

(Aus der Universitätsaugenklinik Bonn. — Direktor: Prof. Dr. *K. Schmidt*.)

## **Histologische Studien über die herpetische Impfkeratitis beim Kaninchen.**

I. Mitteilung.

Von

**K. A. Reiser.**

Mit 24 Textabbildungen.

### *Einleitung.*

Alle herpetischen Erkrankungen der Hornhaut haben nach der üblichen Lehrbuchdarstellung die gemeinsame Eigenschaft, die Berührungsempfindlichkeit der Cornea aufzuheben. Die Anästhesie beschränkt sich zumeist auf das von der Entzündung befallene Gebiet und dessen Umgebung. In vielen Fällen läßt sich die erloschene Sensibilität auf der ganzen Hornhaut nachweisen. Die Ursache der Sensibilitätsstörung, die häufig das entzündliche Stadium der Hornhauterkrankung überdauert, sucht man in einer Schädigung des Nervengewebes (*Gilbert, Grüter, Fage, Hentschel, Lloyd, Fleischer, Peters*), die zur Prägung des Wortes Neuritis cornealis (*Gilbert*) geführt hat.

Von dieser Anschauung ausgehend wollte ich in der vorliegenden Arbeit zunächst nur die im Verlaufe der herpetischen Erkrankung an den Hornhautnerven auftretenden pathologischen Veränderungen untersuchen. Bei der Durchsicht meiner Präparate konnte ich jedoch zahlreiche mir bemerkenswert erscheinende Einzelheiten aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie beobachten, die mich bestimmten, das histologische Bild der herpetischen Keratitis möglichst vollständig darzustellen. In dieser Meinung wurde ich bestärkt durch die Tatsache, daß man bisher der Histologie des Hornhautherpes keine nennenswerte Beachtung geschenkt hat.

Über morphologische Veränderungen der menschlichen Cornea beim Herpes ist lediglich von *Meller, Fuchs, Fuchs* und *Lauda, Gilbert, Friedewald, Marioni* und *Berger* berichtet worden. Anatomische Untersuchungen über den Impfherpes der Kaninchencornea finden wir in den Arbeiten von *Löwenstein, Grüter, Siegrist, Luger* und *Lauda, Stocker, Jaensch, Pette* u. a. Bei den hier aufgeführten Arbeiten handelt es sich entweder um Untersuchungen, bei denen vorwiegend die Epithelschäden, das Fettvorkommen und andere Teilfragen berücksichtigt wurden, oder um ganz allgemein gehaltene pathologisch-anatomische Berichte, bei denen auf die Beschreibung feinerer histologischer Einzelheiten verzichtet wurde. Die von den meist zu allgemein gehaltenen Arbeiten hinterlassene Lücke wird durch meine Arbeit teilweise ausgefüllt. Mit den Veränderungen am Hornhautepithel wird sich eine spätere Mitteilung befassen.

Neben der Beschreibung pathologischer Veränderungen innerhalb der Hornhaut soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag zu der noch vor kurzem im Schrifttum der Pathologie lebhaft diskutierten Keratitisfrage liefern.

Vor einigen Jahren hat *Löhlein* umfangreiche Untersuchungen über die künstlich erzeugte Keratitis veröffentlicht. *Löhlein* übertrug Toxine und Bakterien auf die Hornhäute besonders vorbereiteter Versuchstiere und studierte die Gewebsreaktion der Cornea. Die Untersuchungen über experimentelle Keratitis will ich ergänzen durch Beobachtungen an der durch invisibles Virus entzündeten Cornea.

Meine Arbeit befaßt sich demnach mit drei getrennten Gebieten. Sie soll 1. unsere Kenntnisse über die normale Anatomie erweitern, 2. die bei der herpetischen Infektion auftretenden gröberen und feineren Veränderungen im Zellgefüge der Cornea beschreiben und 3. die Veränderungen am intracornealen Nervenapparat nach Impfung mit Herpesvirus darstellen, von dem eine besondere Neurotropie auf Grund klinischer Erfahrungen angenommen wird. Hinzu kommt noch die Beantwortung der Frage, ob die Morphologie der herpetischen Entzündung gegenüber anderen Keratitiden spezifische Eigenschaften aufweist.

Es erübrigt sich wohl, eine nähere Begründung für die oben kurz umrissene Fragestellung zu geben. Sichere Kenntnisse über den Ablauf einer Entzündung sind für unser therapeutisches Handeln unerlässlich. Nur dann, wenn uns das Wesen des Entzündungsvorganges in seinen einzelnen Phasen bekannt ist, können wir den Krankheitsverlauf zur rechten Zeit beeinflussen, indem wir reaktive Vorgänge einzudämmen bzw. anzuregen versuchen, je nachdem sie über das Ziel hinausschießen oder nur schwach und zögernd in Erscheinung treten.

Zur Untersuchung gelangten lebensfrisch fixierte Kaninchenhornhäute, die vorher nach dem im nächsten Abschnitt beschriebenen Verfahren mit Herpesmaterial geimpft wurden. Ich habe, um eine breite Grundlage zu schaffen, großen Wert darauf gelegt, Keratitiden von möglichst vielen und in ihrer Virulenz verschiedenen Herpesstämmen zu untersuchen. Die Gewebsschnitte wurden entweder nach den zwei Modifikationen der *Bielschowsky*-Methode (die eine zur Darstellung der Bindegewebelemente, die andere zur elektiven Färbung des Nervengewebes) oder mit dem gebräuchlichen *Hämalaun-Eosin* gefärbt. Zur Differenzierung der entzündlichen Zellelemente habe ich außerdem in zwei Versuchsreihen die vitale Trypanblauspeicherung nach dem von *Schnaudigel* angegebenen Verfahren verwendet.

#### *Meine Erfahrungen beim Überimpfen von Herpesmaterial.*

Um mehrere Herpesstämmen zu erlangen, überimpfte ich eine Reihe frischer, bläschenförmiger Eruptionen auf die Kaninchenhornhaut nach der von *Grüter* angegebenen „direkten“ Methode. Im ganzen übertrug ich 8mal Zosterbläschen, 3mal Epithel einer Buchstabenkeratitis, 7mal

Bläscheninhalt vom Herpes labialis und 10mal abgeschabtes Epithel von herpetischer Keratitis auf die Kaninchenhornhaut. Beim Verimpfen von Material aus den beiden letzten Gruppen hatte ich je einen Versager, der zweifellos darauf zurückzuführen ist, daß der Herpes, dessen Blasen die Flüssigkeit entnommen wurde, über 5 Tage bestand und bereits im Abklingen begriffen war.

Alle Übertragungen vom Zoster, bei dem ich jedesmal Flüssigkeit aus verschiedenen Bläschengruppen getrennt verimpfte, verliefen ergebnislos. Hierdurch erhält die Auffassung, die den Herpes vom Zoster getrennt wissen will, eine neue Stütze. Bekanntlich besteht seit längerer Zeit ein Streit über die Identität des Herpes mit dem Zoster. Auf Grund zahlreicher im Laufe der letzten 15 Jahre durchgeführter Untersuchungen von *Löwenstein*, *Baum*, *Kraupa*, *Luger* und *Lauda*, *Blanc*, *Caminopetros*, *Doerr* u. a. ist eine solche Identität sehr wahrscheinlich abzulehnen. *Grüter* schließt sich dieser Auffassung nicht an, da es ihm gelang, mit Zostermaterial auf der Kaninchenhornhaut ein der Keratitis vesiculosa ähnliches Krankheitsbild zu erzeugen. Durch diesen vereinzelt positiven Befund, dem man vielleicht die Ergebnisse von *Teague* und *Goodpasture* zuzählen darf, wird die oben dargelegte Auffassung vom Zoster kaum erschüttert.

Die eigentlichen Ursachen der Buchstabenkeratitis sind bis heute unbekannt geblieben, und so erklärt es sich, daß dies verhältnismäßig seltene Krankheitsbild im ophthalmologischen Schrifttum unter verschiedenen Namen geführt wird. Je nach den Symptomen hat man die Erkrankung entweder als „gitterförmige Hornhauttrübung“ (*Casper*), „oberflächliche gestreifte Keratitis“ (*Spincer* und *Greeves*), „Buchstabenkeratitis“ (*Haab*), „Keratitis herpetiformis“ (*Reis*) oder als „essentielle Phthisis bulbi“ (*v. Graefe*) und „intermittierende Ophthalmomalacie“ (*Schmidt-Rimpler*) bezeichnet. *R. Schmidt* hat vor wenigen Jahren mit Material von streifiger Keratitis positive Impfungen am Kaninchenauge durchgeführt und schlägt, gestützt auf seine Untersuchungen den Namen „streifenförmige Keratitis superficialis herpetica“ vor. Da mir die herpetische Natur der Hornhauterkrankung besonders nach den kürzlich von *Bönner* veröffentlichten Fällen fraglich erschien, habe ich Impfversuche mit Material von drei an streifiger Keratitis erkrankten Hornhäuten durchgeführt, die alle ergebnislos verliefen. Das negative Resultat ist zwar allein nicht imstande, die positiven Ergebnisse von *R. Schmidt* aufzuheben, aber wenn wir außerdem die histologischen Untersuchungen von *Reis*, nach denen eine primär entzündliche Ursache für streifige Keratitis nicht in Frage kommt, mit zum Beweise heranziehen, dann können wir wohl die herpetische Natur der so vielfach benannten Krankheit ablehnen.

Ich möchte noch erwähnen, daß ich vor kurzem Gelegenheit hatte, eine gittrige Keratitis erst klinisch und später histologisch zu unter-

suchen. Das erkrankte Auge wurde auf Drängen des Patienten von einem Augenarzt entfernt und der Kölner Augenklinik zur histologischen Verarbeitung übergeben. Der damalige Leiter der Kölner Klinik, Professor *Meisner* überließ mir liebenswürdigerweise einige Präparate, die die von *Reis* beobachtete Faltenbildung in der *Bowmanschen* Membran vollends bestätigten.

Im ganzen standen mir 15 verschiedene Herpesstämme (9 von Keratitis dendritica, 6 von Herpes labialis) zur Verfügung, die auf die Kaninchenhornhaut verimpft wurden, auf der sie nach einer Inkubationszeit von 1—2 Tagen zunächst astförmige und nach weiteren 4—5 Tagen große landkartenförmige Geschwüre erzeugten, wie sie in der Arbeit von *Stocker* skizziert sind. Von dem künstlich erzeugten Hornhautprozeß wurde Gewebematerial entweder auf andere Hornhäute oder auf das Kaninchengehirn abgeimpft. Bei 15 Hirnimpfungen entstand in 14 Fällen die typische von *Doerr* und seinen Mitarbeitern beschriebene Encephalitis herpetica mit Zähneknirschen, Opisthotonus, Speichelfluß, Drehbewegungen und Lähmung der Extremitäten.

Mit infiziertem Hirnbrei ließ sich auf der Kaninchencornea das gleiche Krankheitsbild wie beim Verimpfen von Herpes labialis und dendritica erzeugen. Obwohl die mit Hirnbrei gegenüber den mit Bläscheninhalt geimpften Augen keinen nennenswerten Unterschied in der Heftigkeit der Entzündungserscheinungen aufwiesen, glaube ich doch eine Virulenzsteigerung nach der Hirnimpfung annehmen zu dürfen, da in 5 Fällen etwa 6—8 Tage nach der Cornealimpfung mit Hirnbrei eine Encephalitis herpetica auftrat, die beim Verimpfen von Herpes dendritica- und labialis-Material auf die Hornhaut nur 1mal auszulösen war. Man ist bei der Sektion der an Encephalitis herpetica eingegangenen Tiere oft erstaunt, entweder keine oder nur geringe Veränderungen am Gehirn zu finden, die in keinem Verhältnis zu den heftigen klinischen Erscheinungen stehen. Hierauf wurde bereits von *Doerr*, *Lauda* und *Jirman* hingewiesen. Durch histologische Untersuchungen, an denen besonders *Pette* beteiligt ist, wurden bei Encephalitis nach cornealer Impfung pathologische Prozesse im Ganglion gasserii, im Pons, der Medulla oblongata und im Gebiet der Trigeminalswurzel gefunden. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß bei einem Tier 12 Tage nach der Hirnimpfung ein schwerer herpetischer Hornhautprozeß mit heftiger Irisbeteiligung ausbrach.

Mit den in dieser Form gezüchteten Herpesstämmen wurden zahlreiche Keratitiden erzeugt, die in den verschiedensten Stadien histologisch untersucht wurden.

#### *Bemerkungen zur Anatomie der Hornhaut.*

Wenn wir das Schrifttum der letzten Jahre nach anatomischen Arbeiten über die Hornhaut des Auges durchsuchen, so sind wir erstaunt über die geringe Ausbeute. Hierdurch wird — besonders im Hinblick

auf die zahlreichen Arbeiten vor 60—80 Jahren — der Eindruck erweckt, als sei an der Hornhaut nichts unbekannt geblieben. Betrachtet man die bisher veröffentlichten Ergebnisse etwas genauer, so findet man zahlreiche, sich widersprechende Angaben, die größtenteils auf Schwierigkeiten der histologischen Hornhautuntersuchungen zurückzuführen sind.

Für alle klinischen Untersuchungsmethoden, besonders für die Spaltlampenmikroskopie, ist die Durchsichtigkeit der Cornea ein großer Vorteil. Dies geht einwandfrei aus den Arbeiten von *Vogt*, *Knüsel*, *Vonwiller*, *Köppe* u. a. hervor. Für die Histologie wirkt sich jedoch jene günstige Eigenschaft zum unermeßlichen Nachteil aus. Wegen der Durchsichtigkeit ist eine genaue mikroskopische Analyse der Hornhaut unmöglich, da sich die einzelnen Strukturelemente kaum voneinander abheben und schlecht isoliert werden können. Hinzu kommt noch die Hornhautkrümmung, die uns nicht gestattet, genau parallel zur Oberfläche gelegene Schnitte anzufertigen. So griff man schon früh zu sehr gewaltsamen Methoden, mit denen man die Morphologie der Hornhaut zu klären versuchte. Man spritze z. B. Luft (*Ranvier*) oder Fixationsflüssigkeit unter Druck ins Hornhautparenchym, um die Bindegewebsfibrillen auseinander zu drängen und besser sichtbar zu machen. Bekannt sind auch die Injektionen von Wasserstoffsuperoxyd zur Darstellung der *Bowman*-schen Röhren. Solche Methoden muten noch harmlos an, wenn man liest, daß Quecksilber (*Bowman*) und durch Äther verdünnte Ölfarbe (*H. Virchow*) zur interstitiellen Injektion empfohlen wird. Auch Ätzung der Hornhautgrundsubstanz mit dem Höllensteinstift und Macerationsversuche sind vielfach verwandt worden. Man darf wohl behaupten, daß uns die elementaren Kenntnisse vom Aufbau der Cornea über den unsicheren Weg des histologischen Kunstproduktes vermittelt wurden. Nur durch eine derart gerichtete histologische Forschung, bei der das zum Teil grob mechanisch bedingte Artefakt im Vordergrund der Beschreibung stand, sind die zahlreichen Unzulänglichkeiten und Widersprüche zu verstehen. Ich erinnere in diesem Zusammenhang an die langatmigen Debatten, die *H. Virchow* mit anderen Autoren über die Existenz von Fibrillen, Fibrillenbändern, Fibrillenbündeln und Lamellen geführt hat.

Im neueren Schrifttum sind keine deutlichen Kräfte zu verspüren, die den Mangel der älteren Untersuchungen auszugleichen suchen. *Boeke* klagt in einer Ende 1935 erschienenen Nervenarbeit darüber, wie wenig gute Abbildungen in der einschlägigen Literatur von den Hornhautkörperchen zu finden seien. *Boeke* füllt die Lücke durch Veröffentlichung klarer Zeichnungen vom Gefüge der Hornhautzellen des *Macacus rhesus* aus. Der 1936 erschienene IV. Band (2. Teil) vom *Möllen-**dorff*schen Handbuch bringt zwar mehrere Bilder von den fixen Hornhautzellen der Taube, des Goldfisches und des Menschen, aber leider sind auf den Abbildungen keine näheren Einzelheiten über den Bau und den Zusammenhang der Hornhautzellen zu erkennen.

In Abb. 1 sind die fixen Hornhautzellen vom Kaninchen dargestellt, wie sie bei Verwendung der *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode zur Beobachtung kommen. Die Parenchymzelle der Kaninchenhornhaut gehört nach der Einteilung von *Ranvier* zum sogenannten corpusculären Typ, d. h. der eigentliche Zellkörper ist gut gegen die schlanken und schmalen Fortsätze abzugrenzen.

Wenn man Abb. 1 der vorliegenden Arbeit mit der von *Virchow* (im Handbuch von *Graefe-Saemisch*) in Abb. 42 dargestellten Hornhautzelle vergleicht, so fallen einem Unterschiede und Ähnlichkeiten auf. Ähnlich ist in beiden Abbildungen die fast rechtwinklige Verzweigung der Zellfortsätze, die — und darin besteht der Unterschied — in der von mir gebrachten Abbildung zierlicher und zahlreicher sind. In der umfassenden Tingierung der Zellfortsätze und Zelleiber offenbart sich der Vorteil der *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode, die gerade in den feineren Details vollständiger Bilder hervorbringt als die üblichen Vergoldungsmethoden. Die Unzulänglichkeit fast aller bisherigen Abbildungen von Hornhautzellen ist vielfach der Verwendung veralteter histologischer Rezepte zuzuschreiben.

Die Kerne der Hornhautzellen sind häufig oval. Wie aus Abb. 1 zu ersehen ist, kommen jedoch auch gelappte und bizarr geformte Kerne



Abb. 1. Syncytialer Verband fixer Hornhautzellen. Normale Kaninchencornea. *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode. 800mal vergrößert. Auf  $\frac{6}{10}$  verkleinert.

in der normalen Kaninchenhornhaut vor. *Ballowitz* hat 1903 zum erstenmal auf die Formänderung der Zellkerne im Verlauf der postembryonalen Entwicklung hingewiesen. Ich vermerke dies besonders im Hinblick auf die spätere Beschreibung pathologisch-anatomischer Beobachtungen. Man darf nicht, wie das gelegentlich geschehen ist (*Lamb*), jene von der ovalen Gestalt abweichenden Kerne als sicher pathologische Formen ansehen. Ferner möchte ich auf die in Abb. I sichtbaren zahlreichen Verbindungen zwischen der räumlich höher und tiefer gelegenen (in der Abbildung liegen alle dunklen Zellen räumlich höher als die helleren) Zellige aufmerksam machen. Die Hornhautzellen bilden untereinander ein syncytiales Gewebe, an dem nicht nur eine Zellschicht, sondern alle übereinanderliegenden Zelllagen durch entsprechende Querverbindungen beteiligt sind. Beim Kaninchen liegen prinzipiell die gleichen Verhältnisse vor, wie sie *Boeke* (1935) für das Affenauge beschreibt. Der Unterschied zwischen beiden besteht lediglich im morphologischen Bild, das durch die membranösen Zellen der Affencornea und die corpusculären Zellen der Kaninchenornea bedingt ist.

Zwischen den syncytial verbundenen Ausläufern der fixen Hornhautzellen liegt die Hornhautgrundsubstanz, über deren Morphologie im Laufe der Zeit die verschiedensten Meinungen geäußert wurden. Rückschauend können wir sagen, daß sich der Streit im wesentlichen um das Vorhandensein von Lamellen und Bündeln drehte.

*H. Virchow*, der heftig für die Existenz von Lamellen eintrat, schreibt: „Lamellen der Cornea sind dünne Lagen der Grundsubstanz, welche zur Oberfläche parallel angeordnet, also wie diese gekrümmt sind. Die Fasern sind innerhalb einer Lamelle parallel zueinander gelegen, und die Lamellen sind auf senkrechten Schnitten durch scharfe Linien von den Nachbarlamellen abgegrenzt.“ *Virchow*, dem wir die sorgfältigste Darstellung der Hornhautmorphologie verdanken, wirft andersdenkenden Autoren mangelnde Technik und Irrtümer durch histologische Artefakte vor, leider ist seine eigene Ansicht über die Hornhautlamellen dem gleichen artefaktbedingten Irrtum zum Opfer gefallen. Sollte *Virchows* Meinung zu Recht bestehen, dann müßte sich die Hornhaut wie bei einer Zwiebel leicht in einzelne Lamellen zerpfücken lassen. Aber jeder, der mit Messer und Pinzette versucht hat, bestimmte Elemente (z. B. Nervenformationen) aus der Cornea zu isolieren, weiß, wie schwer die Bindegewebsschichten voneinander zu lösen sind. Lediglich die Hornhaut des Frosches scheint hier eine Ausnahme zu bilden.

Konnten sich die älteren Autoren nur auf dem Umwege über grobe Artefakte einen Einblick in das Fibrillengefüge der Cornea verschaffen, so haben wir heute in der *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode — die notwendige Technik dieser schwierigen Silberimprägnation vorausgesetzt — ein bequemes Mittel, um die Hornhautfibrillen sichtbar zu machen. Dabei können wir Hornhautzellen und Bindegewebsfibrillen sowie deren

gegenseitige Beziehungen am gleichen Präparat studieren. Einem Präparat, dessen Bindegewebs Elemente nach *Bielschowsky* imprägniert sind, ist die Abb. 2 entnommen. Ich habe mit Absicht die Mikrophotographie gewählt, um zu zeigen, daß die in Abb. 2 sichtbaren Bindegewebsbündel optisch in einer Ebene liegen. Wir sehen schmale und breite, aber straff gespannte Bindegewebsbündel, wie wir sie von Fascien und vom Stratum reticulare der Haut kennen. An vielen Stellen sind die Fibrillenbündel vom Mikrotommesser abgeschnitten, wodurch der Eindruck erweckt

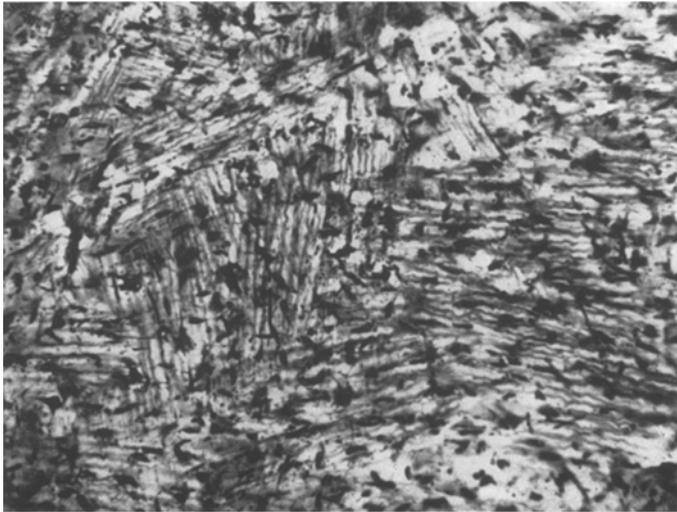


Abb. 2. Die fibrillären Bindegewebsbündel der Hornhautgrundsubstanz. Kaninchencornea. *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode. 140mal vergrößert. Auf  $\frac{2}{10}$  verkleinert.

wird, als stießen zwei aus verschiedenen Richtungen kommende Bindegewebsbündel winklig zusammen. Man darf hieraus nicht den Schluß ziehen, der teilweise von älteren Autoren gezogen wurde, daß die Hornhautlamellen aus regellos verlaufenden Bindegewebsfibrillen bestehen. Suchen wir uns dickere Stellen des Präparates zur Beobachtung aus, so können wir beim Abtasten der einzelnen Schnittlagen deutliche mattenartige Verflechtungen unter den kollagenen Bindegewebsbündeln feststellen. Entgegen der unter dem Einfluß von *H. Virchow* entstandenen Meinung vom lamellären Bau der Cornea ist auf Grund meiner Untersuchungen die Hornhautgrundsubstanz aus eng miteinander verflochtenen Bindegewebsbündeln aufgebaut, in die gelegentlich freie, d. h. nicht zur nächsten Zelle gehende Fortsätze der fixen Hornhautzellen einmünden können.

Diese Auffassung wird den mechanischen Eigenschaften der Hornhaut in allen Teilen gerecht. Sie ist auch eine Ergänzung der von *Lauber* und *Kolmer* im *v. Möllendorffs*chen Handbuch mitgeteilten Beobachtung,

nach der es ihnen bisher in senkrecht zur Oberfläche geführten Schnitten nie gelungen ist, die sog. Hornhautlamellen durch die ganze Breite der Cornea zu verfolgen, wie dies nach der von *Virchow*, *Salzmann* u. a. entwickelten Ansicht gefordert werden müßte. *Kolmer* und *Lauber* sahen in allen Lagen der Hornhaut solche Stellen, an denen eine Lamelle zugeschärft aufhört. Ich möchte in diesem Zusammenhang die bereits 1877 erschienene Arbeit von *Rählmann* erwähnen, die heute wohl infolge der schlechten Kritik von *H. Virchow* im Handbuch *Graefje-Saemisch* kaum mehr zitiert wird und die gerade in der strittigen Frage: Lamellen oder Bündel ein morphologisches Bild entwirft, das mit unserer modernen Auffassung gut in Einklang zu bringen ist.

*Virchow* wirft seinen damaligen Gegnern vor — und das gilt auch für mich — ihre Beobachtung von Hornhautbündeln beruhe auf einem technischen Fehler: durch die Hornhautkrümmung sei ein oberflächenparalleler Schnitt unmöglich, der Schnitt des Mikrotoms würde demnach notgedrungen schräg durch mehrere Lamellen gelegt, worauf das irreführende Bild der Bindegewebsbündel zurückzuführen sei. Dieser Einwand besteht zweifellos zu Recht. Ich kann ihn jedoch für meine Arbeit dadurch entkräften, daß ich zur Untersuchung ganz kleine Hornhautstückchen gewählt habe, bei denen die Krümmung praktisch keine Rolle spielt und durch sanften Druck beim Vereisen auf dem Gefriermikrotom ausgeglichen werden kann.

Beim Betrachten der Abb. 1 und 2 fällt jedem eine geradezu geometrische Anordnung der verschiedenen Hornhautelemente auf. Man hat schon früher in der Cornea vom Kaninchen, Frosch und Taube die winklige Vereinigungsform der Zellfortsätze beobachtet und gelegentlich von mehr oder weniger „rectangulären“ Verbindungen gesprochen. Man hat aber damals während des Streites über andere morphologische Fragen nicht erkannt, daß der gestreckte Verlauf der Fibrillen und ihre unter bestimmten Winkeln vor sich gehende Verflechtung ein architektonisches Prinzip in der Kaninchenhornhaut darstellt. Ich betone dies besonders im Hinblick auf die später zu beschreibenden entzündlichen Vorgänge, deren eigenartiges Bild nur durch die eben erwähnte Konstruktionsordnung zustande kommt. Dies geht einwandfrei aus dem Vergleich des normalen Fibrillenbildes der Abb. 2 mit der Anordnung der Entzündungszellen in Abb. 12 hervor.

Der fast geometrisch anmutenden architektonischen Ordnung unter den bindegewebigen Zügen der Zellfortsätze und Grundsubstanzfibrillen fügen sich auch, wie aus den Arbeiten von *Seefeldler* und *Tartuferi* hervorgeht, die elastischen Fasern und, wie ich zeigen werde, der intracorneale Nervenapparat. Dies ist aus den beiden Abb. 3 und 4 klar ersichtlich. In Abb. 3 kommt der intracorneale zentrale Nervenplexus bei mittlerer Vergrößerung im Photogramm zur Darstellung. Die geometrische Gliederung des verhältnismäßig groben nervösen Geflechtes kann hier-

nach kaum abgeleugnet werden. Präparate, die ähnliche Bilder zeigen und bei denen alles von der zufälligen und glücklichen Schnittführung abhängt, sind recht selten. Hierauf führe ich es auch zurück, daß solche winkelligen nervösen Geflechtanordnungen in der Kaninchenhornhaut noch nicht veröffentlicht wurden. Bei den Untersuchungen zu meiner Hornhautnervenarbeit (1935), bei der hauptsächlich die Cornea vom Menschen und vom Schwein berücksichtigt wurde, habe ich bereits zahlreiche Kaninchenhornhäute untersucht, ohne ein ähnliches Präparat zu Gesicht zu bekommen. Erst im Verlaufe späterer Arbeiten, für die ich im ganzen vielleicht 200

Kaninchenhornhäute histologisch untersuchte, konnte ich 6 Präparate sammeln, bei denen durch Zufall eine günstige Schnittführung erfolgte, die zur Beobachtung jener fast schematisch anmutenden Verflechtung der Nervenbündel unbedingte Voraussetzung ist.

Um den Vorwurf, die in Abb. 3 gezeigten Geflechte seien nicht nervöser Natur, zu entkräften, habe ich die Abb. 4 ausgewählt, auf

der wie in Abb. 3 ein straff geordnetes Nervengeflecht sichtbar ist, das mit einem sehr dicken, sofort als Nervenbündel erkennbaren Strang in Zusammenhang steht. Ich hätte diesen Befund gern im Photogramm wiedergegeben, aber leider lagen die Nervenbündel in verschiedenen Ebenen des Präparates, wodurch eine klare Mikrophotographie unmöglich war.

Die Einordnung der Nervenbündel in die oben geschilderte, nahezu geometrische Konstruktion der bindegewebigen Hornhautelemente ist nicht allein auf die gröberen nervösen Faserbündel beschränkt. Auch die feineren Nervenfasern lassen die winkelligen Formen erkennen. Ich erinnere in diesem Zusammenhang an die von *Boeke* veröffentlichten

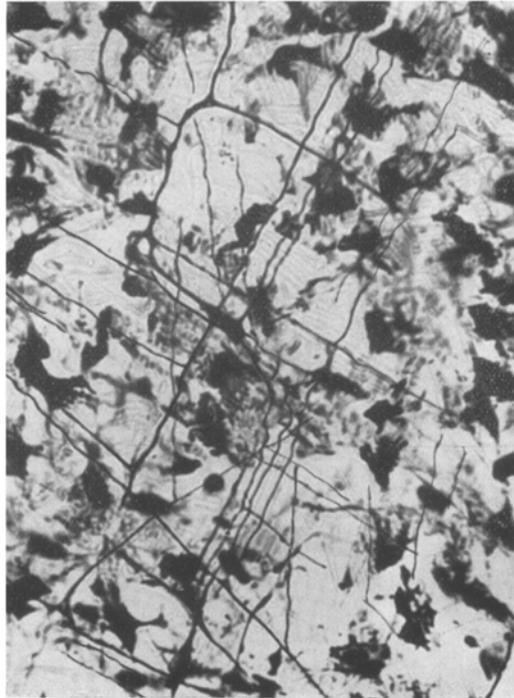


Abb. 3. Rechtwinklig angelegter Nervenplexus. Normale Kaninchencornea. Bielschowsky-Nervenmethode. 350mal vergrößert. Auf  $\frac{1}{10}$  verkleinert.

Abbildungen feinsten Nervenfasern, die sich beim Frosch, vom Plasma der rektangulären Fortsätze der Hornhautzellen eingehüllt, weitgehend nach der Anordnung der bindegewebigen Zellfortsätze richten und dementsprechend auch annähernd rektangulär verlaufen. In Abb. 5 habe ich das nervöse Terminalreticulum von zwei Hornhautzellen dargestellt.



Abb. 4. Nervenplexus der Hornhaut. Normale Kaninchencornea.  
*Bielschowsky-Nervenmethode*. 170mal vergrößert. Auf  $\frac{1}{10}$  verkleinert.

Ich will keine eingehende Beschreibung der Morphologie des Terminalreticulums, über die ich früher mehrmals berichtet habe, geben, es kommt mir hier mehr darauf an, die rechtwinkelige Anordnung der feinsten Nervenfasern zu zeigen.

Auf der Tagung rhein-mainischer Augenärzte (1933) demonstrierte *Grüter* das Saftlückensystem der Kaninchenhornhaut. Die nach künstlich gesetzter Entzündung grau getrübbten Lymphspalten bilden stumpf-

oder spitzwinkelige lineare Figuren bzw. Vielecke. Das von *Grüter* beobachtete Bild fügt sich gut in meine Darstellung von dem fast geometrisch anmutenden Konstruktionsprinzip der Cornea ein.



Abb. 5. Nervöses Terminalreticulum in 2 Parenchymzellen der Hornhaut. *Bielschowsky*-Nervenmethode. 2000mal vergrößert. Auf  $\frac{6}{10}$  verkleinert.

Die hier dargelegten morphologischen Einzelheiten von der Kaninchenhornhaut lassen sich in folgende Sätze kurz zusammenfassen: Die polymorphkernigen Hornhautzellen entsenden zahlreiche gerade Fortsätze, die sich meist unter Bildung annähernd rechter Winkel zusammenschließen und so einen gitterförmigen syncytialen Zellverband entstehen

lassen. An dem Syncytium sind die Zellen aller Hornhautschichten durch entsprechende Querverbindungen beteiligt. Die Hornhautgrundsubstanz besteht aus Fibrillenbündeln und nicht, wie man früher annahm, aus Lamellen. Zeigen schon die Zellfortsätze eine gewisse geometrische Anordnung, so gilt das besonders von dem Geflecht der elastischen und kollagenen Bindegewebsfasern. Dem Konstruktionsprinzip der Geradlinigkeit und Rechtwinkeligkeit sind ferner die groben und feineren Geflechte des intracornealen Nervenapparates, wie *Grüter* beobachtet hat, die Lymphspalten, und wie ich zeigen werde, die Wege der Entzündungszellen bei der Keratitis unterworfen.

*Die Veränderungen am Hornhautnervenapparat beim Impfherpes.*

In der gleichen Sitzung (1920) der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft, in der *Grüter* zum ersten Male Einzelheiten über seine seit 1912 durchgeführten Impfversuche bekannt gab, berichtet *Löwenstein* unter anderem über histologische Untersuchungen an Hornhautnerven bei herpetischer Keratitis.

*Löwenstein* bediente sich zur Nervendarstellung der supravitalen Methode nach *S. Mayer-Dogiel*. Er stellte mit ihr nur in den oberflächlichen Schichten der Cornea Unterbrechungen des Nervenfaserverlaufes fest, während in den mittleren Schichten keine Nervenveränderungen nachzuweisen waren. *Löwenstein* faßt seine Untersuchungen dahin zusammen, „daß das Virus des fieberhaften Herpes anscheinend keine besondere Affinität zu den Nervenstämmchen der Kaninchen- und Katzenhornhaut hat.“ Diese Darlegung steht im Gegensatz zu den Veröffentlichungen anderer Autoren, von denen immer wieder die Neurotropie des Herpesvirus betont wird. *Gilbert* fand alle Entzündungserscheinungen im Bereich der Lederhaut und Aderhaut auf die Nachbarschaft der Nervenäste beschränkt. Er glaubt auch, daß die Iritis bei Herpes corneae nicht als sekundäre Uvealentzündung wie bei eitrigen Hornhautprozessen, sondern als primäre Iritis infolge Übergreifens der Entzündung auf dem Nervenwege anzusehen sei. Gestützt auf den histologischen Nachweis neuritischer Veränderungen faßt *Gilbert* den Herpes als „Neuritis cornealis“ auf. Ähnliche Veränderungen wurden auch von *Pette* bei späteren Stadien der herpetischen Infektion im Trigeminus und Ischiadicus beobachtet. *Goodpasture* hält das Herpesvirus für fähig, sich vornehmlich in den Achsenzylindern der Nerven zu vermehren. *Grüter* stellt an den oberflächlichen Hornhautnerven entzündliche Schwellung und Wucherung fest, die der Nervenfaser das Aussehen eines Korallenstockes verleihen. *Grüter* konnte seine Untersuchungen nur im Anfangsstadium der herpetischen Keratitis durchführen, da die zunehmende Hornhautnekrose die färberische Darstellung der Nerven verhindert habe. *Nakajima* stellt mit Hilfe der Spaltlampe

und einer vitalen Färbung unregelmäßige Verdickungen der Nerven beim Hornhautherpes fest.

Die Veränderungen des Hornhautnervenapparates beim Herpes sind bisher nicht sehr häufig Gegenstand sorgfältiger Untersuchung gewesen. Die Befunde sind zumeist in wenigen Sätzen, gewissermaßen als Nebensache, mitgeteilt, und so ist es auch zu erklären, daß in der Literatur keine einheitliche Meinung über die Nervenbeteiligung bei der herpetischen Keratitis zu finden ist. Dies ist um so verwunderlicher, als immer wieder — z. B. kürzlich noch von *Lloyd* und *Pajtas* — auf die Gefühllosigkeit der Cornea als wichtiges Symptom der herpetischen Keratitis hingewiesen wird.

So klein die Zahl der Arbeiten über herpetische Nervenschädigung ist, so unübersehbar ist die Fülle des Schrifttums, die den Degenerationserscheinungen der Nerven im allgemeinen gewidmet ist. Hierbei überwiegen die an cerebrospinalen Nervenstämmen angestellten Untersuchungen bei weitem jene an den Nerven parenchymatöser und intestinaler Organe durchgeführten Beobachtungen. Die einschlägigen bis zum Jahre 1935 erschienenen Arbeiten sind in den von *Boeke* und *Villaverde* verfaßten Beiträgen zum *Bumke-Foersterschen* Handbuch der Neurologie aufgeführt. Nach dieser Zeit sind Beiträge von *Kolossow*, *Sunder-Plassmann*, *Polykarpowa*, *Iwanow*, *Radostina*, *Stöhr jr.*, *Sabussow-Ssuslikow*, *Lawrentjew* und mir erschienen, in denen pathologische Veränderungen an den intramuralen Nervenfasern beschrieben werden.

Auf die Kenntnis des bei anderen Arbeiten gewonnenen Bildes entzündlicher und degenerativer Nervenveränderungen gestützt, will ich in diesem Abschnitt untersuchen, inwieweit die Hornhautnerven von der herpetischen Infektion in Mitleidenschaft gezogen werden.

Beginnen wir unsere Beobachtungen bei frischen, wenige Tage alten Keratitiden, so sind wir erstaunt über die normale Beschaffenheit der Nervenstränge. Immer wieder bemerkt man Nervenbündel verschiedenen Kalibers, die, ohne die geringsten pathologischen Zeichen aufzuweisen, im dicht infiltrierten und ödematös durchtränkten Hornhautparenchym verlaufen. Selbst unter Verwendung starker Vergrößerungen lassen sich weder an den Nervenfasern noch an den Zellen des *Schwannschen* Leitplasmodiums Veränderungen auffinden, die uns den Beginn eines degenerativen Geschehens verraten könnten. So schnell die Nervenfaser bei plötzlicher artefizieller Trennung von der Ganglienzelle mit Degeneration antwortet, so widerstandsfähig erweist sie sich bei Schädigungen, die von außen an das in feiner Kontinuität unversehrte gebliebene Neuroplasma herangetragen werden. Ähnliche Beobachtungen an den Nerven des Magen-Darmkanals wurden von *v. Esveld* und *Stöhr jr.* mitgeteilt. *van Esveld* hat in Darmstücken, die über 10 Tage im Eisschrank in mit Sauerstoff gesättigtem Pferdeserum aufbewahrt waren, noch intakte Nervenfasern und Ganglienzellen gefunden. *Stöhr jr.* konnte sich über

die Widerstandskraft der nervösen Faserelemente im Magen beim *Ulcus ventriculi* überzeugen, er veröffentlicht in seinen mikroskopischen Studien II in Abb. 28 und 30 völlig normale Nervenbündel, die inmitten einer stark entzündlich veränderten Umgebung liegen.

Ich möchte noch bemerken, daß sich die zu Anfang des vorigen Abschnittes gegebene Beschreibung nur auf die gröberen und feineren Nervenbündel bezieht. Die Imprägnation der feinsten Nervelemente, des nervösen Terminalreticulums, wollte mir in den stark infiltrierten vorderen Schichten der Cornea trotz sorgfältigen Arbeitens nicht glücken. Es stellten sich bei der Färbung die gleichen methodischen Schwierigkeiten ein, mit denen ich früher bei der Nervenimprägnation im lymphatischen Gewebe des Wurmfortsatzes zu kämpfen hatte. Leider konnte ich die Unzuverlässigkeit der Färbemethode bei den vorliegenden Untersuchungen nicht überwinden. In den kaum infiltrierten tieferen Hornhautschichten gelang die Darstellung der feinsten Nervelemente wieder mühelos. Da ich das Verhalten des nervösen Terminalreticulums beim Hornhautherpes nicht mit der zur Darstellung von Nervenfasern bestimmten *Bielschowsky*-Methode klären konnte, komme ich auf dieses Problem noch einmal bei Beschreibung der von den Infiltrationszellen in der Cornea eingeschlagenen Wege zurück.

Gelangen Hornhäute mit fortgeschrittener herpetischer Keratitis zur Untersuchung, so bieten die Nerven kein einheitliches Bild. Im gleichen Schnitt liegen oft völlig einwandfrei erscheinende Nervenbündel neben solchen, die schwere Veränderungen an den Fasern und am Leitplasma aufweisen. Oft ist es so, daß die in stark infiltrierten Zonen verlaufenden Nerven völlig normal beschaffen sind, während die Faserbündel in kaum infiltriertem Gebiet zahllose Degenerationsmerkmale erkennen lassen. Jedes Präparat birgt eine Fülle stets wechselnder und zum Teil widersprechender Einzelbefunde, die es unmöglich machen, die vielfältigen Ergebnisse in eine einheitliche Linie zu bringen. Unsere morphologischen Kenntnisse werden in jedem neuen Schnitt durch interessante Einzelheiten erweitert, aber in gleicher Weise werden unsere Vorstellungen vom pathologischen Geschehen der Hornhaut durch neue unlösbare Probleme verwirrt.

Versuchen wir die an den Hornhautnerven bei fortgeschrittener herpetischer Keratitis zur Beobachtung kommenden Einzelheiten einzuordnen, so können wir zwei nicht sehr scharf voneinander getrennte Gruppen unterscheiden. Die erste Gruppe (Abb. 6—8) umfaßt solche Veränderungen, bei denen die entzündliche Infiltration innerhalb des Nervenbündels im Vordergrund steht. Zur zweiten Gruppe (Abb. 9—11) werden jene pathologisch veränderten Nerven gezählt, die hauptsächlich degenerative Merkmale erkennen lassen.

Bei Abb. 6 handelt es sich um die Verzweigungsstelle eines starken Nervenbündels, das einem Schnitt entnommen ist, der nur geringe



Abb. 6. Entzündliche Infiltration im Innern eines Nervenbündels bei herpetischer Impfkeratitis. Kaninchencornea. Bielschowsky-Nervenmethode. 1800mal vergrößert. Auf  $\frac{2}{3}$  verkleinert. *s* Schwannsche Kerne, *i* Infiltrationszellen.

entzündliche Infiltration aufwies. Im Innern des Nervenbündels bemerken wir neben den an ihrer Größe und an ihrer ovalen Gestalt sofort

erkennbaren *Schwannschen* Kernen (*s*) zahlreiche kleine unregelmäßig geformte Zellkerne.

Da die Infiltrationszellen in der Hornhaut durch enge Gewebsspalten wandern müssen, erleiden die Kerne stets einschneidende Deformationen. Es ist deshalb im Silberpräparat unmöglich, auf Grund der Kernform allein die betreffende Zellgattung zu bestimmen. Durch die gebräuchlichen Färbemethoden, die das zu den Kernen gehörige Plasma sichtbar

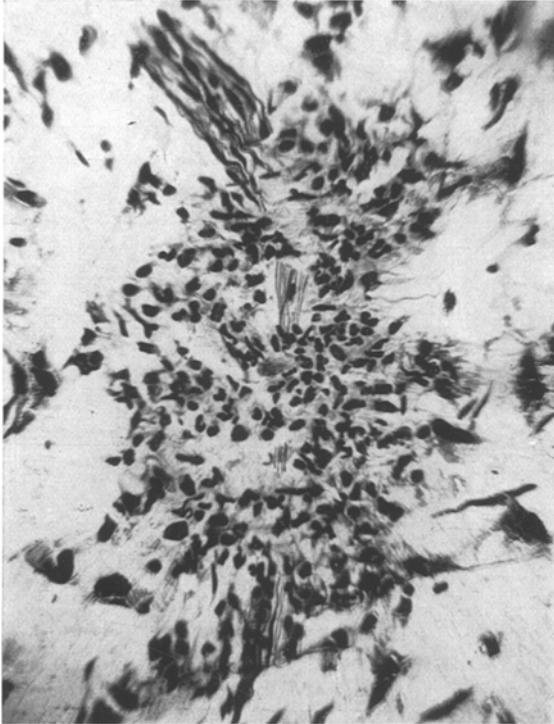


Abb. 7. Knötchenförmige Ansammlung von Infiltrationszellen in Nähe eines Nervenbündels. *Bielschowsky*-Nervenmethode. 250mal vergrößert. Auf  $\frac{9}{16}$  verkleinert.

machen, konnten jene eigentümlich geformten Kerne zum großen Teil als Leukocytenkerne erkannt werden. Die Leukocyten hielten sich in dem Schnitt, dem die Abb. 6 entnommen wurde, streng an den Verlauf der Nervenbündel. Es wäre aber falsch, hieraus den naheliegenden Schluß zu ziehen, die herpetische Infektion breite sich nur den Nerven entlang aus. Mit anderen Schnitten, die von der gleichen Cornea stammen wie das Präparat der Abb. 6, läßt sich ebensogut das Gegenteil beweisen.

Anreicherungen der Zellen innerhalb nervöser Faserbündel wurden von *Stöhr jr.* beim Magenculcus, von *Harting* nach experimenteller Vagusdurchschneidung und von *Herbst* beim Pylorospasmus beobachtet.

*Stöhr* sah sowohl Vermehrung der *Schwannschen* Zellen als auch Rundzelleninfiltration. Bei *Harting* war neben relativer Verkleinerung eine zahlenmäßige Zunahme der *Schwannschen* Kerne festzustellen. *Herbst* kann nicht entscheiden, ob die Zellen von außen in die Nervenzüge

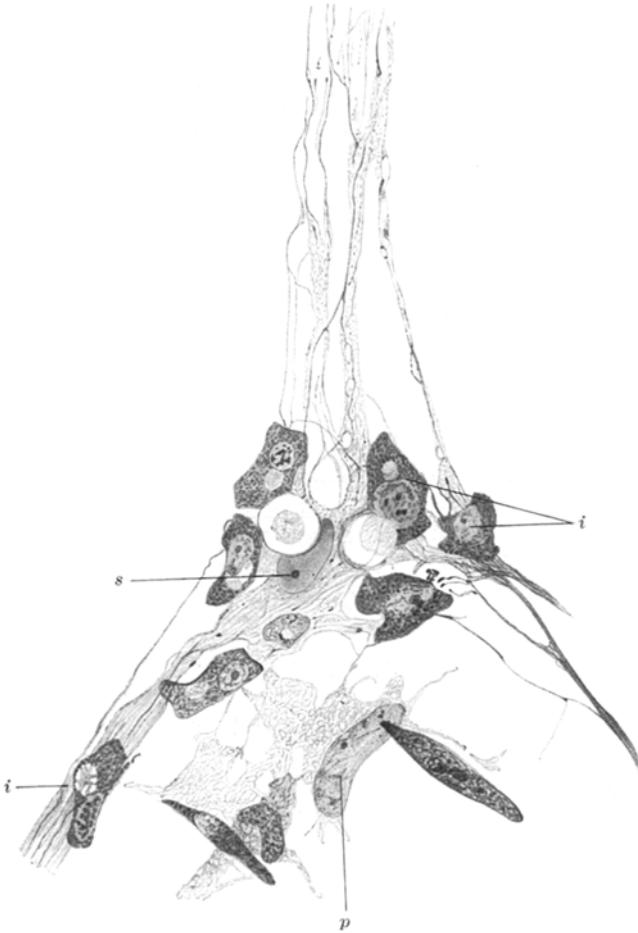


Abb. 8. Degeneriertes Nervenbündel bei herpetischer Impfkeratitis. *Bielschowsky*-Nervensmethode. 1200mal vergrößert. Auf  $\frac{3}{4}$  verkleinert. *p* Parenchymzelle, *s* *Schwannsche* Zelle, *i* lymphocytoide Infiltrationen.

hineingekommen sind, oder ob sich die *Schwannschen* Kerne an Ort und Stelle geteilt haben. Die von mir eben beschriebene Zellvermehrung ist zweifellos auf Infiltration in das Neuroplasma zurückzuführen.

Beim Betrachten der Abb. 6 fällt uns im Gegensatz zu der entzündlichen Zellvermehrung die normale Beschaffenheit der einzelnen

Nervenfasern und des Schwannschen Leitplasmas auf. Lediglich die zwischen den Schenkeln der Verzweigungsstelle gelegene Schwannsche Zelle weist durch Deformierung des Kernes Körnelung des Plasmas und Loslösung aus dem syncytialen Verband auf das pathologische Geschehen hin. Die Abb. 6 ist wohl ein sicherer Beweis für die bereits vorher erwähnte Widerstandsfähigkeit der Nervenfasern.



Abb. 9. Degenerierter Nervenfasernzug bei herpetischer Impfkeratitis. Bielschowsky-Nervenmethode. 1200mal vergrößert. Auf  $\frac{2}{3}$  verkleinert. *s* Schwannscher Kern, *p* Parenchymzelle.

Die gleichen Eigenschaften erkennen wir auf Abb. 7. Das betreffende Präparat entstammt einer Hornhaut mit nahezu abgeheilter Keratitis herpetica. Das Hornhautparenchym ist fast frei von Entzündungszellen, lediglich in nächster Umgebung der Nervenstämmen finden sich noch — wie aus Abb. 7 hervorgeht — knötchenförmige Infiltrationen. Das Nervenbündel der Abb. 7 ist an mehreren Stellen eingeschmolzen. Trotzdem haben die einzelnen Fasern innerhalb eines jeden Fragmentes ihre morphologische Eigenschaft nicht eingebüßt. Erst unter Verwendung stärkerer Vergrößerungen sind nur geringe Verfallszeichen wahrzunehmen.

Der in Abb. 8 dargelegte Befund stellt den Übergang zur zweiten Gruppe von Nervenschädigungen beim Impfherpes dar. Die Abbildung läßt sowohl infiltrative als auch degenerative Vorgänge im Inneren des Nervenbündels erkennen. Als Infiltrationszellen treten hier eigenartige eckige Zellen auf mit ovalem Kern und einer charakteristischen vakuoligen Aufhellung im Zellplasma. Mit diesen Zellen werden wir uns später noch eingehender zu befassen haben. Die Nervenfasern sind bis auf spärliche Reste zu breiten Bändern verschmolzen und in feine Körnchen zerfallen. Gelegentlich treten im zerstörten Neuroplasma rundliche Vakuolen verschiedener Größe auf. Denkt man sich die

Infiltrationszellen fort, so erinnern die an den Nervenfasern eingetretenen Veränderungen sehr stark an jene Degenerationsbilder, die ich

nach Exstirpation des Ganglion Gasseri am Hornhautnervenapparat beobachten konnte. Das in Abb. 9 dargestellte Nervenbündel weist die ersten Stadien des degenerativen Prozesses auf. Die Nervenfaser nimmt als Zeichen für eine beginnende Schädigung die Eigenschaft an, sich leicht und intensiv mit Silbersalzen färben zu lassen. Dies Verhalten kennen wir aus den Arbeiten von *Lawrentjew*, *Harting*, *Herbst*, *Sunder-Plassmann* und mir. Gleichzeitig entstehen an der Faser zahlreiche große und kleine Knötchen, die weit über das Maß der normalerweise vorhandenen Varikositäten hinausgehen. Wegen der Knötchenbildung spricht man von einem varikösen Stadium der Degeneration. Bei weiterem Fortschreiten des Krankheitsprozesses zerfällt die Nervenfasern in feine Körnchenreihen, die allmählich ihre Färbbarkeit mit Silbersalzen verlieren. Als drittes Zeichen der Degeneration können wir in Abb. 9 die beginnende Verschmelzung mehrerer Nervenfasern zu Bändern beobachten.

Das nächsthöhere Stadium des Zerfalles nervöser Substanz ist, worauf schon *Lawrentjew*, *Sunder-Plassmann*, *Stöhr jr.*, *Schimert* und ich hingewiesen haben, durch das Auftreten von Vakuolen verschiedenster Größe gekennzeichnet. Betrachtet man das Nervenbündel der Abb. 10 mit schwacher Vergrößerung, so scheint der größte Teil der Nervenfasern zu einer körneligen Masse zerfallen zu sein. Erst unter Verwendung starker Linsensysteme lassen sich jene unzähligen feinen Vakuolen erkennen. Ferner möchte ich noch auf die in Abb. 10 sichtbare Deformierung der *Schwannschen* Kerne aufmerksam machen. Die Deutung der an den Kernen des Leitplasmas aufgetretenen knospigen Vortreibungen ist nicht ganz leicht. Es kann sich einesteils um die Reaktionsform des Kernes auf krankhaft gesteigerte äußere Reize handeln, andernfalls besteht auch die Möglichkeit, daß wir schwache regenerative Vorgänge im Sinne einer nicht vollständig durchgeführten amitotischen Teilung vor uns haben. Die Verteilung der Kernkörperchen auf die verschiedenen Kernvorsprünge läßt eher an die letzte der beiden Möglichkeiten denken.

Den höchsten Grad des Zerfalles hat das in Abb. 11 zur Darstellung gebrachte Nervenbündel erreicht. Wir haben eine langgestreckte, mit polymorphen Kernen durchsetzte formlose Masse vor uns, in der nur noch ganz spärliche Reste von einzelnen Nervenfasern vorhanden sind. Im Präparat heben sich die Grenzen des schwer degenerierten Nervenstranges nicht so gut gegen die Umgebung ab wie in der Abbildung, in der aus Gründen der Klarheit nur die Spindelzellen, nicht aber die Grundsubstanz eingezeichnet wurden. Ich habe bei Abb. 11 mit Absicht eine Präparatstelle gewählt, in der die später noch zu besprechenden Spindelzellen und das pathologisch veränderte Neuroplasma zugleich zur Beobachtung kommen. Die Möglichkeit, beides leicht miteinander zu verwechseln, liegt auf der Hand. Der abgebildete Nervenstamm setzt

sich im Präparat nach oben und unten in Richtung der Pfeile fort, das ist ein untrügliches Unterscheidungsmerkmal gegenüber den Spindelzellen,

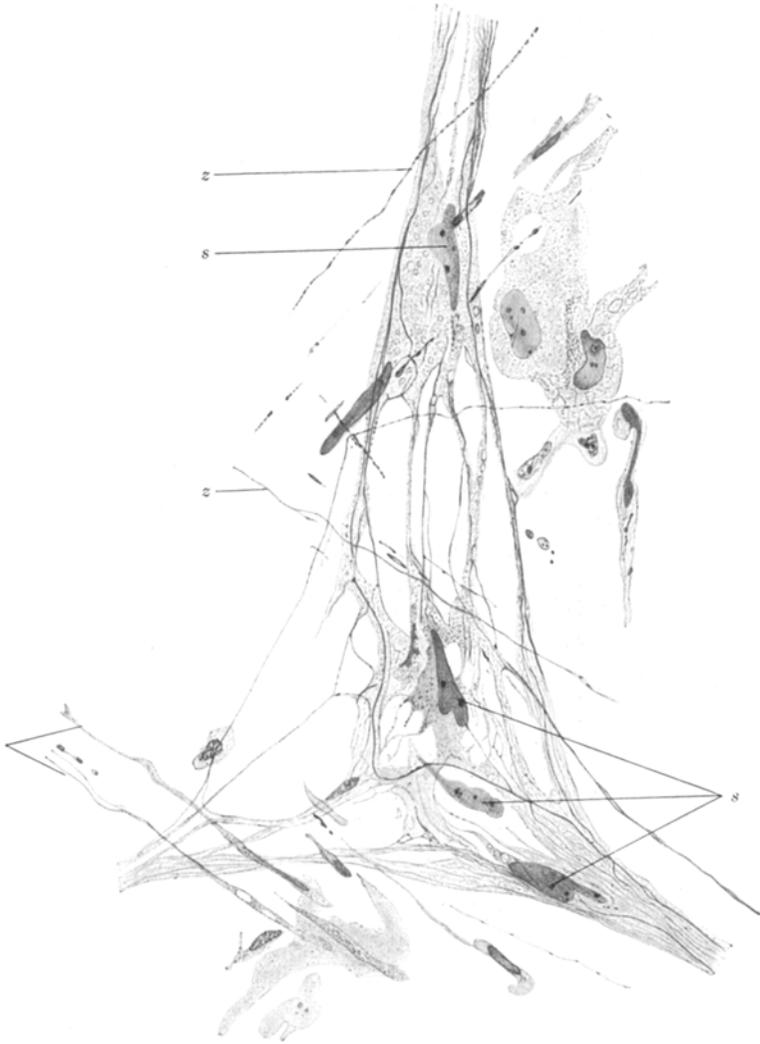


Abb. 10. Nervenbündel mit vakuoligem Zerfall der Nervenfasern. Impfkeratitis der Hornhaut. Kaninchen. Bielschowsky-Nervenmethode. 1200mal vergrößert. Auf  $\frac{3}{4}$  verkleinert.  
s Schwannsche Kerne, z zerfallende Bindegewebsfasern.

deren Plasmamasse begrenzt ist und sich deshalb nie in gleicher Länge und Breite erstrecken kann.

Aus der Fülle der Befunde habe ich nur eine begrenzte Anzahl Nervenbündel mit charakteristischen Veränderungen herausgegriffen. Die

Sonderung in zwei Gruppen, von denen die eine mehr infiltrative, die andere mehr degenerative Merkmale aufweist, ist ein Notbehelf zur besseren Übersicht der mannigfachen neuropathologischen Erscheinungsformen. Im Präparat sind die Übergänge zwischen beiden Gruppen



Abb. 11. Völlig degeneriertes Nervenbündel. Impfkeratitis. Kaninchen. *Bielschowsky*-Nervenmethode. 2000mal vergrößert. Auf  $\frac{6}{10}$  verkleinert. Die Pfeile deuten an, daß das Nervenbündel nach beiden Seiten weiter fortgesetzt ist.

fließend. Ich habe auch nie feststellen können, daß der eine Herpesstamm mehr zu dieser und der andere mehr zu jener Schädigung des Nervengewebes neigt. Ferner ist es unmöglich zu sagen, welche von den beiden Gruppen im pathologischen Geschehen zuerst in Erscheinung tritt.

Zusammenfassend stellen wir folgendes fest: Der Nervenapparat des Hornhautparenchyms zeigt bei herpetischer Impfkeratitis kein einheitliches pathologisches Bild. Krankhafte Veränderungen an den Nervenfasern und dem *Schwannschen* Leitplasma kommen erst bei längerem Bestehen der Keratitis zur Beobachtung. Die Schädigungen treten auch in späteren Stadien der Erkrankung nur an einzelnen Nervenstämmen auf, während andere nervöse Formationen völlig unversehrt bleiben. Die histologischen Befunde geben eigentlich keinen Grund zu der Annahme, das Herpesvirus breite sich innerhalb der Cornea auf dem Nervenwege aus. Die beim Herpes fast regelmäßig auftretenden Sensibilitätsstörungen des Cornea sind durch die wechselnden, teils pathologischen, teils normalen Befunde an den Nervenbündeln nicht zu erklären. Den Ausfall der Hornhautsensibilität kann ich mir — wie ich später zeigen werde — nur durch die für die Cornea charakteristischen Wege der Infiltrationszellen entstanden denken. Hier ergibt sich eine Inkongruenz zwischen den histologisch gewonnenen Ergebnissen einerseits und unseren Kenntnissen vom neurotrophen Verhalten des Herpesvirus im Tierexperiment andererseits. Es muß späteren Forschungen vorbehalten bleiben, diese Gegensätze in Einklang zu bringen.

*Die infiltrativen Vorgänge bei der herpetischen Impfkeratitis.*

Im vorigen Abschnitt wurde dargelegt, daß die bei herpetischer Keratitis auftretenden Schädigungen am Hornhautnervenapparat nicht eine für das Herpesvirus spezifische Form erkennen lassen. Die in der Cornea nach Impfkeratitis zu beobachtenden Nervenveränderungen sind morphologisch denen ähnlich, die z. B. *Stöhr jr.* beim *Ulcus ventriculi* und *Herbst* beim *Pylorospasmus* festgestellt haben. Es bleibt noch die Frage zu beantworten, ob die im Hornhautparenchym vor sich gehenden cytologischen Veränderungen durch besondere Merkmale gekennzeichnet sind, die uns berechtigen, der herpetischen Entzündung vom Standpunkt der Pathologie eine Sonderstellung einzuräumen. Bei dieser Untersuchung werden wir in den Streit um die Entstehung der Infiltrationszellen bei der Keratitis hineingezogen, der vor etwa 50 Jahren ausbrach und jahrzehntelang mit aller Heftigkeit geführt wurde. Bis heute ist man über das Keratitisproblem noch nicht zur Ruhe gekommen, das beweisen vor allem die letzten Arbeiten von *Grawitz* und seinen Schülern. Wegen der prinzipiellen Bedeutung, die das Keratitisproblem durch die Gefäßlosigkeit der Hornhaut in der Entzündungslehre erlangt hat, will ich die diskutierten Fragen kurz umreißen.

*von Recklinghausen* beobachtete als erster in der Froschhornhaut Wanderzellen, die den farblosen Blutzellen morphologisch ähnlich waren. Bis dahin hatte man die entzündliche Zellvermehrung innerhalb der Cornea nur auf Zunahme der Hornhautkörperchen zurückgeführt. Nach den Beobachtungen von *v. Recklinghausen* mußte man neben den Paren-

chymzellen auch die Wanderzellen bei der Bildung der entzündlichen Infiltration berücksichtigen. Wenige Jahre später veröffentlichte *Cohnheim* die bekannten Versuche, bei denen er das Auswandern weißer Blutzellen aus dem Gefäßrohr gesehen hatte. Da *Cohnheim* die aktive Beteiligung der fixen Gewebszellen am Entzündungsprozesse in Abrede stellte, wandte man sich erneut dem Keratitisproblem zu. Die strittige Frage, ob Blutzellen und ansässige Gewebszellen zugleich am Entzündungsvorgang teilnehmen, versuchte man durch Beobachtungen an der gefäßlosen und deshalb besonders geeigneten Cornea zu beantworten. Von den zahlreichen Forschern, die sich hier verdient machten, will ich nur *Böttcher*, *Senftleben*, *Schnaudigel*, *Grawitz* und *Greeff* nennen. War der Meinungsstreit bisher nur auf wenige Autoren, z. B. *Cohnheim-Böttcher* beschränkt, so bildeten sich mit Beginn der experimentellen Keratitisforschung Gruppen und Schulen, die um einzelne Teilvorgänge beim Entzündungsprozeß diskutierten.

*Senftleben* schreibt den Hornhautkörperchen keine aktive Tätigkeit bei der Keratitis zu, ähnliches berichtet auch *Leber*. *Nassiloff*, *Eberth* und *Greeff* stellen fest, daß die Hornhautzellen trotz zahlreicher Eiterkörperchen in den ersten Stadien der Entzündung unverändert bleiben. Als völlig neues Moment wird nun die Bildung der Entzündungszellen aus der Grundsubstanz von *Stricker* und *Heitzmann* in die Debatte geworfen. Später waren es *Grawitz* und seine Schüler, die die Infiltrationszellen aus den in der Grundsubstanz „schlummernden“ Zellen entstehen ließen. Von *Orth*, *Lubarsch*, *Sklavunos*, *Schnaudigel*, *Suganuma*, *Brückner*, *Löhlein*, *Schmelzer* u. a. wurde die Lehre von *Grawitz* widerlegt. Trotzdem haben *Grawitz* und seine Schüler, vor allem *Busse* und *Hannemann*, immer wieder versucht, neues Beweismaterial für ihre Auffassung zu sammeln, wodurch der alte Keratitisstreit neu geschürt und bis heute wachgehalten wurde.

Vor einigen Jahren wurde die Frage nach der Herkunft der Entzündungszellen von *Löhlein* in einer sehr ausführlichen und kritischen Arbeit behandelt. *Löhlein* hatte in Anlehnung an *Brückner* und *Lippmann* einen Teil seiner Versuchstiere leukocytenfrei gemacht und studierte die entzündliche Reaktion der Hornhaut sowohl an normalen als auch an aleukocytären Kaninchen. Ferner pflanzte *Löhlein* beiden Tierreihen abgetötete Schweinehornhäute unter die Haut und stellte dabei fest, daß bei leukocytenfreien Kaninchen, im Gegensatz zu normalen Tieren weder an den eigenen noch an den eingepflanzten toten Hornhäuten nennenswerte Zellvermehrungen stattfanden. Die Ergebnisse *Löhleins* wurden zuerst von *Busse* und später in gemeinsamer Arbeit von *Busse* und *Grawitz* angegriffen. Man wandte unter anderem ein, die von *Löhlein* eingepflanzte Hornhaut sei trotz Formolfixation und Erwärmung nicht genug geschädigt, um vollends tot zu sein. *Löhlein* hat die sehr gereizt vorgebrachte Kritik *Busses* einwandfrei entkräftet

und *Schmelzer* hat später den Nachweis geführt, daß die Proliferationsfähigkeit der Cornea durch Behandlung mit Mesothorium keine nennenswerte Einbuße erfährt, und daß Zelleinwanderung aus der Blutbahn des Wirtstieres in sicher abgetötete implantierte Hornhäute stattfindet.

Von *Hippel* faßt im *Henke-Lubarsch* den heutigen Stand der Keratitisforschung etwa folgendermaßen zusammen: „An der Leukocyteinwanderung in die entzündete Hornhaut kann nicht mehr gezweifelt werden. Die Beteiligung der Histiocyten ist für die Frühstadien der

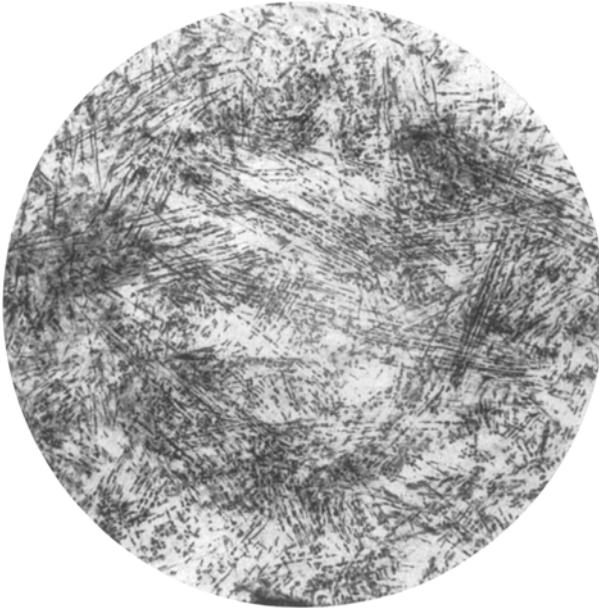


Abb. 12. Bild der spießförmigen Infiltration der Hornhaut bei Impfkeratitis. Hämatoxylin-Eosin. 80mal vergrößert.

Eiterung nicht erwiesen. In älteren Stadien der eitrigten Entzündung, sowie bei nichteitrigter Keratitis werden vorwiegend Lymphocyten angetroffen.“ Hieraus leitet sich noch eine weitere Fragestellung ab: Welche neuen Gesichtspunkte können durch die histologische Untersuchung der herpetischen Impfkeratitis für das Keratitisproblem im allgemeinen gewonnen werden und inwieweit fügt sich das Bild der herpetischen Impfkeratitis in die von *v. Hippel* vorgenommene Zusammenstellung ein, die im wesentlichen für die eitrigte und toxische Keratitis gedacht ist?

Werden die mit Virus geimpften Hornhäute bei schwacher Vergrößerung untersucht, so erhält man in Flachschnitten ein sehr charakteristisches, in Abb. 12 dargestelltes Bild von der Invasion der Entzündungszellen. Das Hornhautgewebe ist von zahlreichen Zellen durchsetzt,

die gleichsam im Gänsemarsch eingewandert sind. Folgen die Infiltrationszellen dicht aufeinander, so entstehen durch Verschmelzung die bekannten Entzündungsspieße, deren leukocytäre Natur zuerst von *Schnaudigel* und später von anderen Autoren einwandfrei festgestellt wurde. Die herpetische Keratitis verhält sich hierin wie die mykotischen Keratitiden, bei denen nach Untersuchungen von *Nakamura* u. a. ebenfalls gelapptkernige Leukocyten die Hauptrolle spielen. Mehrere Spieße liegen, wie man deutlich auf Abb. 12 erkennen kann, zu Bündeln nebeneinander. Die Infiltrationszellen nehmen beim Hindurchzwängen durch die feinen interfibrillären Gewebsspalten die günstigste Form an, sie erscheinen im Schnitt schmal ausgezogen. Die einzelnen Kernlappen liegen weit voneinander und sind durch feine, erst bei starker Vergrößerung sichtbare Fäden verbunden.

Die Leukocyten stammen zweifellos aus den Gefäßschlingen des Hornhautrandes. Das geht aus meinen eigenen und den Beobachtungen fast aller Autoren — mit Ausnahme von *Grawitz* und seinen Anhängern — hervor. Ich möchte aber in diesem Zusammenhang noch auf die in den letzten Jahren vielfach diskutierten Befunde von *v. Möllendorff* und seiner Schule hinweisen. Bei Reizversuchen will *v. Möllendorff* eine Kontraktion der Fibrocyten und ihre Umwandlung in Histiocyten und Leukocyten beobachtet haben. Er schreibt: „Bei der Maus entstehen aus dem Fibrocytennetz überall lochkernige Zellen (Gewebsleukocyten), wobei die Entstehung des Lochkernes, der Granula und der Oxydase-reaktion, endlich die Ablösung aus dem Fibrocytenplasma sicher nachgewiesen werden konnte.“ Auch *v. Szily* hat in der Plasmakultur eosinophile Zellen unter Bedingungen entstehen sehen, die ihre Abstammung aus Blutzellen mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen lassen. *Von Szily* vermeidet jedoch die endgültige Entscheidung über die Herkunft der von ihm beobachteten granulierten Zellen.

Ich habe bei der Durchsicht meiner Präparate besonders darauf geachtet, ob in der entzündlich gereizten Hornhaut die von *v. Möllendorff* beschriebene Leukocytenproduktion stattfindet. Es ließen sich jedoch keine Bilder gewinnen, die man im Sinne von *v. Möllendorff* verwerten konnte. Man findet häufiger (vgl. Abb. 13) in weniger infiltrierten Hornhautgebieten intraplasmatisch gelegene Leukocyten. Es wäre aber falsch, hieraus den Schluß zu ziehen, daß z. B. die auf Abb. 13 dargestellten sichtlich geschädigten Fibrocyten die in ihrem Plasma befindlichen Leukocyten gebildet hätten. Die normaler Weise körnige Plasmastruktur der Hornhautzellen ist gerade an den leukocytenhaltigen Stellen nicht mehr mit Silber zu imprägnieren. Das Zellplasma ist vielfach durchlöchert, was als Beweis für die phagocytierende und proteolytische Tätigkeit der Leukocyten im Fibrocytenplasma anzusehen ist. Man würde ferner den Befunden in ihrer Deutung zuviel Zwang anlegen, wenn man einerseits die Leukocyten im Gänsemarsch von den

Randgefäßen zur Hornhautmitte ziehen sieht, und andererseits in Gebieten mit geringer Infiltration Leukocyten aus Bindegewebszellen entstehen ließe.

Vergleicht man den Aufmarschplan der Leukocyten, wie er in Abb. 12 aufgezeichnet ist, mit den ersten fünf anatomischen Abbildungen dieser

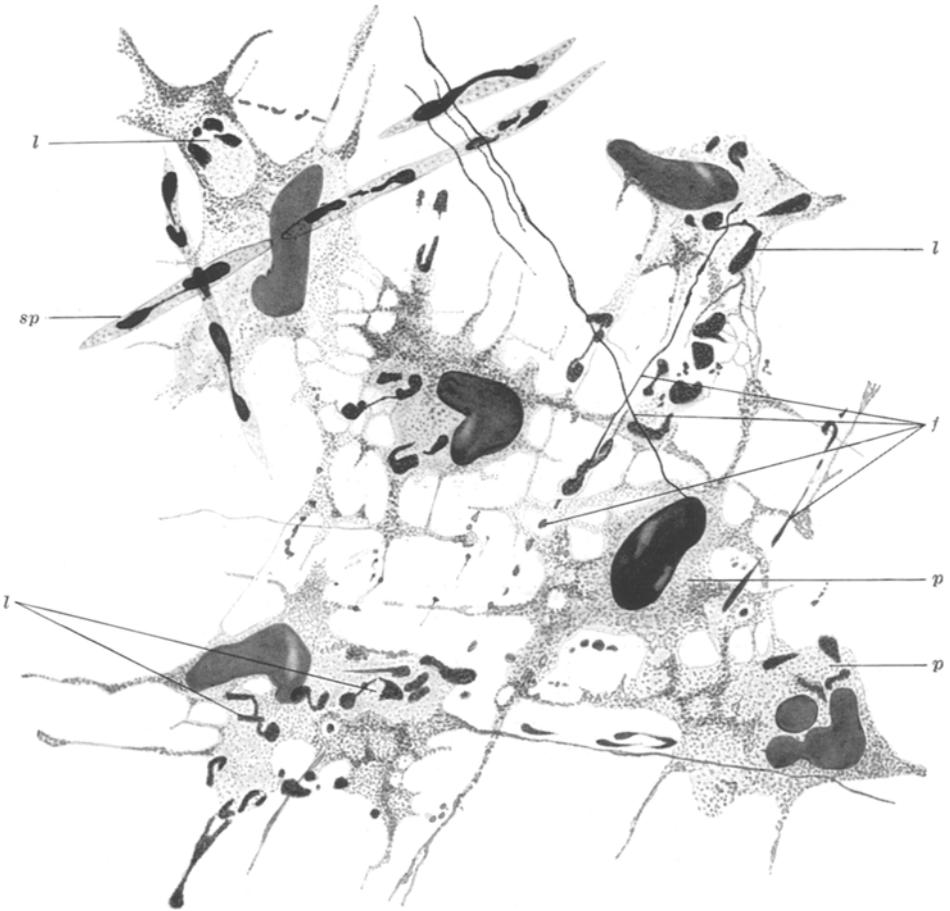


Abb. 13. Beginnender Zerfall von Parenchymzellen bei herpetischer Impfkeratitis. *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode. 1200 mal vergrößert. Auf  $\frac{1}{2}$  verkleinert. *sp* Entzündungsspieße, *l* intracelluläre Leukocyten, *p* Parenchymzellen, *f* zerfallende Bindegewebsfasern.

Arbeit, so wird man sofort eine gewisse Ähnlichkeit in der Anordnung der Fibrillen, Zellfortsätze und Nerven einerseits mit den Wegen der Infiltrationszellen andererseits erkennen. Es besteht beim Vergleich der Bilder kein Zweifel darüber, daß die Leukocyten die von den bindegewebigen und nervösen Hornhautelementen vorgezeichneten Straßen zur Einwanderung in die Cornea benutzen. Die feinen nervösen und

bindegewebigen Fasern sind demnach die Gewebsteile, die zuerst mit den Infiltrationszellen in Berührung treten und infolgedessen sehr schnell zerstört werden. Wir sehen häufiger in den Zwischenräumen, durch die die hintereinander gelagerten Spieße gelegentlich getrennt werden, gröbere und feinere Plasmabröckchen, deren linienförmige Lagerung auf ehemalige, aber jetzt zugrunde gegangene Zellfortsätze und Bindegewebsfasern schließen läßt. In Abb. 13 sind derartige Zerfallsmassen bei *f* zu erkennen. Da, wie ich im anatomischen Teil zeigen konnte, die feinen terminalen Nervenfasern der Cornea in den Fortsätzen der fixen Hornhautzellen eingebettet liegen, fallen die feinen nervösen Faserelemente während der zelligen Invasion dem gleichen Schicksal anheim, wie die Ausläufer der Fibrocyten. Dies ist auch der Grund dafür, daß ich im Anfangsstadium der Keratitis den beginnenden Einschmelzungsprozeß des Terminalreticulums nicht histologisch erfassen konnte. An den Hornhautstellen, die keine oder nur geringe Infiltration durch einzelne Zellen aufwiesen, war das nervöse Terminalreticulum deutlich zu imprägnieren. An anderen Stellen, an denen sich die Leucocyten zu Spießen zusammengedrängt hatten, waren nur bröckelige Plasmatrümmer zu erkennen, die beides, zerfallene Zellfortsätze und zerstörte feinste Nervenfaserschichten darstellen.

Die frühzeitige Einschmelzung der feinen Hornhautnerven ist der Grund für die schon im Anfang der herpetischen Erkrankung klinisch festzustellende Anästhesie der Cornea. Hierbei müssen wir uns fragen, ob die schnelle Schädigung des nervösen Terminalreticulums bei herpetischer Keratitis durch elektive Giftwirkung des Herpesvirus auf die Nervensubstanz bedingt ist, durch deren Zerfallsprodukte die Leucocyten angelockt werden, oder ob die Nervenschädigung auf die besonderen anatomischen Verhältnisse und die dadurch präformierten Infiltrationswege zurückzuführen ist. Diese Frage ist nur durch Vergleich des histologischen Bildes der herpetischen Keratitis mit den durch Bakterien oder Toxine hervorgerufenen Keratitiden zu beantworten. Da mir jedoch bisher nur wenige Präparate von bakterieller Keratitis zum Vergleich zur Verfügung stehen, kann ich die Entscheidung erst in einer späteren Mitteilung fällen. Gleichzeitig möchte ich bemerken, daß vergleichende klinische Untersuchungen über Sensibilitätsstörungen bei herpetischen und bakteriellen Keratitiden notwendig sind.

Durchmustern wir die Literatur über Sensibilitätsprüfungen der Hornhaut, dann können wir nach den mitgeteilten Befunden dem Ausfall der Sensibilität beim Herpes corneae eigentlich nicht jene absolut sichere differentialdiagnostische Bedeutung zuschreiben, wie dies allgemein geschieht. Schon *Peuschke* stellte bei seinen an frischen und infizierten Hornhautverletzungen vorgenommenen Untersuchungen zahlreiche Sensibilitätsstörungen fest. *Cerise* und *Thurel* fanden beim Ulcus corneae stets eine Herabsetzung der Sensibilität. Beim Herpes, bei epithelialen

Dystrophien, interstitiellen Keratitiden und gittriger Hornhautentartung ergab die Prüfung wechselnde Werte von Hypästhesie bis zur Anästhesie. *Terson* stellte beim Glaukom und bei Keratitis parenchymatosa teilweisen Sensibilitätsverlust fest. Über ähnliche Ergebnisse berichtet *Morinaga*, der die Berührungsempfindlichkeit der Cornea mit besonderen Meßapparaten studierte. Er fand Herabsetzung der Sensibilität nach Staroperationen, Beriberi, Herpes und Neuritis. Auch die Untersuchungen der Marburger Klinik (*Grüter*), die *U. Schmidt* in ihrer Doktorarbeit zusammenstellt, weisen in die gleiche Richtung: Von 108 Patienten mit Herpes corneae zeigen 10 völlig normale und 51 herabgesetzte Sensibilität. Nur bei 47 Fällen (= 43,5%) war die Hornhautsensibilität völlig aufgehoben.

Das oben beschriebene Bild der zelligen Invasion gilt in morphologischer und cytologischer Hinsicht für die ersten 3—5 Tage der herpetischen Ulceration. Nach dieser Zeit treten in den Präparaten (vgl. Abb. 14) langgestreckte Spindelzellen auf, die bis zur beginnenden Heilung des herpetischen Prozesses neben den Leukocytenspießen das histologische Bild beherrschen.

Die Leukocyten haben in Abb. 14 zum Teil wieder ihre runde Ruheform angenommen, zum Teil sind sie noch länglich gestreckt. Neben den Leukocyten erkennt man spindelige Zellen mit ovalem Kern. Das Plasma dieser Spindelzellen färbt sich mit Hämatoxylin gleichmäßig blaßblau; auch die nach *Bielschowsky* imprägnierten Zellen lassen ein fast homogenes Plasma erkennen. Erst in späteren Stadien findet eine mehr oder weniger starke Körnelung des Cytoplasmas statt. Durch die färberischen Eigenschaften sind die Spindelzellen sowohl von den meist pseudoeosinophilen Leukocyten als auch von den Hornhautzellen mit ihrem feinkörnigen Plasma leicht zu unterscheiden. Dies ist bemerkenswert, da die Kantenansicht der Hornhautkörperchen ebenfalls spindelförmig ist, wodurch eine Verwechslung mit spindeligen Infiltrationszellen bei oberflächlicher Betrachtung möglich wäre.

Die hier beschriebenen Spindelzellen haben große Ähnlichkeit mit jenen Zellen, die *Senftleben* vor Jahrzehnten in der entzündeten Hornhaut beobachtet hat und die er im Gegensatz zu den leukocyitären „Entzündungsspiessen“ als „Regenerationsspieße“ bezeichnete. *Senftleben* hielt die Regenerationsspieße für Abkömmlinge der fixen Hornhautzellen deren Fortsätze einige Tage nach dem Beginn der artefiziellen Keratitis größer werden, kleine sog. Nebenkerne entstehen lassen und schließlich selbständige spindelige Zellen bilden. Die Anschauung *Senftlebens* über die Entstehung der Spindelzellen aus Hornhautzellen ist bisher noch nicht widerlegt. *Suganuma*, der neben den Leukocytenspießen auch aus Histiocyten bestehende Entzündungsspieße beobachtete, hält an den Regenerationsspiessen *Senftlebens* fest. Auch *Otsuka* spricht in der deutschen Zusammenfassung seiner Arbeit über eitrige Impferatitis

neben den Leukocytenspieß, Gefäßendothelien und Histiocyten von Keratoblasten, also Abkömmlingen von Hornhautzellen, denen er sogar phagocytierende Eigenschaften zuschreibt. Nach den Abbildungen, die leider nur japanisch beschriftet sind, kann ich zwischen der eitrigen Impfkeratitis und der von mir mit Herpesvirus erzeugten Keratitis keine

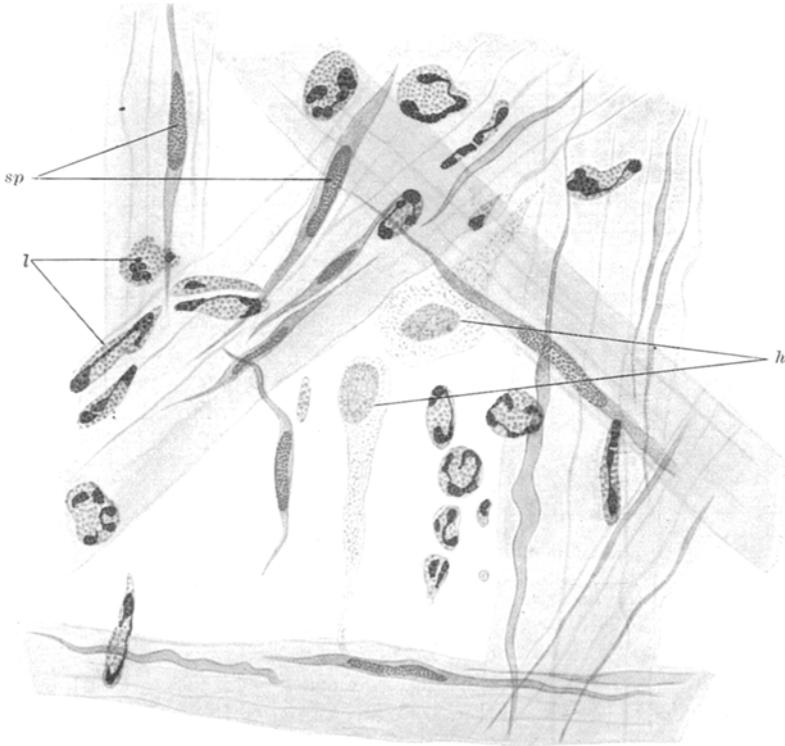


Abb. 14. Das Bild der entzündlichen Infiltration nach 4- bis 5tägigem Bestehen der Keratitis. Hämatoxylin-Eosin. 1200mal vergrößert. Auf  $\frac{1}{10}$  verkleinert. *sp* Spindelzellen, *l* Leukocyten, *h* Hornhautzellen.

grundsätzlichen Unterschiede bemerken. So erkennt man in den Abb. 2 und 3 der Arbeit von *Otsuka* deutlich die auch von mir beschriebenen färberischen und morphologischen Eigenschaften der spindelligen Infiltrationszellen.

Um die mehrere Tage nach dem Beginn der Impfkeratitis auftretenden eigentümlichen Spindelzellen näher zu identifizieren, will ich einige differentialdiagnostische Erwägungen anstellen. Es besteht die Möglichkeit, daß es sich bei den Spindelzellen um Abkömmlinge der Hornhautzellen, um Lymphocyten, Plasmazellen, Monocyten und um Reticuloendothelien im weitesten Sinne des Wortes handelt. Am

unwahrscheinlichsten ist die lymphocytäre oder plasmacelluläre Natur der Spindelzellen. Das geht einwandfrei aus dem Vergleich der verschiedenen Kernplasmarelation bei den Spindelzellen und Lymphocyten hervor. Andererseits wird den Lymphocyten von *Maximow*, *E. Ziegler* u. a. große Umwandlungsfähigkeit durch Vergrößerung des Kernes und des Protoplasmas zugeschrieben. Ich glaube nicht, daß derart veränderte Lymphocyten für unsere Spindelzellen in Frage kommen, ich hätte sonst — da von mir jedes Stadium der Keratitis untersucht wurde — Übergangsformen von den kleinen Lymphocyten mit schmalem Plasmaum zu den größeren Spindelzellen finden müssen.

Auch Monocyten, deren schwach färbbares, kaum gekörntes Plasma große Ähnlichkeit mit dem der Spindelzellen aufweist, kommen nicht in Frage. Hierbei ist weniger die unterschiedliche Kernplasmarelation als das morphologische Verhalten der Spindelzellen im weiteren Verlauf der herpetischen Keratitis von entscheidender Bedeutung. Sollten die Monocyten während der Wanderung durch die schmalen Saftspalten der Cornea zu Spindelzellen deformiert werden, dann müßten sie später nach dem Abklingen der Entzündungserscheinungen — wie die Leucocyten — wieder ihre ursprüngliche rundliche Form annehmen. Ein solches Verhalten habe ich an den Spindelzellen während der herpetischen Keratitis nie beobachten können. Ferner läßt die Zusammensetzung des Blutes in den Capillaren nicht an gehäufte Auswanderungen der Monocyten aus den Gefäßen denken.

Auf die Unterschiede, die in der Plasmastruktur zwischen den Hornhautzellen und Spindelzellen bestehen, habe ich bereits vorher aufmerksam gemacht. *Senfleben* glaubte, die Spindelzellen gingen als Regenerationsprodukt aus den Fortsätzen der fixen Hornhautzellen hervor. Ein derartiges Verhalten der Parenchymzellen widerspricht jedoch unseren neueren Kenntnissen vom Regenerationsvermögen der Cornea. Nach *Salzer* ist die Regeneration der Hornhaut aus fixen Hornhautzellen völlig ausgeschlossen; er läßt die endgültige Entscheidung über die Herkunft der Regenerationszellen aus dem Epithel oder den Wanderzellen offen. *Löhlein* bemerkt bei seinen Untersuchungen zur Keratitisfrage ein intensives Wachstum des Corneaepithels, während die fixen Hornhautzellen nur vereinzelt geringe Wucherungserscheinungen erkennen ließen. Auf Grund seiner Beobachtungen an lebenden Corneakulturen stellt *Törö* folgendes fest: „Die fixen Corneazellen haben in der Organisation ihre Fähigkeit zur Mitose verloren und so können sie an der Regeneration nicht teilnehmen. Die Differenzierung der Corneazellen geht mit dem Verlieren der Vermehrungsfähigkeit parallel. Je durchsichtiger die Cornea in der normalen Entwicklung geworden ist, um so weniger wuchs das Gewebe in vitro.“

Nach diesen Erörterungen bleiben nur noch die Reticuloendothelien (R.E.) als Ursprung der Spindelzellen übrig. Damit erhebt sich die

neue Frage, welche der verschiedenen unter den Begriff des reticuloendothelialen Systems vereinigten Zellen, für die Bildung der Spindelzellen bei der Keratitis in Betracht kommen. Leider sind, wie *Ehrlich* noch vor kurzer Zeit feststellte, die morphologischen Einzelheiten der R.E. — die bekanntlich mehr vom funktionellen Standpunkt aus als Einheit aufgefaßt werden — bisher nicht restlos geklärt, so daß wir bei der Eingruppierung der Spindelzelle nicht auf allgemein anerkannte Tatsachen zurückgreifen können. Es fehlen sichere morphologische Angaben darüber, wie sich die R.E. im engeren Sinne von den Histiocyten, und diese wieder von den aus den Gefäßen ausgewanderten Monocyten abgrenzen lassen, die von vielen mit in den reticuloendothelialen Apparat einbezogen werden.

Bieten die unter normalen Verhältnissen gewissermaßen in Ruhe befindlichen R.E. im histologischen Präparat kein klares Bild, so gilt das besonders von den R.E., die sich unter entzündlichem Einfluß vermehrt und aus dem geschlossenen Zellverband herausgelöst haben. Solche Zellen erleiden auf der Wanderung erhebliche Deformationen und ihr Cytoplasma ändert infolge der neuen Tätigkeit seine morphologische Beschaffenheit. Die Unsicherheit unserer Kenntnisse über die Cytologie der R.E. kommt am besten in der reichhaltigen Nomenklatur zum Ausdruck. Als Entzündungszellen kennen wir „die großen Phagocyten“ (*Metschnikoff*), die teils als Abkömmlinge der Bindegewebszellen (Fibroblasten), teils als umgewandelte Blutzellen aufgefaßt werden. *Marchand* bezeichnet ähnliche Zellen als „große leukocytoide Wandzellen“. *Maximow* spricht von „Polyblasten“ und wieder andere Autoren halten die aufgeführten Zellen für identisch mit den Histiocyten *Aschoffs* oder den seit langem bekannten „Klasmatocyten“ *Ranviers* und „rhagiokrinen“ Zellen *Renauts*. Später hat *Marchand* die „Adventitiazellen“ der kleinen Gefäße als Quelle der vielgestaltigen, teils langgestreckten, teils spindeligen Entzündungszellen nachweisen können. Diese „Adventitiazellen“ — von anderen auch Pericyten oder *Rougettsche* Zellen genannt — sind nach *Marchand* Abkömmlinge des Endothels, die sich schon normalerweise, aber besonders bei Entzündungsprozessen vom Endothelrohr abspalten.

Da die Cornea nicht so vielfältige Beobachtungsmöglichkeiten, wie z. B. das Omentum, bietet, und da die Cornea außerdem wegen ihrer eigentümlichen Ernährungsverhältnisse eine Sonderstellung unter den Geweben einnimmt, kann meine Meinung über die Entstehung der Entzündungszellen keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen. Nach allem, was ich bei der herpetischen Keratitis beobachten konnte, neige ich zur Ansicht *Marchands*. Ich halte die für das fortgeschrittene Stadium der Hornhautentzündung charakteristischen Spindelzellen für Abkömmlinge der Adventitiazellen (Pericyten). Diese Meinung wird durch Abb. 15 unterstützt, bei der es sich um eine Capillare vom Hornhautrandgeflecht

handelt. Das Capillarrohr ist in mehreren Lagen von den gleichen spindeligen Zellen belegt, die wir wenige Millimeter weiter auf den Infiltrationsstraßen des Hornhautparenchyms erkennen können. Einige der auf Abb. 15 sichtbaren Zellen haben sich gänzlich vom Zellverband gelöst. Ich will noch erwähnen, daß die in der genannten Abbildung dargestellten Zellen in Wirklichkeit nicht so scharf konturierte Grenzen



Abb. 15. Capillare mit zahlreichen Adventitiazellen. Biel-schowsky-Bindgewebemethode. 800 mal vergrößert. Auf  $\frac{1}{10}$  verkleinert.

hatten, wie das leider in der Zeichnung zum Ausdruck gekommen ist. Die auf Abb. 15 rechts unten dargestellte Zelle erweckt mit den Einschnürungen des Kerns und der Verteilung der Kernkörperchen den Eindruck als stehe sie kurz vor der amitotischen Teilung.

Die Vermehrung der Spindelzellen geschieht wohl meist auf dem Wege der Amitose, da mitotische Teilungsbilder nur äußerst selten zu sehen sind. Eine der wenigen von mir bei der Impfkeratitis beobachteten Mitosen ist in Abb. 16 im Mikrophotogramm wiedergegeben.

Die RE. haben die Eigenschaften, mehr oder weniger stark Farbstoff zu speichern. Ich habe deshalb versucht, die Speichereigenschaften der Spindelzellen mit Trypanblau zu untersuchen. *Löhlein* hat in seinen bereits früher erwähnten Untersuchungsreihen ebenfalls die Trypanblauspeicherung benutzt. Er hat trotz gründlicher Vorbehandlung seiner Tiere nach dem von *Schnaudigel* angegebenen Verfahren in den bis zum 10. Tage nach dem Beginn der Keratitis untersuchten Hornhäuten keine Trypanblauspeicherung in den Infiltrationszellen nachweisen können. Da ich die negativen Resultate *Löhleins* kannte, habe ich besonderen Wert auf eine möglichst gründliche Vorbereitung meiner Tiere gelegt. Ausgewachsene Kaninchen erhielten bis zu 15 teils intra-

venöse, teils subcutane Injektionen, zu je 10 cem 1%iger Trypanblaulösung. Die vitale Färbung war so intensiv, daß das Blutplasma, das Konjunktivalsekret und sogar die Hornhautinfiltrate blau gefärbt waren. Bei der histologischen Untersuchung habe ich jedoch nicht eine einzige Zelle mit Trypanblauspeicherung in den vorher blau getönten Infiltraten gefunden. Das bläuliche Aussehen der Hornhauterhebe läßt sich nur durch den gefärbten Saftstrom der Cornea erklären. Ich kann die von *Löhlein* berichteten negativen Trypanblauspeicherversuche nur bestätigen. Allerdings knüpfe ich daran nicht die gleichen Schlußfolgerungen wie *Löhlein*, der aus dem Fehlen der Blaufärbung auch auf Fehlen der Histiocyten schließt.

Bekanntlich speichern die RE. das Trypanblau in verschiedener Stärke; hierauf wurde von fast allen Autoren hingewiesen. Man erklärt das ungleiche Verhalten der RE. vielfach durch Unterschiede im Funktionszustand der Zellen, die sich bald in Ruhe, bald in Tätigkeit befinden. *Ehrlich* weist auf das Unbefriedigende dieser Erklärung hin und glaubt die Unterschiede in der Speicherung auf den Differenzierungsgrad der Zellen zurückführen zu können. Er schreibt: „Die jüngsten Zellen haben noch keine Speichercapazität. Erst mit zunehmender Reife wird diese Fähigkeit erworben, um dann bis zum Tode der Zelle erhalten zu bleiben“.

Da bei entzündlichen Prozessen neue RE. in erheblichem Maße gebildet werden, wäre es nach *Ehrlich* nicht verwunderlich, wenn die Spindelzellen in der Cornea keinen Farbstoff speichern. Würden die jungen Spindelzellen bei länger dauernder herpetischer Keratitis die Fähigkeit zu speichern in geringem Grade erwerben, so besteht immer noch die Möglichkeit, daß die kleinen Mengen evtl. gespeicherter Farbkörper bei der Härtung des Auges von der Fixationsflüssigkeit ausgelaugt werden. *Gasteiger* glaubt, die Trypan speichernden Zellen seien wegen der eigenartigen Stoffwechselverhältnisse der Cornea dem Nachweis entzogen.

Den negativen Ergebnissen von *Löhlein* und mir stehen einige von *Rados*, *Accardi*, *Fontano*, *Barletta*, *Suganuma*, *Blotvogel* und *Nemeth* erhobene positive Befunde gegenüber, die unter verschiedenen Bedingungen teils an der normalen, teils an der entzündeten Cornea erhoben wurden. Dabei ist bemerkenswert, daß *Jirmann* die Ergebnisse *Blotvogels* an Hornhäuten junger Kaninchen nachgeprüft hat, ohne sie bestätigen zu können.

Bei meinen Trypanspeicherungsversuchen, die mit zwei Herpesstämmen in zwei Versuchsreihen mit je 6 Tieren durchgeführt wurden, beobachtete ich eine eigenartige Abschwächung des Herpesvirus. Die beiden Herpesstämmen erwiesen sich bei Kontrollversuchen als äußerst virulent. Sie erzeugten bei normalen Kaninchen eine schwere herpetische Keratitis, die bei allen 12 mit Trypanblau vorbehandelten Tieren merkwürdig milde verlief. Ich werde diese Beobachtung, die für die Klinik des Herpes vielleicht wichtig sein kann, in späteren Untersuchungen eingehender prüfen.

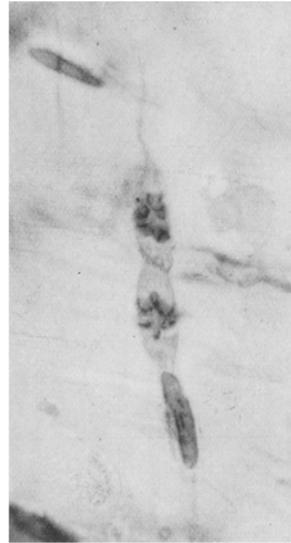


Abb. 16.  
Mitotische Kernteilung einer Spindelzelle. Hämatoxylin-Eosin. 700 mal vergrößert.

Gelangen Hornhäute mit nahezu abgeheilter Impfkeratitis zur histologischen Untersuchung, dann finden wir folgendes morphologische Bild: Die Spindelzellen besorgen, wie ich im nächsten Abschnitt darlegen werde, die Reparation des zugrunde gegangenen Parenchyms. Die Leukocyten sind zum größten Teil resorbiert. Die wenigen noch

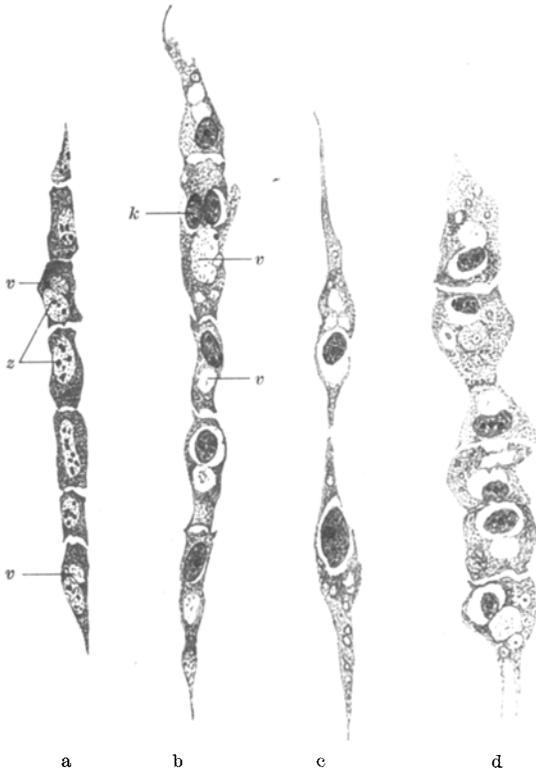


Abb. 17 a—d. Verschiedene Typen lymphocytoider Infiltrationszellen. Bielschowsky-Bindgewebsmethode. 900mal vergrößert. Auf  $\frac{1}{10}$  verkleinert. z Zellkerne, v Vakuolen, k fragile amitotische Kernteilung. Übrige Bezeichnungen s. Text.

vorhandenen weißen Blutzellen liegen einzelt oder in kleinen Gruppen im Hornhautgewebe. Daneben finden sich neue Zellformen, wie sie in den Abb. 17—19 dargestellt sind. Bei beginnender Heilung sehen wir zunächst die in Abb. 17 mit a bezeichneten Zellen, bei denen es sich um relativ plasmaarme, stark argentaaffine (mit Hämatoxylin blaßblau getönte) Zellkörper handelt, die sich gegenseitig zu viereckigen Gebilden deformiert haben. Mehrere Zellen sind analog den Entzündungsspiessen zu Zellsäulen hintereinander gelagert, deren Endzellen zipfelförmig ausgezogen sind. Bei noch älteren Stadien der Impfkeratitis kommen die in Abb. 17 mit b

bezeichneten Zellsäulen zur Beobachtung. Die Zellkörper sind meist von einer größeren und mehreren kleinen Blasen durchsetzt, die teilweise mit Bröckel angefüllt sind. Durch die Blasenbildung sind die Zellen naturgemäß gegenüber den in Abb. 17 mit a bezeichneten Formen wesentlich größer geworden. Liegen die blasigen Zellen isoliert im Hornhautgewebe, so nehmen sie spindelige Gestalt an, sie sind aber durch die Eigenart ihres Protoplasmas von den oben beschriebenen Spindelzellen deutlich zu unterscheiden. In fast abgeheilten herpetischen Keratitiden bekommen wir die in Abb. 17 bei d dargestellten Zellformen zu Gesicht, deren Plasma

gegenüber den mit a bezeichneten Zellen ganz unregelmäßig gekörnt erscheint. Ferner sind jetzt zwei oder drei große Vakuolen zu erkennen, wodurch eine weitere Vergrößerung des Zellkörpers bedingt ist.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die in Abb. 17 gezeichneten Zellformen gemeinsam auf lymphocytoide Zellen zurückzuführen sind, die im Verlauf der Invasion ins Hornhautparenchym eingreifende Umwandlungen erfahren haben. Die lymphocytoiden Zellen verhalten sich in

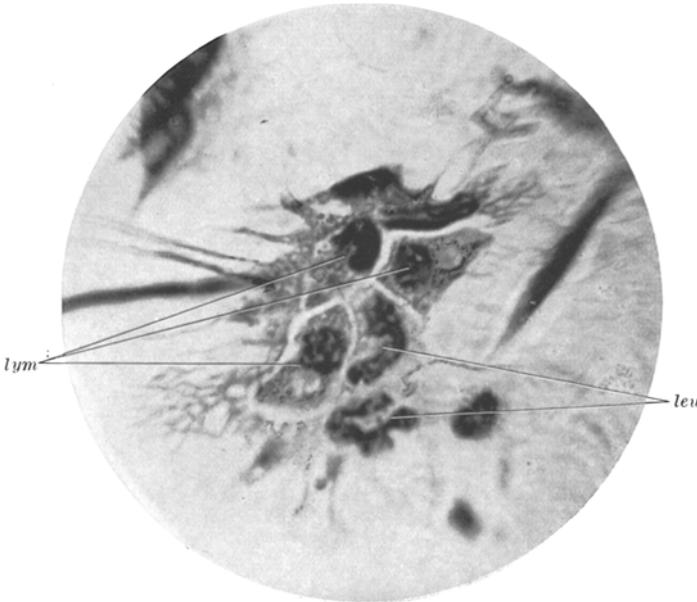


Abb. 18. Phagocytierende Infiltrationszellen im Innern einer Hornhautzelle. *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode. 1000mal vergrößert. *lym* Lymphocytoidzellen, *leu* Leukocyten.

der entzündlichen Cornea wie Leukocyten. Während ich nie Spindelzellen gesehen habe, die phagocytierend in das Plasma fixer Hornhautzellen eingebrochen waren, konnte ich des öfteren ähnliche Bilder wie das der Abb. 18 beobachten. Die in Abb. 18 dargestellte Hornhautzelle hat sich aus dem syncytialen Verband gelöst, die Fortsätze und ein großer Teil des Plasmas sind bröckelig zerfallen. Der größte Raum des Hornhautkörperchens wird von Lymphocytoidzellen und polymorphkernigen Leukocyten eingenommen.

Die Beantwortung der Frage nach der Herkunft der lymphocytoiden Zellen stößt auf ähnliche Schwierigkeiten, wie ich sie bei den Spindelzellen beschrieb. Zum Glück finden wir bei den Lymphocyten und den ihnen ähnlich erscheinenden Zellen nicht eine solch verwirrende Namengebung vor wie bei den Reticuloendothelien. *Aschoff* hat darauf hingewiesen, daß man streng zwischen den Lymphocyten, d. h. den

Blutlymphocyten und den lymphocytenähnlichen Zellen, d. h. den aus Bindegewebe hervorgegangenen Gebilden unterscheiden müsse. Auch *Pappenheim* unterscheidet echte Blutlymphocyten von histiogenen, meist aus der Adventitia hervorgehenden Lymphocyten. Suchen wir bei Hornhäuten mit älterer Impfkeratitis die Randgefäßschlingen auf, dann entdecken wir dort im perivascularären Gewebe jene lymphocytoiden Zellen. Ein solches Bild ist in Abb. 19 dargestellt. Das dort sichtbare Capillarrohr ist in näherer und weiterer Um-

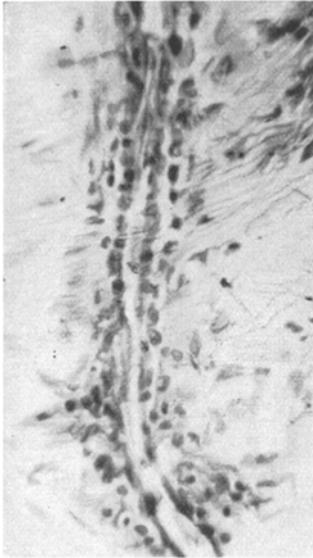


Abb. 19. Perivascularäre Ansammlung von Lymphocytoidzellen. Hämatoxylin-Eosin. 800mal vergrößert.

gebung mit zahlreichen rundlichen Zellen belegt, bei denen wir alle Übergangsformen zwischen den in Abb. 17 mit a und d bezeichneten Zelltypen feststellen können. Man könnte glauben, die runden lymphocytenähnlichen Gebilde seien aus dem Gefäßrohr ausgewandert, aber die zellige Zusammensetzung des in den Randgefäßen vorhandenem Blutes schließt diese Möglichkeit aus. Es bleibt deshalb nur die Annahme übrig, daß die lymphocytoiden Zellen von perivascularären Bindegewebe gebildet werden, wie es von mehreren Autoren für Entzündungen anderer Gewebe beschrieben wurde. Vor kurzer Zeit haben *Ehrlich* und *Wohlrab* die Bildung lymphocytoider Zellen von den schon normalerweise in der Adventitia gelegenen indifferenten Mesenchymzellen erwähnt.

Das späte Auftreten der lymphocytoiden Zellen bei der Impfkeratitis stimmt mit den Angaben *Brückners* überein, der bei

seinen Untersuchungen an entzündeten Augäpfeln die Lymphocyten erst am Ende der zweiten Woche in nennenswerter Anzahl auftreten sah.

Die Beschreibung der infiltrativen Vorgänge bei der herpetischen Keratitis läßt sich in folgenden Sätzen kurz zusammenfassen: Nach 2- bis 3tägiger Inkubationszeit wird das histologische Bild der Keratitis herpetica von der Leukocyteninvasion bestimmt. Die Leukocyten wandern auf winklig zueinander verlaufenden, durch besondere anatomische Verhältnisse gewissermaßen präformierten Straßen durch das Hornhautgewebe. Mehrere Leukocyten lagern sich zu Spießeln hintereinander. Nach weiteren 5—6 Tagen treten im Hornhautparenchym eigentümliche Spindelzellen auf, die den Adventitiazellen *Marchands* entsprechen; sie stammen von den Pericyten des Randgefäßschlingennetzes ab und sind nicht als Abkömmlinge der fixen Hornhautzellen anzusehen. Beim abheilenden Herpes finden wir vorwiegend lympho-

cytoide Zellen, die vom perivascularären Bindegewebe gebildet werden und die im weiteren Verlauf der Keratitis einschneidende Veränderungen erleiden. Da die Infiltrationszellen nie planlos, sondern stets geordnet in Richtung der in der Cornea charakteristisch gelagerten Bindegewebsbündel und Nervenfasern verlaufen, werden diese unmittelbar am Wege gelegenen Formationen durch die eingewanderten Zellen besonders schnell eingeschmolzen. Hierauf müssen die fast stets beim Herpes corneae festzustellenden Sensibilitätsstörungen zurückzuführen sein.

*Die reparativen Vorgänge bei der Impfkeratitis.*

Zwischen dem Ende der Infiltration und dem Beginn der Reparation ist bei der herpetischen Keratitis keine scharfe Grenze zu ziehen. Beide Vorgänge gehen bei der mehrere Tage alten Entzündung nebeneinander her, d. h. an einigen Hornhautstellen finden wir neue zellige Invasionen, an anderen Stellen verraten zerfallende Leukocyten und in Organisation befindliche Spindelzellen die beginnende Abheilung.

Über die Regeneration im allgemeinen schreibt *Marchand* in seinem grundlegenden Werk über den Prozeß der Wundheilung: „Die Regeneration ist stets an die noch erhalten gebliebenen Reste kernhaltigen Protoplasmas gebunden. Sie allein sind die vermehrungs- und wucherungsfähigen Elemente, deren Produkte wieder der gleichen Umwandlung, der Differenzierung und Ausscheidung fähig sind, wie die ursprünglichen Elemente.“ Auf die Hornhaut übertragen, würde dies heißen, die Reparation des durch die Entzündung entstandenen Gewebsdefektes geht von den fixen Hornhautzellen aus. Das war auch *Marchands* Meinung, wenn er sagt: „Die Zellen der Sehnen, Bänder, ja selbst der Hornhaut stehen denen des gewöhnlichen Bindegewebes so nahe, daß es eines besonderen Beweises nicht bedarf, daß sie die Fähigkeit haben, immer wieder fibrilläres Bindegewebe zu bilden.“ In *Marchands* Sätzen kommt die Meinung der älteren Forschung über die Hornhautregeneration zum Ausdruck. Nach *Stricker* nehmen die Fortsätze der Hornhautkörperchen an Größe zu, erhalten Teilkern und spalten sich schließlich vom Zellkörper ab. Die Ansicht *Senftlebens*, die in wesentlichen Punkten mit der von *Stricker* übereinstimmt, habe ich zu Anfang des vorigen Abschnittes dargelegt. Von *Senftleben* werden die Spindelzellen, die er für Regenerationsprodukte der fixen Hornhautzellen hielt, mit dem Namen „Regenerationsspieße“ belegt. Die Meinung der alten Autoren taucht in ihren Grundzügen immer wieder bis in die neueste Zeit auf: *Rhodes* und *Rooyen* sprechen bei der Vaccinekeratitis von Fibroblasten. *Suganuma* hält an dem Ausdruck „Regenerationsspieße“ fest und will einen direkten protoplasmatischen Zusammenhang zwischen den Spindelzellen und den Hornhautkörperchen festgestellt haben. Leider fügt *Suganuma* seiner Arbeit keine Abbildungen bei, an Hand deren man besser Kritik üben könnte. Der gleiche Autor berichtet auch über

mitotische Kernteilung der Hornhautzellen, die er besonders in der Nähe von Regenerationsspiessen beobachtet habe. Hierzu möchte ich bemerken, daß ich in den vielen tausenden Präparaten nicht eine einzige Mitose der Parenchymzellen feststellen konnte.

Im Gegensatz zu den obengenannten Autoren, äußert *Salzer* eine grundsätzlich andere Meinung. *Salzer* hat niemals deutliche Zeichen von Proliferation an einem Hornhautkörperchen entdecken können, und er stellt fest, daß im Umkreis der Hornhautdefekte Wanderzellen, tote

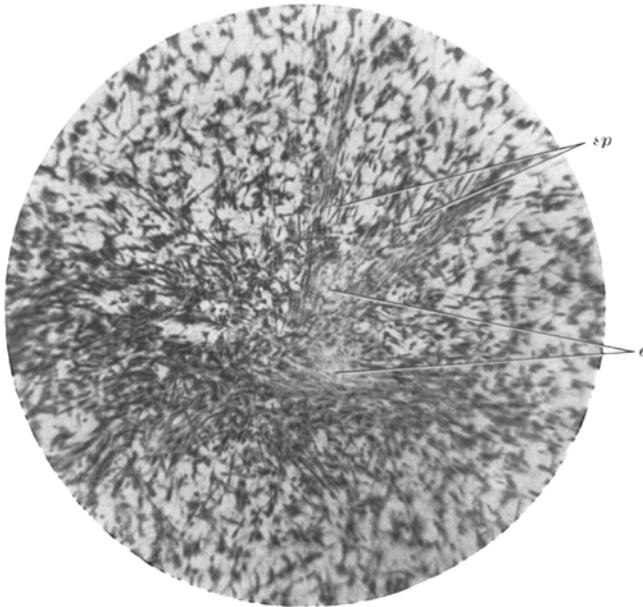


Abb. 20. In Abheilung begriffene Impfstelle. *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode. 80mal vergrößert. *sp* Spindenzellen, *e* Epithelzellen.

Hornhautzellen und große spindelförmige Zellen vorkommen, deren Abstammung problematisch bleibt. Auch *Bonnefon* und *Lacoste* sprechen den fixen Corneazellen jede Bedeutung im Regenerationsprozeß ab. Über ähnliche Ergebnisse berichtet *Landreau*: „Die Hornhautregeneration setzt sich aus einem epithelialen und einem bindegewebigen Anteil zusammen, sie kommt durch bindegewebige Elemente zustande, deren Ursprung noch dunkel ist.“ *Hanke* hinwieder schließt sich bei seinen Untersuchungen der Meinung älterer Autoren an. Nach ihm stammen die Keratoblasten von den fixen Hornhautzellen ab. So wechseln die Ansichten der Autoren einander ab, bis in neuester Zeit die Vermehrung von Hornhautkörperchen von *Fukushima* in Abrede gestellt wird.

Nach meinen Untersuchungen muß ich mich bei der Frage nach der Herkunft der Spindenzellen den Darlegungen von *Salzer*, *Bonnefon*,

*Lacoste* und *Landreau* anschließen. Es besteht wohl kein Zweifel darüber, daß die von jenen Forschern beobachteten spindeligen Keratoblasten mit den von mir oben genau beschriebenen Spindelzellen identisch sind. War den älteren Forschern die Herkunft dieser Zellen, von denen sie nur wußten, daß die Hornhautkörperchen als Mutterzellen nicht in Frage kamen, noch problematisch, so konnte ich den Bindegewebsapparat der



Abb. 21. Beginnende Reparatur nach herpetischer Impfkeratitis. *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode. 80mal vergrößert. *n* Normale Hornhautzellen, *w* wandernde Spindelzellen, *sp* Spindelzellen.

Gefäße (die Pericyten und Adventitiazellen) als Ursprung der Spindelzellen sicherstellen. Ich will jetzt beschreiben, wie von diesen Spindelzellen die Reparatur der durch die Entzündung verursachten Gewebdefekte erfolgt.

In Abb. 20 ist eine in Abheilung begriffene Impfstelle der Cornea dargestellt. Der Flachschnitt stammt aus den vordersten Hornhautschichten und läßt bei *e* unter Verwendung stärkerer Vergrößerungen Epithelzellen erkennen, die in die von der Entzündung hinterlassene Delle eingewuchert sind. Bei *sp* können wird deutlich die hinzuwandernden Spindelzellen erkennen, die an anderen Stellen der Abbildung etwa parazentral links zu dichten undurchsichtigen Haufen zusammengeballt sind. Sollte die Meinung von *Marchand*, *Senfleben* und *Hanke* richtig sein, so müßten die inmitten des Entzündungsherdes gelegenen und von der Entzündung

am meisten alternierten Zellen zu der heftigen Gewebsproliferation fähig sein. Hierzu ist folgendes zu sagen: Ich habe die in Abb. 20 gezeigte Präparatstelle genau nach Mitosen durchsucht und keine entdecken können. Die Vermehrung der Hornhautzellen könnte nun noch auf amitotischem Wege vor sich gehen, aber auch hierfür ließen sich keine Anhaltspunkte gewinnen. Ich fand zwar häufiger große Protoplasma-komplexe mit mehreren Kernen. Dabei handelt es sich aber nicht — wie

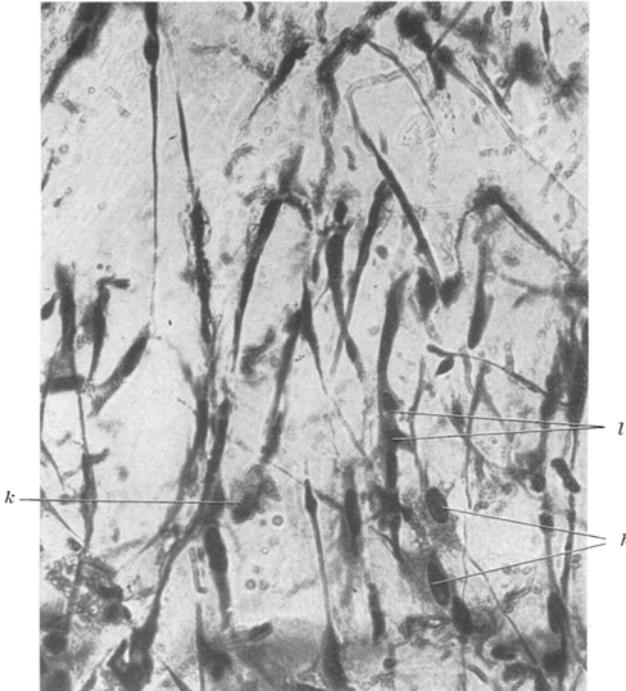


Abb. 22. In Organisation befindliche Spindelzellen. *Bielschowsky*-Bindegewebsmethode. 350mal vergrößert. *k* degenerierte Hornhautzelle, *h* noch normal aussehende Hornhautzellen, *l* Leukocyten.

ältere Autoren meinten — um Proliferationen und Amitosen, sondern um mehrere zusammengeballte, stark degenerativ veränderte Zellen. Gerade die schweren Veränderungen im Plasma, die man mit älteren Methoden nicht so gut nachweisen konnte, lassen die Bildung junger Zellen unmöglich erscheinen.

In Abb. 21 wird das Randgebiet eines herpetischen Ulcus dargestellt. Die Grenze zwischen den mit *n* bezeichneten normalen Hornhautzellen und dem mit Spindelzellen (*sp*) durchsetzten nekrotischen Bezirk ist deutlich zu erkennen. Eine Proliferation der normalen Hornhautzellen, die nach älteren Berichten lange Fortsätze in die Nekrose hineinsenden

sollen, ist nirgends zu sehen. Wir bemerken lediglich bei w Spindelzellen, die im Gänsemarsch, also der für die in Wanderung befindlichen Zellen typischen Formation, einherziehen. Von den in den nekrotischen Bezirk eingewanderten Spindelzellen haben nur noch einige ihre ursprüngliche spindelige Gestalt behalten, während die übrigen die verschiedensten Formen angenommen haben.

Die Änderung der ursprünglichen spindeligen Form der Adventitiazellen geht auch aus der Abb. 22 hervor. Aber nicht nur der Zelleib, sondern auch die Struktur des Protoplasmas ist verändert. Das Cytoplasma erscheint bei jungen Spindelzellen homogen, während es bei den in Abb. 22 dargestellten Zellen als schaumige und körnige Masse in Erscheinung tritt. Das schaumige Plasma mit seinen vielen körnigen Einschlüssen ist typisch für phagozytierende Zellen, und die Änderung vom homogenen zum schaumig-körnigen Cytoplasma kann mit als Beweis dafür angesehen werden, daß die jungen RE. erst allmählich die Eigenschaft gewinnen, Fremdkörper in sich aufnehmen zu können. Selbst Leukozyten werden — wie man in Abb. 22 bei l sieht — in das Plasma der Spindelzellen eingeschlossen. Den Spindelzellen kommt also neben der eigentlichen Funktion Hornhautdefekte auszufüllen noch die Säuberung des Entzündungsfeldes durch Resorption von Plasmatrümmern und einzelnen Infiltrationszellen zu.

In Abb. 23 sind mehrere Spindelzellen gezeichnet, die in einem nekrotischen Hornhautbezirk liegen. Bemerkenswert sind bei diesen Zellen die plasmatischen Verbindungen, die zwischen den verschiedenen Zellkörpern

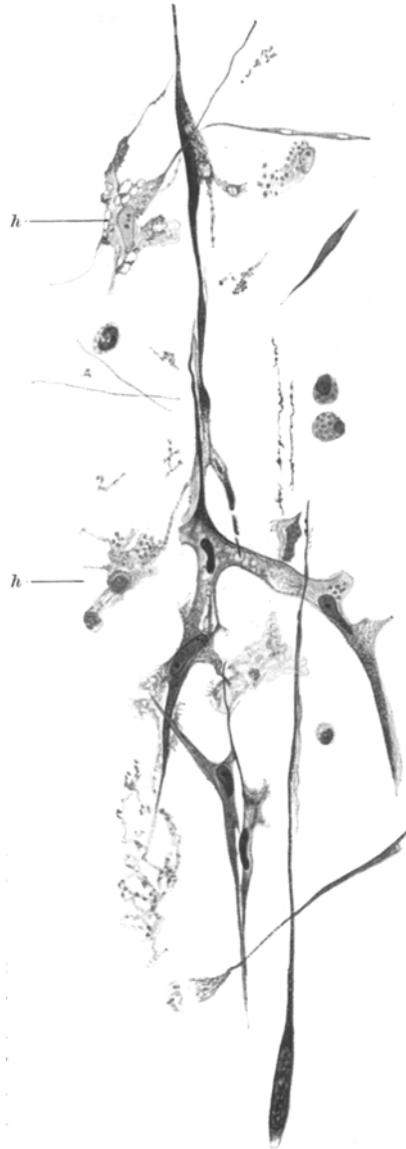


Abb. 23. Spindelzellen im syncytialen Verband innerhalb eines nekrotischen Hornhautbezirkes. Bielschowsky-Bindgewebemethode. 570mal vergrößert. Auf  $\frac{2}{3}$  verkleinert. h Zugrunde gehende Hornhautzellen.

hergestellt sind. Wer möchte beim Betrachten der Abb. 23 mit den älteren Autoren behaupten, die Spindelzellen seien aus den in völligem Zerfall begriffenen Hornhautzellen (h) durch mitotische oder amitotische Teilung entstanden!

Für Abb. 24 habe ich eine Präparatstelle ausgewählt, in der der Übergang von Spindelzellen zu richtigen wohlgebildeten Hornhautzellen klar zum Ausdruck kommt. Die Spindelzellen entsenden schmale Fortsätze, die sich miteinander vereinigen und ständig an Zahl zunehmen.

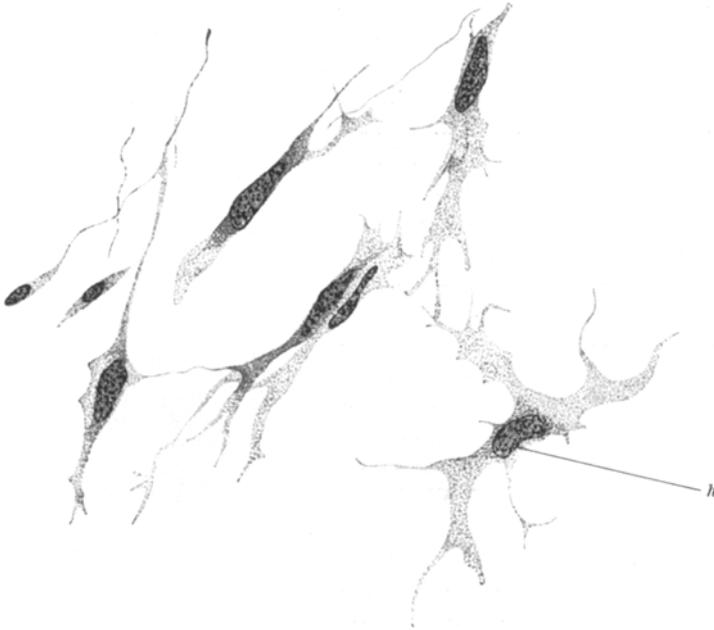


Abb. 24. Übergänge zwischen Spindelzellen und den von ihnen gebildeten neuen Hornhautzellen. Bielschowsky-Bindgewebemethode. 800mal vergrößert. Auf  $\frac{1}{4}$  verkleinert.  
h Neugebildete Hornhautzelle.

Schließlich entstehen plasmareiche, vielgestaltige, syncytial verbundene Zellen, die morphologisch bereits große Ähnlichkeit mit den fixen Hornhautzellen aufweisen, von denen sie sich eigentlich nur noch durch die geringere Größe und durch die Entsendung unregelmäßig gestalteter Fortsätze unterscheiden.

Die bisher strittigen Fragen nach der Herkunft und der Funktion der Spindelzellen können wir wie folgt beantworten: Die Reinigung des Entzündungsgebietes von nekrotischen Gewebsresten usw. wird bei der herpetischen Keratitis von den Spindelzellen besorgt, die von Adventitiazellen ausgehen und als Elemente des reticuloendothelialen Systems zu betrachten sind. Die Spindelzellen wandern in die nekrotischen Hornhautbezirke ein, nehmen hier vielgestaltige Formen an, entsenden Fortsätze,

lassen syncytiale plasmatische Verbindungen untereinander entstehen und ersetzen langsam den von der Entzündung geschaffenen Defekt des Hornhautparenchyms.

Wenn ich das histologische Bild der herpetischen Keratitis mit den von anderen Autoren dargestellten Keratitiden toxischer und bakterieller Natur vergleiche, dann komme ich zu der Überzeugung, daß die infiltrativen und reparativen Vorgänge in den Parenchymschichten bei der herpetischen Keratitis durch nichts von dem Entzündungsablauf anderer Keratitiden unterschieden sind. Hiermit läßt sich jedoch das Fehlen von Sensibilitätsstörungen bei toxischen und bakteriellen Keratitiden nicht gut vereinigen. Ich werde auf dieses Problem in einer späteren Arbeit eingehen. Gleichzeitig werde ich die von einigen Autoren als spezifisch herpetische Veränderung aufgefaßte „ballonierende Zelldegeneration“ genauer untersuchen.

#### *Zusammenfassung.*

Der Versuch durch Verimpfung von Zoster- und Buchstabenkeratitismaterial auf der Kaninchenhornhaut eine Impfkeratitis zu erzeugen, mißlang in allen Fällen. Hiernach dürfen wir vielleicht die herpetische Natur der beiden Erkrankungen in Zweifel ziehen.

Entgegen der unter dem Einfluß von *H. Virchow* entstandenen Meinung vom lamellären Bau der Cornea konnte ich feststellen, daß die Hornhautgrundsubstanz aus eng miteinander verflochtenen Bindegewebsbündeln aufgebaut ist, in die gelegentlich freie Fortsätze der fixen Hornhautzellen einmünden können.

Die Fortsätze der Hornhautzellen, die Bindegewebsbündel der Grundsubstanz, die elastischen Fasern und die Nervenzüge sind nach einem geometrisch anmutenden Konstruktionsplan an dem Bau der Cornea beteiligt.

Der Nervenapparat des Hornhautparenchyms zeigt bei herpetischer Impfkeratitis kein einheitliches pathologisches Bild. Krankhafte Veränderungen an größeren Nervenfasern und *Schwannschen* Zellen kommen erst bei längerem Bestehen der Keratitis zur Beobachtung. Die Schädigungen treten auch in späten Stadien der herpetischen Keratitis nur an einzelnen Nervenstämmen auf, während andere gröbere nervöse Formationen unversehrt bleiben. Auf Grund des histologischen Befundes an den groben Nervenfasern, sind die beim Herpes auftretenden Sensibilitätsstörungen nicht zu erklären.

Die fast stets beim Herpes festzustellende Anästhesie der Hornhaut muß histologisch auf die eigentümlichen Wege der Infiltrationszellen zurückgeführt werden. Infolge besonderer morphologischer Verhältnisse, fallen in der Cornea die Infiltrationswege mit den feinsten Nervenzügen zusammen.

Die zellige Infiltration besteht in den ersten Tagen der Entzündung aus Leukocyten, die sich zu charakteristischen Spießen hintereinander lagern. Es ließen sich keine Anzeichen für die histiogene Entstehung der Leukocyten ermitteln.

Nach 6—6 tägigem Bestehen der Keratitis treten im histologischen Bild ziemlich große Spindelzellen auf, die als ausgewanderte Adventitiazellen (Pericyten) aufgefaßt werden müssen. Lymphocytoide Zellen erscheinen erst in späten Stadien der herpetischen Entzündung. Sie sind meist zu plumpen Zellsäulen hintereinander gelagert. Die lymphocytoiden Zellen stammen zumeist aus dem perivascularären Bindegewebe.

Die Hornhautzellen spielen bei der Reparation des zugrunde gegangenen Parenchyms keine Rolle. Die Reinigung des Entzündungsfeldes von nekrotischen Gewebsresten erfolgt durch die Spindelzellen. Ferner wird der vom Entzündungsprozeß hinterlassene Parenchymdefekt von den Spindelzellen ausgefüllt. Sie wandern in die nekrotischen Bezirke ein, nehmen hier mannigfache Formen an, entsenden Fortsätze, lassen syncytiale Verbindungen untereinander entstehen und gleichen sich in ihrer Gestalt langsam den fixen Hornhautzellen an.

Wenige Tage nach Abschluß der vorliegenden Arbeit, veröffentlicht *Nageotte*<sup>1</sup> Beobachtungen über die Beziehung der Leukocyten zu den fixen Hornhautzellen. Da die Deutung, die *Nageotte* seinen Befunden gibt, in vielen Punkten anfechtbar ist, werde ich zu dieser Nachschrift veranlaßt.

Nach *Nageotte* enthalten die Hornhautzellen häufiger rundliche Leukocyten, die im Plasma der Parenchymzellen nicht die geringsten Reaktionszeichen hervorrufen. Die zunächst intraplasmatisch gelegenen Leukocyten verlassen die fixen Hornhautzellen wieder, nehmen spießförmige Gestalt an, wandern im Parenchym weiter oder bleiben gelegentlich eine Zeitlang durch einen feinen Faden mit der Wirtszelle verbunden. *Nageotte* begeht bei seiner Darstellung den Fehler, daß er einen lebendigen Vorgang, nämlich die Leukocytenwanderung aus leblosen mikroskopischen Präparaten ersehen will. Er bildet z. B. eine Wanderzelle ab, deren Plasma zum Teil außerhalb und zum anderen Teil innerhalb einer Hornhautzelle liegt. Dabei behauptet *Nageotte*, der Leukocyt wandere aus der Hornhautzelle aus. (la fig. IV,3, montre un épieu, déjà formé a moitié, qui sort de la cellule fixe, tandis que son autre moitié de forme globuleuse reste engagé dans cette cellule.) *Nageotte* berücksichtigt jedoch nicht, daß man mit gleichem Recht das Gegenteil behaupten kann, nämlich, daß die Leukocyten in die Hornhautzellen einwandern, wodurch die Deutung des histologischen Bildes grundsätzlich geändert wird. Nimmt man das Experiment zu Hilfe und erzeugt durch irgendwelche Reize eine schnelle Leukocytenzufuhr ins Hornhautgewebe, die

<sup>1</sup> *Nageotte*: Z. Zellforsch. 28, 103 (1933).

man — was sehr wichtig ist — in jedem Stadium untersuchen muß, dann erkennt man, daß es sich in Wirklichkeit gerade umgekehrt verhält, wie es *Nageotte* beschreibt. Die Leukocyten wandern zu Spießen geformt in die Hornhaut ein und nehmen im Innern der Hornhautzellen, die sie übrigens nie wieder verlassen, zum großen Teil rundliche Formen an. Wendet man außerdem eine leistungsfähige histologische Methode an, dann erkennt man im Plasma der Hornhautzellen nach der Leukocyteninvasion Veränderungen, die *Nageotte* nicht beobachten konnte.

### Schriftenverzeichnis.

- Accardi-Fontano*: Boll. Ocul. **10**, 1025 (1931). — *Ballowitz, E.*: Graefes Arch. **50**, 360 (1900). — *Baum, O.*: Zit. nach *Doerr*. — *Berger, A.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **77**, 504 (1926). — *Blanc-Caminopetros*: Ann. Inst. Pasteur **38**, 152 (1924). — *Blotvogel, W.*: Anat. Anz. **58**, Erg.-H., 273 (1924). — *Boeke, J.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2**, (1925); **4**, 448 (1926); **38**, 594 (1935). — *Bumke-Foersters* Handbuch der Neurologie, Bd. I, S. 995. 1935. — *Böerner, Patzelt, Gödel, Standenath*: Das Reticuloendothel. Leipzig: Georg Thieme 1925. — *Bonnefont-Lacoste*: Annales d'Ocul. (1912). — *Bönner, P.*: Diss. Bonn 1935. — *Böttcher*: Virchows Arch. **62**, 569 (1875). — *Bowman*: Zit. nach *Virchow*. — *Busse, P.*: Graefes Arch. **117**, 366 (1926). — *Busse-Grawitz*: Virchows Arch. **268**, 237 (1928). — *Casper, L.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **41**, 289 (1903); **57**, 385 (1916). — *Cerise-Thurel*: Bull. Soc. Ophthalm. Paris **8**, 505 (1931). — *Cohnheim*: Virchows Arch. **40**, 1 (1867). — *Doerr, R.*: Zbl. Ophthalm. **14**, 705, 833 (1925); **15**, 1, 313, 537 (1926). — *Eberth*: Zur Kenntnis der bakteriologischen Mykosen, 1873. — *Ehlers, H.*: (dän.) Zit. nach *v. Möllendorffs* Handbuch. Bd. 3, Teil 2. — *Ehrich, W.*: Erg. Path. **29**, 1 (1934). — *Ehrich-Wohlrab*: Beitr. path. Anat. **93**, 321 (1934). — *Esveld, L. W. van*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **15** (1928). — *Fage*: Arch. d'Ophthalm. **49**, 578 (1932). — *Fleischer, B.*: Heidelberg. Ber. **49**, 383 (1932). — *Friedenwald, J. S.*: Arch. of Ophthalm. **52**, 105 (1923). — *Fuchs, A.*: Atlas der Histopathologie des Auges. Leipzig und Wien: Franz Deuticke 1923. — *Fuchs-Lauda*: Z. Augenheilk. **49**, 9 (1923). — *Gasteiger, H.*: Arch. Augenheilk. **108**, 408 (1934). — *Gilbert, W.*: Arch. Augenheilk. **89**, 23 (1921). — Erg. Path. **21**, 1 (1928). — *Goodpasture, E. W.*: Z. Neur. **129**, 599 (1930). — *Grawitz, P.*: Med. Klin. **1924 II**, 1656. — Arch. klin. Chir. **136**, 678 (1925). — *Greeff, R.*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Erg.-Bd. 1, S. 122. 1901—1906. — *Grüter, W.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **65**, 398 (1920). — Heidelberg. Ber. **42**, 162 (1921); **43**, 227 (1922); **50**, 223 (1934). — Münch. med. Wschr. **1924 II**, 1058. — Naturforsch. Verslg. Düsseldorf 1926 (Ber. in Klin. Mbl. Augenheilk.). — Klin. Mbl. Augenheilk. **91**, 826 (1933). — *Hannemann*: Z. exper. Path. u. Ther. **21**, 28 (1920). — *Hanke*: Graefes Arch. **89**, 351 (1915). — *Heitzmann*: Wien 1883. — *Hentschel*: Klin. Mbl. Augenheilk. **90**, 548 (1931). — *Herbst*: Ch. Z. Kinderheilk. **56**, 122 (1934). — *Herting, K.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **35**, 633 (1934). — *Hippel, E. v.*: *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 11, S. 216. 1928. — *Holmes, Spincer, Greeves*: Klin. Mbl. Augenheilk. **56**, 577 (1916). — *Iwanow-Radostina*: Trav. Labor. Recherch. biol. Univ. Madrid **28**, 303 (1933). — *Jaensch, P. A.*: Heidelberg. Ber. **46**, 265 (1927). — *Jirman, J.*: (tschech.) Ref. Zbl. Ophthalm. **25**, 606, 785 (1931). — *Knüsel-Vonwiller*: Berlin 1928. — *Koeppe, L.*: Graefes Arch. **99**, 1 (1919). — *Kolossow*: Trav. Labor. Recherch. biol. Univ. Madrid **28**, 345 (1933). — *Kolossow-Polykarpova*: Z. Anat. **104**, 716 (1935). — Anat. Anz. **80**, 339 (1935). — *Kraupa, E.*: Münch. med. Wschr. **1920 II**, 1236. — *Lamb, H. D.*: Amer. J. Ophthalm. **18**, 644 (1935). — *Landreau*: Zit. nach *Hanke*. —

*Lauber-Kolmer*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 3, Teil 2. 1936. — *Laurentjew*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **36**, 651 (1934). — *Leber*: Die Entzündung. Leipzig 1891. — *Lloyd, R. J.*: Amer. J. Ophthalm. **14**, 601 (1934). — *Löhlein, W.*: Heidelberg. Ber. **44**, 229 (1924). — Arch. Augenheilk. **96**, 265 (1925). — Graefes Arch. **118**, 395 (1927). — *Löwenstein, A.*: Münch. med. Wschr. **1919 I**, 769. — Heidelberg. Ber. **42**, 167 (1920). — Klin. Mbl. Augenheilk. **64**, 15 (1920). — *Lubarsch*: *Aschoffs Pathologische Anatomie*, Bd. 1, S. 540. 1928. — *Luger-Lauda*: Klin. Wschr. **1923 I**, 880; **1925 I**, 209. — *Marchand, F.*: Virchows Arch. **234**, 245 (1921). — *Mariani*: Zit. nach *Doerr*: Zbl. Ophthalm. **14/15**. — *Meller, J.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **43 II**, 335 (1905). — *Möllendorff, W. v. u. M. v. Möllendorff*: Z. Zellforsch. **3**, 503 (1926). — *Moringa, T.*: Acta Soc. ophthalm. jap. **36**, 22, deutsche Zusammenfassung (1932). — *Nakajima, M.*: Ref. Zbl. Ophthalm. **24**, 483 (1931). — *Nakamura, B.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **69**, 669 (1922). — *Nassiloff*: Virchows Arch. **50**, 550 (1870). — *Németh, L.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **96**, 613 (1936). — *Orth, J.*: Zit. nach *Greeff*. — *Otsuka, T.*: Acta Soc. ophthalm. jap. **39**, 60, deutsche Zusammenfassung (1935). — *Pajtas, J.*: (slowak.) Zbl. Ophthalm. **36**, 607 (1936). — *Peters, A.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **85**, 640 (1930). — *Pette, H.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **121**, 111, 144 (1931). — *Peuschke*: Diss. Rostock 1904. — *Polykarpowa, G. A.*: Z. Anat. **104**, 378 (1935). — *Rados, A.*: Graefes Arch. **85**, 381 (1913). — *Rählmann, E.*: Graefes Arch. **23**, 165 (1877). — *Ranvier, L.*: C. r. Acad. Sci. Paris **126**, (1898). — *Recklinghausen, v.*: Virchows Arch. **28**, 157 (1863). — *Reis, W.*: Graefes Arch. **105**, 617 (1917). — Festschrift für *E. Fuchs*, 1921. — *Reiser, K. A.*: Z. Zellforsch. **15**, 761 (1932). — Arch. Augenheilk. **109**, 251, 481 (1936); **110**, 253 (1937). — Heidelberg. Ber. **51**, 287 (1936). — *Rhodes-Rooyen*: J. of Path. **44**, 357 (1937). — *Sabussow-Ssuslikow*: Z. Anat. **106**, 739 (1937). — *Salzer*: Heidelberg. Ber. **36**, 244 (1910). — *Salzmann*: Wien 1912. — *Schimert*: Z. Zellforsch. **27**, 246 (1937). — *Schmelzer, H.*: Heidelberg. Ber. **27**, 258 (1929). — *Schmidt, R.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **91**, 47 (1933). — *Schmidt, U.*: Diss. Marburg 1935. — *Schmidt-Rimpler*: *Graefe-Saemisch' Handbuch*, Bd. 6. 1908. — *Schnardigel, O.*: Graefes Arch. **47**, 387 (1899); **86**, 93 (1913). — *Seefelder, R.*: Graefes Arch. **73**, 188 (1910). — *Senftleben*: Virchows Arch. **72**, 542 (1878). — *Siegrist*: Klin. Mbl. Augenheilk. **65**, 104 (1920). — *Sklawunos, T. G.*: Zbl. Ophthalm. **16**, 617 (1925). — *Stocker, F.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **65**, 298 (1920). — *Stöhr, Ph. jr.*: Z. Zellforsch. **16**, 123 (1932). — Virchows Arch. **292**, 596 (1934). — Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 45. — Klin. Wschr. **1932 II**, 1214. — *Stricker*: Vorlesungen über allgemeine Pathologie, 1883. — *Suganuna, S.*: Klin. Mbl. Augenheilk. **67**, 240 (1921). — *Sunder-Plassmann*: Z. Chir. **245**, 757 (1935). — *Szily, A. v.*: Heidelberg. Ber. **42**, 309 (1921). — *Tartuferi, F.*: Graefes Arch. **56**, 419 (1903). — *Teague-Goodpasture*: Zit. nach *Doerr*. — *Terson*: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von *Cerise-Thurel*. — *Törö, E.*: Z. Anat. **98**, 97 (1932). — *Villaverde, J. M. de*: *Bumke-Foersters Handbuch der Neurologie*, Bd. 9, S. 145. 1935. — *Virchow, H.*: *Graefe-Saemischs Handbuch*, Bd. 1, II, S. 1. 1910. — *Vogt*: Lehrbuch und Atlas der Spaltlampenmikroskopie. Berlin: Julius Springer 1931.