

XXI.

Ueber die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper und den Einfluss des Jodoforms hierauf.

Von Dr. Emil Marchand zu Königsberg i. Pr.

Ueber die Bildungsweise der Riesenzellen ist bereits so viel geschrieben worden, dass es überflüssig erscheinen könnte, noch weitere Beiträge hierzu liefern zu wollen. Wie man jedoch bei genauerer Durchsicht der darüber veröffentlichten Arbeiten erkennt, gehen die Meinungen der verschiedenen Autoren in allen Punkten noch weit auseinander, so dass es geboten erscheint, neue Untersuchungen über diese strittigen Gebilde anzustellen und von dem gewonnenen Standpunkt aus eine kritische Beleuchtung der verschiedenen Anschauungen vorzunehmen.

Schon was die Natur der Riesenzellen betrifft, haben sich sehr differente Meinungen geltend gemacht. So glauben viele französische Autoren, voran Cornil²⁹, dass die sogenannten Tuberkelriesenzellen gar nicht wirklichen Zellen, sondern Blutgefäßdurchschnitten entsprechen, deren Lumina durch feinkörnige thrombotische Massen verstopft wären. In ähnlicher Weise fasst Hering⁸ diese Riesenzellen als Querschnitte von Lymphgefäßen auf, die mit geronnener Lymphe erfüllt seien.

Andere, wie Lang¹⁶, Thoma¹⁷, Gaule³², Arnold^{40 42 43}, Waldstein⁴⁴, Kiener¹⁸ halten die Riesenzellen der Tuberkel für zusammengeballte resp. confluire Zellenconglomerate, die einer regressiven Metamorphose anheimgefallen sind.

Allen den genannten Autoren stehen diejenigen gegenüber, welche die Riesenzellen durchweg als wirkliche lebensfähige Zellen oder doch als entwicklungsähnliche zellige Gebilde (z. B. Gefässprossen) auffassen. Während jedoch ein Theil dieser letzteren Forscher (Lange¹⁹, Weiss²⁴, Aufrecht²⁵, Tillmanns³³) behauptet, dass die Riesenzellen sich durch Zusammen-

fließen mehrerer Zellen bilden, vertreten Virchow¹, Lovén⁹, Herrenkohl¹⁰, Friedländer²¹, Baumgarten^{30 39 40}, Lübinow²⁴, Flemming²⁵ die Ansicht, dass eine einzige Zelle durch eigenes Wachsthum unter Vermehrung der Kerne sich zur Riesenzelle umwandele. Nach Ziegler²², dessen Darstellung von Cohnheim⁴⁶ in vollem Umfange acceptirt wird, geht die Riesenzelle zwar auch aus einer Zelle hervor, jedoch unter Assimilation des Protoplasmas von Zellen der Umgebung.

Andere Autoren sprechen sich über diesen Punkt entweder nicht näher aus oder geben, wie Langhans² und Rustizky¹³, beide Möglichkeiten zu. Baumgarten (l. c.) lässt neben der Entstehung aus einer Zelle auch eine solche durch Zusammenfließen mehrerer wuchernder, in Kernvermehrung begriffener zu.

Mit dieser Verschiedenheit in den Anschauungen über die Natur und Bildungsweise der Riesenzellen hängt die Verschiedenheit in den Ansichten über den Ursprung, die Abstammung derselben grösstentheils eng zusammen. Diejenigen, welche die Riesenzellenbildung in Tuberkeln als Degenerationsvorgang ansehen, Gaule (l. c.), Arnold (l. c.), Waldstein (l. c.), stimmen im Ganzen darin überein, dass die Riesenzellen da, wo sie sich innerhalb vorgebildeter Kanäle oder Hohlräume finden, aus den Epithelen resp. Endothelen derselben entstehen; Lang (l. c.) und Thoma (l. c.), welche ihre Untersuchungen bei Lupus anstellten, unterscheiden sich in ihren Ansichten nur dadurch, dass, während Thoma nur die Lymphzellen für die Riesenzellbildung in Anspruch nimmt, nach Lang sowohl lymphoide als auch Blutgefäß- und Drüsenzellen sich dabei betheiligen.

Unter allen den Untersuchern, welche in den Riesenzellen wirkliche lebende Zellen und zellige Gebilde sehen, machen sich — analog der Meinungsdifferenz, welche zur Zeit über die Herkunft der Bildungszellen der pathologischen Bindegewebsproduction besteht — im Wesentlichen zwei Richtungen geltend. Die einen halten die Riesenzellen für Abkömmlinge extravasirter weisser Blutkörperchen, die anderen leiten sie von fixen Gewebszellen her. Der Hauptvertreter der ersten Anschauung ist Ziegler (l. c.), dessen Auffassung sich Jacobson²¹, Aufrecht (l. c.), Lange (l. c.), Senftleben^{23 27}, Tillmanns (l. c.) u. A. an-

schlossen. Dagegen leitet Virchow's Schüler Weiss (l. c.) die Riesenzellen von den lymphkörperartigen Granulationszellen, die nach Virchow nicht extravasirte weisse Blutkörper, sondern Gewebsproducte sind, ab.

Auf dem entgegengesetzten Standpunkt, dass nehmlich die farblosen Blutzellen einer progressiven Veränderung unfähig seien und nur fixe Gewebszellen bei der Bildung von Riesenzellen in Betracht kommen, stehen auch die meisten anderen Autoren, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben. Von den Endothelien aller Standorte leiten Rindfleisch^{*)}, Wagner⁶, Baumgarten u. A. die Riesenzellen ab; speciell von den Endothelien der Lymphgefässe Klebs³ und Köster⁴ die Riesenzellen bei tuberculösen Prozessen, ebenso Lübimow (l. c.) die Riesenzellen bei Lymphdrüsentuberkulose und tuberkulöser Peritonitis; von Endothelien der Blutgefässe Wegner¹¹ die Riesenzellen, die er bei normalen und pathologischen Resorptionsvorgängen an Knochen fand; ebenso Heubner¹² die Riesenzellen bei luetisch erkrankten Hirngefässen; von den Endothelien des Netzes Herrenkohl (l. c.) die Riesenzellen bei Miliartuberkulose des Peritoneums; von den Endothelien der Saftkanälchen des Bindegewebes Hamilton^{**}) die Riesenzellen, welche er durch Einführung von Schwammstückchen in die Gewebe von Thieren erzeugte: von den Bindegewebszellen der Wand der Samenkanälchen Lübimow (l. c.) die Riesenzellen bei Hodentuberkulose; von den Hornhautkörperchen Walb²⁶ die Riesenzellen bei der durch Carmininjection bedingten Keratitis; von den Endothelien der Iris Ewetzki²⁵ die Riesenzellen, welche sich nach Einführung von Glimmerplättchen in die vordere Kammer des Auges bildeten; von den Knochenkörperchen resp. Osteoblasten Kölliker⁵, Lovén (l. c.), Durante¹⁴ die am Knochen vorkommenden Riesenzellen; von

^{*)} S. Literaturverzeichniss 36; später hat sich dieser Forscher allerdings mehr im Sinne der Ziegler'schen Anschauung ausgesprochen.

^{**) S. Literaturverzeichniss 45.}

Wenn Ziegler in seinem Lehrbuch über pathologische Anatomie S. 163 sagt, dass dieser Autor zu denselben Resultaten gekommen sei wie er, so beruht diese Behauptung Ziegler's auf einem Versehen, da Hamilton die Bindegewebs- und Riesenzellenbildung auf fixe Gewebszellen zurückführt.

Gefäßssprossen (Angioblasten) Brodowski¹⁵ die Riesenzellen bei Tuberkulose.

Aber auch von proliferirenden Epithelien lassen einige Forscher die Riesenzellen ausgehen; so Friedländer (l. c.) von den Epithelien der Lungenalveolen bei Pneumonie nach Recurrensdurchschneidung, Lübimow³⁴ von den Epithelien der Samenkanälchen (neben der oben erwähnten Entstehungsweise) bei Hodentuberkulose; Fuchs³¹ von den Epithelien der Meibom'schen Drüsen bei Chalazion.

Einen zwischen den beiden oben genannten, prinzipiell gegenüberstehenden, Ansichten hinsichtlich der Genese der Riesenzellen vermittelnden Standpunkt nimmt Rustizky (l. c.), welcher unter der Leitung von v. Recklinghausen arbeitete, ein; er meint, dass Riesenzellen sich aus Zellen verschiedenster Bedeutung bilden können, sowohl aus Lymphzellen und Zellen von Granulationen, als auch von ursprünglichen Gewebszellen und Zellen verschiedener Neubildungen.

Diese Uebersicht über die Literatur genügt, um zu zeigen, wie gross noch die Meinungsverschiedenheiten in Betreff der Natur und Bildungsweise der Riesenzellen sind. Durch meinen verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Baumgarten wurde ich veranlasst weitere Untersuchungen über diesen strittigen Gegenstand anzustellen.

Als Object der Untersuchungen musste sich am besten ein solches eignen, welches man künstlich jederzeit erzeugen konnte. Hierzu boten sich wie von selbst die seit Heidenhain bekannten Fremdkörperriesenzellen dar. Heidenhain⁷ fand dieselben in Hollundermarkstückchen, welche er in die Bauchhöhle von Meerschweinchen einbrachte. Später haben andere Forscher' Fremdkörper der verschiedensten Art zur Erzeugung von Riesenzellen benutzt. Rustizky (l. c.) brachte Glas- und Knochenstückchen in den Lymphsack des Frosches; Zielonko²⁰ Gewebsstücke (Nabelschnur-, Pericardial-, Lungenstücke etc.) ebenfalls in den Lymphsack des Frosches; Ziegler bediente sich bei seinen bekannten Versuchen kleiner, eigens construirter Glaskammern, welche er Hunden in das Unterhautzellgewebe einschob; Weiss führte Baumwollfäden und Haare in das Unterhautzellgewebe von Hunden und Tauben ein; Baumgarten

(l. c.) fand Riesenzellen um die Ligaturfäden bei Unterbindung von Arterien, sowie um andere Fremdkörper, welche absichtlich in das Gewebe eingeführt oder bei Operationen zufällig in das Unterhautzellgewebe gelangt waren (Schnitzel von Kaninchenhaaren, Baumwollenfäserchen etc.); Friedländer (l. c.) beobachtete Riesenzellen um Fremdkörper, welche nach Durchschneidung der Recurrentes in die Lungenalveolen eingedrungen waren; Senftleben (l. c.) und Tillmanns (l. c.) wählten todte Gewebsstücke (Cornea, Lungen-, Nierenstückchen) zu ihren Experimenten; Hamilton (l. c.) benutzte zu diesem Zweck Schwammstückchen.

Während die meisten der hier angeführten Autoren bei der Beschreibung der Fremdkörperriesenzellen nur Formen mit diffuser Kernvertheilung erwähnen, wie man sie im Knochenmark, in Riesenzellsarcomen etc. antrifft, hat Baumgarten*) als der erste die ganz sichere Beobachtung gemacht und mit Betonung darauf hingewiesen, dass sich auch echte Tuberkelriesenzellen, sogenannte Langhans'sche, mit wandständigen Kernen im Umfange solcher künstlich eingeführter Fremdkörper bilden. Nach Baumgarten besteht demnach keine generelle histologische Verschiedenheit zwischen diesen beiden Zellformen (eine Ansicht, die übrigens auch schon früher Ziegler vertreten hatte, ohne jedoch ganz so sichere Beweise dafür erbringen zu können), während eine solche Verschiedenheit besonders von Friedländer**) und Weigert***) angenommen wird.

Herr Prof. Dr. Baumgarten hatte bei seinen oben citirten Experimenten die Entwicklung von Riesenzellen um carbolisierte Seidenfäden ganz constant beobachtet, während einige andere zur Verwendung gekommene Fremdkörper inconstante oder sogar negative Resultate ergeben hatten, und schlug deshalb vor, auch bei meinen Untersuchungen Riesenzellen zunächst durch Einführen von carbolisierten Seidenfäden zu erzeugen. Diese wurden zu diesem Zweck soweit zerkleinert und zerrieben, dass sie unter

*) Centralblatt für die med. Wissensch. 1876, S. 785; ferner Organis. d. Thrombus S. 62 Anm.; ferner Centralbl. für die med. Wissensch. 1878, S. 227 und dieses Archiv Bd. 82 S. 406 Anm.

**) Ueber locale Tuberculose. Volkmann'sche Samml. Klin. Vortr. 1873, S. 531.

***) Dieses Archiv Bd. 77. S. 280.

dem Mikroskop als kurze glänzende Cylinder erschienen. Als Versuchsthiere wählte ich Kaninchen. Nachdem an mehreren Stellen des Rückens die Haare abrasirt waren, wurde unter antiseptischen Cautelen die Haut und auch die Fascie durchschnitten und in die Wunde eine geringe Quantität der präparirten Seidenfäden eingebracht. Darauf folgte Verschluss der Wunde durch Seidensuturen. In dieser Weise wurde eine grössere Zahl von Thieren vorbereitet. Ich schnitt dann von Tag zu Tag die mit den Fremdkörpern versehene Partie aus und untersuchte theils frisch, theils nach Erhärtung des Materials in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol. Zur Färbung frischer Präparate wurde eine wässrige Methylviolettlösung benutzt, welcher Glycerin zugesetzt war (1 Theil Glycerin auf 2 Theile Wasser); zur Färbung der erhärteten Präparate diente Hämatoxilin oder Picrcarmin.

Ich hatte gehofft, bei Einhaltung eines möglichst streng antiseptischen Verfahrens jede Eiterung ausschliessen zu können. Es zeigte sich jedoch, dass ziemlich regelmässig wenigstens mikroskopisch geringe eitrige Infiltration des Wundgebietes sich eingestellt hatte. Da mich das als Desinficiens benutzte Carbol in dieser Beziehung im Stiche gelassen hatte, versuchte ich es mit der Anwendung von Jodoform; letzteres wurde in mässiger Menge in die Wunde eingepulvert, die dann ebenfalls genäht wurde. Der Erfolg jedoch war nicht der erwartete, denn auch hier blieb die Eiterbildung nicht aus, an einigen Stellen war sie sogar stärker als bei der vorigen Operationsmethode*). Dabei wurde nun die interessante Beobachtung gemacht, dass sich die mikroskopischen Bilder bei Jodoformbehandlung in vielen Stücken anders verhielten, als bei Carbolisirung der Wundstellen, so dass, zur näheren Feststellung dieser, für die jetzt so lebhaft discutirte Jodoformfrage wichtigen, Erscheinung, neben einander gehende Versuchsreihen angestellt wurden über das Verhalten der Ge webe bei Einführung von Fremdkörpern mit und ohne Jodoform. Um jedoch die Darstellung nicht zu compliciren, will ich

*) Durch diese Erfahrungen soll den bekannten Beobachtungen von Binz (dieses Archiv Bd. 89, S. 389) nicht widersprochen werden, welcher an freiliegenden Theilen bei Anwendung des gelösten Jodoform das Eintreten jeder, auch mikroskopischer, Eiterung ausbleiben sah.

zunächst im Zusammenhange allein über die Befunde berichten, wie sie sich ergeben bei Einführung von Fremdkörpern ohne Jodoform. Ich bemerke hierbei, dass die folgenden Protocolle nach mehreren Versuchsserien verzeichnet sind, die im Wesentlichen stets dieselben Resultate ergaben.

I. Nach 24 Stunden.

Die Wunde ist verklebt; nur die nächste Umgebung derselben erscheint in geringem Grade geschwollen; das Unterhautzellgewebe ist ödematos durchtränkt, lässt jedoch keine makroskopische Eiterung erkennen. An Zupfpräparaten ist Folgendes zu constatiren: Die Seidenfäden sind von zahlreichen Zellen umgeben, unter denen ich drei Formen unterscheiden konnte.

1. Rundzellen mit reichlichem, grob granulirtem Protoplasma und meist drei bis vier kleinen Kernen, oder, seltener, grösserem einfachen Kern, der indessen bei genauer Betrachtung besonders an Essigsäurepräparaten*) die Anfänge der Segmentirung: Einkerbungen, gelappten Contour des Randes etc. darbietet, Elemente, die vollständig übereinstimmten mit den bei gleichzeitiger Untersuchung des Blutes des Versuchsthiere vorgefundenen weissen Blutkörperchen.

2. Rundzellen mit einfachem kleinen, in frischem Zustande homogenen, stark glänzenden, an Essigsäurepräparaten gleichmässig fein gekörnten, scharf contourirten, regelmässig runden Kern und schmalem, oft kaum nachweisbaren Protoplasmasaum. Diese Zellen entsprechen der ebenfalls im Blute der Versuchsthire vorkommenden lymphkörperartigen Varietät farbloser Blutzellen. Mehrfache Zählungen an Blutpräparaten der betreffenden Versuchsthire ergeben ein Verhältniss der einkernigen zu den mehrkernigen weissen Blutkörperchen ungefähr wie 5 : 20 oder 3 : 15. In demselben numerischen Verhältniss sind beide genannte Zellformen in der Umgebung der Seidenfäden vertreten. (Die unter 1. und 2. beschriebenen Zellen wollen wir im folgenden Text als Eiterkörperchen bezeichnen.)

3. Epithelioide Zellen, von Epithelzellen-ähnlichem Aussehen, nicht so scharf contourirt wie echte Epithelien, aber schärfer als die Rundzellen sub 1, von bald mehr kubischer bald mehr rundlicher Form; das Protoplasma ist fein granulirt; der Kern um das Doppelte bis Dreifache grösser als in den lymphoiden Zellen, meistens oval, ist deutlich bläschenförmig, nicht gelappt oder gespalten und zeigt ein oder mehrere Kernkörperchen. Diese Zel-

*) Ich bemerke hier beiläufig, dass ich mich der neuerdings von Friedländer (mikroskop. Technik) in Erinnerung gebrachten Annahme von Henle, dass die Erscheinungen der Kernspaltung und der Mehrkernigkeit der Eiterkörperchen Wirkungen der Essigsäure seien, nicht anschliessen kann. Genau dieselben Erscheinungen sieht man auch bei Anwendung derjenigen Methoden, welche erfahrungsgemäss die Kernstructur so fixiren, wie sie während des Lebens sich darstellt.

lenformen sind nur ganz sparsam in den Präparaten aufzufinden. Uebergangsformen der beiden erstgenannten Zellspecies zu der letztgenannten sind nicht zu beobachten.

II. 3. und 4. Tag.

Die Hautwunde ist geschlossen; im Unterhautzellgewebe finden sich einzelne kleine weissliche Stellen, an denen sich geringe Mengen von eingedicktem Eiter angesammelt haben. An Zupfpräparaten erhält man dieselben Zellformen wie bei 1, jedoch kann constatirt werden, dass die epithelioiden Zellen in grösserer Menge vorhanden sind. Die grösseren Zellen dieser Gattung zeigen häufig eine keulenförmige Gestalt, und bei diesen ist dann der Kern meistens an einen Pol der Zelle gerückt.

III. 6. Tag.

Makroskopisches Verhalten wie vorher. An Zupfpräparaten ausser Eiterkörperchen reichliche epithelioidre Zellen; einige derselben besitzen zwei Kerne, die dicht nebeneinander liegen, so dass dieselben den Eindruck hervorbringen könnten, als habe hier eine Kerntheilung stattgefunden. Andere Zellen haben zwei Kerne, die an beiden Polen liegen. Ausserdem sieht man Uebergänge von epithelioiden Zellen in schöne breite Spindelzellen auftreten. Sowohl in Eiterkörperchen als auch in einzelnen epithelioiden Zellen sind Fetttröpfchen wahrzunehmen.

IV. 8. Tag.

Die Heilung der Wunde ist zwar ohne Eiterung nach aussen zu Stande gekommen, doch sind im Unterhautzellgewebe noch einzelne mit geringem Exsudat durchsetzte Stellen vorhanden. Wir finden an Zupfpräparaten epithelioidre Zellen mit ein bis drei Kernen und Spindelzellen mit langen Ausläufern; die ein- und mehrkernigen Eiterkörperchen sind von unveränderter Gestalt, wie sie in den ersten Tagen waren, oder mit Fetttröpfchen erfüllt. An Schnittpräparaten, welche mit Picrocarmin gefärbt sind, markiren sich schon bei schwacher Vergrösserung zwei Zonen; die eine, dem Wundspalt entsprechend, ist dunkelroth gefärbt, während die andere, mehr nach dem Gewebe hin liegend, einen gelblichrothen Farbenton hat. Bei starker Vergrösserung erkennt man, dass in dem mittelsten Theil der Wundpalte sich nur Eiterkörperchen befinden, dass dagegen nach dem Gewebe zu sich eine Schicht von Epithelioid- und Spindelzellen gebildet hat, durch deren reichliches, an den Präparaten gelb gefärbtes Protoplasma die oben bemerkte Abschwächung des rothen Farbentons bedingt ist. Die Seidenfäden sind je nach ihrer Lage von Eiterkörperchen oder von Epithelioid- resp. Spindelzellen umgeben.

V. 10. Tag.

An Zupfpräparaten finden sich wieder reichliche Epithelioidzellen, von denen einige bereits mit drei bis fünf Kernen versehen sind; daneben ver einzelte kleinere Exemplare von Riesenzellen, die sich nur durch eine Mehrzahl Kerne von jenen unterscheiden. Ausserdem sind auch Theile neu-

gebildeten Gewebes isolirt worden, bestehend aus dicht neben einander gelagerten grossen Spindelzellen, deren Ausläufer in Bindegewebsfasern übergehen (Fibroblasten, Neumann). Schnittpräparate ergeben beginnende Riesenzellenbildung. Viele der Seidenfäden, welche im Querschnitt getroffen sind, werden von grossen, ovalen, protoplasmareichen Zellen mit zahlreichen Kernen umgeben. Die Seidenfäden liegen meistens an einem Pol der Zelle; andere sind theilweise oder vollständig von dem Protoplasma der Riesenzelle umflossen; noch andere nehmen gerade das Centrum von Riesenzellen ein. Diese Riesenzellenentwicklung findet man aber nur entfernt von der Wundspalte innerhalb des dort neugebildeten Gewebes; in der Wundspalte, wo auch jetzt noch Eiterkörperchen vorhanden sind, fehlen die Riesenzellen vollständig.

VII. 15. Tag.

Zupfpräparate zeigen alle Uebergänge von mehrkernigen epithelioiden Zellen zu echten Riesenzellen: neben zwei- bis fünfkernigen Zellen sieht man solche mit 20—30 und mehr Kernen. Auch sind noch Eiterkörperchen isolirt worden, welche dieselben Charaktere, wie in den ersten Tagen erkennen lassen, oder geschrumpft, in eckige, kernlose Klümpchen verwandelt sind. An Schnittpräparaten constatirat man, dass die reichlich gebildeten Riesenzellen meistens einem Seidenfaden anliegen oder ihn umschließen, während nur wenige frei im Gewebe liegen. Die Mehrzahl der Riesenzellen zeigt keine bestimmte Anordnung der Kerne, bei einigen jedoch, und zwar solchen, die den Fremdkörper vollständig einschliessen, sind die Kerne deutlich wandständig. Die Eiterkörperchen der Wundspalte sind grösstenteils in undeutlich schollige Elemente oder in körnigen Detritus umgewandelt, der an Picrocarminsalzsäurepräparaten einen rothen Farnton behält.

VII. 20.—25. Tag.

An der Schnittstelle hat sich eine feste Narbe gebildet; das Unterhautzellgewebe ist vollständig normal. An Schnittpräparaten zeigt sich das neu gebildete Gewebe noch sehr zellreich. Die Seidenfäden sind zum grössten Theil von jungem Bindegewebe umschlossen, zum Theil liegen sie innerhalb von Riesenzellen. Die Rundzellenmassen im Centrum des Wundgebiets sind bis auf kleine Reste geschwunden, die nur undeutlich die frühere zellige Zusammensetzung verrathen und an den Präparaten bei Picrocarminfärbung nur noch als rothgefärbte Detritushaufen imponiren.

VIII. 30.—50. Tag.

Die Präparate aus dieser Zeit ergeben keine weiteren für die Riesenzellenentwicklung verwerthbaren Aufschlüsse. Nach 50 Tagen, bis zu welchem Termin sich meine Untersuchungen erstrecken, finden sich noch Riesenzellen um die Fremdkörper; an den vorhandenen Exemplaren derselben sind keinerlei Degenerationsvorgänge zu beobachten.

An diese Versuchsreihe mit carbolisierten Seidenfäden schloss ich eine weitere an, bei welcher ich Schwammstücke in das Unterhautzellgewebe von Kaninchen einbrachte. Dieses Versuchsmittel brachte gegenüber den

Seidenfäden den Vorzug mit sich, dass das topographische Verhalten der Gewebsentwicklung um die Fremdkörper sich leichter musste beobachten lassen, weil die Schwammbälkchen ein zusammenhängendes Ganzes bildeten, durch das sich continuirliche Schnitte bequem anfertigen liessen, während die isolirten Seidenfäden immer leicht aus den Schnitten herausfielen. Die Schwammstücke, etwa $\frac{1}{2}$ cm gross, wurden zunächst durch Salzsäure ihres Kalkgehaltes beraubt und dann in 5procentige Carbolsäurelösung längere Zeit desinficirt. Durch einen Schnitt wurde die Haut durchtrennt, die Fascie gespalten und unter diese ein Schwammstückchen geschoben, worauf eine genaue Naht der Wunde folgte. Die Heilung verlief stets reactionslos; es war an keiner Stelle makroskopische Eiterung eingetreten. Die in verschiedenen Zeiträumen ausgeschnittenen Schwammstücke wurden dann wiederum sowohl frisch als auch nach Erhärtung in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol untersucht.

4. Tag.

Der Schwamm hat ein Aussehen, als wäre er bereits von Gewebe durchsetzt. Zupfpräparate ergeben, dass innerhalb der Maschen desselben sich zahlreiche Zellen angesammelt haben; in überwiegender Anzahl finden sich Eiterkörperchen, aber auch einzelne exquisite Epithelioidzellen. An Schnittpräparaten erkennt man, dass die Poren des Schwammes durchsetzt sind von einem feinen Fibrinnetz, in welches Zellen eingelagert sind. Der Zellenreichtum ist in der Peripherie am grössten, während er nach dem Centrum hin abnimmt. Die Zellen tragen fast durchweg den Charakter farbloser Blutzellen, nur in der Peripherie sind daneben Epithelioidzellen bemerkbar.

8. Tag.

Das Schwammstück haftet dem umgebenden Gewebe inniger an. Beim Zerzupfen einzelner Theilchen werden neben Eiterkörperchen reichlich Epithelioidzellen, unter diesen zwei- bis dreikernige, an Stückchen, welche der Peripherie entnommen sind, spindelförmige Zellen isolirt. Schnittpräparate zeigen, dass die peripherischen Theile des Schwammes von neugebildetem, sehr zellreichem Gewebe durchsetzt sind, in welchem sich sehr deutlich junge Gefässe markiren. Nach der Mitte zu werden die Maschen der Schwammbälkchen wiederum von einem Fibrinnetz mit zahlreich eingelagerten Eiterkörperchen und einigen epithelioiden Zellen eingenommen. Zwischen diesen beiden Zellformen sind jedoch keinerlei Uebergangsstufen zu constatiren.

12. Tag.

Das Schwammstück ist mit dem umgebenden Gewebe fest verwachsen und mit einer dünnen Bindegewebsschicht umgeben. Innerhalb der Maschen des Schwammes findet man unter den isolirten zelligen Elementen Uebergangsformen von Epithelioid- zu Riesenzellen, exquisite Riesenzellen sind noch nicht vorhanden. Das dem Schwamm anhaftende Gewebe wird durch dicht an einander liegende ziemlich schmale Spindelzellen gebildet. Schnittpräparate zeigen, dass die Gewebsbildung von der Peripherie nach dem

Centrum fortschreitet. An das ursprüngliche Gewebe der Wundstelle schliesst sich junges zellreiches Bindegewebe, welches mit jenem in continuirlichem geweblichen Zusammenhange steht und zahlreiche Gefässverbindungen mit ihm besitzt. Die Mitte des Schwammes wird von dem erwähnten, mit Eiterkörperchen versehenen Fibrinnetz eingenommen. Auch an diesen Schnittpräparaten sind noch keine charakteristischen Riesenzellen zu beobachten.

15. Tag.

Das Schwammstück ist in eine bindegewebige Kapsel gehüllt und mit der Umgebung verwachsen. An Zupfpräparaten findet man das Maschenwerk der Schwammbälkchen von neugebildetem jungem Bindegewebe erfüllt. Unter den isolirten Zellen viele Fibroplasten, epithelioide Zellen mit mehreren Kernen und Eiterzellen, letztere meistens in Schrumpfung und körnigem Zerfall begriffen. An Schnittpräparaten sieht man die Durchwachsung des Schwammes mit Gewebe vollendet bis auf eine ganz geringe Partie im Centrum. In reichlicher Anzahl finden sich jetzt auch grosse ausgebildete Riesenzellen. Meistens sitzen dieselben den Schwammbalken an und zeigen hier mannigfaltige Formen. Einzelne haben sich in die Winkel eingenistet, welche die Schwammbälkchen mit einander bilden und zeigen dann annähernd dreieckige Gestalt, andere liegen der Längsrichtung der Balken an. Da wo letztere im Querschnitt getroffen sind, sieht man Riesenzellen in Halbmondförm die Balken umlagern. Nur wenige Riesenzellen findet man frei im Gewebe liegen, die dann ovale Gestalt besitzen. Am zahlreichsten sind die Riesenzellen in den peripherischen Abschnitten des Schwammes, während in der Mitte noch nichts von Riesenzellenbildung zu beobachten ist, dieselbe vielmehr allein von Fibrin mit zerfallenden Eiterkörperchen eingenommen wird. Die Kerne der Riesenzellen, mit ein bis drei Kernkörperchen versehen, sind äusserst zahlreich und zeigen keine bestimmte Anordnung.

20. Tag.

Das ausgeschnittene Schwammstück ist von einer Bindegewebsschicht vollständig umgeben. Auf dem Durchschnitt markiren sich zwei Zonen, die sich makroskopisch durch ihr Aussehen deutlich unterscheiden. Die centrale lässt noch die Structur des Schwammes erkennen und erscheint deshalb porös; die peripherische hat ein mehr homogenes Aussehen und macht den Eindruck eines festen Bindegewebes. Zupfpräparate ergeben das Vorhandensein zahlreicher Riesenzellen, welche theils isolirt dargestellt sind, theils an den Schwammbalken haften. Schnittpräparate zeigen den Unterschied der schon makroskopisch sich abgrenzenden Zonen dadurch hervorgebracht, dass in der Peripherie des Schwammes das Gewebe den Charakter eines älteren, festen Bindegewebes hat, während nach der Mitte zu sich ein viel zellreicheres, lockeres Gewebe findet. Fibrinnetz und freie Eiterkörperchen sind verschwunden. In allen Theilen des Schwammes haben sich Riesenzellen gebildet, doch sind die mehr in der Peripherie gelegenen grösser und kernreicher.

25.—30. Tag.

Präparate aus diesen Tagen geben ähnliche Bilder wie vorher; einzelne Riesenzellen, welche einen Schwammbalken allseitig umschlossen haben, zeigen wandständige Anordnung der Kerne.

In der Absicht ein Beobachtungsfeld zu wählen, auf welchem die Concurrenz von Wanderzellen bei eventueller Bildung von Riesenzellen auszuschliessen wären, machte ich weiterhin noch einige andere Versuche, bei welchen ich die Fremdkörper in das Lumen doppelt unterbundener Strecken der Carotis einführte. Nach Baumgarten's bekannten einschlägigen Untersuchungen dringen nämlich freie Wanderzellen in das Lumen doppelt ligirter Carotistücke bei aseptischer und einigermaassen schonender Operationsmethode (ausser etwa ganz vereinzelt dicht an der Ligaturstelle) nicht ein, so dass etwaige an dem erwähnten Ort zu gewisser Zeit aufzufindende Fremdkörperriesenzellen sicher nicht aus freien Wanderzellen hätten entstanden sein können. Ich unterband zur Ausführung solcher Versuche eine längere Strecke der Carotis von Kaninchen und machte dann einen kleinen Einschnitt, durch welchen ich das Blut ausfliessen liess. Nachdem in die Oeffnung eine feine Hohlsonde eingebracht war, wurde auf der Rinne derselben eine kleine Menge der in früher angegebener Weise präparirten Seidenfäden in das Lumen der Carotis eingeschoben. Alsdann wurde noch eine Ligatur um die Arterie geführt dicht oberhalb der Oeffnung in derselben, so dass sich die Seidenfäden in einem vollständig abgeschlossenen Raum der Carotis befanden.

Nach fünf Tagen wurde das unterbundene Stück ausgeschnitten und in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol gehärtet. Die Untersuchung ergab, dass trotz sorgfältiger antiseptischer Operation doch die Arterienwand von reichlichen Eiterzellen durchsetzt war und ebenso im Lumen eine Ansammlung derselben stattgefunden hatte. Offenbar war die Gefässwand bei der im Verhältniss zu der einfachen Unterbindung complicirt zu nennenden Operation zu stark gedehnt und gezerrt worden, denn sie zeigte mehrfach, auch entfernt von den Ligaturen, kleine Rupturstellen der Media und Intima.

Weitere derartige Präparate wurden am 15. Tage untersucht, also zu einer Zeit, in welcher bei den früheren Untersuchungen die Riesenzellenbildung in der Blüthe stand. Auch hier zeigte die Wand des Gefäßes eine beträchtliche Infiltration mit Wanderzellen; das Innere derselben war mit einer in körnigem Zerfall begriffenen undifferenzirbaren Zellmasse erfüllt. Eine Masse von demselben Aussehn liegt zwischen Media und Membrana elastica interna, welche letztere wellenförmig nach dem Lumen hin abgehoben ist. Riesenzellen sind im Innern der Arterie nicht wahrzunehmen, dagegen haben sich um Seidenfäden,

welche bei der Operation in das, die Carotis umgebende, Gewebe gekommen sind, grosse schöne Riesenzellen entwickelt. Ich hatte gehofft, durch diese Versuche nicht nur, wie erwähnt, die Concurrenz freier Wanderzellen direct auszuschliessen, sondern auch positive Beweise für die Entwicklung von Fremdkörper-Riesenzellen aus wuchernden Endothelien zu gewinnen, weil, nach Riedel's, Baumgarten's, Raab's u. A. Versuchen, das Gefässendothel constant durch Ligatur des Gefäßes in Proliferation gerath, welche proliferirenden Endothelien dann direct mit den eingebrachten Fremdkörpern in Berührung hätten treten müssen. Doch waren an meinen Präparaten die Endothelzellen überhaupt nicht nachzuweisen, so dass ich annehmen muss, dass dieselben, sei es direct durch die Manipulationen bei Einführung der Seidenfäden in die Arterie, sei es indirect durch die zu starke entzündliche Gewebsreizung, welche der Eingriff bedingte, vernichtet worden sind.

Weitere Untersuchungen in dieser Richtung müssen wohl sicher zu dem erstrebten, oben erörterten, Ziele führen; doch war meine Zeit leider zu beschränkt, um diese Versuche weiter fortzusetzen. Ich untersuchte nur noch ein solches Präparat vom 52. Tage. Hier fanden sich an Querschnitten die Seidenfäden innerhalb der Arterie fast sämmtlich von Riesenzellen umgeben und unter diesen sehr viele mit wandständigen Kernen namentlich da, wo der Seidenfadenquerschnitt annähernd im Centrum der Zelle lag. Längsschnitte, welche auch den Ligaturknoten trafen, ergaben nun, dass durch die Ligaturstelle hindurch junges, riesenzellfreies Bindegewebe in das Lumen des unterbundenen Arterienstückes hineingerathen war. Ob hierin die einzige Quelle der riesenzellenreichen Gewebsentwicklung im Inneren des Gefäßes zu suchen ist oder ob das Gefässendothel sich gleichfalls dabei betheiligt, oder ob es gleichfalls wie in den früheren entsprechenden Versuchen durch die Läsion seiner Elemente an der Gewebsbildung zu participiren verhindert war, liess sich jetzt an dem vollständig fertigen Präparat nicht entscheiden. Be merkenwerth ist jedoch, dass das um die intraarterialen Seidenfäden gelegene neugebildete Gefäss keine Gefässer erkennen liess.

Da die Versuche mit direkter Einführung der Fremdkörper in das Gefässinnere an der Schwierigkeit der Technik scheiternd,

nicht das erwartete Resultat gegeben hatten, versuchte ich die Fremdkörper indirect an die gewünschte Stelle zu befördern. Ich spritzte zu diesem Zweck in die Vena jugularis eine 0,6prozentige Kochsalzlösung, in welcher reichliche Partikel von Seidenfäden enthalten waren, sicher erwartend, dass sich die Körperchen in diesem Fall innerhalb kleiner Lungenarterienzweige resp. Capillaren festsetzen würden. Nach 15—20 Tagen wurden dann die Lungen untersucht, doch war von den Fremdkörpern nie etwas nachzuweisen. An einzelnen Stellen hatten sich kleine Entzündungsheerde in der Lunge gebildet. Wo die Seidenfäden zurückgehalten waren, konnte ich nicht constatiren.

Da meine Absicht, das Verhalten der Endothelien bei der Riesenzellenbildung um Fremdkörper direct zu verfolgen, wie aus Obigem ersichtlich, zu keinem entscheidenden Resultate geführt hatte, lag es nahe, diejenigen Versuche zu prüfen, welche angeblich das Resultat erreicht hatten, die Riesenzellbildung, bei Ausschluss fixer Gewebszellen, allein durch freie Wanderzellen zu Stande zu bringen. Ich machte mir hierbei besonders eine Wiederholung der Senftleben'schen Versuche über Riesenzellbildung innerhalb todter in die Bauchhöhle lebender Thiere eingeführten Hornhäute zur Aufgabe. Bekanntlich hatte Walb (l. c.) in der Hornhaut lebender Thiere, nachdem er in dieselbe Carminlösung eingespritzt, nach einiger Zeit carminhaltige Riesenzellen an der Stelle der Hornhautkörperchen gefunden. Durch die Carmininjection waren die Hornhautkörperchen gefärbt worden, während die durch den Entzündungsreiz auftretenden Wanderzellen ungefärbt blieben. Da nun die Riesenzellen carminhaltig waren, so schloss Walb daraus, dass sie sich aus den Hornhautkörperchen gebildet hätten. Gegen diese Ansicht trat Senftleben³³ auf. Um die active Beteiligung der fixen Hornhautzellen auszuschliessen, brachte er die mit Carmin injicirte Hornhaut todter Kaninchen in die Bauchhöhle lebender Thiere und erhielt ebenfalls carminisirte, vielkernige Zellen. Er fand, dass in die Hornhaut Rundzellen einwanderten, welche das Carmin in sich aufnahmen und schloss nun aus dem Auftreten von carminisirten Riesenzellen, dass dieselben sich durch Zusammenfliessen der gefärbten Rundzellen gebildet hätten. — Um diese letzteren Versuche zu wiederholen, injicirte ich die Horn-

häute todter Kaninchen mit Carminlösung, schnitt sie in mehrere Theile und brachte die Stücke nach sorgfältiger Desinfection mit Carbolwasser in die Bauchhöhle lebender Thiere. Eins derselben starb leider nach zwei Tagen. Die von einer dünnen Exsudatschicht umgebene Hornhaut wurde in Alkohol erhärtet und alsdann an Schnitten untersucht. Das Exsudat erwies sich als eine Fibrinmasse mit eingelagerten Eiterzellen; einzelne der Eiterkörperchen enthalten Carmin; die Hornhautkörperchen zeigen fast alle eine schöne Carminfärbung während die Grundsubstanz farblos ist; eine Einwanderung von Zellen in die Hornhaut selbst hatte nicht statt gefunden.

Weitere Präparate untersuchte ich am 20. Tage. Die Hornhautstücke sind gequollen, von einer dünnen Bindegewebekapsel umgeben und an einer Darmschlinge fixirt. An den von dem frischen Material angefertigten Schnitten findet man nur ganz spärlich und nur an den Randpartien eingewanderte Zellen und diese offenbar in fettigem und körnigem Zerfall begriffen; ein Theil derselben hat rothen Farbstoff in sich aufgenommen. Die Hornhautkörperchen sind zum Theil gefärbt, zum Theil farblos, da die Carminjection sich nicht gleichmässig auf alle Theile der Hornhaut erstreckt hatte. Riesenzenellen konnte ich ebenfalls constatiren, und zwar waren diejenigen, die ich gesehen habe, farblos oder sie enthielten auch geringe Carminpartikel. Nach Erhärtung der Präparate wurden Schnitte gefertigt und mit Picrocarmin gefärbt. Hier konnte ich constatiren, dass die Hornhautkörperchen sämmtlich diesen letztgenannten Farbstoff in sich aufgenommen hatten*). Auch an den erhärteten Schnitten fand ich, dass die Einwanderung farbloser Blutzellen in das tote Cornealgewebe fast vollständig fehlte. An einzelnen Stellen dagegen sah ich, dass junges Bindegewebe von der Peripherie her in schmalen Zügen in die Hornhaut sich hineindrängte. Nur

*) Nach Weigert sollen bekanntlich tote Gewebe innerhalb des Lymphsackes lebender Thiere der Coagulationsnekrose verfallen und dann keine Kernfärbung mehr annehmen; wie man sieht, trifft dieses nicht ausnahmslos zu. (Vgl. auch Baumgarten, Zur Lehre von der sog. Org. der Thromben und Zur Frage von der patholog. Bindegewebsbildung, dieses Archiv Bd. 78 und Köbner: Uebertragungsversuche von Lepra auf Thiere, dieses Archiv Bd. 88, II.)

innerhalb solcher Gewebssprossen fanden sich dann auch ausgebildete Riesenzellen mit zahlreichen Kernen, während dieselben an denjenigen Stellen fehlten, an welchen man nur freie Wanderzellen constatiren konnte. Ausser dem directen Hineinwachsen von jungen, gefässlosen Bindegewebssprossen, war auch zu constatiren, dass innerhalb der todten Hornhaut zahlreiche neugebildete Blutgefässer sich entwickelt hatten.

Zum Schluss der Berichterstattung über meine Untersuchungen, will ich noch kurz die Unterschiede anführen, die sich in der ersten Reihe meiner Versuche bei Anwendung von Jodoform bemerkbar machten.

In den ersten Tagen fanden sich bei der mikroskopischen Untersuchung dieselben Zellformen, wie in den nicht mit Jodoform behandelten Präparaten, jedoch bereits vom sechsten Tage an machte sich eine Differenz insofern bemerkbar, als die mehrkernigen epithelioiden Zellen stets vermisst wurden, obgleich ich die verschiedensten Theile des ausgeschnittenen Gewebsstückes untersuchte. Am 8. Tage zeigt sich an Schnittpräparaten der Wundrand infiltrirt mit einer reichlichen Schicht von Eiterzellen, die sich gegen das Gewebe hin ziemlich scharf abgrenzt. Das histologische Bild contrastirte also lebhaft mit dem Verhalten bei nicht jodoformirter Wunde: hier nichts als Eiterkörperchen, die an Picrocarminpräparaten eine fast reine rothe Färbung des Wundrandes bedingen, im anderen Falle (ohne Jodoform) ausser den Eiterkörperchen eine grosse Zahl Epithelioid- und beginnender Spindelzellen, deren Einlagerung an ebensolchen Präparaten dem Wundrande ein starkes Hervortreten des gelben Farbentones neben dem rothen verleiht. Diese Differenzen sind so markirt, dass man auf den ersten Blick schon bei schwacher Vergrösserung die Präparate mit Jodoformbehandlung von denen ohne solche unterscheidet. Besonders auffallend war der Unterschied vom 10. Tage ab. Die Riesenzellenbildung fehlte hier vollständig, und auch am 15. Tage, an welchem die nicht jodoformirten Präparate die schönsten Riesenzellen zeigten, konnte ich weder an Zupf- noch an Schnittpräparaten auch nur eine Riesenzelle finden. An diesem (15.) Tage sieht man an Schnittpräparaten den grössten Theil der Seidenfäden noch von Eiterzellen umgeben; ein anderer Theil liegt inner-

halb neugebildeten Gewebes, welches sich von demjenigen an nicht jodoformirten Präparaten des gleichen Operationstages durch den gänzlichen Mangel mehrkerniger und Riesenzellen unterscheidet. Erst zwischen dem 30. und 40. Tage, zu einer Zeit, in welcher das Jodoform weder makroskopisch noch mikroskopisch mehr nachweisbar war, fand ich um die Seidenfäden Riesenzellen, unter ihnen öfters solche mit wandständigen Kernen.

Es hat sich also aus diesen Versuchen die gewiss bemerkenswerthe Thatsache ergeben, dass das Jodoform im Stande ist, in Wunden, in welchen die wirksamen Bedingungen zur Bildung mehrkerniger und Riesenzellen vorhanden sind, die Bildung der genannten Zellformen zu verhindern. Der von den meisten Chirurgen betonte günstige Einfluss des Jodoform auf den Verlauf scrophulöser und tuberculöser Granulationsbildung würde durch unsere Beobachtungen eine histologische Erläuterung gefunden haben: Der grosszellige, fungöse Charakter der genannten Granulationsbildung würde durch Jodoform gewissermaassen umgestimmt, in das Verhalten normaler Granulationsgewebe übergeführt werden.

Wenn ich nun zu einer epikritischen Verwerthung der Resultate übergehe, die ich durch meine Untersuchungen über die Bildungsweise der Riesenzellen gewonnen habe, so muss ich zunächst gestehen, dass ich nicht so glücklich gewesen bin, den Ursprung der Riesenzellen direct zu verfolgen. Ganz sicher konnte ich allerdings constatiren, dass sich die Riesenzellen aus den sog. epithelioiden Zellen entwickeln, den Ursprung der letzteren aber habe ich nicht direct eruiren können. Wohl aber vermag ich verschiedene Thatsachen anzuführen, welche es in hohem Grade wahrscheinlich machen, dass die Entstehung der Riesenzellen von fixen Gewebszellen und nicht von extravasirten farblosen Blutzellen ausgehe.

Wir finden nehmlich erstens die Bildung der Epithelioidzellen — der Vorstufe der Riesenzellen — anfangs immer nur in der Nähe fertigen Gewebes; wir können bei den Versuchen mit Schwammstücken beobachten, wie die Weiterentwicklung der Epithelioidzellen theils zu Fibroblasten und Bindegewebe, theils zu mehrkernigen Formen und Riesenzellen an der Peripherie beginnt und allmählich nach dem Centrum hin fortschreitet; nur

selten kommt es vor, dass vereinzelte Epithelioidzellen in die inneren Theile des Schwammes vordringen, meist rücken sie schichtweise, als Bestandtheile des jungen Gewebes, welches, von aussen kommend, die Poren des Schwammes durchwächst, an der Spitze immer die jüngsten, noch unentwickelten, Zellenformen, nach der Peripherie hin die älteren, mehr entwickelten, in den Untersuchungsraum ein, so dass zu einer Zeit, in welcher in den peripherischen Theilen des Schwammes die schönsten Riesenzellen sich entwickelt haben, in den mittelsten Partien nur freie Wanderzellen gefunden werden, welche, obwohl sie bereits in den ersten Tagen daselbst vorhanden waren, nicht die geringsten Wachsthumsscheinungen darbieten. Die Ausflucht, welche diesen, auch andererseits constatirten, Thatsachen gegenüber von den Anhängern der Wanderzellentheorie häufig gemacht wird, dass sich aus Wanderzellen nur dann Riesenzellen resp. Gewebszellen entwickeln könnten, wenn ihnen die Bildung von Gefässen zu Hülfe käme, dass also aus diesem Grunde die im Centrum der Fremdkörper gelegenen Wanderzellen sich nicht weiter entwickeln könnten, ist meines Erachtens ein Zugeständniss für die Haltlosigkeit dieser Theorie. Wird dieses Erforderniss für die Weiterentwicklung der Wanderzellen gemacht, wie will man dann ausschliessen, dass es nicht die Wanderzellen, sondern vielmehr die Zellen der neugebildeten Gefässwandungen oder des, dieselben fast stets begleitenden, jungen Bindegewebes gewesen sind, welche die Riesenzellen resp. Fibroblasten innerhalb der Poren des eingekommenen Fremdkörpers erzeugten? Ausserdem hat aber Baumgarten (Organ. des Thromb.) experimentell an unterbundenen Gefässen innerhalb eines völlig gefässlosen Gewebes grosse Riesenzellen und auch schon früher Ziegler solche unter seinen Glasplättchen, entfernt von Blutgefässen, gefunden, so dass hierdurch auf's Klarste gezeigt ist, dass die Riesenzellen zu ihrer Entwicklung der Gegenwart oder nahen Nachbarschaft von Blutgefässen nicht bedürfen.

Wenn auch bei meinen Arterienversuchen (in welchen die directe Beobachtung der Endothelien durch deren Vernichtung vereitelt wurde) die Entwicklung von Riesenzellen aus Gefässendothelien nicht zu constatiren war, so habe ich doch andererseits dabei Befunde gehabt, welche gegen eine Weiterentwick-

lung extravasirter weisser Blutkörperchen mit aller Entschiedenheit sprechen. Obgleich nehmlich eine reichliche Einwanderung derselben in das Lumen der Arterie stattgefunden hatte, konnte ich am 15. Tage, an welchem in der Umgebung der Arterien exquisite Riesenzellen sich gebildet hatten, im Innern des Gefäßes keine Riesenzellen constatiren, vielmehr waren die Wanderzellen sammt und sonders zu einer undifferenzirbaren Detritusmasse zerfallen. Auch die Befunde an den in die Bauchhöhle eingelegten Hornhäuten — Untergang der überhaupt sehr spärlich eingewanderten farblosen Blutkörperchen, das Hineinwachsen von Gewebe und Gefäßen von der Peripherie aus, und der Umstand, dass nur in solchen gewebehaltigen*) Partien Riesenzellen zu finden sind — stellen es wohl sicher, dass die Riesenzellen hier nicht von freien Wanderzellen, sondern von Gewebezellen ausgegangen sind.

Auch in Bezug auf die morphologischen Verhältnisse spricht alles gegen die Umbildung der Wanderzellen zu epithelioiden und Riesenzellen. Während die Epithelioidzellen eine entschiedene Aehnlichkeit mit Endothelzellen haben — sodass es, wenigstens in Bezug auf die charakteristischen Zellkerne, besonderer Uebergangsformen gar nicht bedarf — existirt zwischen den Epithelioid- und Wanderzellen ein stricter Unterschied, der meinen Beobachtungen nach durch keine Zwischenstufen ausgeglichen wird. In jeder Zeit kann man beide Zellformen morphologisch genau auseinanderhalten und zwar am sichersten durch Form, Grösse und Structur der Kerne: die lymphoiden**) Zellen mit ihrem runden, kleinen, soliden, eigentliche

*) Aber auch das ev. Vorkommen von Bildern „freier“ Riesenzellen inmitten der Durchschnitte durch solche todte Hornhautstückchen würde die Bildung dieser Riesenzellen aus emigrierten farblosen Blutzellen nicht beweisen: auf meinen bezüglichen Präparaten begegnete ich innerhalb des todten Cornealgewebes vielfach ganz isolirten Durchschnitten durch neugebildete Blutgefässe, deren Entstehung deshalb doch heute Niemand mehr von eingedrungenen farblosen Blutzellen ableiten würde.

**) Die Majorität der farblosen Blutzellen mit ihren mehrfachen kleinen oder in Spaltung begriffenen kernkörperchenfreien Kernen können natürlich erst recht nicht als Vorstufen der epithelioiden Zellen in Betracht kommen.

Kernkörperchen entbehrenden Kern, die epithelioiden mit ihrem meistens ovalen, grossen, bläschenförmigen, ein oder mehrere Kernkörperchen haltenden Kern! Cohnheim — dessen Zustimmung die Arbeiten Ziegler's über den Aufbau der Riesenzellen und des pathologischen Bindegewebes aus farblosen Blutkörpern gewiss nicht zum geringsten Theil ihre fast allgemeine Anerkennung verdanken — giebt selbst zu, dass es noch unaufgeklärt ist, wie die Kerne der epithelioiden Zellen aus den Kernen der lymphoiden entstanden sein sollen. Nimmt man jedoch die Bildung der epithelioiden Zellen aus Endothelien an, so dürfte, bei der schon erwähnten Uebereinstimmung, welche die Kerne dieser beiden Zellenformen besitzen, ein solches Bedenken gar nicht aufkommen. Dazu kommt, dass Baumgarten die Entstehung von Epithelioidzellen aus Gefäßendothel sicher beobachtet hat. Er konnte direct verfolgen, wie sich nach entzündlicher Reizung der Gefäßwand (besonders deutlich nach Touchiren mit verdünntem Crotonöl) die Endothelplatten der Intima durch Schwellung und Körnigwerden des Protoplasma in cubische epithelähnliche Elemente umwandelten, und die weitere Entwicklung dieser Elemente von Fibroblasten und Bindegewebszellen Schritt für Schritt beobachten.

Nach allem Gesagten ist es mir sehr wahrscheinlich, dass auch im Bindegewebe die Bildung der Epithelioid- und Riesenzellen aus den endothelialen Elementen (Endothelien der Saftkanälchen, Zellen der Capillaren und Gefäßwandungen) hervorgehe. Dagegen habe ich, wie gesagt, nicht den geringsten Wahrscheinlichkeitsbeweis aus meinen Untersuchungen dafür finden können, dass die Epithelioidzellen aus extravasirten farblosen Blutkörpern hervorgehen.

Von so grossartiger Bedeutung die Cohnheim'schen Untersuchungen über das Verhalten der farblosen Blutzellen bei der Entzündung sind und so sicher es ist, dass wir in den extravasirten farblosen Blutzellen die Haupt-, wenn nicht die ausschliessliche Quelle der eigentlichen Eiterkörperchen vor uns haben, so ist es doch nicht gerechtfertigt, dieselben nun auch bei der entzündlichen Gewebsneubildung als Bildungselemente in den Vordergrund zu stellen. Ziegler, Senftleben und Tillmanns, welche die Hauptvertreter dieser Richtung sind,

haben durch ihre Experimente einen Beweis für die Fähigkeit der Weiterentwicklung von extravasirten farblosen Blutzellen nicht erbracht. So dankenswerth diese Arbeiten, besonders diejenigen Ziegler's sind, so ist es doch nicht möglich, sich den Folgerungen anzuschliessen, welche von den genannten Autoren aus den von ihnen gemachten Beobachtungen gezogen worden sind. Ziegler hat das grosse, fast noch zu wenig gewürdigte Verdienst, nachgewiesen zu haben, dass dasjenige zellige Element, aus dem sich die eigentlichen Bildungszellen des pathologischen Bindegewebes, die Fibroblasten, sowie auch die Riesenzellen, unmittelbar entwickeln, nicht, wie man früher annahm, die Virchow'sche Granulationszelle, sondern die sogenannte Epithelioidzelle ist, und in dieser Hinsicht bestätigen meine Untersuchungen seine Ansicht vollkommen; dass aber diese Epithelioidzelle sich aus einem einkernigen farblosen Blutkörperchen hervorbildet, das hat Ziegler, so oft es auch behauptet wird, nicht bewiesen, und in dieser Hinsicht widersprechen meine Untersuchungen seiner Ansicht vollständig. Das Vorfinden der epithelioiden Zellen unter den Glasplättchen neben extravasirten Blutzellen und ihr Vorkommen daselbst an Stellen, wo an Präparaten von früheren Tagen nur die letzteren Elemente gelegen waren; das Vorhandensein leerer Höfe um die epithelioiden Zellen, eine Erscheinung, die nach Ziegler dafür sprechen soll, dass ein Lymphkörperchen benachbarte assimiliert habe und, durch diesen Assimilationsprozess gewachsen, zur Epithelioidzelle geworden sei — das sind alles keine Beweise! Beweisend wäre allein die Beobachtung ganz continuirlicher Uebergangsformen von lymphoiden zu epithelioiden Zellen oder der absolut sichere Nachweis, dass die epithelioiden Zellen nicht als solche zwischen die Plättchen eingedrungen sind. Wir vermissen aber auch an den naturgetreuen Ziegler'schen Abbildungen solche Uebergangsformen, und das directe Eindringen der Epithelioidzellen von aussen her, ist in keiner Weise auszuschliessen, da sich in dem die Plättchen umgebenden Granulationsgewebe zahllose Exemplare solcher Zellen finden. Allerdings wird hierbei denselben eine gewisse Locomotionsfähigkeit vindicirt werden müssen, eine Eigenschaft, die jedoch keineswegs gegen ihre Herkunft aus sogenannten fixen Zellen spricht. Sind

doch auch die Zellen der Embryonalanlage, die von der epithelialen Eizelle abstammen, ferner junge Deckepithelien, Capillarwand- und Pigmentzellen nach Klebs', Stricker's u. A. bekannten einschlägigen Beobachtungen contractil und bewegungsfähig.

Sehen wir demnach die Entstehung der epithelioiden Zellen aus extravasirten farblosen Blutzellen als unerwiesen und unwahrscheinlich, diejenigen dagegen aus endothelialen Elementen theils als erwiesen, theils als in hohem Grade wahrscheinlich an, so würden auch die Riesenzellen, die sich zweifellos aus den Epithelioidzellen entwickeln, in letzter Instanz ein Product endothelialer Elemente, in unserem Falle also der Saftkanälchen-endothelien resp. der Lymph- oder Blutgefäßendothelien des Bindegewebes sein.

Die weitere Frage, ob die Riesenzelle aus einer Zelle oder durch Zusammenfliessen mehrerer entsteht, kann ich nach meinen Untersuchungen nur dahin beantworten, dass ich an den mehrkernigen epithelioiden Zellen nie Erscheinungen beobachten konnte, welche auf eine Entstehung durch Zusammenfliessen einkerniger schliessen liessen. Zwischen den mehrkernigen Epithelioidzellen und Riesenzellen bestehen nur graduelle Unterschiede und sind zwischen diesen alle Uebergänge nachzuweisen. Möglicherweise findet unter mehreren mehrkernigen Epithelioidzellen um Fremdkörper ein Zusammenfliessen zu vielkernigen Protoplasmamassen statt, doch ist es mir wahrscheinlicher, dass der Fremdkörper allmählich von einer Zelle durch deren allmähliches Wachsthum umflossen wird. Ich fand in den ersten Tagen des Auftretens von Riesenzellen bei meinen Versuchen mit Seidenfäden, dass bei kleineren Riesenzellen die Seidenfäden immer nur am Rande, an einem Pol der Zelle lagen, und dass dieselben erst bei entwickelteren Formen mehr und mehr in das Centrum der Riesenzellen eintraten. Besonders deutlich stellten sich diese Verhältnisse an den Riesenzellen um Schwammbälkchen dar. Hier fand ich oft halbmondförmige Riesenzellen, welche, den Bälkchen sich anschmiegend, dieselben mit den Enden der Sicheln theilweise umfassten, Bilder, die den Eindruck machen mussten, dass es sich hier um ein Vorschieben wachsenden Protoplasmas handelte. — Kerntheilungsfiguren konnte ich, trotz

eigens zu diesem Zweck vorbereiteter Präparate, an den epithelioiden und Riesenzellen nicht sehen. Ich folgte der Methode, wie sie von Flemming in seinen bekannten epochemachenden Arbeiten angegeben ist. Die ausgeschnittenen Gewebspartien wurden sofort in die von ihm besonders empfohlenen Conservierungsflüssigkeiten gebracht, ein Theil in 0,2 procentige Chromsäure, ein anderer in concentrirte Picrinlösung. Nach Auswaschung in destillirtem Wasser wurde zur Färbung der Schnitte sowohl Hämatoxilin als auch Saffranin angewandt. Die mikroskopische Untersuchung wurde bei homogener Immersion und Abbé'schem Condensor gemacht. Auch Arnold hat bekanntlich an den Riesenzellen der Tuberkel keine Kerntheilungsfiguren sehen können. Irgend welchen Schluss erlaube ich mir aus diesen meinen negativen Ergebnissen zunächst nicht zu ziehen.

Dass Arnold, Lang, Thoma u. A. die Riesenzellbildung in Tuberkeln und Lupus als Degenerationsvorgang auffassen, ist nur daraus zu erklären, dass sie ihre Untersuchungen an pathologischen Geweben angestellt haben, welche überhaupt der Degeneration anheimfallen müssen. In den Fremdkörpergranulationen, wo solche Degenerationen überhaupt fehlen, treten sie auch an den Riesenzellen nicht auf, weder an den diffuskernigen Formen noch an denen mit typischer Randstellung der Kerne.

Eine Entstehung der Riesenzellen aus Epithelien muss zugestanden werden, jedoch nur in dem Sinne, wie Friedländer und Lübitow dieses behaupten, dass es sich nehmlich um hyperplastische Prozesse an den Epithelien und nicht um einen mechanischen Verklebungsprozess degenerirter Epithelzellen handle. Solche letztgenannten Prozesse kommen vor, haben aber mit der wahren Riesenzellbildung nichts zu thun, wie dies schon Ziegler nachdrücklich hervorgehoben.

Mit der Entstehung der Riesenzellen hängt, wie mehrfach betont, die Entstehung des pathologischen Bindegewebes auf's Engste zusammen. Werden als Quelle der Neubildung desselben die fixen Gewebszellen anerkannt, so würde sich damit eine befriedigende Harmonie in der Lehre von der Regeneration der verschiedenen Gewebe herausstellen: Cohnheim macht einen Unterschied zwischen Regeneration der Gewebe und entzündlicher Neubildung derselben. Während er für die Cornea die

echte Regeneration aus den Hornhautkörperchen zugiebt, soll im gewöhnlichen Bindegewebe der Wiederersatz nach Substanzverlusten desselben immer nur durch entzündliche Neubildung, die er mit Ziegler den extravasirten farblosen Blutzellen zuschreibt, hervorgehen. Wird jedoch der in vorliegender Arbeit vertretene Standpunkt acceptirt, nach welchem die endothelialen Elemente des Bindegewebes das Bildungsmaterial für die Narben desselben liefern, so würde auch die Regeneration des Bindegewebes im Allgemeinen genau so, wie es für die Regeneration der Muskeln, Nerven, Blutgefäße, Knorpel etc. jetzt allseitig angenommen wird, als eine Leistung der entsprechenden präexistirenden homologen Gewebslemente aufzufassen sein.

Literatur - Verzeichniss.

1. Virchow, Geschwülste II. Arch. XIV.
2. Langhans, Ueber Riesenzellen mit wandständigen Kernen in Tuberkeln und die fibröse Form des Tuberkels. Dieses Archiv Bd. 42.
3. Klebs, Ueber die Entstehung der Tuberculose und ihre Verbreitung im Körper. Dieses Archiv Bd. 44.
4. Köster, Ueber fungöse Gelenkentzündung. Dieses Archiv Bd. 48.
5. Kölliker, Die Verbreitung und Bedeutung der vielkernigen Zellen der Knochen und Zähne. Verh. d. phys.-med. Gesellsch. in Würzburg. N. F. II. 1871.
6. Wagner, Das tuberkelähnliche Lymphadenom. Leipzig 1871.
7. Heidenhain, Ueber die Verfettung fremder Körper in der Bauchhöhle. Breslau 1872.
8. Hering, Histologische und experimentelle Studien über die Tuberculose. Berlin 1873.
9. Lovén, Ueber die physiologische Knochenresorption. Verh. d. phys.-med. Gesellsch. in Würzburg. 1873. IV.
10. Herrenkohl, Wucherungen der Endothelien bei pathol. Neubildungen. Inaug.-Diss. Bonn 1873.
11. Wegner, Myeloplaxen und Knochenresorption. Dieses Archiv Bd. 56.
12. Heubner, Dieluetische Erkrankung der Hirnarterien. Leipzig 1874.
13. Rustizky, Untersuchungen über Knochenresorption und Riesenzellen. Dieses Archiv Bd. 59.
14. Durante, Genesi e metamorphosi del sarcoma giganto-cellulare delle ossa. Arch. di med. 1874,

15. Brodowski, Ueber den Ursprung sogen. Riesenzellen und über Tuberkeim im Allgem. Dieses Archiv Bd. 63.
16. Lang, Ueber die Bedeutung der sogen. Riesenzellen im Lupus. Vierteljahrsschr. für Dermat. u. Syph. 1874.
17. Thoma, Anat. Untersuch. über Lupus. Dieses Archiv Bd. 65.
18. Kiener, De la tuberculose dans les séreuses etc. Arch. de physiol. normale et pathol. 1880.
19. Lange, Ueber die Entstehung der blutkörperhaltigen Zellen und die Metamorphosen des Blutes im Lymphsack des Frosches. Dieses Archiv Bd. 65.
20. Zielonko, Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1873. No. 56.
21. Jacobson, Ueber das Vorkommen von Riesenzellen in gut granulirenden Wunden der Weichtheile des Menschen. Dieses Archiv Bd. 65.
22. Ziegler, Experiment. Untersuch. üb. d. Herkunft d. Tuberkelkörner. Würzburg 1875.
23. Ziegler, Untersuch. über pathol. Bindegewebs- und Gefäßneubildung. Würzburg 1876.
24. Weiss, Ueber die Bildung und Bedeutung der Riesenzellen und über epithelähnliche Zellen, welche um Fremdkörper im Organismus sich bilden. Dieses Archiv Bd. 68.
25. Ewetzki, Untersuch. aus dem path. Institut in Zürich 1875.
26. Walb, Ueber die traumatische Hornhautentzündung. Dieses Archiv Bd. 64.
27. Friedländer, Experimentaluntersuchungen über chronische Pneumonie und Lungenschwindsucht. Dieses Archiv Bd. 68.
28. Aufrech, Ueber Riesenzellen in Elfenbeinstiften. Centralblatt für med. Wissensch. 1877.
29. Cornil, Sur les tubercules des séreuses et ce qu'on appelle les cellules géantes. Gaz. med. de Paris, No. 15.
30. Baumgarten, Ueber die sogen. Organisation des Thrombus. Leipzig 1877; Riesenzellen und Syphilis, Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1876; zur Tuberkulosefrage, ibidem 1878.
31. Fuchs, Ueber das Chalazion und über einige seltene Lidgeschwülste. v. Graefe's Archiv Bd. 24.
32. Gaule, Anatomische Untersuchung über Hodentuberkulose. Dieses Archiv Bd. 69.
33. Senftleben, Beiträge zur Lehre von der Entzündung und den dabei auftretenden corpuscul. Elem. Dieses Archiv Bd. 72.
34. Lübitow, Zur Frage über die Histogenese der Riesenzellen in der Tuberkulose. Dieses Archiv Bd. 75.
35. Flemming, Ueber das Verhalten des Kerns bei Zelltheilung und über die Bedeutung mehrkerniger Zellen. Dieses Archiv Bd. 77.

36. Rindfleisch, Chronische und acute Tuberculose. Handb. d. spec. Path. und Ther. von v. Ziemssen. XIII. 1879.
 37. Senftleben, Ueber den Verschluss der Blutgefässe nach der Unterbindung. Dieses Archiv Bd. 77.
 38. Tillmanns, Experimentelle und anatomische Untersuchungen über Wunden der Leber und Nieren. Dieses Archiv Bd. 78.
 39. Baumgarten, Ueber gummosé Syphilis des Gehirns und Rückenmarks, namentlich der Hirngefäße etc. Dieses Archiv Bd. 82.
 40. Baumgarten, Ueber Lupus und Tuberculose, namentlich der Con-junctiva. Dieses Archiv Bd. 86.
 41. Arnold, Ueber Lebertuberculose. Dieses Archiv Bd. 82.
 42. Arnold, Ueber Tuberculose der Lymphdrüsen und der Milz. Dieses Archiv Bd. 87.
 43. Arnold, Ueber disseminirte Miliar-tuberculose der Lungen. Dieses Archiv Bd. 88.
 44. Waldstein, Zur Kenntniss der tuberkulösen Erkrankungen des Hodens. Dieses Archiv Bd. 85.
 45. Hamilton, On Sponge-grafting. Edinburgh Medical Journal 1881.
 46. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Path. 1882.
-