(Aus dem anatomisch-biologischen Institut der Berliner Universität.)

Beiträge zur Kenntniss der Milchsecretion¹⁾.

Von

L. Michaelis, Dr. med.

Hierzu Tafel XX und XXI.

Historische Einleitung.

Die Anschauungen, welche vor Begründung der Zellentheorie über den Bau der Milchdrüse herrschten, finden wir zusammengestellt in Joh. Müller's berühmtem Werke: *de glandularum secernentium structura penitiori*-(1). Es wird hier mitgetheilt, dass Mascagni und Cruikshank durch Quecksilberinjectionen zuerst festgestellt haben, dass die Drüsengänge der Milchdrüsen blind endigen. Joh. Müller selber bildet die ausführenden Gänge und ihre alveolären Ausbuchtungen auf's Deutlichste ab. Die Frage, wie in diesen Gängen die Milch bereitet werde, wirft er gar nicht auf, obwohl die mikroskopische Zusammensetzung der Milch — wenigstens das Vorhandensein der Milchkügelchen — längst bekannt war; Leeuwenhoek hatte sie schon im Jahre 1744 gesehen.

Die ersten genaueren Angaben über die Herkunft der Milch hat Langer (13) gemacht. Er sah in den Alveolen freie Kerne liegen mit grösseren oder kleineren, den Kernkörperchen ähnlichen Gebilden im Innern, welche er für Fett hielt. Durch Verfettung und Zerfall dieser Kerne liess er die Milch entstehen. Reinhardt (11), der Ausführliches über die Bildung der Colostrumkörper mittheilt, war zu keinem positiven Resultat über die Bildung der Milch gekommen, nur so viel stellte er fest, dass die Milchkügelchen nicht durch Zerfall der Colostrumkörper-

1) Vorliegende Abhandlung wurde bei der medicinischen Facultät der Berliner Universität zur Beantwortung einer von ihr gestellten Preisaufgabe eingereicht und mit dem vollen Preis gekrönt.

chen entstehen, sondern nach Ausstossung der letzteren aus den Drüsenbläschen vom Epithel secernirt werden. Ebenso wenig klar meint Kölliker 1854 (14), dass „die Milchsecretion auf einer Bildung von Flüssigkeit und von fetthaltigen Zellen in den Drüsenbläschen beruhe“. Anders dagegen Virchow (15). Er fasst die Bildung der Milch als ein physiologisches Vorbild für die fettige Degeneration auf: in den Epithelzellen der Milchdrüse entstehen Fetttropfen, die Zelle selber geht durch Nekrobiose zu Grunde, die Fetttropfen werden frei und stellen die Milchkügelchen dar. Im Anfang der Lactation geht dieser Process noch nicht immer regelmässig vor sich, sondern es lösen sich verfettete Zellen vom Epithel ab, behalten ihre Continuität und stellen die Colostrumkörper dar. Die Milchkügelchen sind also Zerfallsproducte der Epithelzellen. Die Voraussetzung für eine derartige Annahme ist, dass das Epithel der Milchdrüse mehrschichtig sei, wie in der Talgdrüse. Und in der That stellt Virchow die Secretion des Talges auf gleiche Stufe mit der der Milch. Die der Membrana propria unmittelbar anliegende Zellschicht ist die Matrix für die mehr nach dem Lumen zu gelegenen, allmählich der Verfettung entgegen gehenden Zellen. Mit dem Nachweis, dass das Epithel der Milchdrüse einschichtig ist, fällt auch die Virchow'sche Theorie der Milchbildung (nicht jedoch der Talgbildung). Dieser Nachweis konnte aber erst später, mit Vervollkommnung der histologischen Untersuchungsmethoden geführt werden, und wenn auch noch lange Zeit über die Einschichtigkeit des Epithels gestritten wurde, — ein einziger 5 μ dicker Mikrotomschnitt beweist sie ohne Weiteres. Die Virchow'sche Theorie hat sich sehr lange behauptet, man findet sie noch in neueren Lehrbüchern der Anatomie und Geburtshülfe; sie konnte nicht verdrängt werden durch mehrere abweichende Resultate anderer Forscher.

Im Jahre 1866 machte Stricker (16) die bedeutsame Beobachtung, dass die Colostrumkörperchen, auf Körpertemperatur erwärmt, amöboid beweglich sind und dass sie im Stande seien, ihre Fetttropfen auszustossen. Er nahm deshalb an, dass überhaupt die Milchkügelchen von Colostrumkörperchen ausgestossen würden; die letzteren hielt er für Epithelzellen der Milchdrüse oder abgelöste Theile von solchen. Die wesentliche Abweichung von der Virchow'schen Lehre ist also das Ableugnen einer

fettigen Degeneration der Zellen; denn er schreibt den mit Fett beladenen Colostrumkörpern noch active Beweglichkeit zu.

Die nächsten Untersucher der Milchdrüse, Kehr er und Langer, erkannten die Einschichtigkeit des Epithels. Kehr er (17) fand im Lumen der Alveolen körnige Gerinnsel, in denen Fettkügelchen und Kerne suspendirt waren. Er hielt den Inhalt des Lumens für ein Zerfallsproduct der Drüsenzellen. Trotz der Einschichtigkeit soll doch eine Nekrobiose der Zellen eintreten.

Langer (18) schloss ein Zugrundegehen der Epithelzellen bei der Lactation nicht geradezu aus, neigte aber mehr der Ansicht zu, dass die Milch ein wirkliches Secret der Epithelzellen sei. Er fand oft in den Epithelzellen grosse Fettropfen liegen und äussert sich über diesen Befund folgendermaassen: „Offenbar bersten die ausgedehnten Epithelzellen und lassen den Fettropfen austreten. Fraglich ist, ob die Epithelzelle dabei zu Grunde geht und gleich durch eine andere ersetzt wird, oder wiederholt mehrere Milchkügelchen zu produciren im Stande ist. Letzteres dürfte das Richtige sein.“ Zum ersten Mal wird hier die Vermuthung ausgesprochen, dass die Milchbildung nicht ein passiver, mit dem Tode verbundener Vorgang in der Epithelzelle sei, sondern auf einer activen, productiven Thätigkeit des Epithels beruhe. Zu einem ähnlichen Resultat kam Schmidt (20) in einer Dissertation. Nach ihm ist eine Epithelzelle im Stande, eine Zeit lang fortwährend neues Fett zu produciren, schliesslich aber geht sie doch durch Nekrobiose zu Grunde und wird durch eine neue ersetzt.

Die Virchow'sche Lehre war so bedeutend modificirt worden. Da entstand durch Rauber eine ganz neue Theorie, welche den Epithelzellen überhaupt jeden Antheil an der Milchbildung absprach; gleichzeitig wurde von Partsch und Heidenhain die Lehre von der activen Betheiligung des Epithels weiter ausgebildet, ja man kann sagen, überhaupt zum ersten Male in aller Schärfe ausgesprochen. Diese beiden Theorien stehen sich diametral gegenüber und verdienen eine eingehendere Besprechung.

Rauber (24, 25), dessen Idee schon vorher einmal von Winkler (19) ausgesprochen wurde, nahm an, dass Lymphkörperchen durch das Epithel hindurchwanderten, zu Fett zerfielen und die Milch lieferten. Er beschrieb zuerst, dass beim

Meerschweinchen in der secernirenden Milchdrüse das Bindegewebe mit Lymphzellen infiltrirt sei, dass man die Lymphkörperchen zwischen den Epithelzellen finde, und dass ebenso Lymphkörperchen in grosser Anzahl in den Endbläschen der Drüse vorhanden seien, theils unverändert, theils mit geschwollenem Zellkörper, erst mit feineren, dann mit gröberen Fetttropfen, dass sie schliesslich zerfallen und die Milch darstellen.

Eine Stütze erhielt die Rauber'sche Lehre noch dadurch, dass Bonnet (29) der Uterinmilch der Wiederkäuer eine ganz ähnliche Entstehung zuschrieb. Aber Bonnet fand auch in den Epithelzellen der Uterusschleimhaut Fetttropfen, unabhängig von den Leukocyten, und ohne dass die Zellen Zeichen des Zerfalls zeigten. Er nahm an, dass dieses Fett von den Epithelzellen aus dem Blutplasma niedergeschlagen sei. Das Fett der Uterinmilch hat also nach Bonnet einen doppelten Ursprung, durch Secretion vom Epithel und durch Degeneration der Leukocyten.

Im Gegensatz zu Rauber's Lehre steht die von Partsch (26) und Heidenhain (31) begründete. Sie leugnet gänzlich die Betheiligung der Leukocyten bei der Milchbildung und stellt die Milch als ein echtes Secret der Epithelzelle dar. Die Epithelzellen machen während ihrer Thätigkeit Formveränderungen durch; sie wachsen zu sehr hohen Cylinderzellen aus, deren kuppenförmig abgerundete Enden weit in das Lumen der Alveolen vorspringen. „Bei der Secretion wird der vordere Theil der Zelle sammt dem in ihm enthaltenen Fett abgestossen. Die zerfallende Substanz der Zelle löst sich in der Milch, die Fetttropfen werden frei; oft hängt ihnen noch auf einer Seite ein Stück des Zellenleibes kappenartig an, das aber allmählich auch gelöst wird. Sind in dem sich abstossenden Theile der Zelle Kerne, so gehen auch diese in das Secret über. Man findet sie nicht selten in dem Alveolarinhalt, dagegen sehr selten in der entleerten Milch. Daraus folgt, dass auch sie allmählich zerfallen — eine Erklärung für den Nuclein Gehalt der Milch.“ Der Ersatz der verlorenen Kerne findet nicht auf mitotischem Wege statt; beobachtet hat er aber auch directe Theilungen der Kerne nicht. Dem Einwande, dass die verschiedene Höhe der Epithelzellen vom Füllungsgrade der Alveolen abhängig sei — wie das Epithel der Harn-

blase von ihrer Füllung — beugt er durch die Angabe vor, er habe ebenso gut enge, wie ausgedehnte Alveolen mit hohen, und andererseits auch mit flachen Epithelzellen gesehen.

Genauer beschäftigt hat sich mit dem Zerfall der Kerne Nissen (33) unter Heidenhain's Leitung. Er beschreibt die Veränderungen, welche die in's Secret übergehenden Kerne bis zu ihrem Zerfall durchmachen und findet, dass sie mit der gleichzeitig von Flemming (41) für die Kerne der atretischen Graaf'schen Follikel beschriebenen „Chromatolyse“ identisch sei. Sie besteht im Wesentlichen darin, dass sich das gesammte Chromatin des Kernes in Form von mehreren stärker färbbaren Klümpchen an der Peripherie des Kernes gruppirt und dann aus einander fällt. Betreffs des Ersatzes dieser Kerne bemerkt er, dass er in Hunderten von Präparaten keine einzige Mitose habe sehen können.

Gerade dieser Umstand ist es, welcher Bizzozero und Vassale (32) bestimmen, den Zerfall von Kernen während der Lactation überhaupt abzuleugnen. Auch sie beschreiben die hohen, kuppelartig in das Lumen hineinragenden Epithelzellen, meinen aber, dass die Höhe des Epithels nur von dem Druck des in den Alveolen befindlichen Secretes abhängig sei. „Die Kügelchen, welche Nissen als Kernfragmente deutet, sind Kügelchen, welche im Protoplasma auftreten und etwas chromatische Substanz aufnehmen. [Eine Analogie mit den Nebenkernen des Pancreas?]¹⁾. Jedenfalls wird der Kern nicht zerstört.“

Etwas in Widerspruch mit der Heidenhain'schen Lehre steht Coën (34), denn bei ihm taucht die Lehre von der Mehrschichtigkeit des Epithels wieder in Wort und Bild auf. Er scheint mit zu dicken Schnitten gearbeitet zu haben. Im Secret fand er auch freie „zum Theil verfettete“ Kerne.

Kadkin (35), dessen Arbeit mir nur im Referat zugänglich war, nimmt einen Degenerationsprocess der Epithelzellen an, welcher auf einer Bildung von „Gerinnsehn“ (?) im Protoplasma und einem Zerfall der Kerne beruhe. Den Leukocyten spricht

1) Diese Analogie fällt übrigens fort, wenn man mit Ogata annimmt, dass die Nebkerne des Pancreas ausgewanderte Nucleolen sind.

er eine Bedeutung an der Bildung der von Colostrumkörpern freien Milch ab.

Frommel (36) unterscheidet bei der Lactation die Bildung der Fetttropfen und den Zerfall der Kerne. Das Fett entsteht nach ihm durch eine Umwandlung des Protoplasma der Drüsenzellen; dieser Vorgang findet schon in beträchtlichem Maasse vor der Niederkunft statt; während der Lactationsperiode wird dieses schon gebildete Fett allmählich ausgestossen und immer neues gebildet. Auch er beschreibt die hohen, hügelartigen Epithelzellen und nimmt einen Kernzerfall an. Wie die Kerne ersetzt werden, darüber ist er in einiger Verlegenheit; „wie diese Kerntheilung vor sich geht, ist bisher völlig dunkel; weder anderen Forschern noch mir ist es jemals gelungen, die üblichen Kerntheilungsfiguren in den Epithelien der Milchdrüse nachzuweisen“.

Auch Steinhaus (37) sah beim Meerschweinchen während der Lactation die eigenthümlichen, hohen Epithelzellen und den Kernzerfall. Er glaubt eine Erklärung für den Nachwuchs der zerfallenden Kerne gefunden zu haben. Nach ihm finden vor wie auch während der Lactationsperiode Mitosen statt; vor dieser Periode steht die Längsachse der Kernspindel tangential zum Alveolus, und es entstehen zwei neben einander liegende Kerne bzw. Zellen. Hierdurch wird die Zahl der Epithelzellen vermehrt. Während der Lactation aber beschreibt er Mitosen, deren Längsachse radiär steht. Durch sie sollen zwei Kerne entstehen, welche in einer Zelle hinter einander liegen und zu keiner Zelltheilung führen. Der vordere der beiden Kerne wird in's Lumen ausgestossen und zerfällt. Im Uebrigen hat Steinhaus das Verhalten der Altmann'schen Granula in den verschiedenen Stadien der Lactation studirt; er fand sie kugelförmig während des Ruhestadiums, zu längeren Fäden „ausgewachsen“ oder spirillenförmig während der Thätigkeit der Drüse. Bezüglich der Fettbildung neigt er der Ansicht zu, dass das Fett durch eine directe Verfettung der Altmann'schen Granula entstände; wer nun die Existenz der Altmann'schen Granula in der lebenden Zelle für durchaus unbewiesen hält, wird ihm natürlich hierin nicht beipflichten können. Aber auch die Kerne lässt er sich direct verfetten.

Allen den zuletzt genannten Autoren, von Partsch an,

steht B e n d a (38) gegenüber. Er leugnet überhaupt jeden Kernzerfall. Kerne im Secret hält er für zufällig, auch fand er niemals Chromatolysen, ebenso wenig aber Leukocyten, ausgenommen zu Anfang und zu Ende der Lactationsperiode (nur bei einer im Puerperium verstorbenen Frau fand er sie). Jede Gestaltsveränderung der Epithelzellen, mit Ausnahme einer geringen Abflachung oder Erhöhung, hält er für postmortale Erscheinungen. Und auch dieses Platter- oder Höherwerden der Epithelzellen ist, wie er durch einen Versuch gezeigt zu haben glaubt, nur von dem Füllungsgrade der Alveolen abhängig. Eine eigenthümliche Anschauung hat er in Bezug auf die Einschichtigkeit des Epithels. In früheren Entwicklungszuständen sei das Epithel deutlich zweischichtig; die äussere Schicht bilde späterhin jene platten Zellen, welche nach anderen Autoren ausserhalb der Membrana propria liegen und den H e i d e n h a i n'schen „Korbzellen“ der Speicheldrüsen entsprechen; nur die innere Schicht sei die secernirende.

Ganz neuerdings hat S z a b ó (40) angegeben, dass die Anordnung der Nucleolen im Kern während der Lactation in charakteristischer Weise verändert sei gegen die während der Ruhe. Wie ich vorweg bemerken will, hat sich in der That bestätigt, dass ein durch seine Grösse hervortretendes, mitten im Kern (d. h. nicht wandständig) gelegenes Kernkörperchen nur während der Lactationsperiode erscheint. S z a b ó zeichnet auch freie Kerne im Secret.

Wenn man aus den neueren Arbeiten ein Résumé zieht, so ergeben sich von den wichtigeren Punkten folgende als sicher gestellt:

1. Das secernirende Epithel der Milchdrüse ist einschichtig. Während der Lactation finden keine oder verschwindend wenige Mitosen statt.

(Nur Steinhaus hat sie in grösserer Zahl beobachtet.)

2. Die Fetttropfen werden in den Epithelzellen gebildet und in das Lumen der Alveolen hinein ausgestossen.

Die noch zweifelhaften Punkte, um deren Entscheidung es sich jetzt handelt, möchte ich in folgenden Fragen formuliren:

1. Ist die Formveränderung der Epithelzellen von der Secretionsthätigkeit abhängig oder ist sie mechanisch durch den Füllungsstand des Alveolus bedingt?

2. Findet ein Zerfall von Epithelkernen statt, und, wenn das der Fall ist, auf welche Weise werden diese Kerne ersetzt?

3. Welchen Antheil an der Milchbildung haben die Leukocyten?

4. Ist das in der Epithelzelle auftretende Fett ein Degenerationsproduct oder Secretionsproduct der Zelle?

Material und Methode.

Ich habe die Milchdrüse des Meerschweinchens, der Maus und der Kuh untersucht, am Genauesten, an 9 verschiedenen Thieren, die des Meerschweinchens. Die Thiere wurden, um eine etwaige Reizung der Drüse zu vermeiden, nicht vergiftet, sondern stets durch den Halsschnitt getötet und das Material sofort eingelegt. Als Fixationsmittel benutzte ich vor allem die concentrirte Sublimatlösung und das Hermann'sche Gemisch von Platinchlorid, Osmiumsäure und Essigsäure. Daneben wandte ich zur Kontrolle Pikrinsäure-Sublimat-Essigsäure (conc. Lösungen 1:1:0,02:2 Wasser), und das Flemming'sche Chrom-Osmiumgemisch an. Um die Resultate von Steinhaus nachzuprüfen, benutzte ich auch die Altmann'sche Flüssigkeit. Das Sublimat wandte ich an, um die Farbenreactionen der Gewebelemente zu erhalten; da bei seiner Anwendung das Fett bei den zur Einbettung nothwendigen Procedures gelöst wird, so brauchte ich als Ergänzung die Osmiumgemische. Von den Färbemitteln leistet auch hier das Böhmer'sche Hämatoxylin im Verein mit den sauren Anilinfarben (Orange, Eosin) die besten Dienste. Doch habe ich daneben noch viele andere Färbemethoden angewandt. Uebrigens hat das Protoplasma der secernirenden Drüse eine ziemlich grosse Neigung, sich mit Hämatoxylin zu färben, so dass man es, wenn man eine Gegenfärbung nachher anwenden will, möglichst schwach einwirken lassen muss. Nach den Osmiumgemischen färbte ich besonders mit Safranin und mit dem Heidenhain'schen Eisenhämatoxylinlack.

Neben den fixirten Schnitten habe ich aber auch die Untersuchung des frischen Materials nicht versäumt, obwohl gerade die secernirende Milchdrüse zu den schwierigsten Objecten für die frische Untersuchung gehört, weil die Alveolen mit Milch-

kügelchen vollgestopft sind, welche sich kaum abspülen lassen. Die Schnittconsistenz der frischen Milchdrüse ist nicht gar so schlecht; und nur an frischen Präparaten ist es möglich, mit Sicherheit die *Membrana propria* der Alveolen zu erkennen, dagegen sieht man von der Form der Epithelzellen nur hin und wieder etwas, in einigermaassen leeren Alveolen und in grösseren Milchgängen. Es ist kein Wunder, dass bei dieser Untersuchungsmethode die Einsichtigkeit des Epithels auch an den dünnsten Schnitten nicht erkannt wurde.

Der gröbere Bau der Milchdrüse.

Heidenhain schildert (31) den Bau der Milchdrüse folgendermaassen: „Nicht ganz mit Recht wird die Milchdrüse in der Regel schlechthin zu den acinösen Drüsen gestellt. Denn das Verhältniss ihrer secernirenden Endräume zu den Gängen ist ein anderes als z. B. das Verhältniss der Acini der Speicheldrüsen zu den ableitenden Wegen. Die Alveolen der Milchdrüse bilden laterale und terminale Ausbuchtungen der Gänge, welche sich weder im Durchmesser, noch durch ihr Epithel wesentlich von den Gängen unterscheiden, in welche sie übergehen. Die Anordnung hat eine gewisse Aehnlichkeit mit der Lagerung der Lungenalveolen; hier wie dort werden die benachbarten Alveolen durch dünne, beiderseits mit Epithel bekleidete Septen von einander geschieden und münden in grössere Hohlräume ein, welche sich in die (Luft-, resp. Milch-) Gänge fortsetzen.“ In der That hat ein Schnitt durch die Milchdrüse während des Höhepunktes der Lactation ungemeine Aehnlichkeit mit einem Schnitt durch die Lunge; anders dagegen die Drüse vor und nach der Lactationsperiode. Die Aehnlichkeit wird durch die Weite der Alveolen und das spärliche Vorhandensein von interstitiellem Bindegewebe hervorgerufen. Die Drüse während der Gravidität, ebenso die involvirte Drüse nach vollendetem Säuagegeschäft dagegen hat grössere Mengen interalveolären Gewebes und dem entsprechend viel engere Alveolen.

Besonders möchte ich noch einmal hervorheben, dass das Epithel der kleineren Milchgänge sich in nichts von dem der Alveolen unterscheidet, und dass an beiden während der Secretion dieselben Veränderungen vor sich gehen.

Der feinere Bau der Milchdrüse und die Secretion der Milch.

A. Beim Meerschweinchen.

Auf einem Schnitte durch die Milchdrüse eines 6 Wochen alten Meerschweinchens sieht man vereinzelte Milchgänge, welche noch nicht mit Alveolen besetzt sind. Ihr Epithel ist kubisch oder etwas cylindrisch und ist einschichtig. Die Kerne sind, je nach der Form der Zelle, rund oder etwas länglich, ziemlich gross und daher sehr dicht gedrängt. Eine „äussere Epithelschicht“, wie sie Benda beschreibt, ist, wenigstens als eine zusammenhängende Schicht, nicht vorhanden, wenn auch hin und wieder einmal ein Kern der Membrana propria näher liegt als die umgebenden und wohl auch etwas flacher ist.

Ein ganz verändertes Bild bot ein trächtiges Meerschweinchen, dessen Embryonen etwa $1\frac{1}{2}$ cm in die Länge maassen. Durch Druck auf die Zitze des noch lebenden Thieres liess sich ein Tropfen milchigwässriger Flüssigkeit entleeren. Die mikroskopische Untersuchung ergab darin freie Fetttropfen von sehr verschiedener Grösse in nicht sehr bedeutender Zahl und zahlreiche Colostrumkörperchen.

Auf Schnitten zeigt sich die Milchdrüse schon voll entwickelt, nur sind die Alveolen noch etwas eng und das interstitielle Gewebe noch ziemlich bedeutend. Die Epithelzellen sind kubisch oder etwas flacher, ganz deutlich stets einschichtig. Ihre Kerne sind rund, oder, je nach dem Grade der Abplattung der Zelle, oval. Die Kerne zeigen ziemlich bedeutende Grössenunterschiede (Fig. 1), sind bisweilen unregelmässig geformt, mit kleinen Einschnürungen oder Eindrücken, worauf wir später noch ausführlich zurückkommen werden. Mitosen sind nicht vorhanden. Auch Bizzozero und Vassale (32) ist es aufgefallen, dass man oft in der Milchdrüse des trächtigen Meerschweins keine einzige Mitose findet, obwohl man hier gerade eine lebhafte Vermehrung der Drüsenzellen voraussetzen sollte. Bizzozero erklärt das sehr plausibel daraus, dass ein solches Meerschweinchen unmittelbar nach beendetem Säuagegeschäft wieder belegt worden ist und sich die Milchdrüse gar nicht erst wieder rückgebildet hat.

Sehr auffallend ist folgender Befund. Im Lumen der Alveolen finden sich sehr zahlreiche isolirte Zellen, deren Kern rundlich oder unregelmässig gelappt, oft kleiner als ein Epithelkern,

oft aber auch bedeutend grösser ist, häufig auch aus mehreren kleinen runden Chromatinstückchen besteht, wie in einem mehrkernigen farblosen Blutkörperchen (Fig. 1 u. 10). Der Zellkörper bildet bisweilen einen schmalen Saum um den Kern, öfter aber ist er bedeutend grösser und hat fast stets unregelmässige abenteuerliche Contouren. Er variirt ganz bedeutend in der Grösse. Manchmal füllt eine einzige solche Zelle einen grossen Theil eines Alveolus aus, sehr häufig aber liegen sie ganz dicht gedrängt in einem Alveolus zusammen. Diese Zellen haben auch Bizzozero und Vassale beschrieben, ohne Näheres über ihre Herkunft anzugeben. Man kann sich beim ersten Anblick des Gedankens nicht erwehren, dass man die unregelmässigen Fortsätze des Zellkörpers für Pseudopodien, die ganzen Zellen für Leukocyten, in amöboider Bewegung begriffen, hält. Um mich aber zu vergewissern, ob wirklich die Leukocyten durch das angewandte Fixationsmittel in ihrer augenblicklichen Gestalt und nicht etwa in Kugelform fixirt werden, beobachtete ich menschliche Leukocyten unter dem auf 39° erwärmten Mikroskop und setzte dann einen Tropfen Sublimatlösung an den Rand des Deckglases. Die Leukocyten starben in ihrer augenblicklichen, noch so complicirten Form ab.

Im Zellkörper jener grossen Zellen fanden sich an Sublimatpräparaten häufig ein oder mehrere, wie mit einem Locheisen ausgestanzte Löcher und entsprechend an Osmiumpräparaten geschwärzte Stellen, denen also im Leben Fetttropfen entsprochen haben. Dieser wichtige Befund wird uns späterhin noch eingehend beschäftigen.

Mit der Deutung der in Frage stehenden Zellen als Leukocyten steht in Uebereinstimmung, dass das interstitielle Gewebe massenhaft Lymphkörperchen enthält, mit einem runden Kern und einem schmalen Protoplasmasaum. Aber auch zwischen den einzelnen Epithelzellen findet man sie sehr häufig (Fig. 3). Man erkennt dann natürlich nur ihre Kerne. Diese unterscheiden sich von den Epithelkernen durch ihre Kleinheit und vor allem durch ihre gleichmässigere, stärkere Färbung. Eine Verwechslung ist kaum möglich. Nicht immer sind die im Epithel liegenden Leukocytenkerne rund, sondern öfters vielgestaltig, in amöboider Bewegung begriffen.

Im interstitiellen Bindegewebe finden sich ferner eine grosse

Menge eosinophiler Zellen (Fig. 4) mit meist 2 oder 3 kleinen runden Kernen. Auch Coën und Steinhaus haben sie beim Meerschweinchen beobachtet; bezeichnen sie aber beide als „Mastzellen“. Coën hat, wie es scheint, nur in Osmiumgemischen fixirt; wie er da festgestellt hat, ob es sich um die acidophilen (eosinophilen) oder die basophilen (Mast-)Zellen handelt, giebt er nicht an. Steinhaus dagegen zeichnet auf's Deutlichste eosinophile Zellen und spricht von „Mastzellen mit eosinophilen Granula“, eine Contradictio in adjecto, denn nach Ehrlich (42, 43, 44) versteht man unter „Mastzelle“ eine Zelle mit basophilen Granulationen. Um festzustellen, ob es sich hier um die von Ehrlich sog. α -Granulationen handelt, färbte ich Schnitte in dem Glyceringemisch von Eosin, Aurantia und Indulin; die Granula nahmen lebhaft das Eosin an. In der Biondi'schen Farbmischung nehmen sie auf's Lebhafteste das Säurefuchsin an (Fig. 17), dagegen keine Spur irgend eines basischen Farbstoffes (Thionin, Dahlia, Methylenblau, Methylgrün). Um die sonst für dieses Objekt ziemlich ungeeignete Biondi-Färbung zu vermeiden, wandte ich folgende

Methode zur Färbung der eosinophilen Granula auf Schnitten

an: nach beendeter Hämatoxylinfärbung und Auswaschung werden die aufgeklebten Schnitte $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde in starker, wässriger Lösung von Orange gefärbt, dann mit Wasser abgespült, bis sie, mit dem blossen Auge betrachtet, alles Orange wieder abgegeben haben. Dann sind nur noch die eosinophilen Granula orange gefärbt. Zum Schluss kann man noch kurz in schwacher Eosinlösung gegenfärben. Der Erfolg ist: die Kerne werden blau, das Protoplasma rosa, die eosinophilen Granula leuchtend orange, schon bei schwacher Vergrößerung auffallend.

Dieses längere Verweilen bei den eosinophilen Granula hat seine Berechtigung in später zu erwähnenden Befunden.

Genauere Untersuchungen des Secretes trächtiger Meerschweinchen.

An mehreren Meerschweinchen unternahm ich täglich oder einen Tag um den anderen Untersuchungen des Secretes, das man durch leichten Druck auf die Mamma erhält. Es zeigte sich

da, dass die Beschaffenheit desselben sehr wechselnd ist; manchmal ist es rein milchig, andere Male gelblich-weiss, wieder andere Male nur leicht milchig getrübt oder auch fast ganz wässerig-klar. Um ein Bild von dem wechselnden mikroskopischen Befund zu geben, will ich einen Auszug aus dem Protokoll dieser Untersuchungen wiedergeben:

5. Januar 1897. Meerschweinchen Q. Es lässt sich ein kleiner Tropfen rein milchigen Secretes entleeren. Er enthält:

1) Kolossale Mengen von unzweifelhaften Leukocyten; auf Zusatz von verdünnter Essigsäure treten in jedem 4—5 kleine Kerne hervor, oder ein gelappter Kern.

2) Nicht sehr zahlreiche Milchkügelchen.

6. Januar. Derselbe Befund.

8. Januar. Das Secret ist etwas reichlicher und enthält

1) Milchkügelchen in mässiger Anzahl.

2) Grössere und kleinere Colostrumkörperchen.

In der ganzen Flüssigkeit sind suspendirt allerfeinste Körnchen, welche sich in verdünnter KOH lösen und mit 1 Tropfen 2% OsO₄ sich nicht bräunen, also einen ungelösten Eiweisskörper darstellen. Gewöhnliche Leukocyten sind nicht vorhanden.

9. Januar. Secret bedeutend reichlicher, enthält

1) Milchkügelchen in grosser Menge.

2) Grosse, wenig kleine Colostrumkörper.

Ausserdem dieselben Eiweisskörnchen wie am 8. Januar.

11. Januar. Das Secret ist wieder sehr spärlich. Enthält fast nur Milchkügelchen, einige kleine, wenig grosse Colostrumkörperchen.

13. Januar. Secret spärlich. Keine Milchkügelchen, keine Colostrumkörper, aber zahlreiche Leukocyten mit 1 grossen runden Kern.

14. Januar. Secret sehr spärlich, fast wasserklar. Enthält Leukocyten, meist mit mehreren Kernen, in allen möglichen Grössen. Sehr viele enthalten einen oder mehrere Fetttropfen, andere, besonders die grösseren, enthalten mehrere und zahlreiche Fetttropfen und stellen alle möglichen Uebergänge zu den ausgebildeten, maulbeerförmigen Colostrumkörperchen dar (Fig. 8).

16. Januar. Das Secret ist ziemlich reichlich, es enthält

wieder Milchkügelchen, ferner eine Menge sehr grosser Colostrumkörperchen. Eiweisskörnchen.

19. J a n u a r. Milchkügelchen verschiedener Grösse, wenige nur kleine Colostrumkörperchen, Eiweisskörnchen.

23. J a n u a r. Milchkügelchen, Colostrumkörper von den kleinsten bis zu den grössten, mit wenigen Fetttropfen, bis zu den mit Fett vollgestopften, maulbeerförmigen. Einkernige Leukocyten.

25. J a n u a r. Secret fast wasserklar. Enthält nur Leukocyten verschiedener Grösse, mit wenigen Fetttropfen im Innern.

26. J a n u a r. Wenig Milchkügelchen, sonst wie am 25. Januar.

Das Auffallendste an diesem Protokoll ist das häufig alternirende Auftreten von Leukocyten und Colostrumkörperchen; wenn beide zusammen vorhanden sind (14. Jan.), so sind zwischen ihnen alle möglichen Uebergänge nachzuweisen. Das führt uns wieder auf die Frage nach der Entstehung der Colostrumkörperchen.

Die Colostrumkörperchen wurden von Donné (2) 1837 entdeckt, bald darauf von Simon (4) wieder abgeleugnet, aber gleich darauf von Gueterbock und Mandl (6, 8) wieder bestätigt. Nasse (8) unterschied im Colostrum eine grössere Reihe von Formbestandtheilen. Die Entstehung der Colostrumkörper wurde in ausführlicher Weise zuerst von Reinhardt (11) untersucht. Nach ihm sind es Fettkörnchenkugeln, d. h. fettig degenerirte Zellen, welche aus den Epithelzellen der Milchdrüse hervorgegangen sind. Er kam zu der Ansicht, dass die Epithelzellen der Milchdrüse des trächtigen Thieres alle auf diese Weise in Colostrumkörper verwandelt und entleert werden, und dass sich das secernirende Epithel der Drüse ganz neu bildet. Virchow (14) ging noch weiter als Reinhardt; er meinte, dass überhaupt die Milchkügelchen durch Zerfall solcher Fettkörnchenkugeln entstünden; die Colostrumkörper hält er für frühzeitig in ihrer Gesamtheit losgelöste, fettig degenerirte Drüsenzellen. „Am meisten stimmt mit der gewöhnlichen Art der Schmersecretion die früheste Zeit der Lactation überein, welche das sog. Colostrum liefert. Das Colostrumkörperchen ist die noch zusammenhaltende Kugel, welche aus der fettigen Degeneration einer Epithelzelle hervorgeht. Die Colostrum und die Schmerzbildung unterscheiden sich nur dadurch, dass die Fettkörner bei der ersteren

kleiner bleiben, und dass, während beim Schmer sehr bald grosse Tropfen auftreten, beim Colostrum die letzten Zellen, welche noch bemerkt werden, gewöhnlich nur feine Fettkörnchen, ganz dicht gedrängt, enthalten. Hierdurch bekommt das ganze Element ein etwas bräunliches Aussehen, obwohl das Fett keine rechte Farbe hat. Das ist das körnige Körperchen (*Corps granuleux*) von *Donné*, die Fettkörnchenkugel.“

Diese Lehre wurde auf's Tiefste erschüttert durch eine Beobachtung von *Stricker* (15), welcher fand, dass die Colostrumkörper, unter dem geheizten Mikroskop betrachtet, amöboid beweglich sind. Eine Fettkörnchenkugel, also eine todte Zelle, kann keine Eigenbewegung haben. Ueber die Art der Bewegung berichtet *Stricker*, dass sie im Vergleich zu der eines weissen Blutkörperchens sehr träge sei; auch will er beobachtet haben, dass von den Colostrumkörperchen Fetttropfen ausgestossen würden. Darauf gründete er seine Theorie der Milchbildung, welche zum ersten Mal die fettige Degeneration verwirft: „Die Annahme, dass die Zellen in der Brustdrüse zerfallen, konnte nur so lange geduldet werden, als man keine andere Erklärung hatte für das Freiwerden der Milchkügelchen.“

Ueber den Ursprung der Colostrumkörperchen ist er sich nicht klar geworden, „entweder sind es abgestossene Endchymzellen der Drüse, oder Theilprodukte solcher Zellen.“ Ausser den Colostrumkörperchen fand *Stricker* im Colostrum noch „kleine, äusserst zart contourirte, farblose Körperchen, welche manches Mal eine Andeutung von einem Kern zeigen, manches Mal fein granulirt sind, und manches Mal endlich vollständig homogen erschienen. Die Masse eines solchen Körperchens dürfte durchschnittlich der eines menschlichen roten Blutkörperchens gleichkommen. Bei einer Temperatur von 40 °C. zeigen nun diese Körperchen relativ sehr lebhaft Form- und Ortsveränderungen“. Jeder unbefangene Beobachter würde aus dieser Beschreibung die Diagnose auf Leukocyten stellen. *Stricker* that dies nicht.

10 Jahre später waren wohl *Stricker's* Untersuchungen vergessen. *Buchholz* (22) hielt die Colostrumkörper wieder für verfettete Epithelzellen. Neu ist seine Beobachtung, dass die Colostrumkörperchen regelmässig dann auftreten, wenn bei secernirender Milchdrüse die Säugung unterlassen wird, oder kurz bei der Milchstaung.

Rauber (24) brachte die Colostrumkörper wieder mit den Leukocyten in Zusammenhang. Sie entstehen nach ihm dadurch, dass der Zellkörper eines Lymphkörperchens schwillt, Fetttropfen in seinem Innern auftreten, der oder die Kerne zu Grunde gehen: das Colostrumkörperchen ist also wieder eine Fettkörnchenkugel, nur nicht aus einer Epithelzelle, sondern aus einem Leukocyten entstanden.

Auch Saefftigen (28) hielt die Colostrumkörperchen für fettig degenerierte Zellen, welche wahrscheinlich Lymphkörperchen seien.

Heidenhain (31), der die Betheiligung der Leukocyten an der Milchbildung ganz leugnete, hatte einen schwierigen Stand in der Colostrumfrage. Er giebt an, unter den Epithelzellen hin und wieder einmal eine auffallend helle gesehen zu haben und bringt diese in genetischen Zusammenhang mit den Colostrumkörperchen.

Bizzozero und Vassale (32) fanden im Lumen der Alveolen einer nicht mehr secernirenden Drüse grosse Zellen (20—30 μ), mit dünnen Fortsätzen und granulirtem Protoplasma, einem ovalen Kern und Fetttropfen. Sie fanden die amöboide Beweglichkeit dieser Zellen wieder. Ueber ihre Herkunft geben sie nichts Näheres an, halten sie aber nicht, wie Stricker, für die Ursprungszellen der Milchkügelchen, sondern für „einzellige Resorptionsorgane“ derselben.

Die ausführlichste Arbeit über das Colostrum rührt von Czerny (39) her. Zunächst fand er, wie Buchholz, dass die Colostrumkörper zu jeder Zeit der Lactation auftreten, sobald die Säugung unterlassen wird. 24—48 Stunden nach einem solchen Termin fand er unverkennbare Leukocyten in der Milch, am 3. Tage ebensolche mit Fetttropfen im Innern, am 4. bis 5. Tage typische Colostrumkörperchen. Diese Befunde veranlassten ihn, folgende Versuche zu machen:

- 1) Er injicirte einem Frosch Milch in den Rückenlymphsack. Nach einiger Zeit sahen die Leukocyten des Frosches den Colostrumkörperchen täuschend ähnlich.

- 2) Er injicirte einem Kaninchen Milch unter die Rückenhaut. Nach 24 Stunden fand er in den Lungengefässen Fett führende Leukocyten.

- 3) Er injicirte einer Maus Tusche subcutan, und er fand

die Tuschekörnchen in den Colostrumkörperchen wieder, ohne dass freie Tuschekörnchen im Secret waren, woraus er schloss, dass die Colostrumkörperchen ihren Inhalt nicht ausstossen.

4) Er injicirte einem Kaninchen Tusche in die Milchgänge und fand nachher in den Lymphdrüsen des Thieres Leukocyten, welche Tusche und Fett führten.

Seine Resultate fasst er zusammen: „Die Colostrumkörperchen sind Leukocyten, welche in die Brustdrüsenräume einwandern, sobald in diesen Milch gebildet, aber nicht durch die Ausführungsgänge entleert wird, welche dann daselbst die unverbrauchten Milchkügelchen aufnehmen, zertheilen und behufs weiterer Rückbildung in die Lymphbahnen aus der Drüse abführen.“

Nach Czerny findet sich in der Litteratur nur eine, vollkommen unbegründete Bemerkung von Steinhäus (37), welcher meint, dass die Colostrumkörperchen „verfettete Mastzellen“ seien. Die Angaben von Szabó (40) über das Colostrum kann ich füglich übergehen.

Czerny hat gewiss sehr viel Neues gebracht und sich ein grosses Verdienst um die Aufklärung der Bedeutung der Colostrumkörperchen erworben, allein ich möchte doch wagen, einen Einwand gegen seine Theorie zu erheben. Wenn es auch nicht zweifelhaft ist, dass die kleinen Lymphkörperchen durch das Epithel hindurchwandern können und es auch thun, wie ich selber bestätigen kann, so ist es doch schon a priori vollständig ausgeschlossen, dass die grossen, beim Meerschweinchen oft über 25 μ im Durchmesser messenden, beim Menschen aber, wie ich mich überzeugt habe, noch ganz bedeutend grösseren Colostrumkörperchen sich wieder durch das Epithel zurückzwängen. Er ist ebenso wie ihre Grösse, auch ihre Ueberladung mit Fett, welche dagegen spricht; abgesehen davon, dass die mit Fett vollständig beladenen Colostrumkörper, wenn überhaupt, so jedenfalls eine äusserst geringe Beweglichkeit besitzen. Wer einmal auf einem Schnitt so ein Riesencolostrumkörperchen gesehen hat, welches so gross ist, dass neben ihm in demselben Alveolus ein zweites nicht mehr Platz hätte, der wird gewiss nicht glauben, dass ein solches Gebilde durch das Epithel in die Lymphbahnen wandern könne. Auch ist Czerny's 4. Versuch durchaus nicht einwandfrei, denn er selber gesteht zu, dass man mit Leichtigkeit die äusserst feinen Milchgänge durchstechen

kann und dann statt der Alveolen einfach die Lymphspalten des Bindegewebes injicirt.

Meine eigenen Untersuchungen betreffen das Colostrum des Meerschweinchens. Dieses Thier neigt ganz ausserordentlich zur Colostrumbildung. Fast während der ganzen Gravidität, in den ersten Tagen der Lactation und beim Aufhören des Säugens findet man massenhaft Colostrumkörperchen. Aus der oben gegebenen Tabelle — welche nur ein Beispiel ist — ersieht man, dass die Form der Colostrumkörper und ihre Grösse sehr wechselnd ist. Die typische, in den ersten Tagen der Lactation häufigste Form ist die Maulbeerform; sie erscheint als ein Conglomerat von etwa 50—100 Milchkügelchen. Weiter sieht man von vorne herein nichts. Die erste Frage ist naturgemäss die nach dem Vorhandensein eines Kernes. Zusatz von Essigsäure ist wegen des Fettreichthums erfolglos, aber die Färbemethoden leisten hier gute Dienste. Man kann sie auf mehrere Weise anwenden. Am schwierigsten ist die Untersuchung des frischen Präparates. Setzt man einen Tropfen Triacid-Lösung an den Rand des Deckglases und, betrachtet mit dem Abbé'schen Beleuchtungsapparat und ganz offener Blende, so dass die Contouren der Fetttröpfchen verschwinden, so sieht man einen grossen, runden, sich blaugrün färbenden Kern. Zieht man die Blende ein wenig zu, so verdecken ihn die Fetttröpfchen wieder.

Oder man macht sich auf dem Deckglase ein Trockenpräparat des Secretes. Die meisten Colostrumkörperchen schwimmen weg, aber die haften gebliebenen zeigen auch hier bei beliebiger Färbung einen grossen, runden Kern.

Am elegantesten ist die Methode der Schnittuntersuchung. Man sucht auf Schnitten durch die Milchdrüse, welche vor dem Tode Colostrum secernirt hat, nach Colostrumkörperchen. Ein solches stellt Fig. 9 a dar. Die Fetttröpfchen sind gelöst, man sieht nur ein Netzwerk offenbar protoplasmatischer Substanz. Wiederum zeigt sich ein grosser, runder Kern.

Leichter noch sind diejenigen Colostrumkörperchen zu untersuchen, welche nicht so stark mit Fett beladen sind. Hier genügt oft schon Zusatz von Essigsäure, um wieder einen grossen, runden Kern nachzuweisen. Die neben den Colostrumkörperchen vorkommenden Leukocyten sind theils ein-, theils mehrkernig, wie die Tabelle zeigt. Die mehrkernigen Leukocyten erreichen

manchmal auch eine etwas ansehnlichere Grösse und enthalten wohl auch wenige Fetttropfen, werden aber nie zu typischen Colostrumkörperchen.

Die amöboide Beweglichkeit der Colostrumkörper habe ich unter dem heizbaren Mikroskop beobachtet; an den grossen, maulbeerförmigen habe ich keine Bewegung gesehen, dagegen zeigen die zwar grossen, aber noch nicht mit Fett überladenen Colostrumkörper eine sehr eigenthümliche Bewegung. Sie besteht im Ausstrecken sehr feiner, fadenförmiger Pseudopodien. Ich sah vom Rande eines Colostrumkörpers mit ziemlicher Geschwindigkeit feine Fäden ausstrahlen, welche einen Bogen beschreiben und mit ihrem freien Ende sich wieder an die Oberfläche des Körperchens befestigten, so dass an der Peripherie des Colostrumkörpers eine buckelartig hervorragende Vacuole entstand, etwa wie sie bei *Actinosphaerium* vorkommt.

Die Colostrumkörperchen haben mit den Leukocyten nicht nur die amöboide Bewegung gemein, sondern es finden sich zu gewissen Zeiten, wie ich sehr häufig an mehreren Meerschweinchen feststellen konnte, alle möglichen Uebergänge zwischen diesen beiden Gebilden, so dass es wohl über jeden Zweifel erhaben ist, dass die Colostrumkörper aus Leukocyten entstehen, und zwar aus den einkernigen Lymphkörperchen, indem sie Milchkügelchen in ihr Inneres aufnehmen. Auf keinen Fall entstehen aber die Colostrumkörperchen durch fettige Degeneration der Leukocyten, wie Rauber will, denn erstens haben sie stets einen Kern, zweitens zeigen sie amöboide Bewegungen.

Was wird aber aus den mehrkernigen Leukocyten, da sie nicht zu Colostrumkörperchen werden? Die Antwort darauf giebt der Befund von Zellen, wie sie in Fig. 9 b abgebildet sind, und wie man sie in Colostrumdrüsen in grossen Mengen findet. Man kann solche Zellen nicht mehr als mehrkernige Leukocyten bezeichnen, denn das Chromatin ist in ihnen in Form von kleinen Pünktchen, in ganz wechselnder Anordnung enthalten, in Zerfall begriffen. Man findet alle möglichen Uebergangsstadien von den drei- oder vierkernigen Leukocyten zu jenen Zellen mit vielen feinsten Chromatinstückchen. Ferner findet man nicht selten in grossen Colostrumkörperchen auf Schnitten ausser dem einen, grossen Kern noch einzelne winzige

Chromatinstückchen, welche höchst wahrscheinlich von solchen zerfallenen Leukocytenkernen herkommen und, wie die Milchkügelchen, von den Colostrumkörpern durch Phagocytose aufgenommen worden sind (Fig. 9 c).

Die mehrkernigen Leukocyten unterliegen also einem Zerfall. Unter diesen Umständen scheint es höchst wahrscheinlich, dass die Theilung des Kernes des Lymphkörperchens selbst schon als der Beginn des Zerfalles zu deuten ist. Damit stimmt auch überein, dass diese Theilung direkt, eine einfache Zerschnürung ist¹⁾. Dazu kommt noch, dass die Leukocyten, welche in Mengen im interstitiellen Gewebe der Colostrumdrüse liegen, alle einkernig sind.

Das Schicksal eines Lymphkörperchens, welches durch das Epithel der Milchdrüse gewandert ist, ist also:

entweder wächst es bedeutend, nimmt Fetttropfen auf und wird zum Colostrumkörperchen,

oder, nachdem es ein wenig gewachsen ist, zerfällt erst der Kern, dann der Zellkörper.

Ueber das weitere Schicksal der Colostrumkörperchen bin ich, abgesehen von jenem negativen Resultat, dass eine Rückwanderung derselben in die Lymphbahnen zum Mindesten sehr unwahrscheinlich ist, zu keiner festen Anschauung gelangt. Und ich will auch keine theoretischen Betrachtungen über diese Frage anstellen. Denn was hilft es, Theorien über eine Frage aufzustellen, die sicherlich durch direkte Beobachtung noch gelöst werden wird.

Zum Schluss der Betrachtungen über das Colostrum sei noch einmal auf den aus dem oben gegebenen Protokoll hervorgehenden Befund hingewiesen, dass im Colostrum des Meerschweinchens häufig ein körniger, also ungelöster Eiweisskörper vorkommt, der in Kalilauge leicht löslich ist und sich mit Osmiumsäure nicht schwärzt.

Wir wenden uns jetzt an die Untersuchung der Milchdrüsen dreier Meerschweinchen, welche einige Stunden bis einen Tag nach dem Wurf getödtet wurden, ohne jemals gesäugt zu haben. Bei einem derselben zeigte sich hin und wieder eine Mitose in

1) Ein einziges Mal fand ich in einem im Lumen liegenden Leukocyten eine Mitose (Fig. 9, d.).

den Epithelzellen, das einzige Mal, wo ich überhaupt Mitosen in der Mamma des Meerschweinchens gesehen habe (Fig. 2). Mit Bezug auf die Angaben von Steinhaus (37) achtete ich besonders auf die Richtung der Spindelaxe, und ich kann die Behauptung von Steinhaus durchaus nicht bestätigen. Die Spindeln lagen in allen möglichen Richtungen, sie drehen sich offenbar sehr leicht, und wenn Steinhaus meint, dass die radiär stehenden Mitosen nur zur Vermehrung der bei der Lactation reducirten Kerne dienen, ohne Zelltheilungen herbeizuführen, so steht dem doch gegenüber, dass Partsch (26), Heidenhain (31), Bizzozero und Vassale (32), Nissen (33), Coën (34), Frommel (36), Benda (38) in der secernirenden Drüse einige Zeit nach dem Wurf überhaupt niemals mehr Mitosen sahen, welchem Ergebnisse ich mich voll anschliessen muss.

Auf diesem Stadium treten auch zum ersten Mal in den Epithelzellen reichlichere Mengen von Fetttropfen auf, welche in Sublimatpräparaten als Löcher (Fig. 7) erscheinen, an Osmiumpräparaten geschwärzt sind. Sie erreichen oft eine Grösse, die die eines Kernes beträchtlich übertrifft. In einer Zelle ist gewöhnlich nur ein grosser, öfter daneben mehrere kleine Fetttropfen; sie liegen niemals dicht an der Membrana propria, sondern in dem von dieser abgewandten Theil der Zelle; die ganz grossen sogar stets dicht unter dem freien Rande der Zelle. Aus allem dem folgt schon, dass dieses Fett nicht als ein Degenerationsprodukt aufzufassen ist.

Das Protoplasma hat eine sehr charakteristische Structur; es enthält nämlich dicht gedrängt grobe, verschieden grosse, durchschnittlich 3μ im Durchmesser messende, meist nicht ganz regelmässig kugelförmig geformte Granula, welche sich durch eine etwas stärkere Färbung in sauren Anilinfarben hervorheben (Fig. 6, 7). Man könnte sie anfangs wohl für Kunstprodukte halten; sie zeigen sich aber ebenso deutlich an Sublimat-, wie an Osmiumpräparaten. In letzteren treten sie, nach Heidenhain gefärbt, sogar sehr scharf hervor und erscheinen wieder zusammengesetzt aus einzelnen, feinsten Körnchen. Andere Zellen, besonders an tangential angeschnittenen Alveolen, zeigen, nach dieser Methode behandelt, ein sehr zierliches Netzwerk, welches wohl an das einer Talgzelle erinnert (Fig. 14 a).

Die Kerne variiren stark in Grösse und Gestalt. Neben

ganz regelmässigen, runden oder ovalen Kernen findet man solche mit unregelmässigen Ausbuchtungen (Fig. 5) und bedeutend grössere, welche sich ganz blass färben. Auf diese Veränderungen werden wir später noch zurückkommen.

Im Lumen der Alveolen liegt das vom Fixierungsmittel ausgefällte Casein; in ihm erkennt man die Fetttropfen auch an Sublimatpräparaten als runde Löcher (Fig. 5). Ausserdem aber wimmelt es förmlich von Leukocyten jeder Form und Grösse, mit einem und mit mehreren Kernen, mit einem oder einzelnen kleinen Fetttöpfchen, bis zu den grossen, ausgebildeten Colostrumkörpern, deren Protoplasma auf Schnitten als ein die Fetttropfen umgebendes Netz erscheint (Fig. 9).

In vielen Leukocyten, besonders in den kleineren, liegen im Protoplasma dieselben stärker gefärbten Kügelchen wie in den Epithelzellen (Fig. 9 e), was ich nicht nur an Schnitten, sondern auch an frischen Präparaten gesehen habe. Doch will ich mich betreffs der Deutung dieser Kügelchen nicht in ungewisse Spekulationen verlieren.

Im interstitiellen Bindegewebe ist bemerkenswerth die herdwweise Infiltration mit Lymphkörperchen und das zahlreiche Vorhandensein der acidophilen Zellen, nicht nur im interalveolären Gewebe, sondern auch in dem bindegewebigen Ueberzug der Drüse.

Bisher war immer von der Milchdrüse während des Colostrumstadiums die Rede, wir kommen jetzt zu der Drüse, welche von Colostrumkörpern freie Milch secernirt.

Untersucht man die Drüse eines mehrere Tage lang säugenden Thieres, so erhält man ein total verändertes Bild gegen früher. Das interstitielle Bindegewebe ist auf ein Minimum reducirt und besteht eigentlich nur noch aus einzelnen spindelförmigen Bindegewebszellen, welche sich zwischen die Alveolen hineinzwängen. Acidophile Zellen findet man nur ganz ausnahmsweise, auch in dem gröberen, die Drüsenläppchen umgebende Bindegewebe, das sie früher so massenhaft enthielt. Bei einem Thier, welches auf dem Höhepunkt der Lactation stand (10. Tag nach dem Wurf) fand ich auf vielen Schnitten kaum eine einzige eosinophile Zelle. Auch die Lymphkörperchen sind aus dem Bindegewebe geschwunden.

Ebenso verändert ist der Inhalt der Alveolen und Milch-

gänge. Es ist kaum ein einziger Leukocyt zu sehen, dafür aber haufenweise freie Kerne, welche genau den Kernen der Epithelzellen gleichen (Fig. 12).

Man wird mir mit Recht einwerfen, dass es schwierig ist, ein einkerniges Lymphkörperchen mit einem schmalen Protoplasmasaum von einem freien Kern zu unterscheiden. Ich habe langer Zeit bedurft, um mir in dieser Beziehung klar zu werden. Das einzige Mittel, sich vor Verwechslung zu hüten, ist eine starke Protoplasmafärbung, welche auch den schmalsten Saum um den Kern hervortreten lässt. Ferner habe ich, um die verschiedenen Formen der Leukocyten kennen zu lernen und vor Verwechslungen gesichert zu sein, Lymphdrüsen des Meerschweinchens auf genau dieselbe Weise behandelt und ihre verschiedenartigen Leukocyten auf's Genaueste mit jenen Kernen verglichen, besonders mit denjenigen, welche frei, nicht rings von geronnenem Casein umgeben, lagen, und ich bin zu dem Resultat gelangt, dass die Kerne in den Alveolen wirklich von den Epithelzellen ausgestossene, freie Kerne sind. Man kann dieses Ausstossen mitunter förmlich beobachten, denn man findet Kerne, die den Epithelzellen noch anhaften, aber schon rings von Secretgerinnsel umgeben sind, so dass man nicht sagen kann, ob sie der Zelle angehören, oder ob sie frei im Secret liegen.

Freie Kerne im Secret der Milchdrüse sind schon von Langer (14), Partsch (26), Heidenhain (31), Kadkin (35), Nissen (33), Coën (34), Frommel (36), Steinhaus (37), Szabó (40) beschrieben worden. Sie werden abgeleugnet von Bizzozero und Vassale (32) und Benda (38), welcher ihr etwaiges Vorkommen für zufällig hält. Ein Blick auf Fig. 12 wird genügen, um starke Zweifel an dieser Zufälligkeit aufkommen zu lassen, wenn ich hinzufüge, dass ich ähnliche Stellen massenweise abbilden könnte.

Es handelt sich jetzt darum, nachzuweisen, woher diese Kerne stammen, da Mitosen bei der secernirenden Drüse nicht vorkommen. Ich habe schon in der historischen Einleitung darauf aufmerksam gemacht, dass dieser Punkt den Autoren als der schwierigste beim Verständnis der Milchsecretion erschienen ist. Nissen vermuthet eine direkte Kerntheilung in den Epithelzellen; Frommel stellt die Vermehrung der Kerne geradezu als ein Räthsel hin; Steinhaus hilft sich mit der Annahme von

Mitosen, welche er beobachtet haben will, die aber einige Tage nach der Geburt sicherlich nicht mehr vorkommen.

Alle Autoren — bis auf B e n d a — sind sich darin einig, dass die secernirende Milchdrüse bedeutend mehr Kerne enthält als die nicht secernirende. Gerade dass man in einer Zelle zwei Kerne in unmittelbarer Nachbarschaft, einer den anderen berührend, findet (Fig. 11 und 14 b), weist auf den gemeinsamen Ursprung zweier solcher Kerne hin. Auf diese Lagebeziehung der Kerne zu einander, welche das Verständniss ihrer Herkunft bedeutend erleichtert, hat, so auffällig sie ist, noch keiner der genannten Autoren aufmerksam gemacht; sie deutet auf eine direkte Kerntheilung hin, und in der That kann man die einzelnen Stadien der *direkten Kerntheilung* verfolgen. Schon gleich nach dem Wurf fanden wir jene sonderbaren Kernformen in den Epithelzellen. In noch stärkerem Maasse ist das bei der Drüse des säugenden Thieres der Fall. Es wechseln ganz grosse mit kleinen Kernen ab, runde mit länglichen, mit allerlei Ausbuchtungen und Einschnürungen (Fig. 12, 13, 14). Man könnte das für Kunstprodukte halten, für postmortale Veränderungen oder Schrumpfungen bei der Einbettung. Das erste ist deshalb ausgeschlossen, weil zwischen dem Tode der Thiere und dem Einlegen der Stücke nur Secunden vergangen sind, auch das zweite ist auszuschliessen, denn wenn eine Schrumpfung stattgefunden hätte, so müsste infolge der Retraction des Protoplasma zwischen ihm und dem Kerne eine Lücke liegen, was nicht der Fall ist. Ganz dicht neben einander liegen grosse, runde und eckige, ausgebuchtete Kerne. Viele haben ein auffallend grosses Kernkörperchen (Fig. 15), viele ovale Kerne haben 2 symmetrisch liegende Nucleolen. Die ovalen Kerne haben bald (Fig. 13, 14) in ihrer Mitte eine Einschnürung, bald ist die Einschnürung unsymmetrisch und es knospt sich gleichsam von einem Mutterkern ein kleiner Tochterkern ab, — kurz, es ist gar nicht möglich, alle die verschiedenen Kernformen aufzuzählen oder abzuzeichnen, die man an einem einzigen Präparat auffindet. Um so mehr muss es Wunder nehmen, dass diese Kernveränderungen noch gar nicht beobachtet sind.

Wir kommen jetzt zu der Frage, auf welche Weise die in das Lumen ausgestossenen Kerne zu Grunde gehen — denn in der Milch sind sie nicht mehr vorhanden. Da muss ich zuerst

hervorheben, was schon Nissen gethan hat, dass ein Theil der Kerne schon vor der Ausstossung in's Lumen Zerfallsveränderungen zeigt, und zwar typische Chromatolysen, welche zuerst gleichzeitig von Flemming (41) in den Zellen atretischer Graaf'scher Follikel und Nissen (33) in der Milchdrüse beobachtet worden sind. Die Chromatolyse besteht darin, dass der Kern sich umwandelt in ein rundes, homogenes Gebilde aus achromatischer Substanz, in dessen Innern das Chromatin in mehreren Stückchen, bisweilen als ein zusammenhängendes Stückchen vertheilt ist (Fig. 16 b). Die einzelnen Chromatinstückchen sind meist etwas eckig, auch halbmondförmig (Fig. 16 c), und liegen unregelmässig vertheilt in dem ganzen Gebilde, bisweilen an die Peripherie angeheftet. Solche chromatolytischen Figuren im Epithel fand ich bei einem Thier in ziemlicher Menge, bei einem andern dagegen gar nicht. Auch Bizzozero und Vassale haben sie gesehen und bilden sie auch ab, nur bestreiten sie, dass es veränderte Kerne seien, und meinen, es seien Gebilde, die im Protoplasma auftreten und „etwas chromatische Substanz in sich aufnehmen“. Mir scheint das unhaltbar zu sein gegenüber der viel einfacheren Erklärung Nissen's, besonders weil man im Lumen der Alveolen dicht neben einander freie Kerne, solche chromatolytischen Figuren und Uebergänge von beiden findet.

Jedenfalls erleidet aber nur ein Bruchtheil der Kerne schon in den Epithelzellen diese Veränderung; bei Weitem die grösste Menge kommt als ein ganz regulärer, runder Kern (Fig. 12 u. 16 a), meist mit einem grossen Kernkörperchen und ganz normaler Kernstructur in die Alveolen. Es scheint sogar, dass auch hier noch einige Kerne sich weiter zerschnüren, denn man beobachtet bisweilen an den freien Kernen ähnliche Zerschnürungsformen wie im Epithel.

Will man die Zerfallsveränderungen der freien Kerne verfolgen, so thut man gut, sie in den grösseren Milchgängen aufzusuchen, die im Schnitt getroffen sind, denn in den Alveolen zeigen sie meist noch gar keine Veränderung. Dann findet man ebenfalls alle Stadien der Chromatolyse (Fig. 16 b), und als Ausgangsproduct derselben ganz kleine, unregelmässig geformte Chromatinstückchen, welche bisweilen noch gruppenweise zusammenhalten, andere Male schon ganz auseinander gefallen sind.

Noch einer anderen Veränderung der Kerne will ich gedenken. Wie nämlich besonders Steinhaus hervorhebt, findet man nicht selten in den Kernen der Epithelzellen eine runde Vacuole, welche sich an Osmiumpräparaten als ein Fetttropfen erweist. Steinhaus meint nun, dass dies ein Zeichen dafür sei, dass der Kern „verfette“; es scheint mir aber viel annehmbarer, dass ein im Protoplasma entstandener Fetttropfen den Kern nur eindrücke. Dafür spricht auch, dass man an günstig getroffenen Schnitten solches Vorkommniß direct beobachten kann, und dass in den im Lumen liegenden Kernen niemals Fetttropfen zu sehen sind, nur hin und wieder ein kleines Fetttröpfchen in einer chromatolytischen Figur.

An den *Formen der Epithelzellen* kann man zwei Typen unterscheiden, welche durch Uebergänge mit einander verbunden sind: 1) mehr oder minder abgeplattet kubische Zellen, 2) sehr hohe Zellen, welche in ganz eigenartiger Weise, wie sonst wohl nirgends im thierischen Körper, papillenartig in das Lumen hineinragen (Fig. 11). Man kann an einer solchen Zelle die Basis unterscheiden, welche seitlich unmittelbar an andere Zellen grenzt, mit meist sehr wenig deutlicher Grenze, und den in's Lumen ragenden, kuppelförmigen Theil, der von den Nachbarzellen durch einen weiten Zwischenraum scharf getrennt ist. Diese hohen Zellen haben sehr häufig, wohl in der Mehrzahl der Fälle, zwei Kerne, welche hinter einander liegen, d. h. der eine in der Zellbasis, der andere in der Kuppe. Aber auch die flacheren Zellen haben häufig zwei Kerne, welche dann schräg oder neben einander in der Zelle liegen.

Fetttropfen kommen sowohl in flachen, wie in hohen Zellen vor. Bei den kuppelförmigen Zellen liegen die grösseren Fetttropfen stets in der Zellkuppe, vom Lumen oft nur durch einen ganz feinen Protoplasmasaum getrennt.

Die verschiedene Höhe der Zellen haben Partsch (26) und Heidenhain (31) zuerst beobachtet und in ihrer Bedeutung für die Secretion gewürdigt. In neuester Zeit hat Benda (38) die verschiedene Höhe erklären wollen einfach durch den verschiedenen Füllungsgrad der Alveolen und den mechanischen Druck des Inhalts auf die Zellen. Er band einem säugenden Thier eine Zitze ab und fand in der entsprechenden Drüse nur flache Zellen. Wenn auch gegen Benda's Auffassung, dass der

Druck einen Einfluss auf die Höhe der Zelle habe, gar nichts einzuwenden ist, so erklärt sie doch nicht das Zustandekommen der papillenförmigen Zellen, welche Benda überhaupt nicht gesehen zu haben scheint; und ferner, wenn der intraalveoläre Druck steigt, so müsste er auf die papillenförmigen Zellen ganz anders wirken, als sie nur abplatten, er müsste sie im Gegentheil noch mehr aus einander keilen, da er auch seitlich auf sie wirkt. Das ist aber nicht der Fall. Ferner wäre es nach Benda nicht möglich, dass in demselben Alveolus gleichzeitig hohe und flache Zellen neben einander vorkommen. Um das zu widerlegen, genügt ein Blick auf Fig. 12. Die papillenförmigen Zellen sind also sicherlich Zellen, welche erst während der Lactation ihre Form erhalten, und sie auch noch während der Lactation, wahrscheinlich nachdem sie sich durch eine längere Secretion erschöpft haben, verlieren und wieder kubisch werden, indem sie gleichzeitig durch den Druck des Secretes platt gedrückt werden. Wird das Secret entleert, so dehnen sie sich erst wieder zu kubischen oder flach. cylindrischen Zellen und wachsen dann wieder zu papillenförmigen Zellen aus. Die Aufeinanderfolge der verschiedenen Zellformen während der Lactation wäre also demnach: kubisch, papillenförmig, kubisch, platt u. s. f.

Heidenhain dachte sich das Verschwinden der Zellkuppen etwas anders, er meint nämlich, dass sie mitsammt den in ihnen liegenden Fetttropfen oder Kernen einfach abgestossen würden. Nun kann man ja in der That an dünnen Schnitten solche abgeschnittenen Zellkuppen sehen, aber es ist viel wahrscheinlicher, dass sie durch das Messer von den über oder unter der Schnittebene gelegenen Zellen abgeschnitten sind. Es mag sein, dass die Eiweisskörper der Milch ein Umwandlungsprodukt gerade dieser Kuppen sind, aber als solche werden die Kuppen jedenfalls nicht abgestossen.

Durch diese Betrachtung werden wir auf die Frage nach der Art der Milchsecretion überhaupt geführt. Zunächst sei die Frage aufgeworfen, wie entsteht das Fett in den Epithelzellen?

Die alte Anschauung ist, dass es das Produkt der fettigen Degeneration der Epithelzelle ist. Davon kann natürlich auf Grund aller neueren Untersuchungen nicht die Rede sein.

Es giebt noch eine andere Art und Weise, wie Fett in Epithelzellen, besonders in Leberzellen auftritt, das ist die *Fettinfiltration*. Sie unterscheidet sich von der ersten Art dadurch, dass das Fett nicht an die Stelle des lebenden Protoplasma tritt, sondern dass das Protoplasma aus den Nährsäften das Fett niederschlägt. Diesem Process ist die in der Milchdrüse vorkommende *Fettsecretion* bedeutend ähnlicher. Dabei geht die Zelle nicht zu Grunde, sondern das Niederschlagen des Fettes aus den zugeführten Säften (aus Seifen?) ist sogar eine Bethätigung der höchsten Lebensfähigkeit der Zelle.

Beruhet nun aber das Auftreten von Fett hier wirklich auf dem Niederschlagen eines gelösten Körpers? Es ist in letzter Zeit ein Fall bekannt geworden, wo ein fettartiger Körper schon als solcher die Membrana propria einer Drüse durchbricht und nachher in den Drüsenzellen erscheint. Das hat Plato (47) am Hoden nachgewiesen. Hier werden die Fetttropfen gebildet in den interstitiellen Zellen und strömen von hier aus in die Tubuli hinein. In dieser Beziehung bin ich zu dem Resultat gekommen, dass ein derartiger Vorgang bei der Milchdrüse völlig ausgeschlossen ist. Die Fetttropfen liegen fast niemals, die grösseren überhaupt nie in der Nähe der Membrana propria, sondern mehr nach dem Lumen zu — geschweige denn in oder ausserhalb der Membrana propria. Das Epithel *secretionirt* also das Fett selber.

Hier ist auch der Ort, auf die Frage nach der Membran der Milchkügelchen einzugehen. Zum ersten Mal wurde ihr Vorhandensein behauptet von Raspail (3); diese Behauptung erhielt ihre wesentliche Stütze dadurch, dass Henle (5) sich zu ihr bekannte. Ascherson (9) glaubte sogar, sie aus theoretischen Gründen annehmen zu müssen, weil sich um jeden Fetttropfen in einer eiweisshaltigen Flüssigkeit eine „Haptogenmembran“ niederschlage. Die Litteratur über diesen Gegenstand ist ausserordentlich gross und von Kehler (17) zusammengestellt. Dieser stellte 1871 durch umfangreiche Versuche fest, dass die Milchkügelchen keine Membran haben, doch sind seine Ergebnisse selbst in den neueren Lehrbüchern noch nicht mit Entschiedenheit anerkannt. Eine einfache Weise, diese Frage zu entscheiden, ist die Untersuchung von Schnitten, in denen das

Fett gelöst ist. Man findet in dem geronnenen Casein, das das Lumen der Alveolen zum Theil erfüllt (Fig. 5), runde Löcher. Die mitten im Gerinnsel liegenden Fettlöcher sind zur Beantwortung dieser Frage nicht geeignet, sondern nur die, welche am Rande des Gerinnsels liegen und nur zur Hälfte in dasselbe hineinragen (*a*). Es ist an der frei liegenden Hälfte der Fetttropfen keine Spur einer Membran zu erkennen, und es sollte endlich die Fabel von der Membran der Milchkügelchen ganz verschwinden.

Wie werden nun die anderen festen Bestandtheile der Milch, der Zucker und das Casein gebildet?

Ueber die Secretion des Milchzuckers, da er kein morphologisches Element der Milch darstellt, wird man, bevor die Mikrochemie keinen festeren Boden gewonnen hat, nichts aussagen können.

Etwas mehr wissen wir von der Secretion des Caseins. Es setzt sich offenbar zusammen aus einem von den Zellen secernirten (vielleicht durch die Umwandlung der Zellkuppen entstanden) und einem durch den Zerfall der Kerne gebildeten Eiweisskörper. Das letztere erklärt, wie Heidenhain und Nissen ausgeführt haben, den Nucleingehalt der Milch.

Da während der Colostrumperiode so gut wie gar keine Kerne von Epithelzellen zerfallen, so ist dadurch der bekannte chemische Unterschied zwischen Milch und Colostrum, dass die erstere mehr Casein, letzteres mehr Albumin enthält, verständlich.

Die Involutionsperiode.

Entfernt man die Jungen von der Mutter oder fressen die Jungen genügend allein, so bildet sich die Milchdrüse sehr bald zurück, und zwar besteht dieser Vorgang darin, dass die Alveolen sich bedeutend verkleinern (ohne dass dabei die Zellen höher werden! vgl. Benda) und das interstitielle Bindegewebe bedeutend zunimmt. Der Anfang des Involutionsstadiums bildet wiederum die Secretion von Colostrum. Das Secret eines hochträchtigen Meerschweinchens ist von dem eines einen Tag lang nicht mehr säugenden Thieres nicht zu unterscheiden. Auch finden sich im interstitiellen Bindegewebe ganz plötzlich die eosinophilen Zellen wieder, Leukocyten wandern haufenweise durch das Epithel, zerfallen in den Alveolen oder werden zu Colostrumkörperchen. Dabei ist es ganz gleich, wie lange Zeit nach dem Wurf ver-

flossen ist. Ein Meerschweinchen, welches regelmässig seine Jungen säugte, secernirte am 10. Tag nach dem Wurf noch ganz reine Milch ohne Colostrumkörperchen, ein anderes, welches mit dem 5. Tage nach dem Wurf von seinen Jungen getrennt war, producirte bald darauf typisches Colostrum, am 9. Tage versiegte die Secretion überhaupt. Am 13. Tage wurde das Thier getödtet. Das interstitielle Gewebe wimmelt förmlich von eosinophilen Zellen (Fig. 17), in den Alveolen finden sich noch reichlich Leukocyten, meistens grössere, einkernige, mit Fetttropfen. In den Milchgängen finden sich auch vereinzelte eosinophile Zellen. Die Epithelzellen sind, obwohl gar kein Secret in den Alveolen liegt und diese ganz eng sind, platt, dementsprechend auch die Kerne.

Die Ergebnisse der Untersuchungen des Meerschweinchens in Bezug auf die in der Einleitung aufgeworfenen Fragen (p. 717) ist also folgendes:

ad I.

Die Füllung der Alveolen mit Secret hat insofern Einfluss auf die Form der Epithelzellen, als sie kubische Zellen zu flachen zusammendrücken kann. Die Zellen in der Milchdrüse sind aber zu gewissen Zeiten papillenförmig, was nicht vom Füllungszustande des Lumens abhängig ist, sondern eine selbstständige Formveränderung der Epithelzellen während der Lactation bedeutet.

ad II.

Während der Lactation finden sich massenhaft freie Epithelkerne im Lumen der Alveolen, welche durch Chromatolyse zu Grunde gehen und einen integrierenden Bestandtheil der Milch liefern, welcher in Verbindung mit dem von den Epithelzellen gelieferten Eiweisskörper das Casein darstellt.

Der Ersatz dieser zu Grunde gehenden Kerne findet durch eine direkte Zerschnürung der Epithelkerne statt.

ad III.

Die Leukocyten haben an der *Bildung* der

Milch keinen Antheil, dagegen wandern sie in grossen Mengen durch das Epithel hindurch, sobald eine Milchstauung eintritt, d. i. während der Gravidität und unmittelbar nach dem Wurf, und einige Zeit nach Absetzung der Jungen. Die Leukocyten wachsen in den Alveolen und haben ein doppeltes Schicksal: entweder zerfallen sie oder sie nehmen Fetttropfen in ihren Zellkörper auf und werden zu Colostrumkörperchen.

ad IV.

Das Fett der Milch ist ein echtes Secretionsproduct, ein Product der Lebensthätigkeit der Epithelzellen, und nicht ein Zerfallsproduct von Zellen.

Ausserdem ergibt sich:

Beim Meerschweinchen enthält bei Milchstauung das interstitielle Bindegewebe der Milchdrüse massenhaft eosinophile Zellen, zur Zeit der eigentlichen Lactation dagegen nicht.

B. Die Lactation bei der Maus.

Der Grund, warum ich bisher nur auf das Meerschweinchen Rücksicht genommen habe, liegt nicht nur darin, dass ich von diesem Thier die genauesten Untersuchungen gemacht habe, sondern vor allem darin, dass ich im Laufe der Untersuchung zu der Erkenntniss gekommen bin, dass man die Resultate, die man bei einer Thierspecies gewonnen hat, nicht ohne Weiteres auf eine andere übertragen kann. Bei der Maus scheint die Secretion in vielen Einzelheiten anders zu verlaufen als beim Meerschweinchen, doch betrachte ich meine Untersuchungen an diesem Thier für noch nicht abgeschlossen, und ich kann mich deshalb kürzer fassen.

Während der Lactationszeit kommen bei der Maus ebenfalls zwei extreme, durch Uebergangsformen verbundene Zellformen vor, die hohen und die ganz flachen Zellen (Fig. 19 a, c). Ueber die Abhängigkeit der Zellenhöhe von intraalveolären Druck gilt wohl dasselbe, wie beim Meerschweinchen.

Die hohen Zellen sah ich bisher nie in so schöner, regelmässiger Form wie beim Meerschweinchen, sondern immer mit ausgefranzten, verwaschenen Rändern (Fig. 19 a). Benda hält solche für postmortale Erscheinungen oder Folgen einer schlechten Conservirung. Das halte ich hier für ausgeschlossen, weil oft dicht neben einem Alveolus mit derartigen Zellen ein anderer mit flacheren und ganz scharf contourirten Zellen liegt.

Andererseits, bei starker Füllung der Alveolen, nehmen die Zellen eine ausserordentlich platte Gestalt an (Fig. 19 c).

Die Milch der Maus scheint viel reicher an Fett zu sein als die des Meerschweinchens, wenigstens sind solche Alveolen, in denen das Casein nur schmale Septa zwischen den Fetttropfen bildet, sehr häufig; auch sind die Epithelzellen viel regelmässiger mit Fetttropfen besetzt als beim Meerschweinchen (Fig. 18). Man findet Alveolen, wo eine Zelle neben der anderen in gleicher Weise dicht unter ihrem freien Rande einen grossen Fetttropfen enthält (Fig. 19 b), häufiger noch solche, bei denen die Fetttropfen ausgestossen sind und in der Zelle einen halbkreisförmigen Defekt hinterlassen haben. Oft liegen solche defekten Zellen so regelmässig nebeneinander, dass auf weite Strecken hin die Epithelien wie ein Briefmarkenrand aussehen (Fig. 21).

Die Fetttropfen platzen nicht einfach aus den Epithelzellen heraus, sondern ihnen bleibt an einer Seite eine protoplasmatische Kappe anhaften. Oft sieht man sie als sichelförmige Gebilde den in den Alveolen liegenden Fetttropfen anhaften (Fig. 20), bisweilen auch, bei anderer Schnittrichtung; als Ringe.

Ueber das Verhalten der Kerne bin ich mir nicht klar geworden. Freie Kerne findet man zwar in den Alveolen, aber auffallend selten; nur hin und wieder liegt einmal ein Häufchen solcher Kerne im Secret; jedoch zeigen die Kerne auch bei der Maus oft gelappte Formen, welche auf eine direkte Theilung schliessen lassen. Typische Chromatolysen habe ich niemals gesehen, dagegen sind ziemlich häufig im Epithel unter ganz normalen Kernen eigenthümlich geschrumpfte, stärker gefärbte (Fig. 19 d); vielleicht gehen bei der Maus die Kerne schon in den Epithelzellen zu Grunde.

Betreffs des interstitiellen Bindegewebes ist bei der Maus das zeitweise Auftreten von eosinophilen Zellen nicht zu constatiren. Ich habe überhaupt niemals eine eosinophile Zelle in

der Mamma der Maus gesehen, sondern nur basophile, echte Ehrlich'sche Mastzellen, in ziemlicher Menge, ohne merklichen Unterschied in den verschiedenen Stadien der Lactation (Fig. 22).

C. Die Lactation bei der Kuh.

Die Untersuchung bietet bei der Kuh deshalb Schwierigkeit, weil man selten genügend frisches Material erhält. Von einer Kuh bekam ich die Milchdrüse noch während des Schlachtens, und sie zeigte sich sehr gut erhalten. Die Alveolen sind durch ziemlich viel Bindegewebe getrennt, das mit Leukocyten infiltrirt ist (Fig. 24). Leukocyten finden sich auch im Epithel. Die Epithelzellen sind cylindrisch mit länglichen Kernen, aber ohne hervorragende Kuppen. In den Alveolen ist sehr wenig Inhalt, hin und wieder eine Chromatolyse. Es macht den Eindruck, als ob diese Drüse im Beginn der Involution steht.

Interessanter ist eine zweite Drüse, welche ich leider erst 5 Stunden nach dem Tode erhielt, der beim Einschneiden reichlich Milch entquoll. Das Protoplasma ist nicht mehr ganz tadellos, die Kerne noch ganz gut erhalten. Die Alveolen sind stark ausgeweitet und prall mit Milch gefüllt. Im Secretgerinnsel sind Fettlöcher und vor allem massenhaft freie Kerne, hin und wieder Chromatolysen. Ein Bild von der Massenhaftigkeit der Kerne giebt Fig. 23 und 25.

Die Epithelzellen sind stark abgeplattet, offenbar durch den Druck des Secretes. Kuppelförmige Zellen habe ich nicht beobachtet, woraus natürlich gar nichts auf ihr Vorkommen in der frischen Drüse zu schliessen ist. Osmiumpräparate zeigen in den Epithelzellen die Fetttropfen.

Das wichtigste Resultat bei der Kuh ist also, dass während der Lactation massenhaft freie Kerne im Secret zu finden sind.

Ich fühle mich verpflichtet, Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. O. Hertwig für die mannigfachen Anregungen und das lebhafteste Interesse für diese Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichniss.

Von den mit * bezeichneten Arbeiten habe ich nur Referate erhalten können.

1. Johannes Müller, De glandularum secernentium structura penitiori. 1830.
2. Donné, A., Die Milch, insbesondere die Milch der Ammen. Aus d. Französ. von Heilbronn. 1838.
3. Raspail, Chimie organique. 1838.
4. Simon, J. Franz, Ueber die Corps granuleux von Donné. Müller's Archiv 1839.
5. Henle, Ueber die Hüllen der Milchkügelchen. Froriep's Notizen 149, S. 104. 1839.
6. Mandl, Ueber die Körperchen des Colostrum. Müller's Archiv 1839.
7. Gueterbock, Ueber die Donné'schen Corps granuleux des Colostrum. Müller's Archiv 1839.
8. Nasse, Ueber die mikroskopischen Bestandtheile der Milch. Müller's Archiv 1840.
9. Ascherson, Ueber den physiologischen Nutzen der Fettstoffe und über eine neue auf deren Mitwirkung begründete und durch mehrere neue Thatsachen unterstützte Theorie der Zellenbildung. Müller's Archiv 1840.
10. Henle, Allgemeine Anatomie. 1841.
11. Reinhardt, B., Ueber die Entstehung der Körnchenzellen. Virchow's Archiv I, 1847.
- *12. Will, Die Secretion der Milch. Erlangen 1850.
13. Langer, Ueber den Bau und die Entwicklung der Milchdrüse bei beiden Geschlechtern. Denkschriften der k. Akademie der Wiss. Math.-phys. Kl. III, 1852.
14. Kölliker, Mikroskopische Anatomie, 1854.
15. Virchow, Cellularpathologie, 3. Auflage. 1862.
16. Stricker, Ueber contractile Körper in der Milch der Wöchnerinnen. Sitzungsber. der k. Akad. d. Wiss. zu Wien. 53, 2. 1866.
17. Kehrler, F. A., Zur Morphologie des Milchcaseïns. Archiv für Gynaekologie II, 1871.
18. Langer, C., Die Milchdrüse, in Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben. S. 627. 1871.
19. Winkler, Ueber den Bau der Milchdrüse. Gesellschaft f. Natur- und Heilkunde in Dresden, 27. März 1874, und Archiv für Gynaekologie, 11, 1877.
- *20. Schmid, Heinr., Zur Lehre von der Milchsecretion. Diss. 1877.
21. Creighton, Charles, On the development of the Mamma and of the Mammary Function. Journal of Anatomy and Phys. 11. 1877.
- *22. Buchholz, Ueber das Colostrum bei unterlassener Säugung. Diss. Göttingen 1877.

23. Kolessnikow, Die Histologie der Milchdrüse der Kuh und die path.-anat. Veränderungen derselben bei der Perlsucht. Virchow's Archiv 70, 1877.
24. Rauber, Ueber den Ursprung der Milch und die Ernährung der Frucht im Allgemeinen. 1879.
25. Derselbe, Bemerkungen über den feineren Bau der Milchdrüsen Schmidt's Jahrbücher, Bd. 182, 1879.
26. Partsch, Carl, Ueber den feineren Bau der Milchdrüse. Diss. Breslau 1880.
27. Kölliker, Th., Beiträge zur Kenntniss der Brustdrüse. Verhandl. der phys.-med. Gesellsch. in Würzburg. N. F. 1880, Nr. 14.
28. Saeffltigen, A., Zur feineren Anatomie der Milchdrüse während der Lactationsperiode. Bulletin de l'Académie imp. des sciences de St.-Petersbourg. 1881.
29. Bonnet, R., Die Uterinmilch und ihre Bedeutung für die Frucht.
30. Talma, Beitrag zur Histogenese der weiblichen Brustdrüse. Archiv für mikr. Anat. 20, 1882.
31. Heidenhain, R., Die Milchabsonderung, in Hermann's Handbuch der Physiologie 5, 1. 1883.
32. Bizzozero und Vassale, Ueber die Erzeugung und die phys. Regeneration der Drüsenzellen bei den Säugethieren. Virchow's Archiv 110, 1887.
33. Nissen, Franz, Ueber das Verhalten der Kerne in der Milchdrüse während der Absonderung. Archiv f. mikrosk. Anatomie, Bd. 26, 1886.
34. Coën, Edmondo, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der Milchdrüse. Beiträge zur pathol. Anat. u. Physiol. von Ziegler und Nauwerk, Bd. II, 1888.
- *35. Kadkin, P. R., Beiträge zur Anatomie der Milchdrüse während ihrer Thätigkeit. Diss. Petersburg, 1890. Russisch.
36. Frommel, Zur Histologie und Physiologie der Milchdrüse. Deutsche Gesellschaft für Gynaekologie, 4, 1892.
37. Steinhaus, Julius, Die Morphologie der Milchabsonderung. Archiv für Anat. und Physiol. Supplement 1893.
38. Benda, C., Das Verhältniss der Milchdrüse zu den Hautdrüsen. Zeitschrift für practische Dermatologie (Lassar) 1893.
39. Czerny, Adalbert, Ueber das Colostrum. Prager medicinische Wochenschrift, XV, 1890, Nr. 32.
40. Szabó, Josef, Die Milchdrüse im Ruhezustande und während ihrer Thätigkeit. Archiv f. Anatomie und Entwicklungsgeschichte (His) 1896.
41. Flemming, Ueber die Bildung von Richtungsfiguren in Säugethiereiern beim Untergange Graaf'scher Follikel. Archiv für Anat. und Phys., Anat. Abth. 1885.
42. Ehrlich, Beiträge zur Anwendung der Anilinfarben in der mikroskopischen Technik. Arch. f. mikrosk. Anat. 1877.

43. Derselbe, Beiträge zur Kenntniss der granulirten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocyten. Arch. für Anat. und Physiol., Physiol. Abth., 1879.
44. Derselbe, Ueber die specifischen Granulationen des Blutes, ebenda.
45. Plato, Die interstitiellen Zellen des Hodens und ihre physiol. Bedeutung. Arch. f. mikrosk. Anatomie, 1896.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XX u. XXI.

Die Vergrößerung ist, wo nichts hinzugefügt ist, Leitz hom. Imm. $\frac{1}{12}$, Oc. I.

- Fig. 1. Ein Alveolus aus der Milchdrüse eines trächtigen Meerschweinchens. Im Lumen veränderte Leukocyten. Sublimat, Hämatoxylin, Eosin.
- Fig. 2. Meerschweinchen gleich nach dem Wurf. Mitosen aus der Milchdrüse; ebenso.
- Fig. 3. Trächtiges Meerschweinchen. Leukocytenkerne im Epithel; ebenso.
- Fig. 4. Meerschweinchen gleich nach dem Wurf. Eosinophile Zellen. Sublimat, Hämatoxylin, Orange, Eosin.
- Fig. 5. Meerschweinchen gleich nach dem Wurf. Eine Alveole der Milchdrüse. Sublimat, Hämatoxylin, Eosin.
- Fig. 6. Ebenso.
- Fig. 7. Zellen mit Fettlöchern. Ebenso.
- Fig. 8. Elemente des Colostrums, frisch, vom 14. Januar (s. Tabelle).
- Fig. 9. Elemente des Colostrums, wie man sie auf Schnitten sieht. Sublimat, Hämatoxylin, Eosin.
- Fig. 10. Verschiedene Formen von Leukocyten aus den Alveolen eines trächtigen Meerschweinchens. Sublimat, Hämatoxylin, Eosin.
- Fig. 11. Aus einem Schnitt durch die Milchdrüse eines 10 Tage lang säugenden Meerschweinchens. Sublimat, Hämatoxylin, Eosin.
- Fig. 12. Ebenso.
- Fig. 13. Einzelne Epithelzellen eines 10 Tage lang säugenden Meerschweinchens. Ebenso.
- Fig. 14. Einzelne Epithelzellen eines 7 Tage lang säugenden Meerschweinchens. Ebenso.
- Fig. 15. Ein Alveolus aus der Milchdrüse eines 7 Tage lang säugenden Meerschweinchens, ebenso, nur a Hermann'sche Flüssigkeit, Heidenhain'sche Färbung.
- Fig. 16. b Chromatolysen aus den Alveolen eines 7 Tage säugenden Meerschweinchens. a) normaler, freier Kern. c) Chromatolysen im Epithel. Sublimat, Hämatoxylin, Eosin.
- Fig. 17. Eosinophile Zellen aus der Milchdrüse eines Meerschweinchens, welches seit 5 Tagen nicht mehr säugt.

- Fig. 18. Schnitt durch die Milchdrüse einer 2 Tage lang säugenden Maus. Leitz Obj. 4, Oc. I. Hermann'sche Flüssigkeit, ungefärbt.
- Fig. 19. Epithelzellen aus der Milchdrüse derselben Maus. Sublimat, Hämatoxylin.
- Fig. 20. Ein Alveolus von derselben Maus. Ebenso.
- Fig. 21. Alveolen aus der Milchdrüse einer 8 Tage lang säugenden Maus. Sublimat, Hämatoxylin, Eosin. Leitz Obj. 6, Oc. I.
- Fig. 22. Mastzellen aus der Milchdrüse einer 2 Tage lang säugenden Maus. Sublimat, Thionin.
- Fig. 23. Aus einem Schnitt durch die Milchdrüse einer Kuh. Sublimat, Hämatoxylin, Eosin. Leitz Obj. 4, Oc. I.
- Fig. 24. Aus einem Schnitt durch die Milchdrüse einer anderen Kuh. Ebenso.
- Fig. 25. Ein einzelner Alveolus von derselben Kuh wie Fig. 23. Leitz 6, 1.

Helminthologische Beobachtungen.

Zur Entwicklungsgeschichte von *Gordius aquaticus* Gmel.

Von

Dr. v. Linstow in Göttingen.

Hierzu Tafel XXII.

Gordius aquaticus ist seit Hunderten von Jahren bekannt, Diesing citirt Thomas Cantapratensis und Albertus Magnus, der ihn im Jahre 1517 beschrieb, und doch sind die Acten über seine Entwicklung noch nicht geschlossen.

Mit der Entwicklung der Gordien überhaupt haben sich Grube¹⁾, Meissner²⁾, Leidy³⁾, Leydig⁴⁾, v. Siebold⁵⁾,

1) Archiv für Naturgeschichte Jahrg. XV, Berlin 1849, p. 374, tab. XII, Fig. 1—10.

2) Zeitschr. für wiss. Zool. Bd. VII, Leipzig 1855, pag. 1—144, tab. I—VII.

3) Proceed. Acad. nat. sc. Philadelphia, tab. V, 1852. p. 98—100.

4) Zeitschr. für wiss. Zool. Bd. IV, Leipzig 1853, pag. 385—387, tab. XIV, Fig. 7—8.

5) S. bei Diesing, Syst. helm. II.