

IV.

Ueber die Bildung und die Bedeutung der Riesenzellen, und über epithelartige Zellen, welche um Fremdkörper herum im Organismus sich bilden.

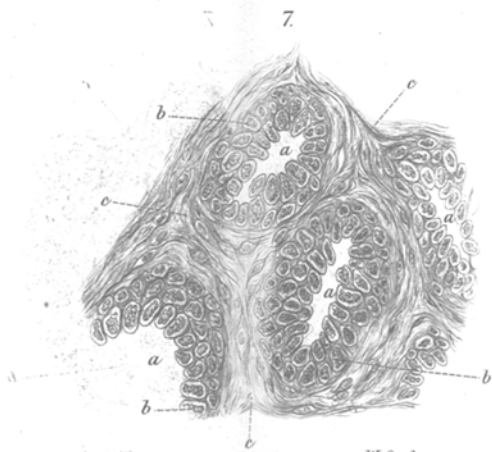
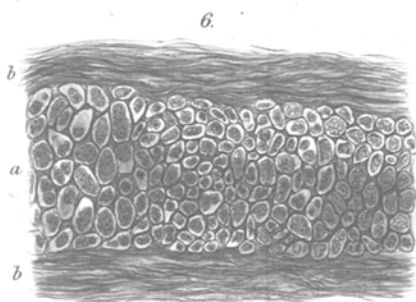
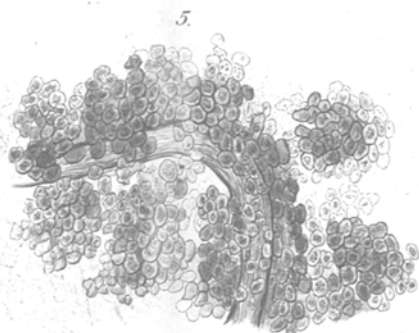
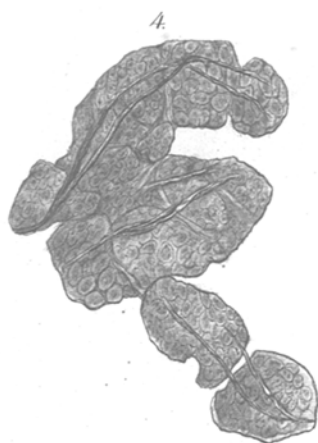
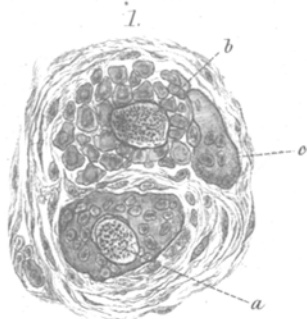
Von Dr. Giovanni Weiss aus Padua.

(Hierzu Taf. II.)

(Aus dem pathologischen Institut in Berlin.)

Es giebt fast gar keine Frage der pathologischen Histologie, welche in der letzten Zeit so oft von den Histologen berührt wurde, wie diejenige nach der Bedeutung der Riesenzellen. Die Grösse derselben, ihre Gestalt, ihr Aussehen, und besonders ihr Auftreten in mannichfaltigen und wichtigen pathologischen Erscheinungen mussten nothwendiger Weise die Aufmerksamkeit der Forscher erregen. Die zahlreichen Arbeiten, welche kurz nacheinander erschienen, und in welchen ausführliche literarische Notizen gegeben sind, entheben mich der Pflicht, allbekannte Sachen zu wiederholen. Ich werde mich daher darauf beschränken, die Beobachtungen anderer Autoren in Betracht zu ziehen, insofern dieselben mit meiner Arbeit in unmittelbarer Verbindung stehen. Ich benutzte hauptsächlich die Arbeiten von Virchow, Langhans, Schüppel, Wegner, Rustizky, Visconti, Ziegler, Brodowsky.

Es ist bekannt, dass die Riesenzellen, welche zuerst in den Knochen beobachtet wurden, auch in zahlreichen pathologischen Producten erscheinen; namentlich im Tuberkel und in Riesenzellensarcomen. Schon hier stossen wir auf Meinungsverschiedenheiten; denn manche Autoren behaupten die Identität aller solchen Elemente, obwohl sie in so verschiedenen Geweben erscheinen; andere dagegen beharren bei der Meinung, dass die sogenannten Osteoklasten (Riesenzellen der Knochen) ganz verschieden von jenen Riesenzellen sind, welche an anderen Orten vorkommen. Wegner z. B. lässt die ersten von den Zellen der Gefässwände abstammen, für die letzten dagegen nähert er sich der Ansicht von Hering, welcher



behauptet, dass die Riesenzellen des Tuberkels höchst wahrscheinlich Lymphgefäßquerschnitte, das feinkörnige Protoplasma geronnene Lymphe sei.

Die Meinungen gehen noch weiter auseinander bei der Bestimmung der Elemente, aus welchen die Riesenzellen sich entwickeln sollen.

Virchow lässt dieselben aus den Zellen des Bindegewebes hervorgehen, andere (Ziegler) aus farblosen Blutkörpern, Rindfleisch aus Endothelzellen, Andere behaupten noch andere Arten der Bildung.

Schüppel z. B. schreibt¹⁾, dass die Riesenzellen des Tuberkels von gewissen feinkörnigen dunkeln undurchsichtigen Kugeln abstammen, die er im Lumèn der Gefäße gefunden hat. Er behauptet, dass solche Kugeln einen schärferen Contour annehmen, und später allmählich zahlreiche Kerne erkennen lassen.

Der einzige, welcher der Meinung Schüppel's sich nähert, ist Visconti²⁾. Derselbe lässt die Riesenzellen aus einem von zerfallenen rothen Blutkörperchen herstammenden Detritus, durch Beimischung von anderen Zellen, welche die Kerne bilden sollen, entstehen.

Brodowsky³⁾ hält dieselben für hypertrophische Keime der Capillargefäße, schlägt einen neuen Namen vor — Angioblastae — bringt dieselben in engere Verbindung mit den Tuberkeln, welche deshalb von ihm Angioblastomata genannt werden.

Auch die Bedeutung der Riesenzellen ist bei den verschiedenen Autoren verschieden. Was die Osteoklasten anbetrifft, so meinen Kölliker, Wegner, Langhans, dass dieselben die Resorption der Knochen vermitteln. Andere dagegen leugnen es, und die Experimente von Rustizky beweisen in der That die Möglichkeit einer Knochenresorption ohne Bildung jener Elemente.

Aber die hauptsächlichliche Veranlassung zum Streite haben die Riesenzellen des Tuberkels geliefert. Langhans, Klebs, Schüppel, Rindfleisch und Andere behaupten, dass die Riesenzellen ein wesentlicher Bestandtheil des Tuberkels seien; ja verschiedene

¹⁾ Ueber die Entstehung der Riesenzellen im Tuberkel. Archiv für Heilkunde 1872.

²⁾ Sulla origine delle cellule gigantesche del sarcoma giganto-cellulare del tubercolo e delle ossa. Milano 1875.

³⁾ Dieses Archiv Bd. LXIII.

(Friedländer und Köster) halten dieselben für ganz spezifische Elemente jener Krankheit; so dass, nach ihrer Meinung, das Vorhandensein jener Zellen in irgend einem Gewebe genügt, um es als tuberculös zu bezeichnen. Gegen solche Tuberculose ohne Tuberkel hat Virchow immer von Neuem gekämpft.

Um die Beziehungen zwischen Riesenzellen und Tuberkeln etwas genauer kennen zu lernen, unternahm ich im Sommer vorigen Jahres eine Reihe von Untersuchungen, welche verschiedene Monate hindurch fortgesetzt wurden. Ich wählte sowohl normale wie pathologische hypertrophische Lymphdrüsen als Gegenstand meiner Beobachtungen.

Die pathologischen Prozesse, welchen die Drüsen ihre Hyperplasie verdanken, waren sehr mannichfaltige. Ich erwähne nur acute und chronische katarrhalische Darmentzündungen, acute infectiöse Krankheiten, Syphilis, Scrophulose, Tuberculose, acute Vergiftungen, locale Reizungen durch dauernde Wunden, oder durch Fremdkörper. Es wäre sicher den Lesern nutzlos und langweilig, wenn ich ausführlich den makroskopischen und mikroskopischen Befund jeder einzelnen Gruppe von Drüsenerkrankungen beschriebe; ich werde also nur kurz und summarisch über die Veränderungen jener Lymphdrüsen berichten, bei welchen ich keine Riesenzellen fand, indem ich mir vorbehalte, etwas länger über diejenigen zu sprechen, bei welchen die genannten Elemente vorhanden waren. Ich sah nie Riesenzellen bei der acuten Hyperplasie der Lymphdrüsen; die Veränderungen bestanden hauptsächlich in einer Vermehrung der lymphatischen Elemente, welche gleichzeitig etwas grösser und trüber als gewöhnlich erschienen.

Bei den subacuten und chronischen Prozessen waren die Erscheinungen etwas verschieden, weil die Lymphzellen noch grösser und körniger, die Bindegewebssäulen und Septa stärker, und die grösseren Lymphbahnen von grossen mehrkörnigen Zellen (5 bis 12 Kerne) besetzt waren. Diese Zellen zeigten in der Regel einen scharfen Contour, ein feinkörniges Protoplasma — die grössten waren bei der typhösen Drüsenschwellung bemerkbar. — Trotz ihrer Grösse und der Zahl der Kerne zeigte keine dieser Mutterzellen die Charaktere der wirklichen Riesenzellen, so wie dieselben bei Knochenresorption, bei Tuberkeln und bei Riesenzellensarcomen erscheinen.

Ich fand wirkliche Riesenzellen nur in zwei Fällen und zwar:

- 1) Bei chronischer Hyperplasie der bronchialen Lymphdrüsen, deren Parenchym stark von Kohlen durchsetzt war;
- 2) in einem Falle von Lymphadenitis syphilitica (Bubo) der Inguinaldrüsen.

Was die ersteren betrifft, habe ich Folgendes zu sagen:

Die Drüsen gehörten einem Individuum, welches in der hiesigen Charité starb; der Fall wurde von Prof. Virchow in seinem demonstrativen Cours erläutert. Alle Organe waren von Tuberkeln und von käsiger Metamorphose frei.

Die Drüsen selbst bedeutend vergrössert, von einer dicken glänzenden Kapsel umgeben, von elastisch-fleischiger Consistenz. Die Schnittfläche ist saftarm, glänzend, homogen, überall vollständig schwarz mit Ausnahme einiger kleinen circumscribten Flecke, welche bald grauroth, bald weissgelb erscheinen.

Mikroskopische Untersuchung. — Das Pigment ist fast durch die ganze Drüse vertheilt; die schwarzen Körnchen liegen sowohl in den Lymphzellen, wie in den bindegewebigen Theilen. Das Parenchym ist ziemlich blutreich, die Lymphgänge stark erweitert und mit grossen mehrkernigen Zellen angefüllt.

Die Untersuchung der graurothen Flecke ergiebt das Vorhandensein zahlreicher kleiner rundlicher, heller, junger, einkerniger Lymphkörper. Die weissgelben Stellen zeigen dagegen zahlreiche vergrösserte Elemente, theils birnförmig, theils eiförmig, mit feinkörnigem trübem Inhalt und 2 bis 3 Kernen versehen; durch Zusatz einer schwachen Natronlösung verschwanden zum Theil die Körnchen; verschiedene aber blieben unverändert. Zwischen solchen Zellen sind hier und da wirkliche Riesenzellen und zwar umfangreiche scharf contourirte meistens eiförmige Elemente mit sehr zahlreichen ovalen, feinkörnigen Kernen zu sehen; der Zelleninhalt ist ebenfalls körnig und enthält (wie die vorher erwähnten herumliegenden Zellen) zahlreiche Fettartikel.

Die mitgetheilte Beobachtung ist in zwei Beziehungen wichtig. Erstens haben wir das Vorhandensein von Riesenzellen in Lymphdrüsen, welche keine Spur von Tuberkeln enthielten, bei einem Individuum, welches keine tuberculösen oder käsigen Zustände besass; zweitens an solchen Stellen, wo das Parenchym tiefe regressive Veränderungen zeigte. Das letzte muss ich speciell betonen, weil

es mit den Befunden in dem folgenden Falle und in den von mir angestellten Experimenten übereinstimmt.

2. Fall. Die syphilitisch entzündeten inguinalen Lymphdrüsen gehörten einem Individuum, welches an parenchymatöser Nephritis starb. Die Veränderungen der übrigen Organe waren: Hämorrhagische Stelle an der Magenschleimhaut, trübe Schwellung der Leber, acute Hyperplasie der Milz. Was die Drüsen selbst betrifft, so habe ich Folgendes zu bemerken: Die meisten sind bohnen- bis wallnussgross; verschiedene erreichen die Grösse eines kleinen Hühner- eies; sie sind mit dem umliegenden Gewebe durch chronische Periadentitis adhaesiva verwachsen. Die Kapsel ist verdickt, das Parenchym von hellbrauner Farbe, sehr blutreich, saftig, leicht brüchig; ohne jede Spur von Verkäsung; die grössten Drüsen zeigen zahlreiche zerstreute, zum Theil miliare, zum Theil grössere Abscesse. Die mikroskopische Untersuchung der abscessfreien Drüsen giebt folgende Resultate:

Jeder Hohlraum der Drüse ist mit kleinen rundlichen, etwas trüben Zellen gefüllt; die Blutgefässe sind sehr zahlreich, erweitert und überall von rothen Blutkörperchen erfüllt; die Bälkchen des Reticulum verdickt.

Dieselben Veränderungen sind bei den eitrigen Drüsen vorhanden, nur mit dem Unterschiede, dass zwischen den Abscessen und dem hyperplastischen Gewebe eine ziemlich breite Zone liegt, wo die Elemente zwei bis drei Mal grösser sind als die normalen Lymphzellen und zwei bis drei Kerne, sowie einen viel körnigeren Inhalt besitzen; zwischen diesen nun erscheinen wirkliche mit den bekannten Merkmalen versehene Riesenzellen. Auch in diesem Falle wiederholt sich also, was wir in dem ersten gesehen haben; d. h. das Vorkommen von Riesenzellen in tuberkelfreien Lymphdrüsen, und zwar an solchen Stellen, wo das Parenchym eine starke regressive Metamorphose zeigt.

Dass die Riesenzellen kein spezifisches Element des Tuberkels sind, ist namentlich in den letzten Jahren durch viele Beobachtungen bewiesen worden. Man fand dieselben in einem Falle von Elephantiasis Arabum (Klebs), in einem oberflächlichen Geschwüre des Collum uteri, in einer kleinen Geschwulst der Wange (Friedländer), in zwei Fällen von Lupus, in den degenerirten Wandungen eines syphilitisch erkrankten Bronchus, und eines ebenfalls syphi-

litischen Herzens (Brodowsky), an der Peripherie der Blasen eines *Echinococcus multilocularis* der Lunge und in vielen anderen Fällen.

Meine Beobachtungen ergaben, dass in Lymphdrüsen, welche keine Spur weder von Tuberkeln noch von Käse zeigen, Riesenzellen vorkommen können.

Diese Thatsache widerspricht den Angaben von Schüppel¹⁾. Dieser stellt nemlich die Richtigkeit der Behauptung Virchow's in Abrede, dass die Riesenzellen sowohl in normalen wie in pathologischen aber tuberkelfreien Lymphdrüsen vorkommen können, und hält die Meinung aufrecht, dass dieselben nur in tuberculösen Lymphdrüsen erscheinen.

Aber auch mit einer anderen und noch wichtigeren Behauptung Schüppel's²⁾ stehen meine Erfahrungen in vollständigem Widerspruch.

Schüppel leugnet eine scrophulöse Affection der Drüsen im Sinne von Virchow. Nachdem er die betreffenden Sätze desselben citirt hat, äussert er sich folgendermaassen: „So vollständig ich von der Wichtigkeit dieser Sätze durchdrungen war, als ich an die mikroskopische Untersuchung verkästeter Lymphdrüsen heranging, so sah ich mich doch bald veranlasst von denselben zurückzukommen, weil ich in allen Fällen von sogenannter Drüsenscrofulose in der Nähe der verkästen Masse Tuberkel antraf und selbst in den bereits verkästen Theilen gewöhnlich noch Spuren der Tuberkelbildung, namentlich Riesenzellen nachweisen konnte.“

Schüppel nimmt danach also an, dass jede Verkäsung einer Lymphdrüse immer auf einer vorhergegangenen Eruption miliarer Tuberkel beruhe. Diese Anschauungen sind in ihrer ganzen Ausdehnung von Rindfleisch angenommen worden³⁾.

Durch meine Beobachtungen finde ich mich veranlasst, das Alles in Abrede zu stellen. Ich bekenne, dass ich Tuberkel in vielen Lymphdrüsen gefunden habe, wo es mit blossen Auge unmöglich gewesen wäre, dieselben wahrzunehmen; die Schnittfläche war glatt, homogen, ohne jede Spur von kleinen, grauen oder

¹⁾ Untersuchungen über Lymphdrüsentuberculose. Tübingen 1871.

²⁾ S. 111 l. c.

³⁾ Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. 3. und 4. Auflage.

gelben, scharf begrenzten rundlichen Knöten. Aber trotzdem bleibt mir eine nicht unbeträchtliche Zahl von Fällen übrig, bei welchen alles zu Gunsten einer Lymphdrüsenverkäsung ohne Tuberkelerup-tion spricht.

Das Bild, welches constant sich wiederholte, war folgendes:

Die Lymphdrüsen sind mehr oder weniger geschwollen, theils vollständig, theils unvollständig verkäst; neben den schon von der Verkäsung angegriffenen Drüsen finden sich andere, welche weich und saftig, nur hyperplastisch sind, auf der Schnittfläche ohne jede Spur von jener Trockenheit und jener weissgelben Farbe, welche, wie bekannt, die käsige Substanz charakterisiren. Die Drüsenkapsel, wie gewöhnlich, verdickt.

Die mikroskopische Untersuchung der total verkästen Drüsen zeigt eine fast homogene, etwas körnige mit vielem molecularen Detritus infiltrirte Masse; hier und da spärliche, stark körnige, geschrumpfte, undeutlich contourirte Lymphzellen. Die Lymphgänge und die Blutgefässe sind so gut wie unsichtbar. Sowohl bei den Drüsen, in welchen die Randschicht noch nicht der Verkäsung verfallen ist und deswegen noch saftig und grauröthlich erscheint, wie bei denjenigen Drüsen, welche keine Spur von Verkäsung zeigen, sieht man zahlreiche, ziemlich getrübe, etwas vergrösserte körnige, dicht an einander gelagerte Zellen. Die Umhüllungsräume der Randfollikel sind erweitert, und von grossen mehrkörnigen Zellen erfüllt, welche sich nicht mit den umliegenden Zellen mischen, und bilden deshalb ganz isolirte Züge, welche aus dem Centrum nach der Peripherie hin sich erstrecken.

Weder in dem verkästen Gewebe noch in dem nur hyperplastischen zeigt sich eine Spur von Tuberkeln oder von Riesenzellen.

Meine Beobachtungen beweisen daher:

- 1) die Anwesenheit von Riesenzellen in tuberkelfreien Lymphdrüsen,
- 2) die nicht tuberculöse, sondern hyperplastische Verkäsung (Scrophulose) derselben Organe.

Beide Sätze sind einfache Wiederholungen dessen, was Virchow seit Langem lehrt. Wenn ich trotz alledem das Resultat meiner Studien der Oeffentlichkeit übergebe, so geschieht es, weil die Theorie von Schüppel über die Scrophulose auf den Annahmen

basirt, dass in tuberkelfreien Lymphdrüsen keine Riesenzellen vorkommen, und dass jede Verkäsung der Lymphdrüsen eine tuberculöse sei. Was das Letztere betrifft, so habe ich es leider versäumt, die Zahl der rein scrophulösen Fälle zu bestimmen, welche mir während der ziemlich langen Zeit meiner Untersuchungen vorgekommen sind; ich kann aber versichern, dass sie eher häufig als selten waren. Uebrigens ist es ganz gleichgültig, wie viele von den Verkäsungen der Drüsen scrophulöser Natur gewesen sind; da es für mich theoretisch genügend sein würde, wenn ich auch nur eine einzige sichere Beobachtung einer scrophulösen Verkäsung ohne Tuberkel kennen gelernt hätte.

Und diese Möglichkeit ist von Schüppel selbst nicht ausgeschlossen. Er sagt nemlich ¹⁾: „Er (der käsige Zerfall) kommt vor in den typhösen Lymphomen des Mesenteriums, und vielleicht auch, aber gewiss nur in sehr beschränktem Umfange in reinen (nicht tuberculösen) Lymphomen bei Scrophulose; was ich übrigens noch nicht als erwiesen ansehe.“

Dass die Tuberkel viel öfter, als man früher glaubte, in käsigen Lymphdrüsen vorkommen, ist eine unstreitige Thatsache; aber damit ist nur bewiesen, dass neben einer scrophulösen Erkrankung auch eine tuberculöse stattfinden kann; so gut wie wir z. B. einer rein tuberculösen und einer nicht aus Tuberkeln entstandenen käsigen Lungenphthisis begegnen können.

Indem ich es Anderen überlasse, die Richtigkeit meiner Beobachtungen zu controliren, kehre ich zu den Riesenzellen zurück, welche mehr als irgend etwas anderes das Ziel meiner Untersuchungen waren. Es war mein Wunsch, über die Natur und das Schicksal derselben etwas Genaueres zu wissen, um wo möglich ein richtiges Urtheil über die so verschiedenen Meinungen zu gewinnen. Ich begab mich deshalb auf den Weg des Experimentes. Die Thatsache, dass Rustizky ²⁾ Riesenzellen erzeugte durch Einführung von Glas-, Muskel- oder Knochenstückchen in den Lymphsack des Frosches, veranlasste mich zur Untersuchung, ob in das Unterhautgewebe eingeführte Körper denselben Erfolg hätten, und als solche wählte ich Haare und baumwollene Fäden, um zu beobachten, in

¹⁾ l. c. S. 114.

²⁾ Dieses Archiv Bd. LIX. S. 191.

welcher Beziehung das im Laufe der Zeit neuentstandene Gewebe zu den Fremdkörpern stehe.

Die dazu benutzten Thiere waren Hunde und Tauben. Die Fremdkörper wurden durch einen einfachen Schnitt in das Unterhautgewebe bis auf die Muskeln hineingeschoben; die Wunde wurde mit Metalldraht genäht. Nach einiger Zeit, d. h. nach 15—30—45 Tagen wurden die Fremdkörper mit dem um sie herum neugebildeten Gewebe herausgeschnitten. Die Stücke wurden zum Theil frisch, zum Theil nach Erhärtung in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol untersucht.

Nur bei einem Experimente erfolgte die Heilung der beigebrachten Wunde *per primam intentionem*; in allen anderen Fällen fand Eiterung statt; der Eiter gelangte nach Aussen durch einen Fistelgang, welcher entweder nach einigen Tagen mit der Eiterung verschwand, oder bis zu der Zeit der Herausnahme der Fremdkörper persistirte. Die mikroskopische Untersuchung des in solcher Weise gewonnenen Materiales veranlasst mich, die drei folgenden Schlüsse zu ziehen:

1. Die Riesenzellen bilden sich durch Zusammenfliessen mehrerer kleineren Zellen.

2. Die Zellen, welche in solcher Weise die Riesenzellen bilden, sind Granulationszellen.

3. Die Riesenzellen wandeln sich weder in Bindegewebe, noch in Blutgefässe um, sondern sind immer, auch unter den anscheinend besten Lebensbedingungen, der fettigen Metamorphose verfallen.

Ich hoffe, meine erste Behauptung durch die Beschreibung der mikroskopischen Präparate zu beweisen, welche ich aus der herausgeschnittenen Masse erhalten habe.

Die Fremdkörper sind in einer neugebildeten Granulationschicht eingeschlossen, welche an den äussersten peripherischen Theilen in fertiges Bindegewebe übergeht. Unmittelbar um den Fremdkörper herum zeigen aber die Zellen keines der Charakteristica der Granulationszellen, sondern andere und mannichfaltige Veränderungen, welche erlauben, dieselben in drei Gruppen einzutheilen:

a) kleine, rundliche, etwas getrübte, einkernige Zellen, welche am meisten den Granulationszellen ähneln, obwohl sie etwas grösser und mehrkörnig sind,

b) dreimal so grosse und auch noch grössere theils polygonale theils rundliche Zellen mit reichlichem feinkörnigem Inhalt, und mit 2 bis 5 ovalen feinkörnigen Kernen versehen,

c) unstreitige Riesenzellen, so wie sie bei Knochenresorption, bei Tuberkel u. s. w. vorkommen; diese sind sehr zahlreich, so dass man bei verschiedenen Präparaten glauben konnte, den Schnitt eines Riesenzellensarcoms vor sich zu haben. Die Zellen finden sich nur in unmittelbarer Nähe der eingeführten Körper und zeigen allerlei Gestalten und die verschiedenste Grösse.

Was mir aber die Gewissheit gab, dass die Riesenzellen das Product des Zusammenfliessens mehrerer Zellen sind, waren die eigenthümlichen Verhältnisse zwischen jenen und dem Fremdkörper, welche ich kurz erwähne:

A) Auf verschiedenen Schnitten waren zwei naheliegende Haare im Querschnitt getroffen. Die beiden Haare waren von einer gemeinsamen Masse von Zellen umgeben, welche nach Aussen von einer dicken bindegewebigen Schicht begrenzt wurde. Die Blutgefässe reichten nur bis an die bindegewebige Peripherie, so dass keine Spur von denselben zwischen den Zellen wahrnehmbar war. Die Zellen selbst waren zum Theil klein, rundlich, einkörnig wie die gewöhnlichen Granulationszellen, zum Theil zeigten sie den Charakter der epitheloiden Zellen, d. h. sie sahen aus wie diejenigen, welche ich in b) geschildert habe; diese waren zuweilen dicht an einander gelagert und zusammengeklebt, so dass es schwer war, die Grenze der einzelnen Zellen zu unterscheiden. Um ein Haar herum hatte sich dagegen eine wahre Riesenzelle gebildet, und zwar in der Weise, dass das Querstückchen des Haares den Mittelpunkt der Riesenzelle bildete.

B) Bei zahlreichen Präparaten enthielten sehr grosse und mannichfaltige Riesenzellen ein oder mehrere Bruchstücke der Fremdkörper, so waren z. B. zwei Riesenzellen durch verschiedene sehr feine baumwollene Zweige derartig verbunden, dass die Endstücke der Fäden in den Leib der Riesenzellen selbst hineintraten und in demselben verschwanden.

C) Bei anderen zahlreichen Präparaten waren grosse baumwollene Fäden von einer Masse bekleidet, welche alle Merkmale der Riesenzellen besass, nur mit dem Unterschied, dass dieselbe einen leeren Cylinder bildete, anstatt die Gestalt einer Zelle darzubieten.

D) In vielen Präparaten sah man entweder unmittelbar um den Fremdkörper herum, oder in der Nähe desselben rundliche Anhäufungen von kleinen oder epithelioiden Zellen, deren Grenzen gegen einander noch sichtbar waren, die aber einen gemeinsamen äusseren Contour besaßen.

Ich muss noch erwähnen, dass die eingeführten Fremdkörper nicht unverändert bleiben. Sowohl die baumwollenen Fäden, wie die Haare werden durch den Druck und vielleicht durch chemische Einwirkung der neugebildeten Zellen in ganz feine Fädchen zerspaltен; an diesen bilden sich mit Vorliebe die Riesenzellen. Die Theilung geschieht dadurch, dass entweder die neuen kleinen Zellen in das Innere der Fäden und der Haare eindringen und dieselben zerspaltен, oder dass die Zellen von aussen her die Fremdkörper usuriren.

Ich habe auch beobachtet, dass der Farbstoff der Haare dieselben verlässt, um die herumliegenden Zellen zu pigmentiren.

Aus allen in A, B, C, D erwähnten Thatsachen und besonderes aus der so zahlreichen und mannichfaltigen Anwesenheit der Fremdkörper im Innern der Riesenzellen geht meiner Meinung nach unstreitig hervor, dass dieselben durch das Zusammenfliessen mehrerer Zellen entstehen; denn auf keine andere Weise kann man obige Erscheinungen erklären.

Es sind also die kleinen einkernigen Zellen, welche, von fremden Körpern gereizt, zuerst sich vergrössern, eine mehr kugelige Gestalt annehmen, 3—4 Kerne zeigen, und dann zusammenkleben, und allmählich ein immer homogeneres Aussehen bekommen.

Die Annahme einer solchen Umwandlung der kleinen Elemente in epitheloide Zellen vor der Bildung der Riesenzelle, wird sowohl durch die erwähnten Beobachtungen wie durch folgende Ueberlegungen unterstützt.

Es ist leicht zu begreifen, dass ein auf die Zellen ausgeübter Reiz verschiedene Veränderungen in denselben hervorbringt. Die Veränderungen bestehen in einer Zunahme der Grösse und in einer Abnahme der Consistenz. Durch erstere nähern sich die Zellen einander, durch letztere wird das Zusammenfliessen begünstigt. In solcher Weise entstehen zuerst die von mir beschriebenen Klumpen, welche allmählich immer homogener werden. Die Kerne

treten dadurch deutlicher hervor, der äussere Contour wird schärfer, und die Riesenzelle tritt in solcher Weise zu Tage.

Jedermann sieht, dass diese Annahme der Entstehung sehr wesentlich von der Ziegler'schen abweicht¹⁾. Die Arbeit von Ziegler erschien, während ich mich schon mit den Riesenzellen beschäftigte. Auch er hat Fremdkörper unter die Haut oder zwischen die Muskeln eingeschoben; aber er beobachtete nur, was in dem Capillarraum zwischen zwei zusammengekitteten Glasplättchen geschah, die er in's Gewebe eingeführt hatte. Auf solche Beobachtungen gestützt, schildert er in folgender Weise die Entstehung der Riesenzellen: Eine Zahl farbloser Blutkörper gelangt in den Capillarraum, von ihnen bekommen nur wenige die Eigenschaft nach verschiedenen Veränderungen (Vergrösserung des Kerns, Körnung des Protoplasmas) die benachbarten mitausgewanderten unverändert gebliebenen farblosen Blutkörper als Nahrungsmittel in sich aufzunehmen. Die Kerne der mitgenommenen Zellen gehen zu Grunde, indem die der wachsthumfähigen Zellen sich zu theilen beginnen. Theilung der Kerne und Aufnahme der naheliegenden Zellen wiederholen sich so lange, bis die Riesenzelle vollendet ist.

Es ist beinahe überflüssig zu bemerken, dass es unmöglich wäre, aus der Theorie Ziegler's die Anwesenheit ziemlich umfangreicher fremder Körper in der Mitte einer Zelle zu erklären; und meiner Meinung nach ist die Behauptung unzulässig, dass es nur ausnahmsweise geschehe, was ich geschildert habe; denn, um eine Ausnahme annehmen zu können, sind die Zellen, welche Fremdkörper enthalten, zu zahlreich.

Um nun meine zweite Behauptung zu vertheidigen, d. h. dass die Riesenzellen von Granulationszellen, und nicht, wie Ziegler annimmt, von farblosen Blutkörpern gebildet werden, muss ich mancherlei voraussetzen.

Die wichtigste Frage ist folgende: Ist es möglich die farblosen Blutkörpern von den Granulationszellen zu unterscheiden? Diese Frage beantworte ich bejahend, und berufe ich mich auf das, was Virchow in seinen Vorlesungen lehrt. Virchow sagt nemlich, dass die farblosen Blutkörper und die Eiterzellen auf der einen

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelelemente etc. Würzburg 1875.

Seite, die Lymphzellen, die Granulationszellen und die Knochenmarkzellen auf der anderen Seite, zwei ganz verschiedene Zellengruppen sind, welche man mit Leichtigkeit mikroskopisch unterscheiden kann. Der Unterschied ist folgender: Fügt man den farblosen Blutkörpern oder den Eiterzellen eine sehr verdünnte Essigsäurelösung (1:200) hinzu, so zeigen die genannten Elemente stets 3—4 leicht wahrnehmbare Kerne; behandelt man dagegen in derselben Weise eine Zelle der anderen Gruppe, so zeigt dieselbe stets einen ziemlich grossen feinkörnigen fast immer mit Kernchen versehenen Kern. Von der Richtigkeit dieser Angabe habe ich mich überzeugt 1) durch wiederholte Untersuchung des Blutes, welches ich von den operirten Hunden entnahm; 2) durch folgendes Experiment: Nachdem ich in der gewöhnlichen Weise Baumwolle in eine Wunde eingeschoben, und diese zugenäht hatte, wartete ich so lange, bis an der operirten Stelle eine bedeutende Schwellung eintrat. Dies geschah nach 2 Tagen; jetzt machte ich die Wunde auf, und nahm die eingeführte Masse heraus; dieselbe war von einer dicken klebrigen, röthlich grauen, durchsichtigen Masse getränkt. Ich konnte die so zusammen geklebte Baumwolle ein wenig in Alkohol erhärten. Mikroskopische durch Zerzupfung gewonnene und mit Carmin gefärbte Präparate zeigten lauter rundliche, lose, scharf contourirte, wenig körnige Zellen, welche jeden einzelnen Faden umgaben, und alle zeigten 2—3—4 rundliche, stark roth gefärbte Kerne; die Zellen sahen also wie Eiterzellen aus; mit dem Unterschied aber, dass letztere etwas grösser und etwas körniger sind. Die Zellen waren also meiner Meinung nach ausgewanderte farblose Blutkörper, welche wenige Tage später durch eine körnige Verfettung des Protoplasmas in Eiterzellen sich umgewandelt hätten. — Neben und um die baumwollenen Fäden herum zeigten die Zellen keine Veränderung, weder in der Grösse noch in der Gestalt.

Wenn ich dagegen die jungen Zellen betrachte, welche in meinen Präparaten neben den Riesen- und epitheloiden Zellen sich finden, so erscheinen dieselben alle mit einem einzigen Kerne versehen; nur mit Mühe gelingt es, hier und da eine kleine rundliche mehrkernige Zelle zu finden: sie erweisen sich also als Granulationszellen und gehören dem Granulationsgewebe an, welches an der Wundstelle sich gebildet hat. Auch die jungen einfachen noch

unveränderten Zellen, welche in dem Capillarraum von Ziegler sich finden, werden von demselben als einkernig beschrieben.

Wenn es wahr ist, und ich zweifle nicht daran, dass die wirklichen farblosen Blutkörper (beim Hunde) mehrkernig sind, so muss man annehmen, dass die oben erwähnten einkernigen Zellen mit den farblosen Blutkörpern nichts zu thun haben; denn um das Gegentheil zu behaupten, ist man gezwungen, entweder anzunehmen, dass die ausgewanderten Zellen sich vor der Bildung der Riesenzelle getheilt haben, oder dass die erste Veränderung in den ausgewanderten Zellen eine Verminderung der Zahl der Kerne war. Die erste Hypothese ist sehr unwahrscheinlich. Farblose ausgewanderte Blutkörperchen wandeln sich in der Regel in Eiterzellen um. Die zweite steht mit Allem in Widerspruch, was wir über das Leben der Zellen wissen.

Und noch eins muss ich erwähnen. Bei meinen Versuchen erhielt ich fast immer an der Stelle der angebrachten Wunde einen Fistelgang, aus welchem reichlicher Eiter floss. Das Schicksal des Ganges war ein verschiedenes. Entweder vernarbte er nach wenigen Tagen, oder bestand während der ganzen Untersuchungsperiode fort. Die Riesenzellen haben sich immer in dem Granulationsgewebe gefunden, welches gewissermaassen die Wand der eiternden Höhle bildete, und zwar um die Fremdkörper herum, welche von dem neuen Gewebe umschlossen wurden.

Ziegler dagegen, fand in 7 Fällen, bei welchen sich entweder ein Fistelgang oder eine eiternde Höhle gebildet hatte, stets zwischen den Plättchen nur farblose, entweder unveränderte oder fettig degenerirte Blutkörper. Wenn Ziegler, wie er betont, am reichlichsten Riesenzellen in denjenigen Präparaten fand, welche dicht von Granulationen umschlossen waren, warum konnte er nicht annehmen, dass es wandernde Granulationszellen waren, welche zwischen die Plättchen gelangt wären?

Indessen sieht jeder, sowohl bei meinen Experimenten, wie bei anderen Beobachtungen, wo Riesenzellen wahrgenommen wurden, dass der Capillarraum für die Bildung derselben nicht nothwendig ist. Ich bin überzeugt, dass Ziegler Riesenzellen erzeugt hätte, auch wenn er ein einziges Plättchen eingeführt hätte; dass er dieselben auch in den Fällen, wo eine länger dauernde Eiterung stattfand, gefunden hätte, wenn er ausserhalb des Capillarraumes

gesucht hätte; Thatsache ist es, dass Orth, der die Experimente von Ziegler in ähnlicher Weise wiederholte, nicht nur zwischen den lockergewordenen Plättchen, sondern auch auf der äusseren Oberfläche derselben Riesenzellen fand.

Aus dem eben Gesagten geht hervor, dass die Ernährungsbedingungen bei meinen Versuchen bedeutend von jenen abweichen, welche Ziegler für seine Riesenzellen als nothwendig annimmt. Bei meinen Präparaten war kein Capillarraum, keine beschränkte Ernährung, kein Mangel an Blutgefässen vorhanden.

Das letzte ist am besten bei den Präparaten zu sehen, welche an Tauben gewonnen wurden. Man sieht bei diesen zahlreiche und mannichfaltige Riesenzellen (immer nur in der Nähe der Fremdkörper) und dabei reichliche, sowohl capilläre wie grössere, gefüllte Blutgefässe, welche zuweilen dicht an den Zellen sich befinden.

Es sind also die kleinen Granulationszellen selbst, welche, ganz unabhängig von den umliegenden Ernährungsverhältnissen, von den Fremdkörpern gereizt, in einer neuen Richtung wachsen und Veränderung in dem Inhalt, in der Gestalt, in der Grösse annehmen.

Und diese Veränderungen gehören der regressiven, nicht der progressiven Metamorphose an.

Denn, und damit will ich meine dritte Behauptung beweisen, nie ist es mir bei einer so reichlichen Masse von erzeugten Riesenzellen möglich gewesen irgend ein Bild zu sehen, welches mir den Verdacht erregt hätte, dass jene Elemente zu dauerndem Gewebe sich umwandelten, sei es zu Bindegewebe, sei es zu Blutgefässen. Obwohl das unmittelbar naheliegende Gewebe sehr reich an Gefässen ist, so gehen trotzdem die Riesenzellen constant zu Grunde, und zwar durch fettige Metamorphose. Nie sah ich eine Riesenzone in directer Continuität eines Gefässes liegen, nie Riesenzone mit centralem Lumen; wohl sah ich verschiedene, welche eine Art von Sprossen bildeten; nicht aber seitlich oder am Ende der Blutgefässe, sondern seitlich oder am Ende der baumwollenen Fäden. Ich erkläre diese Erscheinung aus der physicalischen Verschiedenheit zwischen den weichen Zellen und dem ziemlich harten vegetabilischen Gewebe, welches den sich bildenden Riesenzellen einen Stützpunkt giebt. Es kommt mir deshalb nicht unwahrscheinlich vor, dass Riesenzellen sich auf wirkliche Gefässschlingen in solcher Weise stützen, und dadurch die Bilder entstehen

können, welche ausführlich von Brodowsky beschrieben worden sind und denselben veranlasst haben, seine neue Theorie über Riesenzellen und Tuberkelbildung aufzustellen. Wenn ich meine Behauptungen auf diejenigen Riesenzellen übertrage, welche unter pathologischen Verhältnissen im Organismus sich entwickeln, so ist es Thatsache, dass sowohl bei Knochenresorption, wie bei Tuberkeln und Riesenzellensarcomen, neue indifferente einkernige Zellen sich bilden, und es liegt nahe anzunehmen, dass dieselben durch einen gewissen Reiz jene Veränderungen erleiden, welche das Zusammenfliessen derselben begünstigen. Ausserdem hat Rustizky einmal ein derartiges Zusammenfliessen direct beobachtet; Langhans hat dasselbe für eine Gruppe von Riesenzellen (diejenigen mit Mantel) vermuthet. Ich nehme aber nicht an, dass es immer Fremdkörper sind, welche die Veranlassung dazu geben. Ich könnte es für die Knochenriesenzellen geltend machen, wo so viele anorganische Theile eine gewisse Zeit im Gewebe bleiben, ehe sie resorbirt werden — aber es wäre mir sehr schwer, eine ähnliche Ursache für alle anderen Fälle wahrscheinlich zu machen.

Indessen können auch andere Reize jene Veränderungen an den Zellen veranlassen.

Was ich aber aus meinen Experimenten gewonnen habe, ist die feste Ueberzeugung, dass die Bildung der wirklichen Riesenzellen nur durch das Zusammenfliessen mehrerer vergrösserten Granulationszellen geschieht. Damit will ich die Möglichkeit nicht ausschliessen¹, dass sehr grosse vielkernige Zellen aus einer einzelnen kleinen Zelle durch Theilung ihres Kernes und Vermehrung des Protoplasmas hervorgehen können. Ich nehme dagegen eine solche Art der Entstehung an für die grossen Mutterzellen, welche z. B. bei den typhösen Erkrankungen der Milz- und der Lymphdrüsen vorkommen. Ich kann auch nicht beweisen, dass diese Art der Entstehung für die wirklichen Riesenzellen unmöglich ist. Es scheint mir aber, dass mit meiner Behauptung sich leichter erklären lässt, warum diese Elemente stets durch Verfettung zu Grunde gehen, ohne eine andere Bestimmung zu zeigen, und man wird auch aufhören, sowohl dieselben als besondere Resorptionsorgane zu betrachten (Kölliker, Langhans) wie auch andere, für die Wissenschaft nicht gleichgültige und meiner Meinung nach irrthümliche Theorien über deren Bedeutung aufzustellen.

Ehe ich diese kurze Arbeit schliesse, erlaube ich mir für eine andere vorläufige Mittheilung noch ein wenig die Geduld der Leser in Anspruch zu nehmen. In nicht wenigen Präparaten, sowohl auf Quer- wie auf Längsschnitten, fand ich hauptsächlich um die Haare herum zahlreiche Zellen gruppiert, welche einer näheren Beschreibung bedürfen.

Sie sind ungefähr dreimal so gross als die gewöhnlichen Granulationszellen, z. Th. kuglig, z. Th. polygonal, ohne Fortsätze; der äussere Contour ist scharf, der Inhalt reichlich, der Kern ziemlich gross und sehr deutlich; sie sind in einer Art von Schichtung aneinander gelagert. Zwischen ihnen sind keine Riesenzellen, keine intercellulare Substanz, keine Gefässe vorhanden. Das Gewebe herum ist z. Th. Granulations-, z. Th. junges Bindegewebe; das Stück, aus welchem die mikroskopischen Präparate gemacht wurden, wurde einen Monat nach der Einführung ausgeschnitten.

Die oben beschriebenen Zellen zeigen also keine solchen Charaktere mehr, dass man sagen könnte, sie seien bindegewebige Zellen. Sie besitzen noch besser als die sogenannten epitheloiden Zellen ein epitheliales Aussehen, und zwar sind sie mehr abgeplattet, schärfer contourirt, einkernig; der Kern ist sehr deutlich und zuweilen mit Kernkörperchen versehen.

Es ist wahr, dass keine von denselben eine solche Gestalt zeigt, aus welcher man bestimmen könnte, dass sie einer der drei gekannten Epithelzellenformen angehöre, aber trotzdem ist man geneigt dieselben als Epithelialzellen zu betrachten und mit denjenigen zu identificiren, welche zuweilen Krebsalveolen erfüllen.

Es ist bekannt, dass bei verschiedenen Krebsformen schwer zu unterscheiden ist, ob die zelligen Theile epithelialer, oder nicht epithelialer Natur sind. An verschiedenen Querschnitten meiner Präparate und hauptsächlich, wo das Haar ausgefallen ist, scheint es wirklich, als ob man Krebsalveolen vor sich habe.

Ich möchte nicht missverstanden werden; ich bin entfernt davon, sagen zu wollen, dass die von mir beobachteten Zellen Epithelialzellen seien; ich betone nur, dass diese unzweifelhaft aus Granulationsgewebe herstammenden Zellen eine ungeheuer grosse Aehnlichkeit mit manchen Zellenanhäufungen haben, welche die Alveolen mancher Carcinome erfüllen.

Die Frage, ob alle Krebszellen von Epithelzellen abstammen,

oder ob es auch möglich ist, dass dieselben aus pathologisch gereiztem Bindegewebe sich bilden, ist noch nicht erledigt. Und für die Anhänger der bindegewebigen Theorie ist die Thatsache von grosser Wichtigkeit, dass Virchow, der Schöpfer derselben, noch nicht von seiner Ueberzeugung zurückgetreten ist.

Wenn ich nun mit einem so einfachen Reizmittel, wie Haare, Zellen erzeuge, welche so bedeutend von den Bindegewebszellen abweichen, so hoffe ich, dass man mir verzeihe, wenn ich es nicht für unwahrscheinlich halte, dass dasselbe auch bei solchen Carcinomen geschehen könne, deren Alveolen denjenigen identisch erscheinen, welche ich experimentel bekommen habe. Ob aus Bindegewebe ausgesprochene Epithelzellen sich bilden können, das kann ich nicht entscheiden. Vielleicht wird es möglich sein, etwas tiefer in diese Frage mit der von mir gebrauchten und für den Zweck modificirten Methode einzudringen. In dieser Richtung werden meine nächsten Studien sich bewegen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel II.

- Fig. 1. Querschnitt von zwei Haaren. a Das eine befindet sich in der Mitte einer Riesenzelle, b um das andere herum liegen grosse epitheloide Zellen dicht aneinander. c Zellenklumpen, welcher sich zum Theil in eine Art von Riesenzelle umgewandelt hat.
- Fig. 2. Zwei grosse Riesenzellen, welche Baumwollenfäden enthalten.
- Fig. 3. Zwei getrennte Riesenzellen, welche durch Baumwollenfäden verbunden sind; die Fäden endigen in dem Leib der Riesenzellen.
- Fig. 4. Anhäufungen von Riesenzellen, welche von vielen Fäden in allerlei Richtungen durchsetzt sind.
- Fig. 5. Zellenanhäufungen um einen grossen Baumwollenfaden herum.
- Fig. 6. Eine Stelle, wo ein Haar seiner Länge nach gelegen hat. a Schicht von neugebildeten epithelartigen Zellen, welche das Haar unmittelbar umgaben, b Bindegewebe aus neugebildeten Granulationen.
- Fig. 7. Dasselbe Präparat im Querschnitt. a Löcher, aus welchen die Haare ausgefallen sind. b Neugebildete epithelartige Zellen. c Neues Bindegewebe.