so glaube ich hieraus auf Leben *in vitro* schließen zu dürfen. Anders liegt die Frage bei getrockneten Kulturen. Man findet häufig bei getrockneten Gewebsstücken so gute Kernfärbungen, daß wir die Trocknung direkt als eine Art Konservierungsmethode betrachten können. Bei dem Lagern der Stückchen bei Zimmertemperatur bleiben Kern- und Zellstrukturen wohl erhalten, wie ebenfalls Oppel in der oben zitierten Arbeit berichtet. Nun hätten die toten Kerne und Zellen allerdings im Plasma bei Brutfentemperatur autolytisch zerfallen müssen; wir können aber annehmen, daß die getrockneten Stückchen nur langsam vom Nährmedium aufgeweicht worden sind und der Zerstörungsvorgang dementsprechend nur allmählich vom Rande aus beginnend fortschritt. Auf diese Weise läßt sich der scheinbar überraschende Befund bei den getrockneten Präparaten wohl erklären ohne die Annahme, daß die Zellen im Gewebe durch einen zelligen Abbau des selben entstanden seien. Übrigens waren in den Präparaten auch Bilder, die auf einen solchen Vorgang schließen ließen, wenig oder gar nicht zu sehen.

Wenn nun die Kulturen lebendig geblieben sind, und ich das Ablaufen vitaler Vorgänge *in vitro* demzufolge annehmen darf, wieweit sprechen die beschriebenen Bilder für einen zelligen Gewebsabbau im Sinne von Grawitz?

Wenn auch die erhaltenen Resultate denen von Grawitz in vieler Beziehung ähneln, so ist es mir doch nicht gelungen, alle von diesem beschriebenen Bilder zu erhalten. Übergangsbilder waren nicht allzu häufig vorhanden, und Zellen mit kleeblatt- oder u-förmigem Kern habe ich gar nicht beobachten können. Lediglich Rundzellen, Netze von spinnenartig gestalteten Zellen, Zellen mit schwanzartigen Fortsätzen und die als „erwachende“ Kerne gedeuteten Chromatinbröckelchen habe ich häufig gefunden. Ich muß allerdings die Frage offen lassen, ob ich bei besserer Beherrschung der Technik nicht manche Resultate erhalten hätte, die denen von Grawitz noch mehr entsprochen hätten, kann mich aber bei der Beurteilung der Resultate nur nach den von mir gesehenen Bildern richten.

In Betracht kommen natürlich nur solche Kulturen, die ein von der frisch fixierten Herzklappe einigermaßen abweichendes Bild bieten. Daß in der normalen Herzklappe sternförmige Zellen in Netzen beisammen liegen, gibt Grawitz zu, behauptet aber, daß bei dem zelligen Abbau in Form des „Sternenzellensarkoms“ diese Formen reichlicher und deutlicher vorhanden sind. Diese Möglichkeit könnte ich nach meinen

Resultaten zugeben. Sie wird durch das Bild der oben beschriebenen Milzkultur sogar noch wahrscheinlicher gemacht, und aktive Wanderungen und Aneinanderlagerungen solcher Zellen wären eine recht wohl denkbare Möglichkeit, ebenso wie ihre Vermehrung im Explantat. Daß aus solchen Zellen Rundzellen hervorgehen können, ist zwar an sich auch nicht undenkbar, und die Versuche am aleukocytären Tier, die ich oben erwähnt habe, machen es sogar sehr wahrscheinlich, daß die Monocyten histiogenen Ursprungs sind. Trotzdem ist, wenn man Rundzellen und amoeböide Formen zwischen den Sternzellen erblickt, die Möglichkeit zu beachten, daß hier Schnitte durch Sternzellen in eine Richtung gefallen sind, in der die Fortsätze mehr oder weniger ausgefallen sind. Auf diesem Wege würde sich auch das Zustandekommen von Übergangsformen erklären lassen.

Schwieriger ist die Deutung der „erwachenden“ Kerne. Wenn sich auch die Möglichkeit, daß es sich um abgeschnittene Kernstückchen handelt, kaum völlig ausschließen läßt, so muß ich doch zugeben, daß ich sie in frisch fixierten Herzklappen fast gar nicht und in Kulturen, die sonst einen lebensfrischen Eindruck machten, nur wenig gefunden habe. Wenn ich aber die Kulturen in einer Reihe betrachte, derart, daß ich von sicher lebensfrischen Präparaten der Reihen I und II zu leicht geschädigten und schließlich ganz abgestorbenen Kulturen der Reihe III fortschreite, wenn ich dann sehe, daß in den ersten Präparaten Chromatinstäubchen gar nicht oder nur in geringer Zahl vorhanden sind, während sie in den letztgenannten in großen Mengen und groben Bröckeln umherliegen, so besteht doch der sehr begründete Verdacht, daß es sich hier um Produkte der Kerndegeneration handelt. Die Technik der Plasmakultur ist noch nicht so weit ausgebildet, daß sie den Geweben Lebensbedingungen wie im Körper garantiert. Wir müssen stets mit dem Untergange von Kernen rechnen, deren Trümmer dann bei vermehrtem Saftstrom mehr oder weniger durch das Gewebe verstreut werden. Nun sollen allerdings die kleinen Bröckelchen auch innerhalb der Fasern selbst liegen. Es ist aber ganz außerordentlich schwer, zu entscheiden, ob ein solches Körnchen einer Faser in- oder aufliegt, und solange hier kein objektiv sicheres Urteil möglich ist, müssen wir unsere Entscheidung in dieser Frage aufschieben.

Ein Beweis für die rasch eintretenden degenerativen Veränderungen in den Explantaten ist auch die früh sich zeigende fettige Degeneration, wie ich sie bei der Beschreibung der Corneakulturen oben erwähnt habe, und die von Grawitz und Busse selbst gleichfalls zugegeben wird.

An der Richtigkeit der objektiven Befunde von Grawitz ist ein Zweifel nicht möglich. Auch Marchand hat in seiner Arbeit über Fettgewebstransplantation dieselben Bilder beschrieben. Die Behauptung,

daß die Intercellularsubstanz als lebendig zu betrachten sei, wird von Hueck in seiner neuen Arbeit über das Mesenchym gleichfalls gestützt. Es ist aber nicht möglich, bei der Deutung der bisher erhaltenen Bilder sich mit Sicherheit für oder gegen Gra witz zu entscheiden. Noch lassen sich die Präparate, wie ich gezeigt zu haben glaube, im Sinne unserer bisher herrschenden Anschauungen in der Hauptsache erklären, ohne den „zelligen Abbau“ zu Hilfe zu nehmen. Es ist sehr fraglich, ob es mit den bisherigen Methoden, selbst mit Hilfe der Plasmakultur, allein möglich sein wird, die Frage entscheidend zu lösen. Wir müssen erst Methoden finden, welche uns die Erhaltung des Lebens der Kulturen so garantieren, daß wir Nekrosen mit Sicherheit ausschließen können, und vor allem Reaktionen, die uns mit größerer Bestimmtheit auf das Leben der beobachteten Zellen schließen lassen, ehe wir die eine oder andere Anschauung mit Sicherheit beweisen können.

Zum Schlusse gestatte ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Kallius, für die Anregung zu dieser Arbeit, sein großes Interesse für dieselbe und die vielen wertvollen Ratschläge bei ihrer Auffassung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

---

#### Literaturverzeichnis.

- Behnke, Über Aufbau und Abbau des Bindegewebes. Inaug.-Diss. Greifswald 1914. — Beneke, Über die sog. „Schlummerzellentheorie“ von Paul Gra witz. Schmidt's Jahrbücher **242**. — Buddee, Die Herkunft der Wanderzellen in der Hornhaut. Ein Beitrag zur Entzündungslehre. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **147**. — Busse, Über die Heilung aseptischer Schnittwunden der menschlichen Haut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **134**. Dilger, Über Gewebekultur in vitro mit besonderer Berücksichtigung der Gewebe erwachsener Tiere. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **120**. — Fischer, Experimentelle Untersuchungen über die Heilung von Schnittwunden der Haut. Inaug.-Diss. Tübingen 1888. — Gra witz, Wanderzellenbildung in der Hornhaut. Dtsch. med. Wochenschr. 1913; Die Bindegewebsveränderungen in Plasmakulturen. Dtsch. med. Wochenschr. 1915; Physiologie der Carcinome. Dtsch. med. Wochenschr. 1917; Reformvorschläge zur wissenschaftlichen Chirurgie. Arch. f. klin. Chirurg. **111**; Abbau und Entzündung des Herzklappengewebes; Erklärung der Photogramme über zellige Umwandlung von fibroelastischem Gewebe im Museum des Greifswalder pathologischen Instituts. 1914; Fortsetzung der Erklärung der Photogramme über zellige Umwandlung von fibroelastischem Gewebe im Museum des Greifswalder pathologischen Instituts. 1916; Die Lösung der Keratitisfrage unter Anwendung der Plasmakultur. Nova Acta. Abhandlungen der Kais. Leop.-Carol. Deutscher Akademie der Naturforscher Bd. CIV, Nr. 4. — Gra witz, Hannemann, Schlaefke, Auswanderung der Co hnh eim-schen Entzündungsspieße aus der Cornea. Greifswald 1914. — Hueck, Das Mesenchym. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **66**. — Lippmann und Brückner, Experimentelle Untersuchungen über die lokale Entstehung lymphocytähnlicher Zellen am Kaninchenauge. Zeitschr. f. experim. Pathol.

u. Ther. 1918. — Lippmann und Plesch, Studien am aleukocytären Tier: Über die Genese der Lymphocyten in den Exsudaten seröser Höhlen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. — Marchand, Über die Veränderungen des Fettgewebes nach der Transplantation in einen Gehirndefekt mit Berücksichtigung der Regeneration desselben und der kleinzelligen Infiltration des Bindegewebes. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **66**; Der Prozeß der Wundheilung. 1901.— Oppel, Kausal-morphologische Zellstudien. IV. Mitteilung. Die Explantation von Säugetiergebenen — ein der Regulation von seiten des Organismus nicht unterworfenes Gestaltungsgeschehen. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **34**. 1912.; Gewebekulturen und Gewebepflege im Explantat. Braunschweig 1914.

---