

(Aus dem Pathologischen Institut der Düsseldorfer Akademie für praktische Medizin [Prof. Beitzke].)

## Experimentelle Untersuchungen über Zelleinwanderungen in tote Hornhäute.

Von

**Dr. Hans Otto Neumann.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Juli 1921.)

Woher die Eiterkörperchen im entzündeten Gewebe stammen, bildet seit dem Cohnheimschen Entzündungsversuch eine der bedeutendsten Fragen in der Pathologie. Bestand nach Virchow die Herkunft der entzündlichen Infiltration darin, daß infolge der Wirkung des Entzündungsreizes die Gewebszellen in erhöhte Tätigkeit gesetzt werden, so daß sie sich vergrößerten und vermehrten und durch eine massenhafte Neubildung sogar den ursprünglichen Gewebszellen unähnliche Zellen bildeten, die man gemeinlich als Eiterkörperchen bezeichnete, so mußte die Cohnheimsche Lehre über das Zustandekommen der Infiltrationen, welche er hauptsächlich in der Alteration der Blutgefäß und in der damit verbundenen Leukocyten-Auswanderung sah, Veranlassung dazu geben, daß die Frage nach der Herkunft der Eiterkörperchen in den Mittelpunkt der wissenschaftlichen Erörterung gestellt wurde. Daß farblose Blutkörperchen auswandern und einen großen Teil der Exsudatzellen bilden, läßt selbst Virchow schon 1871 gelten (Virchow, Cellularpathologie, 4. Auflage). Leider muß ich es mir versagen, der damals eingetretenen Kontroverse den gebührenden Raum zu widmen. Es muß also die unten angeführte<sup>1)</sup> Literatur das

<sup>1)</sup> Cohnheim, Über Entzündung und Eiterung. Virchows Archiv **40**. — Cohnheim, Über das Verhalten der fixen Bindegewebskörperchen bei der Entzündung. Virchows Archiv **45**. — Cohnheim, Neue Untersuchungen über die Entzündung. Berlin 1873. — Cohnheim, Noch einmal die Keratitis. Virchows Archiv **61**. — Böttcher, Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Eiterkörperchen bei der traumatischen Keratitis. Virchows Archiv **58**. — Böttcher, Über die circumscripte Keratitis. Virchows Archiv **62**. — Key-Wallis, Experimentelle Untersuchungen über die Entzündung der Hornhäute. Virchows Archiv **55**. — Walb, Über die traumatische Hornhautentzündung. Virchows Archiv **65**. — Senftleben, Beiträge zur Lehre der Entzündung und den dabei auftretenden corpuskulären Elementen. Virchows Archiv **72**. — Leber, Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Leipzig 1891. — von Recklinghausen, Über Eiter und Bindegewebskörperchen. Virchows Archiv **28**. — Eberth, Über Kern- und Zellteilung. Virchows Archiv **67**. — Böttcher, Berichtigung. Virchows Archiv **64**. — Orth, Antwort auf die Berichtigung des Herrn Böttcher. Virchows Archiv **65**.

Fehlende, wenn auch nur unvollkommen, ersetzen. Soviel ist wenigstens daraus ersichtlich, daß die Keratitisfrage bei allen Forschern eine eminente Rolle spielte. Was lag denn auch näher, als daß man nun ganz besonders die Entzündung an solchem Gewebe studierte, das an sich gefäßlos ist?

Bis zum Beginn der neunziger Jahre war die Emigrations- und Immigrationstheorie zum Allgemeingut der Pathologie geworden, gegen die erneut ein heftiger wissenschaftlicher Kampf einsetzte, ausgehend von Grawitz<sup>1)</sup> und seinen Schülern. Er behauptete, daß alle in der Entzündung aufgetretenen Zellen Produkte des Gewebes selbst seien. In einer langen Reihe von Arbeiten führt er diesen Beweis aus, der vor allen Dingen eng an seine Auffassung von der Beschaffenheit des Bindegewebes und der Kittsubstanz anknüpft. Seiner Ansicht nach entsteht die Grund- oder Intercellularsubstanz speziell auch in der Cornea durch allmähliche Umwandlung von Zellen; d. h. die Intercellularsubstanz besteht aus hochdifferenziertem Zellprotoplasma, in dem das Chromatin der Kerne mit unseren Hilfsmitteln nicht nachweisbar ist.

Diese Substanz lebt und nimmt regen Anteil an allen Lebensäußerungen, und solange sie lebt, ist kein Grund vorhanden, daran zu zweifeln, daß sie unter gewissen Reizzuständen in den zelligen Zustand wieder zurückkehren könne. Und solche Zustände sieht Grawitz in der Entzündung und will in seinen vielen Untersuchungen nun das Erwachen der in der Grundsubstanz schlummernden Zellen beobachtet haben, und diesen erwachenden Schlummerzellen schreibt er den größten Anteil an der zelligen Infiltration des entzündlichen Gewebes zu. „Meine Untersuchungen“, so führt er in seiner 1919 erschienenen Arbeit aus, „haben mich dahin geführt, daß der Grundgedanke der Cellularpathologie richtig ist, daß auf Verletzungen und Entzündungsreize das Gewebe selbst in lebendige Reaktion eintritt, daß eine Verstärkung des Saftstromes einsetzt, daß aber die Zellen des Blutes keinen Anteil

— Hoffmann, Über Eiterbildung in der Cornea. *Virchows Archiv* **42**. — Hoffmann, Zur Frage von der Beteiligung der fixen Bindegewebskörper an der Eiterbildung. *Virchows Archiv* **54**.

<sup>1)</sup> Grawitz, Über die schlummernden Zellen des Bindegewebes und ihr Verhalten bei progressiven Ernährungsstörungen. *Virchows Archiv* **125**. — Grawitz, Atlas der pathologischen Gewebslehre 1893; dortselbst genauere Literaturangabe über die Arbeiten seiner Schüler. — Grawitz, Über Entzündung der Cornea. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1896, Nr. 26. — Grawitz, Über die Wandlungen der Entzündungslehre. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1898, Nr. 44. — Grawitz, Über Leben und Tod. *Rektoratsrede*, Greifswald 1896. — Grawitz, Über die Entzündung der Hornhaut. *Virchows Archiv* **144**. — Grawitz, Über die Wanderzellenbildung in der Hornhaut. *Virchows Archiv* **158**. — Grawitz, Entgegnung auf das an mich gerichtete letzte Wort des Herrn Marchand. *Virchows Archiv* **149**. — Grawitz, Die Lösung der Keratitisfrage unter Anwendung der Plasmakultur. Halle 1919.

an der kleinzelligen Umwandlung der Wundränder oder der Entzündungsherde nehmen.“ Die Versuche von Senftleben<sup>1)</sup> und Leber<sup>2)</sup> läßt Grawitz als Beweis für eine Zelleinwanderung nicht gelten, indem er behauptet, daß diese Hornhäute keineswegs tot, sondern noch erholungsfähig gewesen seien. Näher auf diese Erholungsfähigkeit eingehend, führt er aus, daß er die transplantierten Hornhäute wohl als zelltot, aber nicht als lamellentot betrachten könne. Ein Begriff, den Grawitz selbst folgendermaßen bekrittelt: „Dies ist ein Begriff, der vom Standpunkt der Cellularpathologie barer Unsinn ist, da die Grundsubstanz der Lamellen ja überall totes Ausscheidungsprodukt der Zellen sein soll. Nachdem sich aber im Laufe von fast 30 Jahren die Anschauungen in der Zoologie und normalen Histologie zugunsten der Flemmingschen Lehre bekehrt haben, nach der die Fibrillen der Intercellularsubstanz aus einer Umwandlung lebender Zellen entstehen und also lebende Teile sind, die am Stoffwechsel teilnehmen, da liegt kein Grund mehr vor, den Begriff lamellentot prinzipiell zu bestanden. Absolut beweisend aber ist die Tatsache, daß man die Hornhäute von der Transplantation leicht lamellentot machen kann.“ Welche Bedingungen Grawitz für vollständig tote Hornhäute fordert, ist auf Seite 14, Virchows Archiv, 144, ersichtlich. Den Nachweis, daß in durch Hitze getöteten Hornhäuten keinerlei Zelleneinwanderungen zu sehen sind, glaubt nun Grawitz unbedingt erbracht zu haben. Um so auffälliger muß es sein, daß Fuchs in seiner Arbeit: Über die traumatische Keratitis, Virchows Archiv, 66, Hornhäute vor der Transplantation auf +70° 5 Minuten lang erwärmt und reiche Zelleinwanderung fand. Ja er schreibt sogar: „Die Einwanderung in eine solche Hornhaut pflegt eine viel lebhaftere zu sein als in eine nicht erhitzte.“ Bei solch einer wichtigen Frage muß es Wunder nehmen, daß man in den Grawitzschen Arbeiten, Virchows Archiv, 158 und 1919, die Versuche von Lange, die 1896—97 ausgeführt und im Zentralblatt für allgemeine Pathologie, Band 8, erschienen sind, nicht angeführt findet. Um möglichst unverändert und doch sicher tote Hornhäute zu bekommen, fixierte Lange die einem frisch getöteten Kaninchen, Meerschweinchen oder Ochsen entnommenen Hornhäute in 10%iger Formalinlösung 2—14 Tage lang. Einige Hornhäute wurden, um jeden Zweifel an ihren Abgestorbensein zu beseitigen, vor der Transplantation in 10%iger Formalinlösung  $\frac{1}{4}$  Stunde lang gekocht, und, um das stark geschrumpfte Gewebe wieder zum Aufquellen zu bringen, nochmals  $\frac{1}{4}$  Stunde in 2%iger Essigsäure oder 5 Minuten in Eisessig gekocht. Daraufhin transplantierte er je eine Cornea mit und ohne Entzündungserreger subcutan und intraabdominal. Zu seinen Resultaten schreibt

<sup>1)</sup> Transplantationen von Hornhäuten, die auf 50° erwärmt worden sind.

<sup>2)</sup> Transplantationen von getrockneten Hornhäuten.

er, daß auch in tote Hornhäute Zellen einwandern können, daß der Charakter dieser Zellen nach den bestehenden Verhältnissen aber ein verschiedener ist.“ Unerwähnt bleiben auch in der Grawitzschen Arbeit von 1919 die Untersuchungen, die Lubarsch anstellte und 1898 veröffentlichte. — („Neueres zur Entzündungslehre“, D. M. W. 1898, Nr. 33; und „Herr Prof. Grawitz und die Entzündungslehre“, D. M. W. 1898, Nr. 50.) Lubarsch stellte fest, daß in seinen Hornhäuten, die vor der Transplantation durch Kochen entweder in NaCl, Formol, Alkohol oder Terpentinöl stark geschrumpft und steinhart geworden waren, nie Zellen auftraten, daß die zellige Infiltration aber jedesmal festzustellen war, wenn er die geschrumpften Hornhäute zum Aufquellen brachte. Schreibt Lange, daß die Infiltration langsamer auftritt als bei der Keratitis, da die Permeabilität des Hornhautgewebes sicherlich gelitten hat, so kommt Lubarsch zu dem sicheren Schluß, daß in den nicht wieder aufgequollenen Hornhäuten die Eingangspforten für die Wanderzellen verschlossen sind. Von den anderen Arbeiten, die im Gegensatz zu den Grawitzschen Schriften und denen seiner Schüler standen, möge die kurze Literaturangabe<sup>1)</sup> genügen, besonders aber muß ich darauf hinweisen, daß vor allem Marchand, der selbst uns so wichtige Aufschlüsse über die Herkunft der Zellen bei der entzündlichen Infiltration brachte, die Behauptungen von Grawitz zurückwies.

Herr Professor Beitzke interessierte mich im vergangenen Jahre für die Grawitzschen Arbeiten und veranlaßte mich, meinerseits experimentelle Untersuchungen an Hornhäuten vorzunehmen, um festzustellen, wie es möglich ist, daß zwei so verschiedene Resultate in der wichtigen Frage, ob in ein abgestorbenes Gewebe Zellen einwandern können oder nicht, zu verzeichnen sind; das heißt, woran lag es, daß Grawitz in seinen toten Hornhäuten nie Zellen auftreten sah, wenn er sie in die Bauchhöhle eines Versuchstieres brachte, zumal Marchand schon seit Jahren nachgewiesen hat, daß auch in tote Fremdkörper, wie z. B. Holundermark und Schwammstückchen, reichlich Zellen einwandern? Den unmittelbaren

1) Marchand, Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **4**. — Marchand, Zur Kenntnis der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen. Virchows Archiv **145**. — Marchand, Ein letztes Wort zur Erwiderung an Herrn Prof. Grawitz und seine Schüler. Virchows Archiv **149**. — Hammerl, Über die beim Kaltblüter in Fremdkörper eingewanderten Zellformen und deren weitere Schicksale. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **19**. — von Büngner, Über die Einheilung von Fremdkörpern unter Einwirkung chemischer und mikroparasitärer Schädlichkeiten. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **19**. — Arnold, Altes und Neues über Wanderzellen, insbesondere deren Herkunft und Umwandlung. Virchows Archiv **132**. — Goecke, Die experimentelle Entzündung der Hornhäute bei Frosch und Taube. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **125**.

Anlaß zu meinen Untersuchungen gab die Arbeit von Grawitz: „Die Lösung der Keratitisfrage unter Anwendung der Plasmakultur“ vom Jahre 1919, worin er erneut jene schon in den 90er Jahren aufgestellte Behauptung, daß in totes Gewebe keine Zelle einwandere, bekräftigte, obgleich Lubarsch doch schon bewiesen hat, daß die Schrumpfung des Hornhautgewebes das Eindringen der Zellen verhindere. Hauptsächlich sind es zwei Grawitzsche Schlußfolgerungen, die durch meine Untersuchungen einer Nachprüfung unterzogen werden.

1. Zellenwanderungen innerhalb der Cornea gibt es nicht.  
 2. Hat man nach Erwärmung der Cornea auf +50° C im Lymphbade noch reichliche kernhaltige Spieße oder Bröckel erhalten, so braucht man nur einige Grade höher zu gehen, und alle Reaktion bleibt aus. Das ist ein so einfacher Beweis gegen die Leukocytentheorie, daß sich jeder Anhänger derselben durch Nachprüfung dieser Versuche leicht überzeugen kann. Auch wenn die transplantierte Cornea eitrige Peritonitis beim Versuchstiere hervorruft, dann bleibt der zellige Abbau aus, obgleich nach der Leukocytentheorie gerade hierbei eine reichliche Einwanderung zu erwarten wäre.

Den eigentlichen Wert der Grawitzschen Arbeit will ich keineswegs herabsetzen, wenn ich hinzufüge, daß es mir nicht verständlich geworden ist, wie gerade aus dieser Arbeit Grawitz obige Schlüsse ziehen konnte. Denn die Untersuchungen von Grawitz mit Hilfe der Plasmakulturen nach Carrel bestätigen nur, daß die Leukocyten-Aus- und Einwanderung nicht den einzigen Faktor für die Bildung der kleinzelligen Infiltration darstellt, daß auch die Gewebszellen selbst regen Anteil daran nehmen. Sieht Grawitz in seinen Plasmakulturen bei nicht abgetöteten Geweben Zellen auftreten, d. h. Infiltrationen, die einer Zellwucherung gleichkommen, so kann es sich nur um histiogene Zellbildungen handeln. Ein Beweis gegen die Leukocyteneinwanderung ist dies keineswegs, da die Möglichkeit der Leukocyteneinwanderung in den Kulturen gar nicht besteht. Der negative Ausfall bei toten Gewebsstückchen in dieser Grawitzschen Versuchsanordnung beweist nur, daß keine histiogene Zellbildung mehr stattfinden konnte, da dem Gewebe keinerlei vitale Fähigkeiten mehr zukamen.

Schon um mir den Einwand zu ersparen, daß ich mich auf die Versuchsergebnisse anderer verlassen habe, hielt ich es für geboten, zunächst einmal die Versuche von Grawitz mit Implantationen verschieden stark erhitzzter Hornhäute zu wiederholen. Ich ging von ganz frischen Hornhäuten aus, die ich den Versuchstieren implantierte. Diese Vorversuche sollten mir zugleich Gelegenheit geben, mich mit der Technik vertraut zu machen.

Um einen klaren Überblick über den Verlauf der angestellten Experimente zu geben, will ich meine Untersuchungen in einzelne Serien zusammenfassen. In allen Experimenten nahm ich die Hornhäute von frisch getöteten Meerschweinchen.

### 1. Untersuchungen an frischen Hornhäuten.

#### A. Transplantation ohne entzündungserregendes Reizmaterial.

Die Hornhäute wurden in physiologischer Kochsalzlösung abgespült, teilweise halbiert und subcutan sowie intraabdominal einem anderen Meerschweinchen eingebracht. — Genau so vorbehandelte Hornhäute und die entsprechenden Hornhauthälften waren zu gleicher Zeit, als die anderen implantiert wurden, in Paraffin eingebettet worden, um möglichst genaue Vergleichsobjekte zu haben. Von jeder Hornhaut wurden nun in Querschnitten Serien angelegt und zum Teil jeder dritte Schnitt aufgezogen. An besonders charakteristischen Stellen nahm ich jeden Schnitt. Die Schnitte sind 4 und  $5\text{ }\mu$  dick. Ich färbte alle Schnitte mit Häm. Eosin und Häm. van Gieson. Nach 6 Tagen erfolgte die Sektion, und die entnommenen Hornhäute, die zum Teil von einem spärlichen Gewebe umsponten waren, wurden in Paraffin eingebettet, geschnitten und gefärbt. (In allen Experimenten wurde so verfahren. Die subcutan implantierten Hornhäute lagen dicht unter der Operationswunde, die leicht eiterte. Eine Hornhaut lag im Wundspalt selbst und wurde von Eiter umspült.

Die mikroskopischen Bilder der implantierten frischen Hornhäute sind seit etwa einem halben Jahrhundert so oft schon beschrieben worden, daß ich mich auf eine ganz kurze Beschreibung der am stärksten veränderten Hornhaut beschränken möchte, zumal diese Versuche ja nur eine Vorstufe zu den eigentlichen Experimenten bilden sollen. Eine genaue protokollarische Wiedergabe der mikroskopischen Bilder möchte ich erst bei den Hauptversuchen geben.

Es handelt sich hier um die im Wundspalt gelegene Cornea. Sie ist fast ganz überschwemmt mit polymorphkernigen Zellen, die die interfibrillären Spalten und Lücken fast vollständig ausfüllen; an den Scleralrändern ist diese Infiltration so stark, daß man ruhig von einer zelligen Masse sprechen kann und von eigentlicher Hornhautsubstanz kaum noch etwas zu erkennen ist.

So dicht sind die Lücken mit Zellen übersät, daß ich verstehen kann, daß Cohnheim und Senftleben sich dahin äußern konnten, daß die sich passiv verhaltenden Hornhautkörperchen erdrückt worden seien. Von intakten Hornhautkörperchen ist in meinen Bildern auch nichts zu sehen. Man erkennt denn auch gar nichts anderes als vielgestaltige Zellen mit ebenso vielgestaltigen Kernen, die zum größten Teil wie Eiterzellen aussehen, und daneben kleinere und kleinste Chromatingebilde. An den Stellen, wo die Infiltrationen noch nicht so dicht sind, imponieren sie bei schwacher Vergrößerung als Spießfiguren.

#### B. Implantation nach vorhergehender Ätzung mit Argentum nitricum.

Die mikroskopischen Bilder dieser Hornhäute zeigen, daß sie überschwemmt sind mit Eiterkörperchen, und daß sie selbst inmitten einer

zelligen Masse liegen, die aus leukocytenähnlichen Zellen besteht. Hier etwas über die Herkunft der einzelnen Zellen zu sagen, wäre ein Unterfangen, welches nicht weit führen würde. Denn wie wollte man bestimmen können, ob diese oder jene Zelle eingewandert ist, oder ob sie von Hornhautzellen abstammt. Das ich dem kundigen Leser hiermit nichts Neues sage, ist mir bewußt. Doch halte ich diese kurzen Angaben für nötig.

## 2. Versuche mit Hornhäuten, die vor der Transplantation auf + 50 Grad und + 56 Grad Celsius erhitzt worden sind.

### A. Transplantation ohne entzündungserregendes Reizmaterial.

Die Hornhäute wurden in physiologischer Kochsalzlösung 15 Minuten lang auf + 50° bzw. + 56° C erwärmt. Sodann erfolgte die Implantation wie oben angegeben. Nach 10 Tagen wurden die Tiere seziert und die Hornhäute zur mikroskopischen Untersuchung vorbereitet. Makroskopisch waren dieselben mehr oder weniger mit dem umliegenden Gewebe verwachsen. Den mikroskopischen Befund gebe ich auch hier nur in aller Kürze wieder, da er sich im wesentlichen kaum von den vorhergehenden Untersuchungen unterscheidet. Die einzelnen Lamellenbälkchen sehen oft wie geronnene Eiweißmassen aus und lassen im großen und ganzen nur recht schmale Spalten zwischen sich erkennen. In diese Spalten hinein erstreckt sich ein Granulationsgewebe, nur sehen hier die Spießfiguren viel schlanker aus, und sind hier viel spärlicher vorhanden. In den Lücken, und zwar besonders im Zentrum, sieht man auch hier und da unverkennbare Hornhautzellen liegen; manchmal in einer Lücke mehrere Zellen von der verschiedensten Gestalt. Ab und zu beobachtet man daneben größere Chromatinklumpen, die offenbar dadurch entstanden sind, daß einzelne Zellen so dicht aneinandergepreßt sind, daß man ihre Grenzen nicht mehr feststellen kann.

### B. Implantation nach vorhergehender Ätzung.

Die Hornhäute sind durch eine junge Bindegewebskapsel eingeschlossen, die ihnen an einzelnen Stellen eng anliegt; während an anderen Stellen, und zwar besonders an den Ätzstellen, den Hornhäuten ein offenbar eitriges Exsudat anliegt. Diese Hornhäute weisen Infiltrationen auf, die in ihren Zellformen gerade dem Gewebe bzw. der Zellmasse entsprechen, dem die betreffende Hornhautpartie anliegt. Die hier ziemlich schmalen Spießfiguren reichen längst nicht so weit in das Innere der Hornhäute hinein wie in den Versuchen unter Serie 1. Im Zentrum lassen sich noch einzelne Hornhautkörperchen ohne Zweifel erkennen. Daraus vermag man zu ersehen, daß nur graduelle Unterschiede gegenüber den nicht erhitzten Hornhäuten bestehen.

Auf jeden Fall hatte ich mit einer Erwärmung auf 56° noch nicht den Punkt erreicht, bei dem Grawitz keine Zellen mehr auftreten sah. Da ich den Einwurf von Grawitz und seinen Schülern gewärtigen muß, daß diese Hornhäute zwar zelltont, aber nicht lamellentot gewesen seien, bin ich dazu übergegangen, die Hornhäute noch höheren Temperaturen auszusetzen.

## 3. Versuche mit Hornhäuten, die vor der Implantation auf + 63, + 65, + 70, + 80 Grad Celsius erwärmt worden sind.

Die Hornhäute wurden, wie oben, in physiologische Kochsalzlösung gebracht und dem jeweiligen Hitzegrade 15 Minuten lang ausgesetzt. Sie schrumpften bei diesen Graden bis auf die Hälfte, ja sogar diejenigen, die auf 80° erwärmt wurden, bis auf ein Drittel ihrer ursprünglichen Größe zusammen. Da ich im Laufe der vielen

Experimente gesehen hatte, daß die zellige Infiltration relativ stärker wurde, wenn ich die Hornhäute vor der Implantation ätzte, beschränkte ich mich in den nun folgenden Untersuchungen meistens darauf, nur noch solche mit Argentum nitricum geätzten Hornhäute zu implantieren. Nach 10 Tagen erfolgte die Sektion der Versuchstiere, und es zeigte sich, daß die Hornhäute, obgleich sie von einer eitrigen Masse umgeben waren, zellenfrei geblieben sind. Mit van Gieson ließ sich das Hornhautgewebe, welches den Eindruck einer gekochten Eiweißmasse hervorrief, schwach gelblichbräunlich färben. Dieses Ergebnis stellt nun nichts anderes dar wie eine vollständige Bestätigung der Grawitzschen Resultate, und dies veranlaßte mich, meinerseits zur Kontrolle Hornhäute zu implantieren, deren Gewebe auf eine andere Art abgetötet worden ist, um an eigenen Experimenten Zellinfiltrate an toten Hornhäuten zu sehen und die beiden Resultate vergleichen zu können. Da mir als die zuverlässigste Abtötungsmethode eine Fixierung der Hornhäute in einer 10 proz. Formalinlösung erschien und es meines Erachtens genügte, die Hornhäute 14 Tage lang dieser abtötenden Fixierungsflüssigkeit auszusetzen, um jegliches Leben und jegliche Erholungsfähigkeit auszuschließen, führte ich anschließend einige Experimente aus, die eng an die Untersuchungen anknüpften, die seinerzeit Lange anstellte.

#### 4. Untersuchungen an in 10 prozentiger Formalinlösung fixierten Hornhäuten.

##### A. Transplantationen ohne entzündungserregendes Reizmaterial.

Die von frisch getöteten Kaninchen und Meerschweinchen entnommenen Hornhäute wurden, nachdem sie 2 Tage lang in einer feuchten Kammer lagen, in 10 proz. Formalinlösung gebracht. Nach 14 tägiger Fixierung und anschließender 24 stündiger Wässerung und Abspülung mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgte teils nach vorhergehender Halbierung die Transplantation in die Bauchhöhle und in das subcutane Gewebe der Versuchstiere (Meerschweinchen). Nach 17 Tagen wurden die Tiere getötet, die implantierten Hornhäute entnommen, fixiert und eingebettet. Da es sich hier zweifellos um absolut tote Gewebe handelt, möchte ich einzelne mikroskopische Bilder protokollarisch wiedergeben.

Es fanden sich die ins subcutane Gewebe eingebrachten Hornhäute ziemlich mit der Umgebung verklebt. Die in die Bauchhöhle transplantierten Hornhäute lagen zum Teil im Netz, zum Teil im Douglasschen Raum. Irgendwelche Reizerscheinungen konnte man makroskopisch nicht feststellen.

Die Versuche fielen alle ganz gleichartig aus. Als Beispiel gebe ich den mikroskopischen Befund einer Hornhaut, die in die Bauchhöhle gebracht und leicht mit dem Pelveoperitoneum verklebt war.

In der Umgebung der Hornhaut finden sich spärliche kernlose, rote Blutkörperchen mit polymorphkernigen Leukocyten sowie ganz vereinzelte Lymphocyten. Das Hornhautepithel fehlt streckenweise; vom Entdohel der Cornea sieht man nur hier und da vereinzelte Endothelzellen. Die Hornhautlamellen lassen deutlich Spalten und Lücken erkennen, in denen zum Teil die wie Chromatinschatten aussehenden Hornhautkörperchen liegen. Mit schwacher Vergrößerung erscheint die Hornhaut überall zellenfrei. An den Scleralrändern ist zwischen den Lamellen eine zellige Infiltration, deren Zellen mehr oder weniger weit ins Hornhautgewebe hineinreichen. Die Kerne dieser Zellen haben alle den Kernfarbstoff sehr intensiv angenommen, daneben erscheinen selbst die Corneaepithelkerne, die auch noch leidlich färbbar sind, blaß. Eine ebensolche Zellinfiltration findet sich an einer Stelle, an der das Epithel und die Bowmansche Membran gerissen ist, die darunter liegenden Hornhautlamellen zeigen ebenfalls Einrisse und haben sich fächerförmig aufgelockert, die freien Rißenden

ragen wie Fimbrien in die Umgebung. Zwischen diesen Lücken, das heißt in diese Einrißstelle und den interfibrillären Spalten findet sich diese Zellanhäufung, deren Zellen mäßig weit, oft den Lamellen eng anliegend, ins eigentliche Hornhautgewebe hineinreichen. Am meisten vertreten sind Zellen mit großen, ovalen, sehr chromatinreichen Kernen. Einige dieser Kerne erscheinen deutlich von wabenartiger Struktur und besitzen zum Teil ein oder mehrere Nucleoli. Andere wiederum sind so chromatinreich, daß man die feinere Kernstruktur nicht erkennen kann. Viele dieser großen Zellen sind zu deutlichen Spindeln ausgezogen. Außer dieser hauptsächlich vertretenen Zellart sieht man solche, die in ihrer Größe und Kerngestaltung den polymorphkernigen Leukocyten gleichen. Ganz vereinzelt sieht man auch kleinere Zellen mit rundem Kern und schmalem Protoplasmasaum, die etwa die Größe von roten Blutkörperchen haben. In vielen Schnitten erkennt man parallel verlaufende doppelte Zellreihen, bestehend aus langen, zusammenhängenden, spindelförmig ausgezogenen Zellen mit ebensolchen schmalen langgestreckten Kernen, die ein Lumen zwischen sich lassen, in dem kernlose runde, mit Eosin sich rot und mit van Gieson gelb sich färbende Zellen liegen und ab und zu Zellen mit gelappten Kernen. Solch eine doppelte Zellenreihe reicht z. B. von der oben beschriebenen Einrißstelle aus, zwischen den Hornhautlamellen gelegenen, parallel zur Oberfläche verlaufend, mäßig weit ins Gewebe der Cornea hinein, um dort ziemlich spitz blind zu endigen. In ihrer Umgebung liegen vereinzelte große Zellen mit bläulich gefärbtem Protoplasmaleib und chromatinreichen Kernen.

Bevor ich dazu übergehe, den obigen Befund genauer zu erklären, möchte ich hier noch kurz anführen, daß eine Hornhaut dieser Versuchsreihe ein etwas anderes Bild darbot. Das Versuchstier war am dritten Tage nach der Operation an einer Ätherpneumonie eingegangen. Mikroskopisch ergab sich, daß diese Hornhaut von einem bald feineren, bald größeren Maschenwerk umspannen war, das sich mit Eosin röthlich, mit van Gieson gelblich und nach der Weigertschen Fibrinmethode bläulich färbte, in dessen Lücken befanden sich zahlreiche gelapptkernige Zellen mit ebenso zahlreichen Chromatinbröckeln. Die fixen Hornhautzellen waren noch deutlich zu erkennen, außerdem bestand an den Scleraländern, aber auch nur da, eine geringe Infiltration von Zellen mit kleeblatt- und hufeisenförmigen Kernen, und diese Kerne waren viel tiefer blau gefärbt als die der Hornhautkörperchen.

Die in den Hornhäuten aufgetretene zellige Infiltration läßt sich m. E. nicht anders erklären, als daß es sich um eine beginnende Organisation der Hornhaut handelt. Die oben beschriebenen großen Zellen mit ovalen und spindeligen Kernen sind unschwer als Fibroblasten zu deuten. Die polymorphkernigen Zellen sind so leukocytenähnlich, und ein Teil derselben liegt so unmittelbar mit roten Blutkörperchen zusammen und dicht außerhalb der Wand der in die Hornhaut hineingewachsenen Capillare, daß ich mich nicht scheue, sie bestimmt als Blutleukocyten anzusprechen. Ob andere nach der Marchandschen Bezeichnung histiogene leukocytoide Wanderzellen sind, vermag ich nicht zu entscheiden. Ebensowenig vermag ich eindeutig zu bestimmen, ob diese kleinen Zellen mit den großen runden Kernen von der Größe der roten Blutkörperchen echte Blutlymphocyten sind, oder ob alle lymphoide Wanderzellen darstellen. Oben erwähnte ich schon eingewachsene Capillaren, denn für nichts anderes konnte ich die doppelten Endothelreihen halten, in deren Lumen sich rote und weiße Blutkörperchen vorfinden. In der Umgebung der Capillaren liegen auch epithel-

artige Zellen, von denen ich persönlich annehmen möchte, daß sie vom Endothel der Capillare selbst abstammen. Bei der noch besonders angeführten Hornhaut handelt es sich um eine Kaninchenhornhaut, die wohl, da sie einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle implantiert worden ist — somit ein artfremdes Gewebe darstellt —, einen erhöhten Fremdkörperreiz ausübt und von einem eitrig fibrinösen Exsudat umgeben wurde, und dessen Eiterkörperchen begonnen haben, in das Hornhautgewebe einzudringen. Ich glaube hier ruhig von Eindringen sprechen zu können, denn über die Abtötung der Hornhaut besteht m. E. kein Zweifel. Schon allein daraus ist ersichtlich, daß es sich nicht um Abkömmlinge von Hornhautzellen handeln kann, da diese fixen Hornhautzellen viel weniger chromatinreich sind und im Vergleich zu den Zellen der Infiltration wie Schatten aussehen.

#### B. *Argentum nitricum* - Ätzung vor der Implantation.

Die Vorbereitung war die gleiche wie in der vorhergehenden Gruppe, nur wurden die Hornhäute sofort in eine 10 proz. Formalinlösung gelegt. Ätzung mit *Argentum nitricum*, Implantation und Dauer derselben wie oben. Bei der Sektion ergab sich, daß die subcutan eingepflanzten Hornhäute mit dem Subcutangewebe leicht verwachsen waren; eine eitrige Entzündung des umgebenden Gewebes war makroskopisch nicht festzustellen. Die in die Bauchhöhle implantierten *Corneae* lagen umspinnend von einer gelblichweißen Kapsel dicht verwachsen im Netzgewebe. Im mikroskopischen Bilde sieht man, daß die der Hornhaut nicht überall eng anliegende Kapsel aus einem zellreichen, mit Blut durchsetzten Gewebe besteht, dessen parallel verlaufende Fasern reichlich spindelige Kerne aufweisen. Um die Blutgefäße dieser Kapsel liegen Rundzelleninfiltrate. Nach außen zu geht dieses junge Gewebe in das Netzgewebe über. Dort, wo diese Kapsel der Hornhaut nicht eng anliegt, hat sich zwischen sie und der Hornhaut eine dichte Zellmasse eingeschoben, die aus massenhaft polymorphkernigen Zellen sowie kleinen und kleinsten Chromatingebilden besteht. Ab und zu sieht man auch größere Vakuolen enthaltende Kerngebilde. Zwischen diesen Zellen liegen mit Eosin sich rötlich und mit van Gieson gelblich gefärbte homogene Massen, die kein Fibrin enthalten. In dem zellreichen Gewebe der Kapsel finden sich besonders in der Gegend der Scleralränder, denen die Kapsel eng anliegt, teils vereinzelt und teils in Haufen angeordnete<sup>1)</sup> Pigmentkörnchen, sowie Haufen von großen Zellen, deren Protoplasmaleiber mit feinkörnigem Pigment angefüllt sind.

Das Hornhautgewebe selbst besteht wie im vorhergehenden Versuch lediglich aus einer faserigen Grundsubstanz, in der mit starker Vergrößerung Reste von Hornhautkörperchen noch gerade zu erkennen sind. Die Lamellen dieser Hornhautgrundsubstanz sind mäßig weit auseinandergedrängt und lassen schmale Lücken offen. Streckenweise ist das Hornhautepithel, dessen Epithelkerne sehr

<sup>1)</sup> Es sei hier gleich angeführt, daß es sich hier und auch in allen späteren Experimenten um ein Pigment handelt, welches bei der angestellten Berlinerblaureaktion ein negatives Resultat gab. Eine Einwirkung von Schwefelammonium ergibt im vorliegenden Falle keinerlei Schwarzfärbung, nur das Pigment in der Umgebung und an der Ätzstelle selbst reagierte mit tiefschwarzer Farbe. Das letztere Ergebnis ist wohl als eine Silberreaktion aufzufassen, die von Silberniederschlägen, die die Folge der Ätzung mit *Argentum nitricum* sind, herröhrt. Bei den übrigen Pigmentkörnern dürfte es sich zweifellos um ein eisenfreies Pigment handeln.

schwach gefärbt sind, noch gut erhalten. An anderen Stellen, wo das Epithel fehlt, ist auch streckenweise die Bowmannsche Membran abgehoben, und ab und zu sind die oberflächlich liegenden Lamellen nach außen zu aufgesplittert. Auch die Descemetsche Membran und das Hornhautendothel ist stellenweise nicht mehr zu sehen. Überall da befindet sich eine beginnende zellige Infiltration, wo Hornhautlamellen freiliegen, wo also ihre Spalten offen in die Umgebung verlaufen — das sind die Scleralränder, die Stellen, wo die Descemetsche und Bowmannsche Membranen abgehoben sind und die Ätzstellen, die durch das Auftreten zahlreicher, bräunlicher Niederschlagströpfchen zu erkennen sind. — Das Aussehen der einzelnen Zellen entspricht ganz dem jeweilig eng anliegenden Gewebe bzw. Zellanhäufung. Dort, wo das junge zellreiche, mit Capillaren durchsetzte Gewebe an die Cornea heranreicht, besteht auch die Infiltration aus vorwiegend großen Zellen mit ovalen und spindeligen Kernen. Was die übrigen noch auftretenden Zellarten betrifft, handelt es sich um polymorphkernige, leukocytenähnliche Zellen, um Zellen mit rundem Kern und schmalem Protoplasmasmaum, kurz, es treten alle möglichen Zellformen hier auf, auch liegen kleinere runde und stäbchenförmige Chromatinbröckel ab und zu dazwischen. Vereinzelt lassen sich auch unzweifelhafte Capillaren feststellen. Die Zellen dieser Infiltration finden sich in den Spalten der Lamellen, teils dieselben ausfüllend, teils denselben eng anliegend und lassen sich ohne weiteres in das umliegende Gewebe verfolgen. Dort, wo die lediglich aus polymorphkernigen Zellen und Kernbröckeln bestehende Masse der Cornea anliegt — es sind dies die geätzten Partien — besteht auch die mäßig aufgetretene Infiltration lediglich aus polymorphkernigen Zellen und Chromatinbröckeln, die oft in großen Haufen mit den größeren Zellen zusammenliegen. Dazwischen sieht man die oben erwähnten tropfigen Niederschläge. Die Anordnung der Zellen war die gleiche wie oben. Auch diese Zellen erstrecken sich unmittelbar in die umliegende zellige Masse hinein. Betrachtet man diese Stellen mit schwacher Vergrößerung, so stellen diese mäßigen Infiltrate Spießfiguren dar, wie sie seit Jahrzehnten beschrieben werden.

Waren es bei den nichtgeätzten Hornhäuten die Elemente des Granulationsgewebes, die das Bild der zelligen Infiltration boten, so gab es hier neben ebensolchen Infiltraten Infiltrate, die ausschließlich aus polymorphkernigen Eiterkörperchen und Kernzerfallsprodukten, die den corpuskulären Elementen des anliegenden eitrigen Exsudates entsprachen, bestanden. Von der subcutan transplantierten Hornhaut gilt dasselbe. Nur waren hier die Infiltrate noch viel weniger ausgeprägt. Die Erklärung für diese Verschiedenartigkeit in den zelligen Elementen der Spießfiguren ist wohl darin zu suchen, daß die mit Argentum nitricum geätzte Hornhaut als eitererregendes Material auf das umliegende Netzgewebe bzw. Unterhautzellgewebe einen intensiveren Reiz ausübt hat. Was die Herkunft der Zellen anbetrifft, vermag ich mich nur dahin zu äußern, daß sie, da ja die Hornhäute abgetötet sind, aus der Umgebung stammen müssen. Diese Versuche mit fixierten Hornhäuten bestätigen das, was Lange in seiner Arbeit ausführt, daß in fixierte Hornhäute Zellen einwandern, daß die vorherrschende Zellart ganz davon abhängt, ob die transplantierte Hornhaut ein blandes oder ein infiziertes Gewebe darstellt. Ein Einwand, den seinerzeit Graritz gegen fixierte Hornhäute (Virchows Archiv 158) machte, daß eben nicht

alle Hornhautzellen und -lamellen gründlich von der Fixierungsflüssigkeit umspült worden seien und somit eine Infiltration auftreten könnte, ausgehend von den Hornhautzellen und Lamellen, deren Abtötung infolgedessen in Frage gestellt sei, kann ich hier nicht gelten lassen. Die Zellinfiltrate sind immer dort aufgetreten, wo der Weg ins innere Gewebe der Hornhäute frei ist, und diese Stellen sind gerade an der Oberfläche gelegen, die von der abtötenden Fixierungsflüssigkeit am intensivsten umspült und ihrer Wirkung auch am längsten ausgesetzt waren. Im Zentrum der Hornhäute ist von einer zelligen Infiltration niemals etwas zu sehen gewesen.

Somit wäre ich in meinen Experimenten an den Punkt anbelangt, daß ich an Hand eigener Präparate feststellen kann, daß die Grawitz-schen Beobachtungen zu Recht bestehen, daß dagegen seine Schlußfolgerungen nicht aufrecht erhalten werden können. Vergleiche ich die Präparate der beiden letzten Versuchsserien, so zeigt es sich ohne weiteres, daß in den Hornhäuten, die zellenfrei geblieben waren, von interfibrillären Lücken und Spalten nichts mehr zu sehen ist, daß dagegen die fixierten, abgetöteten Hornhäute deutlich schmale Spalten und Lücken erkennen lassen, in denen sich an der Oberfläche ein spärliches Infiltrat befindet. Ich habe außerdem in Übereinstimmung mit Lange beobachten können, daß die Infiltration eben dort immer ihren Anfang nimmt, wo der Weg ins Hornhautgewebe freiliegt, d. h. wo diese Lücken sich unmittelbar in die Umgebung fortsetzen. Es galt nun für mich, eine Versuchsanordnung zu treffen, die trotz der Erhitzung es ermöglichte, daß Zellen in dem implantierten Gewebe auftreten, um einwandfrei feststellen zu können, daß lediglich der Grund der negativen Grawitzschen Resultate in der mechanischen Undurchdringlichkeit der Hornhäute zu suchen ist.

### 5. Versuche mit Hornhäuten, die vor der Implantation auf +65, +70, +80°C erwärmt worden sind.

Die nächsten Versuche wurden nun unter denselben Bedingungen angestellt, wie es in der Serie 3 beschrieben ist. Nur ließ ich die Hornhäute anstatt 10 Tage 21 Tage lang in der Bauchhöhle der Versuchstiere, in der Erwartung, daß in dieser längeren Zeitdauer der Implantation es möglich werden würde, daß infolge der Einwirkung der umspülenden Gewebsflüssigkeit das Hornhautgewebe in sich gelockert und durch fermentative Tätigkeit der polymorphkernigen Zellen teilweise eingeschmolzen werde und so den vordringenden Zellen der Weg ins Hornhautgewebe offenstehe.

Es lassen sich tatsächlich bei einer solchen Zeitdauer überall in den implantierten Hornhäuten zellige Infiltrationen feststellen, die sich von der Oberfläche her in die Lücken zwischen den Fibrillen erstrecken. Umgebendes eitriges Exsudat und zahlreiche Chromatinbröckel lassen bei einigen Versuchsstücken

kaum noch etwas Hornhautgewebe erkennen. Ich gehe wohl in der Annahme nicht fehl, daß die Lamellen in stetiger Einschmelzung sich befinden. Ein besonders schönes instruktives Präparat möchte ich hier noch anführen. Die mit Argentum nitricum geätzte Oberfläche hat sich konkav gekrümmmt. Der dadurch entstandene Hohlräum ist angefüllt mit massenhaft leukocytenähnlichen Zellen und deren Zerfallsprodukten. Dort, wo sich der Ätzschorf vom übrigen Hornhautgewebe ablöst, sind die Hornhautfibrillen aufgesplittet und beherbergen in ihren schmalen, kaum sichtbaren Spalten, die übrigens nicht weit ins Hornhautgewebe hineinreichen, dicht gedrängte polymorphe kernige Zellen und Bröckel. In manchen Schnitten kann man sehen, wie diese Zellen unmittelbar mit der umliegenden zellreichen Masse in Verbindung stehen.

Im Grunde genommen wäre somit eine Erklärung dafür gefunden, daß Gra witz bei den hoch erhitzten Hornhäuten nach tagelanger Implantation keine Zellen auftreten sah, da ich Infiltrate nach wochenlang er Implantation feststellen kann. Um diese Infiltrationen aber auch früher zum Auftreten zu bringen, stellte ich Versuche an, die darauf ausgingen, von vornherein die interfibrillären Spalten wieder zum Klaffen zu bringen. Hierzu verwandte ich eine 2%ige Essigsäure, die ja auch Lange bei seinen gekochten, aber vorher fixierten Hornhäuten benutztze.

#### 6. Versuche mit Hornhäuten, die auf 65, 70 und 80 Grad Celsius erhitzt und anschließend mit Essigsäure nachbehandelt wurden.

Hornhäute erhitzte ich 15 Minuten lang in physiologischer Kochsalzlösung auf die jeweiligen Temperaturen, brachte sie anschließend in eine 2 proz. Essigsäure und setzte sie nochmals 15 Minuten lang denselben Hitzegraden aus. Die Hornhäute, die vorher stark geschrumpft waren, erreichten durch Quellung fast ihre frühere Größe wieder. In ihrem Dicke durchmesser übertrafen sie die normale Hornhaut um ein Vielfaches. Anschließend wurden die so gequollenen Hornhäute 24 Stunden lang in fließendem Wasser gewässert und vor der Implantation in die Bauchhöhle mit Argentum nitricum geätzt und vom Rande her verschiedentlich eingekerbt. Ein Teil dieser Hornhäute ließ ich 8 Tage lang im Abdomen der Versuchstiere. Ein anderer Teil der Tiere wurde erst 3 Wochen nach der Operation seziert. Da es zu weit führen würde, die einzelnen Resultate alle gesondert aufzuführen, zumal der Befund kaum erhebliche Unterschiede aufweist, will ich die Einzelbefunde in knapper Form mitteilen und nur die Bilder, die mir besonders instruktiv erscheinen, ausführlicher behandeln.

Eine Hornhaut, die auf 65° erhitzt worden war und 8 Tage lang in der Bauchhöhle des Versuchstieres verblieb, zeigte im makroskopischen Bilde, daß sie, wie ja fast alle geätzten Hornhäute, von einem eitrigen Exsudat umspült ist. Nach außen zu grenzt dieses Exsudat genau wie oben an eine junge bindegewebige Kapsel. Das Hornhautgewebe selbst war mit Eosin leicht rötlich färbbar, nach van Gieson bräunlichgelblich. In der Cornea ist von Hornhautkörperchen nichts zu sehen. Sie erscheint fast als strukturilose Masse; die Epithelzellen bilden nur ganz schwache Chromatinschatten. In einzelnen Schnitten ist eine von den erwähnten Einkerbungen getroffen. Spaltförmig klafft das Gewebe wie aus dem beigefügten Bilde (Abb. 1) ersichtlich ist, auseinander; in diesen Spalt hinein hat sich das eitrige Exsudat ergossen und füllt denselben vollständig aus. Nach rechts und nach links sieht man, wie sich die Exsudatzellen in die interfibrillären Spalten (Hornhautspalten) vorgeschoben haben. — Ich glaube mit Recht von einem Vordringen

der Exsudatzellen sprechen zu können, denn wo sollten diese Zellen sonst herstammen, da das Gewebe der Hornhaut vollständig abgetötet ist? — Die Zellen der Spießfiguren, und auch davon kann sich jeder an der Abbildung (Abb. 2) überzeugen, gehen in die zellige Masse des Einschnittes über, und diese steht ihrerseits in unmittelbarer Verbindung mit dem umliegenden eitrigen Exsudat. Es mag genügen, diese eine Stelle, die für mich absolut beweisend ist, genauer beschrieben zu haben, denn die übrigen Befunde an der Hornhaut stehen im Einklang mit dem bisher schon öfters Mitgeteilten. Ein Kontrollversuch einer auf gleicher Weise vorbehandelten Hornhaut, die aber nicht implantiert worden ist, ließ erkennen, daß die Spalten und Lücken wieder deutlich gangbar waren. Die 3 Wochen lang in der Bauchhöhle verbliebenen Hornhäute sind zum Teil so überschwemmt mit Eiterkörperchen, daß man ohne weiteres annehmen muß, daß hier schon ein großer Teil des Hornhautgewebes gelöst und resorbiert worden ist.

Die auf 70° erwärmten Hornhäute lagen nach 8 Tagen eingebettet in einer schmierigen, schwärzlichen Masse. Mikroskopisch sieht man, daß die ganze Hornhaut aus einem homogenen Balkenwerk besteht, dessen Lücken fast doppelt so breit sind wie die Breite der Lamellenbälkchen. Von den freien Rändern her sieht man diese Lücken angefüllt mit leukocytenähnlichen Zellen. Das gleiche gilt restlos auch für die Hornhäute, die auf 80° erhitzt wurden.

### 7. Untersuchungen an gekochten Hornhäuten.

Um endgültig jeglichen Zweifel zu beseitigen, stellte ich noch einen letzten Versuch an, der mir insofern wichtig erschien, da Grawitz in seiner 1919 erschienenen Arbeit mitteilt, daß Orth seinen Angaben zustimmt, daß gekochte Hornhäute in der Bauchhöhle zellenfrei bleiben. Es gelang mir, nachdem ich die Hornhäute  $\frac{1}{4}$  Stunde lang in physiologischer Kochsalzlösung gekocht hatte und die zu Hirsekorngröße zusammengeschrumpften Hornhäute nochmals in einer 2%igen Essigsäure 15 Minuten lang hatte aufkochen lassen, nach einer Implantationsdauer von 8 Tagen (sonstige Vorbehandlung wie oben), zellige Infiltrate in den Spalten und Lücken des gekochten Gewebes auftreten zu sehen. Auch hier waren es zumeist Spießfiguren, die aus massenhaft leukocytenähnlichen Zellen sich zusammensetzten. Die Dichtigkeit der Infiltration läßt der in den vorhergehenden Versuchen an Intensität nichts nach, an einzelnen Hornhautstückchen übertrifft sie dieselbe.

Sehe ich nochmals meine Resultate durch, so muß ich darin Grawitz zustimmen, daß es ein Leichtes ist, durch Anwendung von bestimmten Hitzegraden ein Ausbleiben von Zellinfiltraten in den implantierten Hornhäuten zu erreichen. Hatte ich nämlich mit 56° noch relativ reichliche Infiltrate im Hornhautgewebe selbst feststellen können, so brauchte ich nur auf 63° zu gehen, und jegliche Infiltration hörte auf. Die Schlußfolgerungen, die Grawitz aus solchen Resultaten zog, lassen sich aber keineswegs aufrecht erhalten; — und gerade diese Schlußfolgerungen sind eines seiner Hauptargumente für die Lehre vom Erwachen der Schlummerzellen. Allein schon durch Vergleiche der mikroskopischen Bilder mußte ich zu ganz anderen Schlüssen kommen.

Waren in den frischen Hornhäuten (Serie 1) breite, weit ins Innere reichende Spießfiguren zu sehen, so wurden diese bei Anwendung von

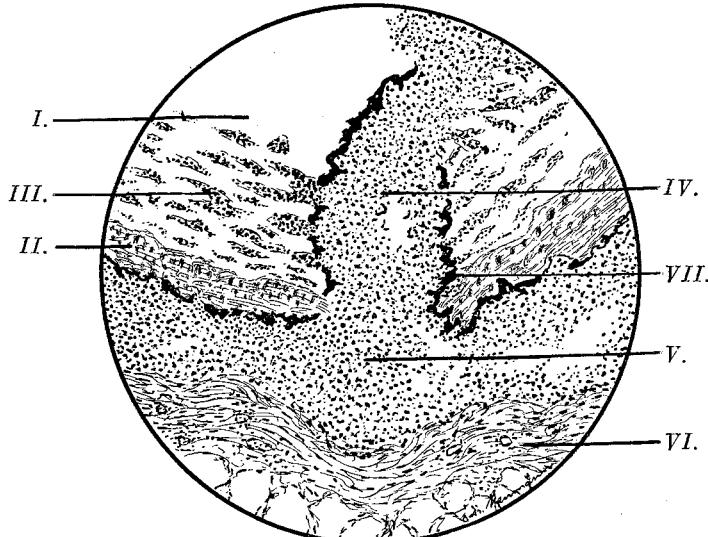


Abb. 1. I. Hornhautgewebe. II. Hornhautepithel. III. Spießfiguren. IV. Einkerbung angefüllt mit eitrigem Exsudat. V. Eitriges Exsudat. VI. Bindegewebige Kapsel. VII. Ätzscharf.

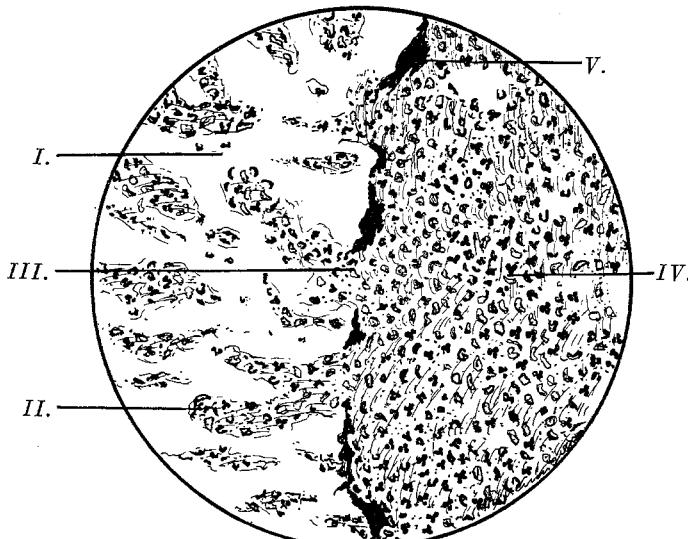


Abb. 2. I. Hornhautgewebe. II. Spießfiguren. III. Zellen der Spießfiguren übergehend in das eitrige Exsudat. IV. Eitriges Exsudat. V. Ätzscharf.

sich stetig steigenden Temperaturen in der Vorbehandlung der Hornhäute (Serie 2) nicht nur an und für sich spärlicher, sondern sie wurden

auch entsprechend den Spalten und Lücken, deren jeweiliger Breite sie entsprachen, schmäler, — bis diese Spießfiguren schließlich nicht mehr auftraten (Serie 3). Und in solchen Hornhäuten war auch von Spalten und Lücken nichts mehr zu sehen. — Daß die Spalten und Lücken nach und nach verschwanden, konnte ich auch bei meinen Vergleichsobjekten (Hornhäute, die nicht implantiert worden sind) feststellen. Es ergab sich für mich daraus, daß allein die mechanische Undurchdringlichkeit der Hornhäute das Ausbleiben der Infiltrationen verschuldeten. In den Experimenten (Serie 5, 6 und 7) kam alles darauf an, den reagierenden Zellen Gelegenheit zum Eindringen zu geben. War die Durchlässigkeit eines durch Eiweißgerinnung geschrumpften Gewebes fast null, so bedurfte es auch einer viel längeren Implantationsdauer, bis die Abwehrzellen dieses erschwerende Hindernis überwunden hatten. Sie mußten sich ihren Weg in das tote Gewebe selbst erst bahnen, und das erfordert mehr Zeit, als wenn sie sich in schon vorgebildeten Spalten hindernislos fortbewegen können. Dies war der ausschlaggebende Gedanke, dessen Richtigkeit durch die daraufhin angestellten Experimente bestätigt wurde. Mehr oder weniger starke Zellinfiltrationen traten denn auch in Hornhäuten auf, die vorher unter den gleichen Bedingungen der Abtötung zellenfrei geblieben sind; kurz, eine wochenlange Implantationsdauer ergab eine reichliche Infiltration und eine teilweise Einschmelzung der Hornhautgrundsubstanz; oder es ließ eine Aufquellung, die eine Gangbarmachung der Spalten und Lücken zur Folge hatte, nach kurzer Implantationsdauer Zellinfiltrate in der Cornea entstehen.

Über die Herkunft der jeweilig aufgetretenen Zellen möchte ich nur so viel sagen, daß folgerichtig in diese abgetöteten Hornhäute die Zellen aus der Umgebung eingewandert sind. Wie viele in jedem Falle von den umliegenden fixen Gewebszellen und wie viele aus dem Blute stammen, vermag ich eindeutig nicht zu bestimmen. Ich kann zum Schluß nur nochmals wiederholen, daß überall da, wo das entzündungserregende Reizmaterial seine Wirkung ausgeübt hat, ein eitriges Exsudat aufgetreten ist, und daß in den entsprechenden Hornhautpartien die Zellen der Spießfiguren wie Leukocyten aussehen. An anderen Stellen sind es unverkennbar die zelligen Elemente des typischen Granulationsgewebes, die die Spießfiguren bilden, und die dem entsprechenden anliegenden Gewebe gleichkommen.

Ich glaube damit erneut einwandfrei nachgewiesen zu haben, daß der Irrtum Gra witz' darin zu suchen ist, daß er in seinen Experimenten mit erhitzten Hornhäuten die physikalischen Veränderungen der Hornhäute nicht berücksichtigt hat.

---