

grössert. Leitz Oc. I, Obj. 8 Z.-A. Nachet. Epithel bis auf die obersten Lagen zerstört.

Fig. 17. Senkrechter Schnitt durch das Epithel eines in eine Balgdrüsenhöhle mündenden Schleimdrüsenausführungsganges. Circa 460mal vergröss. Leitz Oc. I, Obj. 8 Z.-A. Nachet. Fehlen der Flimmerhaare an den von Leucocyten infiltrirten Stellen.

XI.

Ueber Enkatarrhaphie von Epithel.

Ein experimenteller Beitrag zur Entstehung der Geschwülste.

(Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.)

Von Dr. E. Kaufmann in Bonn.

(Hierzu Taf. XI.)

Erst auf Grund cellularpathologischer Anschauungen war es möglich, eine richtige Vorstellung über das morphologische Wesen der Geschwülste und Neubildungen überhaupt zu gewinnen und von hier aus für die Histogenese einen Weg zu bahnen. Beides sind unerlässliche Vorbedingungen zur Erforschung der Aetiologie.

Es ist bekannt, dass Virchow, der Begründer der modernen Geschwulstlehre, alle Neubildungen auf eine Proliferation vorhandener Zellen zurückführte. Nach seiner Ansicht ist es aber wesentlich nur das Bindegewebe, aus dem alle Geschwülste hervorgehen sollten. Selbst die epithelialen Neubildungen entstünden nur durch die Differenzirung der neugewucherten Bindegewebszellen. Virchow's Anschauung hatte sich so allgemeine Geltung verschafft, dass Remak's Theorie, die auf entwicklungsgeschichtlichen Grundlagen ruhte und darin bestand, dass Epithel nur aus Epithel hervorgegangen sein könne, nicht zur Anerkennung zu gelangen vermochte. Erst Thiersch hat sie wieder hervorgezogen und für den Epithelialkrebs behauptet, dass er eine Wucherung vorhandenen Epithels sei und nur da primär auftreten könne, wo wahres Epithel existire; wahres Epithel —

weil unterdessen durch His eine histogenetische Trennung zwischen wahren Epithel und Endothel vorgenommen worden war. Wenn aber epitheliale Geschwülste an Orten entstanden, an denen normaler Weise kein Epithel besteht, so glaubte Thiersch, indem er die Remak'sche Annahme adoptirte, dass es sich um eine bei der embryonalen Anlage geschehene Abschnürung oder um Verirrung epithelialer Zellen handle, welche die Keimstätte späterer Neubildung würden. Weniger ernst nahm es Thiersch mit der facultativen Annahme einer Wanderung von Epithelien an entfernte Orte.

Dass diese embryologischen Ansichten auch auf die Wundheilung bez. Ueberhäutung ausgedehnt werden mussten, war selbstverständlich, sie erfuhren aber auf diesem Gebiete zunächst mehr Widerspruch (Volkmann, Arnold) als auf dem der Geschwülste. Hier wurden ihnen wesentlich durch Köster die Annahme entgegengestellt, dass epitheliale Krebse durch Wucherung von Endothelien entstanden, eine Ansicht, die Schulz und Thierfelder dahin modificiren wollten, dass es zweierlei Krebse gäbe, epitheliale und endotheliale.

In der Folge hat namentlich Waldeyer den epithelialen Ursprung aller Krebse und anderer epithelialer Neubildungen vertheidigt.

Viel weiter als die genannten Forscher ging Buhl, der die embryonale Differenzirung der Zellen und Gewebe als abgeschlossene Sache betrachtet und dann annimmt, dass alle im späteren Leben neugebildeten Zellen jeglicher Art nur von gleicher Art abstammen.

Cohnheim schliesst sich dieser Theorie eng an. Auch er behauptet, dass alle ächten Geschwülste aus embryonalen Keimen gleicher Art hervorgehen. Er nimmt schlechtweg an, dass bei der embryonalen Entwicklung irgendwo oder an bestimmten Stellen embryonale Zellen liegen geblieben oder verirrt oder dass sie am richtigen Standort im Ueberschuss producirt worden seien und hier, weil sie nicht zum Gewebsaufbau verbraucht, ihren embryonalen Charakter beibehalten hätten um unter gelegentlichen Bedingungen sich zur Proliferation zu entschliessen. Neubildungen, die man bisher als Geschwülste betrachtet hat, die sich aber der Theorie nicht anpassen lassen, müssen deshalb

aus der Kategorie der ächten Geschwülste ausscheiden, so z. B. Tuberkel, Lupus etc., die als Infectionsgeschwülste weiter figuriren dürfen oder andere, die mit einer anderen Bezeichnung fürlieb nehmen müssen.

Hat man auch schon früher auf Grund der Virchow'schen Auffassung versucht auf experimentellem Wege Geschwülste, insbesondere epitheliale Geschwülste zu erzeugen, so waren doch die Resultate nicht ermuthigend. Schon das Weiterwuchern einer transplantierten Geschwulst, insbesondere eines Epithelialkrebses wäre geeignet, Anhaltspunkte für histogenetische Verhältnisse zu geben. Leider sind aber selbst alle diesbezüglichen Experimente ohne beweisenden Erfolg gewesen. Wohl kennen wir für die nächstverwandte Frage der Epithelregeneration und Epithelneubildung die Reverdin'schen Transplantationen und eine grosse Reihe von Verpflanzungen verschiedener Epithelien und selbst epithelialer Gewebe und Gebilde (Haare, Federn) die im Verlauf des letzten Jahrzehnts mit positivem Erfolg vorgenommen wurden. Eine Transplantation von Epithel mit dem Erfolg einer atypischen Weiterentwicklung des Epithels zu einem Carcinom oder einer ähnlichen Geschwulst existirt nicht. Und wenn auch eine Weiterentwicklung anderer Gewebsarten nach deren Verpflanzung zu erkennen war, wie das ja unzweifelhaft bei Periost und Knochengewebe der Fall ist, so muss doch constatirt werden, dass ein excessives, atypisches Wachsthum im Sinne des unbeschränkten Geschwulstwachsthums nicht eingetreten ist. Selbst die mehr in die Lehre der Geschwulstmetastase als Geschwulstgenese einschlagenden Experimente von Cohnheim und Maas¹⁾ sind von einem Resultat begleitet gewesen, welches der Kritik nicht Stand hält. Diese Versuche haben im Grunde genommen nur bewiesen, dass Periost in die Blutgefässe gebracht dasselbe thut, was es an verschiedenen anderen Gewebsorten, durch Transplantation dahin gebracht, bekanntlich gleichfalls und sogar in üppigerer Weise zu leisten vermag. Insofern aber die Proliferation des Periostes in den Gefässen eine Grenze hat, ja sogar im weiteren Verlauf einer Rückbildung Platz macht, sind die erwähnten Versuche nichts weniger als geeignet das ge-

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 70; s. auch Cohnheim's Vorl. u. allg. Pathol. Bd. I.

schwulstartige, unbegrenzte Wachstum selbst nur metastatischer, geschweige primärer Tumoren zu illustriren.

Die hypothetische Vorstellung Cohnheim's, dass die Geschwulstkeime Zellen von embryonalem Charakter seien, haben Zahn¹⁾ und Leopold²⁾ in ihren experimentellen Untersuchungen zu Grunde gelegt. Beide hatten mit Trans- bez. Implantation embryonalen Knorpel- und Knochengewebes Erfolg; ersterer berichtet aber neuerdings³⁾ über seine Misserfolge mit Implantation anderer, wenn auch fötaler Gewebsarten. Mag nun auch trans- oder implantirter Knorpel fötaler Natur, mögen Periost und Knochen fötaler oder nicht fötaler Herkunft an bestimmten Stellen des thierischen Organismus oder selbst an beliebigen Orten die Eigenschaft besitzen zu wuchern und bis zum geschwulstartigen Excess zu wachsen, so dürfen wir daraus noch nicht allgemeine Schlüsse auf die Wucherungsfähigkeit embryonaler, an falschem Ort oder in abnormer Quantität sitzenden Gewebes oder auf die Wachstumsfähigkeit verirrt oder an ungehörige Stelle absichtlich versetzten Gewebes machen.

Wir wissen, dass der Knorpel eine eigenthümliche Rolle unter den Geweben spielt, denn er kann, wie das von v. Recklinghausen⁴⁾ und Fr. Thiele⁵⁾ u. A. bei Gelenkmäusen nachgewiesen, selbst ohne in Verbindung mit lebendigem Gewebe zu stehen, noch wachsen. Und weiterhin ist bei Beurtheilung von neugebildetem Knorpelgewebe zu beachten, dass durch regressive Gewebismetamorphose Gebilde entstehen, die zwar dem Aussehen nach Knorpel sind, aber doch wohl schwerlich die Bedeutung von Knorpelgewebe haben (s. Clemens, Diss., Ueber das Schleimgewebe in Parotidgeschwülsten, aus dem path. Inst. zu Bonn, 1882).

Somit können wir sagen, dass bis jetzt die embryonale Keimtheorie über die Entstehung der Geschwülste, so wenig wie

¹⁾ Congrès périod. internat. de Genève. Comptes rendus et mémoires. 1878.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 85.

³⁾ Dieses Archiv Bd. 95.

⁴⁾ De corpor. lib. articularum. Regimonti 1864.

⁵⁾ Zur Entstehung der freien Gelenkkörper. Diss. aus d. pathol. Inst. zu Bonn. 1879.

sie durch embryonale Thatsachen eine gesicherte Grundlage besass, durch das Experiment eine wesentliche Stütze erfahren hat.

Freilich ist bei den vorliegenden experimentellen Untersuchungen Eines ausser Acht gelassen worden. Wohl können embryonale oder postembryonale Gewebe, an fremden Ort verpflanzt, Proliferationsfähigkeit haben, aber möglicher Weise in der erwarteten Form nur, wenn ihnen vom Mutterboden mit dem sie in Verbindung sind, die nöthigen Bedingungen mitgetheilt worden. Es fragt sich nehmlich in wie weit, insbesondere einem Epithelgewebe völlige Selbständigkeit zugeschrieben werden darf. Haben doch fast alle Versuche über Epitheltransplantation, die seit Reverdin gemacht wurden, ergeben, dass eine Proliferation wesentlich nur zu erwarten ist, wenn selbst auch nur in Spuren die Unterlage des Epithels mit transplantiert wird. Es ist gar nicht nöthig auf das Boll'sche „Princip des Wachstums“ zu kommen; bei allen Geschwülsten drängt sich die Bedeutung des gefässhaltigen Bindegewebes oder die Bedeutung der Gefässe überhaupt von selber auf.

Den gefässhaltigen Mutterboden hat man aber bei den Experimenten nicht mit implantirt oder wenn auch, so war die Communication mit dem Gefässapparat des Versuchstieres nicht sofort hergestellt, vielmehr zu erwarten, dass ersterer durch Degeneration seine Bedeutung verloren hat, bevor eine organische Vereinigung stattfinden konnte.

Allerdings stösst der Versuch embryonales Gewebe inclusive gefässhaltigen Grundgewebes in lebensfähigem Zustande an einen anderen Ort zu versetzen, unserer Ueberlegung nach, auf schwer zu überwindende Schwierigkeiten.

Verzichtet man aber auf eine stricte Forderung des embryonalen Charakters, so lässt sich technisch sehr leicht ein solcher künstlicher error loci herstellen.

Fragt man überhaupt, was man sich unter Zellen oder Geweben von embryonalem Charakter als den hypothetischen Geschwulstkeimen vorgestellt hat, so stösst man auf sehr verschwommene Begriffe. Nehme ich Gewebe von einem Embryo, so habe ich allerdings embryonales Gewebe und es ist auch zuzugeben, dass Unterschiede zwischen einem solchen Gewebe und demjenigen bestehen, welches von gleicher Stelle des fertigen

Organismus entnommen ist. Das Unfertige des Gewebes einerseits, die Proliferationsfähigkeit der Zellen und der dieser entsprechende morphologische Zustand mögen etwa in nuce als der embryonale Charakter anzusehen sein. Wer aber hat es denn gesehen, dass bei der Entwicklung des Embryo Zellen unverbraucht und im Ueberschuss entwickelt irgendwo liegen geblieben sind und fort und fort selbst durch viele Jahrzehnte hindurch ihren embryonalen Charakter bewahrt haben? Diese Dornröschennatur der embryonalen Zellen will uns nicht recht einleuchten. Gerade aus der Beobachtung von R. Schulz¹⁾ über embryonale Abschnürung von Epidermis geht hervor, dass das abgeschnürte Epithel in ganz typischer Weise sich zu einem Epidermisepithel entwickelt und den embryonalen Charakter aufgegeben hat!

Und wenn wir im fertigen Organismus Zellen sehen, die einem lebhaften Verbrauch unterworfen sind, um durch ebenso lebhaftere Regeneration wieder ersetzt zu werden, so ist doch eine solche Proliferationsfähigkeit schwer zu unterscheiden von der bei dem Embryo sich bethätigenden. Sollte der Charakter der Zellen des Rete Malpighi nicht ebenso gut beim fertigen Organismus wie beim werdenden annähernd derselbe sein!

Mit diesen Ueberlegungen haben wir geglaubt auch Epithelgewebe von fertigen Organismen versetzen, vielmehr vergraben zu dürfen.

Die zu diesem Zweck von uns eingeschlagene Methode ist ausserordentlich einfach: Durch einen sog. Ovalärschnitt wird ein Stückchen Haut von etwa 5—10 mm Länge und 2—4 mm Breite ringsum abgegrenzt. Die zu beiden Seiten des umschnittenen Stückchens liegenden Hautränder werden darüber erhoben und durch die Naht vereinigt. Bei sehr derber Haut muss man subcutan unterminiren, damit die Haut sich ohne Zerrung über dem versenkten Stückchen vereinigen lässt. Heilt die Wunde per primam, so ist jetzt eine Epithellage sammt Mutterboden allseitig von Bindegewebe umschlossen, in diesem vergraben und so unter den günstigsten, geradezu physiologischen Ernährungsbedingungen.

So einfach die ganze Operation ist, so sind doch strenge Vorsichtsmaassregeln zu treffen, andernfalls springen selbst per primam verheilte Wunden nach vielen Tagen wieder auf.

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 95. S. 122.

Um soviel wie möglich das alte verhornte Epithel zu entfernen, wurde dieses aufgeweicht und abgeschabt; das Operationsfeld wurde alsdann mit Carbolsäure gewaschen, die Schnitte mit frischen Messern unter Spray oder unter Uebergiessen mit Salicylsäure- oder Carbolsäurelösung gemacht, kurz es musste mit allen Chikanen der modernen chirurgischen Operation verfahren werden.

Anfangs versuchte ich es mit neugeborenen oder nur wenige Tage alten Hunden, um dem embryonalen Alter so nahe wie möglich zu sein, legte die Schnitte theils auf dem Rücken, theils auf der Stirne an, aber alle Wunden rissen wieder ein, oder die Thierchen starben. Die Versuche mit älteren Hunden und Kaninchen waren nicht von besserem Erfolg; die Wunden eiterten, die Nahtstiche eiterten, wenn sie auch mit den feinsten Nadeln gemacht waren, oder nach der Verheilung sprangen selbst die Narben wieder auf. Meine Hände, zur Zeit mit anatomischen Dingen beschäftigt, wurden mir verdächtig; ich liess die Ovalärschnitte durch meinen Freund Dr. Feld, Assistent der chirurgischen Klinik, ausführen, Alles vergeblich. Inzwischen hatte ich auf den Rath des Herrn Prof. Koester ein anderes Versuchsobject in Angriff genommen, welches grosse Erfolge versprach, nemlich die Kämme und Bärte von Hühnern und Hähnen, die als absolut haarlos, selbst ohne jegliche Flaumhaare ein glattes Operationsfeld boten und die auch frei von allen Drüsenepithelien keine Complicationen erwarten liessen.

Zunächst gab es auch damit keinen Erfolg. Jetzt verliess ich nach langer vergeblicher Mühe das pathologische Institut, machte die Versuche in meinem elterlichen Hause — und von da an heilten fast alle Wunden per primam, nur wenige sprangen später wieder auf.

Ich konnte jetzt ganz wohl mehrere Vergrabungen, Enkattarrhaphien (von *ἐνκατάρραπτω*, einnähen) wie man die Proedur nennen kann, an ein und demselben Hühnerkamm oder -Bart vornehmen und die Stellen zu beliebiger Zeit ausschneiden und untersuchen.

Auf diese Weise habe ich ein zahlreiches Material gewonnen, das alle Stadien bis zum 210. Tag umfasst, eine Zeit die als hinreichend betrachtet werden dürfte um zu beobachten, was aus dem untergenährten Epithel definitiv wird.

Das Resultat war in allen geglückten Fällen constant dasselbe. Niemals ging das Epithel zu Grunde, sondern wucherte weiter.

In den ersten Tagen sitzt das Epithel platt von einem mit strotzend gefüllten Blutgefässen und nur spärlich mit Zellen infiltrirten Bindegewebe bedeckt. Eine Umbiegung der Ränder des Epithelstreifens sieht man in der ersten Zeit noch nicht, ein Beweis, dass beim Zusammennähen der seitlichen Hautpartien über dem Hautstückchen kein solcher Zug ausgeübt wurde, dass das schmale Stückchen eine Zerrung und Umbiegung erfahren hätte. Nach einigen Tagen aber erhält der Epithelstreifen auf dem Querschnitt eine Bogenform. Da das Epithel an den beiden aufsteigenden Schenkeln in ganzer Dicke des normalen Epithels erscheint, war ich Anfangs der Meinung, dass es sich nur um eine nachträgliche mechanische Umbiegung handle, zumal das Gewebe der Narbenstelle über dem Epithel allmählich sich zusammenzieht und dadurch leicht ein Zug ausgeübt werden kann.

Durch Messungen und weitere Untersuchungen kam ich aber zu der Ueberzeugung, dass der Epithelstreifen an Breite zugenommen hat, dass also seitlich eine lebhaft e Epithelneubildung, eine eigentliche Ueberhäutung statthat. Auffallend ist nur, dass die Epithelbildung rasch in ganzer Dicke des Normalepithels, oder, wie wir sehen werden, noch stärker vor sich geht. Das Epithel wuchert nun seitlich immer mehr und biegt nach der Narbenstelle um. Fig. 3 ist einem Object vom 14. Tage entnommen, bei dem über dem Epithel ein mit weiten und strotzend gefüllten Blutgefässen versehenes zelliges Bindegewebe sass, während von den Seiten her das Epithel nach diesem sich hinzog. Das Epithel bildet also hier noch auf dem Querschnitt einen offenen Ring oder körperlich gedacht eine Hohlrinne, in deren Oeffnung von obenher sich ein Zapfen oder Wulst wuchernden Gewebes hineinsetzt. In der Regel schneidet das Epithel scharf gegen den Zapfen ab. Besteht das in den seitlichen Schenkeln gebildete Epithel in den ersten Tagen wesentlich aus jungen Zellen, so erkennt man aber schon in kürzester Zeit, dass eine Verhornung der inneren Zelllagen stattfindet. Zu bemerken ist übrigens, dass bei dem Präparat, nach dem Fig. 3 gezeichnet wurde, der völlige Abschluss des epithelialen Gewölbes etwas

länger auf sich warten liess. Gewöhnlich schliesst sich das Epithel nach oben schon im Anfang der zweiten Woche, und wenn der Verschluss überall vollständig ist, so besteht jetzt ein epithelialer Balg, ein Atherom. Eigenthümlich ist es, dass das neugebildete, epitheliale Gewölbe an Dicke die alte Epithelschicht übertrifft, ja man findet, dass auch die Verhornung und Desquamation an der oberen Epitheldecke, dem Gewölbe, in breiterer Schicht vor sich geht als an der unteren, der basalen Epithelschicht (Fig. 1 a und Fig. 2 oben). Dies Verhalten wurde noch bei Präparaten vom 80. Tage deutlich constatirt; spätere Präparate liessen auf dem Querschnitt einen überall ziemlich gleichmässig dicken epithelialen Ring erkennen.

Zu keiner Zeit und an keinem Objecte habe ich jemals auch nur eine Spur von Epithelwachsthum nach dem Corium zu oder in das bedeckende Narbengewebe hinein erkennen können. Zu keiner Zeit existiren etwa zapfenartige Epithelsprossen oder isolirt im Bindegewebe liegende vereinzelte Epithelzellen oder Epithelnester. Immer hat die Bildung mit dem Abschluss zu einem Balg ihr typisches Ende erreicht. Es findet jetzt nur noch wie in jedem Atherom eine Desquamation der alten Epithelien in den Hohlraum statt. Auffallend kann es höchstens erscheinen, dass nach dem 210. Tage der Atherombalg nicht viel grösser geworden ist als er etwa in der 3.—4. Woche war. Daraus kann jedoch nichts Weiteres entnommen werden, als dass die Epithelbildung nicht in demselben Tempo vorwärts geht als in der ersten Zeit, in welcher in dem Narbengewebe und auch in der Umgebung des Balges wenn auch geringe entzündliche Verhältnisse sich abwickeln, welche die Epithelbildung eventuell befördern. Vielleicht wirkt jetzt der Druck, der bei der Schrumpfung des Narbengewebes ausgeübt wird, einer stärkeren Epithelbildung entgegen. Ob nach noch längerer Zeit die Epithelbildung ganz sistiren und endlich ein Zerfall und eine Resorption eintreten würde, bin ich ausser Stande zu beurtheilen. Erscheinungen, die für regressive Metamorphosen sprächen, sind mir nicht entgegengetreten.

Was nun das umliegende Bindegewebe, insbesondere das an der Narbenpartie liegende betrifft, so sieht man, dass die anfängliche zellige Infiltration und die Hyperämie allmählich sich

zurückbilden; das Bindegewebe wird derber und zellärmer, seine Fasern und Gefässe nehmen bestimmte Richtung an, ähnlich derjenigen des sitzengebliebenen Coriums und schliesslich ist es in seiner Structur nahezu einem Corium ringsum gleich. Also auch in Betreff der bindegewebigen Umhüllung verhalten sich unsere Objecte wie Atherombälge (Fig. 1 rechts). Was die Differenzirung des eigentlichen bindegewebigen Balges gegen das übrige Bindegewebe angeht, so ist im Allgemeinen zu sagen, dass dieselbe nicht so stark ist wie bei Atherombälgen der Haut. Jedoch besteht ein Unterschied je nachdem der Versuch mit dem Hühnerkamm oder dem -Bart gemacht wurde. In der gewöhnlichen Haut rückt der Balg bei seinem Wachsthum immer mehr in das lose cutane und subcutane Zellgewebe. In beschränktem Grade ähnlich ist es bei dem weichen Hühnerbart. Der Hühnerkamm hingegen hat überhaupt wenig loses Gewebe, er besteht aus ausserordentlich viel derberem elastischem Fasergewebe mit reichlichen Blutgefässen und zwar in allen Schichten, die freilich den einzelnen Gewebsschichten der Haut entsprechen (Fig. 1).

Wäre nach einer Epithelvergrabung nichts Weiteres geschehen, als dass dasselbe bei seiner Weiterwucherung sich zu einem typischen Atherombalg abschliesst und sich Monate lang als solcher erhält ohne auch nur den geringsten Anlauf zu einer atypischen Epithelwucherung zu machen, so könnte ich den Bericht über die Resultate meiner Experimente hiermit abschliessen.

Höchst eigenthümlicher Weise und in einer nicht erwarteten Form hat sich aber ein Nebenresultat ergeben, das wegen seiner Constanz und Dauerhaftigkeit die Bedeutung eines Hauptresultats erreicht, leider aber in der Deutung nicht so offen und klar ist wie der Atherombalg.

Schon in Präparaten, welche Objecten aus der 2. Woche entnommen waren, fanden sich in dem Narbengewebe und zerstreut in der weiteren Umgebung vereinzelte oder in Gruppen vereinigt grosse Zellen ohne ausgesprochene Contourbegrenzung mit zartem Protoplasma und mehreren, oft Dutzenden von ovalen Kernen, die theils regellos, theils aber auch in bestimmter Anordnung eingelagert waren (Fig. 1 R, R). Nämlich bei länglichen Zellen lagen die Kerne gewöhnlich alle der Längsaxe nach

parallel, bei mehr rundlichen nur unter sich parallel geordnet (Fig. 4 und 5).

Schon hieraus ergibt sich, dass wir es mit den bekannten Riesenzellen zu thun haben.

Hier und da lagen diese Zellen in scheinbar alveolären Räumen und so typisch wie ein grosses Epithel angeordnet (Fig. 5).

Weil mich der Befund sehr frappirte, nahm ich Veranlassung, die normale Histologie der Hühnerbärte und Hahnenkämme einer erneuerten Untersuchung zu unterwerfen, denn ich hielt es nicht für unmöglich, dass irgend welche drüsige Elemente existiren könnten, von denen man bis dahin nichts wusste.

Wie schon oben erwähnt, hatten wir ja unser Object grade deswegen für so exquisit geeignet gehalten, weil die Concurrenz anderer epithelialer Elemente als der der äusseren Haut ausgeschlossen war.

Ich musste aber nach sorgfältiger Untersuchung ohne und mit verschiedenen der vielen modernen und vorzüglichen Färbemethoden, nach Conservirung in Müller'scher Flüssigkeit wie in Alkohol zu der Ueberzeugung kommen, dass drüsige Gebilde absolut nicht vorhanden sind. Auch mein hochverehrter Lehrer v. Leydig, den ich consultirte und der sicher das umfassendste Wissen in diesen Dingen hat, leugnet die Existenz drüsiger Gebilde. Durch seine Autorität wird meine Ansicht ausreichend approbirt.

Nachdem somit eine Entstehung der Riesenzellen aus Drüsenepithelien unmöglich war, konnte der Gedanke verfolgt werden, dass bei der Operation zerstreute und zersplitterte Epithelien, die im umliegenden oder sie umschliessenden Bindegewebe gewissermaassen eine selbstständige Stellung erreicht haben würden, sich zu Riesenzellen umgewandelt haben möchten. Ist ja doch neuerdings mehrfach sowohl für Tuberkelriesenzellen als ähnliche Gebilde an anderen Orten und in pathologischen Geweben die Abstammung aus Epithelien nachgewiesen worden. Sehr bald aber musste ich mich überzeugen, dass auch diese Entstehungsweise nicht zutrifft. Die Riesenzellen finden sich nemlich niemals ganz direct neben dem Epithel, sei es des sitzenbleibenden resp. versenkten Hautstückchens, sei es des neugebildeten Balgtheiles,

sondern sie sind immer durch Bindegewebe davon getrennt. Ferner findet man sie nicht gerade zuerst in den seitlichen Winkelstellen, wo doch allein nur eine Absplitterung von Epithelien beim Einschneiden und Nähen stattfinden kann, sie finden sich auch nicht etwa an der Stelle der in der allerersten Zeit sich markirenden Stichlinien der Nähte, sondern seitlich davon. Und schliesslich war auch nie eine Uebergangsform von einer Zelle, die einer Hautepithelzelle ähnlich gesehen hätte, zu einer Riesenzelle zu finden.

Nun würde ja das Auftreten von Riesenzellen in einer frisch verheilten Wunde, in der Umgebung von Nähten, in bei der Heilung proliferirendem Gewebe gar nichts Merkwürdiges sein. Findet man doch jetzt Riesenzellen gelegentlich an allen Orten, wo granulirendes Gewebe vorkommt. E. Marchand¹⁾ hat vor Kurzem eine ausreichende Literaturzusammenstellung gegeben, die mich eines specielleren Eingehens enthebt und unterdessen sind schon wieder weitere Beobachtungen über das Entstehen von Riesenzellen bekannt gemacht, so namentlich um Catgutnähte von Lesser²⁾ und in epithelialen Geweben von Krauss³⁾. Auch die grosse Zahl von Riesenzellen, die ich bei weiterem Verfolgen meiner Präparate aus späterer Zeit fand, das gehäufte Auftreten selbst ganzer Nester, das Alles würde kein besonderes Interesse beanspruchen können. Immer könnte man noch sagen, dass bei der Granulation von Narbengewebe aus vorhandenen Granulationszellen irgendwelcher Art in besonders üppiger Weise Riesenzellen entstanden seien, weil durch die Existenz und Persistenz des Atherombalges fortdauernd ein Reiz bestehe und die Proliferationsbedingungen unterhalte.

Die entzündlichen Wucherungen haben aber auch bei unserm Objecte ein Ende. Wir sehen, wie die zellige Infiltration sich zurückbildet, dass die Blutgefässe in der Narbe und in der Umgebung derselben enger und spärlicher, wenigstens weniger erkennbar werden, dass das anfänglich lockere Bindegewebe sich retrahirt und sclerosirt und festes Gewebe wird wie das normale Kammgewebe. Mit dieser Umbildung des Bindegewebes müsste

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 93. S. 518.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 95. S. 211.

³⁾ Ebenda S. 249.

auch eine Rückbildung der Riesenzellen Hand in Hand gehen, denn nach allen Erfahrungen bleiben die Riesenzellen, die bei der Wundheilung und bei entzündlicher Wucherung von Bindegewebe entstehen, nicht bestehen, sondern verschwinden, sobald ein definitives oder Narbenbindegewebe daraus geworden ist.

Bei unseren Objecten ist das nicht der Fall.

Vielmehr konnte ich verfolgen, dass die Bildung von Riesenzellen fort und fort dauert, dass immer grössere Nester und zwar hauptsächlich seitlich neben dem Atherombalg sich entwickeln, ja dass eine makroskopische Anschwellung, ein Tumor entsteht, der seine Existenz wesentlich nur den Riesenzellen verdankt und dass auf Durchschnitten die Nester der Riesenzellen wie kleine Tumoren selbst bis zur Grösse einer kleinen Linse sich präsentiren und auf der frischen Schnittfläche sich hervorheben. Und das Wachsthum schreitet fort, stets sich steigernd, soweit ich es in kürzeren Abschnitten untersuchte, bis zum 130. Tage; ja selbst am 210. Tage besteht der Tumor noch, zwar ohne in dem Maasse wie früher weiter gewachsen zu sein, jedoch lässt er irgend welche Erscheinungen von Rückbildung nicht erkennen. Fig. 2 giebt den Querschnitt eines Präparates vom 70. Tage; die Riesenzellennester a sind hier noch bei weitem nicht so mächtig, als bei Präparaten aus späterer Zeit. Ich habe es nur wegen Mangel an Raum unterlassen, eine Abbildung davon zu geben, zumal die Vorstellung nach Betrachtung obiger Fig. 2 keine Schwierigkeit finden dürfte. Eclatant ist ja auch der Fortschritt der Riesenzellenproduction, wenn man Fig. 1 mit Fig. 2 vergleichen will.

Uebrigens sind die Riesenzellennester von Haus aus in den verschiedenen Präparaten verschieden gross. Es würde deshalb ein kleinerer Riesenzellentumor in einem Präparat z. B. aus dem 200. Tage als in einem andern aus dem 100. Tage noch nicht beweisen, dass eine Rückbildung eingetreten sei.

Die Entstehungsweise und Herkunft dieser Riesenzellen zu eruiren, verursachte einige Schwierigkeiten. Schon in den Präparaten aus den ersten Tagen fand man sowohl in der Umgebung der verheilten Wunde, wie seitlich neben dem Atherombalg nicht blos vereinzelte, sondern auch Gruppen von Riesenzellen. Letztere lagen dann regelrecht zu 2, 3

und mehr in rundlichen oder ovalen Hohlräumen, zunächst ohne diese völlig auszufüllen, vielmehr eine centrale Lichtung oder einen Spalt freilassend. Diese Erscheinung wird ganz zur Regel in den sich im weiteren Verlauf bildenden Nestern und Haufen von Riesenzellen (Fig. 2, 4, 5). Die Hohlräume sind von sehr verschiedener Grösse, die kleinsten etwa nur vom Querschnitt einer Capillare, die grössten vom Umfang der Kapsel eines Glomerulus. Die Begrenzung dieser Lücken ist fast immer scharf, bei den meisten aber eine besondere Wandmembran nicht zu erkennen. Sie sind umzogen von circulären Faserschichten, in welchen sehr längliche schmale Kerne liegen, den Kernen glatter Muskelzellen ähnlich (Fig. 4). Diese Züge bilden auch allein die Zwischenwände zwischen den einzelnen Räumen. Vielfach aber sieht man noch schmale Blutgefässe zwischen ihnen. Leicht ist zu erkennen, dass einzelne Räume mit einander communiciren. Die Riesenzellen sitzen nun zunächst und solange sie den Raum nicht ausfüllen immer wandständig, manchmal bilden sie scheinbar nur einen kernreichen protoplasmatischen Belag der Wand (Fig. 4). Nach dem restingenden Lumen zu endet ihr Protoplasma oft so zart, dass seine Begrenzung kaum zu erkennen ist. Andere Male sieht man die ganze Lücke mit einer Reihe von Zellen ausgekleidet, die sich durch zarte Contouren von einander absetzen und auch nach dem Lumen zu begrenzt sind. Die Lücke sieht aus wie eine Drüsenalveole mit grossem vielkernigem Epithel (Fig. 5). Wieder andere Lücken und namentlich kleinere sind ganz von den Riesenzellen erfüllt (Fig. 4 b).

Bei einzelnen der Art mit Riesenzellen ausgepolsterten Hohlräumen fand ich deutlich zwischen den Riesenzellen und der eigentlichen faserigen Wandbegrenzung eine circuläre Reihe von ovalen Kernen und Zellen eingeschaltet (Fig. 5 e, e).

Dass man es hier mit präformirten Lücken zu thun hat, ist zweifellos. Bei der Abwesenheit drüsiger Gebilde in den Hühnerbärten und Hahnenkämmen einerseits, der Communication der Hohlräume unter einander andererseits kann es auch keinem Bedenken unterliegen, die Lücken für Gefässe anzusehen. Dafür sprechen auch die scharfe Begrenzung, die circulär verlaufenden Faserzüge um sie herum, und vor Allem die Existenz eines

offenen Lumens, das um so weiter ist, je schmaler die Riesen-
zellen sind, welche der Wand anliegen.

Sobald einmal festgestellt war, dass man es mit Gefässen zu thun hat, war es auch nicht mehr zweifelhaft, dass die Riesenzellen aus Endothelien hervorgegangen waren, und zwar um so weniger, als man schliesslich Uebergänge bis zu einem minimal schmalen Wandbelag mit einzelnen Kernen vielfach nachweisen konnte. Welcher Art diese Gefässe sind, war aber schwer zu entscheiden. Sprach der Mangel einer eigentlichen Gefässmembran zunächst für Lymphgefässe, so gab es doch wieder Querschnitte wie der in Fig. 5 abgebildete, bei dem eigene Wandzellen ausserhalb der Riesenzellen für die Existenz einer Gefässwand und somit für die Deutung als Blutgefäss zu verwenden war. Der Umstand, dass fast nur Querschnitte in den mikroskopischen Präparaten auftraten, einerlei in welcher Axe sie geschnitten waren, sprach nur dafür, dass das Gefässsystem ein ausserordentlich reichliches und vielfach gewundenes sein musste, etwa nach Art eines plexiformen oder cavernösen Gewebes. Blut oder Blutgerinnsel habe ich jedoch nie in den Hohlräumen und Resten derselben gefunden.

Ueber den Gefässapparat unseres Objectes fand ich in der Literatur keine genügende Auskunft. Dass die Hahnenkämme cavernöse und erectile Gewebe sind, bedarf keiner weiteren Erörterung, dass sie mithin ungemein gefässreich sind, ebenso wenig. Ich musste schliesslich durch eigene Untersuchungen über die Gefässeinrichtungen in's Klare zu kommen suchen.

Zunächst intendirte ich, Lymphgefässe zu injiciren. Bei Injectionen durch Einstich in die verschiedensten Lagen, dicht unter dem Epithel wie in die mittleren lockereren Lagen entstand zwar stets eine reichliche Füllung, — an letzterem Orte freilich zumeist eine extravasculäre — aber das Resultat blieb dennoch zweifelhaft. Zwar füllten sich ungemein reichliche ausserordentlich ungleich weite Gefässe, zwar fehlte selbst sehr weiten Gefässen eine eigentliche Wandung und war dies vorzüglich in der mittleren Lage der Kämme und Bärte der Fall, Lymphgefässe schienen es aber dennoch nicht zu sein, denn vielfach reichte die gefärbte Injectionsmasse bis zu einer Blutfüllung hinan und bei fleckweiser Injection konnte man ganz gleichartige Gefässe

mit Blut gefüllt sehen, wie die mit Berlinerblau injicirten. Zur Controle nahm ich jetzt Injectionen von den Carotiden aus vor. Ich erwähne, dass diese gar nicht am frisch getödteten Thiere glücken, wegen der ausserordentlich krampfhaften Contraction der Gefässe, sondern erst einige Zeit nach dem Tode. Auch dann noch habe ich fast immer nur einzelne Strecken völlig injicirt gefunden. Aber es ergab sich klar, dass genau dieselben Gefässe in derselben Anordnung und Weite sich gefüllt hatten, die ich auch durch Einstich injicirt fand (Fig. 6).

Ich gestehe ein, dass damit ein Beweis für die Abwesenheit von Lymphgefässen zwar nicht exact geliefert, wohl aber wahrscheinlich ist.

Eines aber ergab sich ferner, dass ein sehr reichliches Blutgefässlückensystem grade an den Partien vorhanden ist, an denen die Riesenzellen entstehen, dass hier weite Blutsinus mit engeren bis capillaren Verbindungen existiren und dass auch solche weite Blutsinus keine eigentliche abgrenzbare Membran (Fig. 1 f) besitzen, sondern nur Lücken in dem an und für sich sehr elastischen derben Bindegewebe (glattem Muskelgewebe) darstellen. Nur die Arterien haben eine ausserordentlich starke Wandung (Fig. 6 g und 1 g).

Nachdem ich die Gefässeinrichtung an injicirten Präparaten kennen gelernt hatte, war es mir nicht schwer die leeren Gefässe am nicht injicirten Objecte ausfindig zu machen und mich zu überzeugen, dass sie kaum erkennbare platte Spalten darstellen, vorausgesetzt, dass sie nicht Blut enthalten, und dass ganze Complexe solcher Blutspalten und Bluträume bei einander liegen.

Mir ist es somit nicht mehr zweifelhaft, dass die Hohlräume, in welchen sich die Endothelien zu Riesenzellen umgewandelt haben, Blutgefässe sind.

Es läge nahe anzunehmen, dass es Endothelwucherungen seien, wie sie bei Obliteration der Gefässe, bei der sog. Organisation des Thrombus vorkommen, wo Einige entgegen Koester und Auerbach annehmen, dass sie das obliterirende Bindegewebe bilden, obgleich eine Umbildung zu Bindegewebe nicht gesehen wurde. Niemals aber habe ich, wie schon erwähnt, eine thrombotische Verschliessung der Bluträume erkennen kön-

nen. Auch die Abwesenheit von Proliferationsvorgängen in der Wandbegrenzung und Umgebung spricht gegen eine Analogie mit dem Obliterationsvorgang.

Vielmehr besteht hier eine Analogie mit den Endothelwucherungen der Lymphgefäße bei chronisch-wuchernder Entzündung, wie sie von Koester¹⁾, Baginsky²⁾, Baumgarten³⁾ gesehen wurden, nur dass hier eigentliche Riesenzellen entstehen und fortbestehen bleiben, so weit und so lange ich es verfolgt habe ohne regressive Vorgänge.

Im Grunde genommen scheint mir jedoch kein Vergleich völlig stichhaltig zu sein, sondern die Riesenzellenentwicklung aus den Blutgefässendothelien unter obwaltenden Umständen und in der eminent progressiven Weise ein Vorgang *sui generis* zu sein.

Das Resultat meiner Experimente ist somit ein höchst curioses:

Während aus dem untergenährten Haustückchen ein Atherombalg, also eine typische Epithelbildung wird, die man nicht eigentlich als Geschwulst betrachten kann und die nach unseren Beobachtungen stationär bleibt und kein excessives Wachsthum erfährt, entsteht um den Balg seitlich ein Riesenzellentumor, der viele Wochen hindurch ein exquisites progressives Wachsthum zeigt und selbst nach vielen Monaten keine Rückbildungserscheinungen bietet!

Am Schlusse dieser Arbeit kann ich es mir nicht versagen, meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Koester, für die vielfache, ebenso anregende als fördernde Unterstützung, die er mir bei dieser Arbeit hat zu Theil werden lassen, meinen Dank auszusprechen.

Eine ausführlichere Darstellung und Beschreibung nebst Zusammenstellung der umfänglichen einschlagenden Literatur findet sich in meiner Dissertation über denselben Gegenstand.

Bonn 1884.

1) Sitzgsber. d. Niederrh. Ges. Bonn, 21. Juni 1875 u. 13. Februar 1882.

2) 3) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882. No. 3 u. 4.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XI.

- Fig. 1. Enkatarrhaphie im Hahnenkamm vom 44. Tage. Vergr. 40. a₁ Hornschicht des Epithels des neugebildeten Gewölbes des Atherombalges, a der normalen Epidermis. b₁ Schleimschicht und Rete Malpighi der eingenähten Epidermis. c₁ Corium. d₁ Subcutanes Fasergewebe. e Elastisches Gewebe mit weiten aber nahezu leeren Gefässen. f Weite mit Blutgerinnseln gefüllte Bluträume. g Arterie, halb im Lumen eines Blutraumes verlaufend. h Desquamirtes Epithel im Atherombalg. RR Riesenzellen vereinzelt und in Nestern.
- Fig. 2. Enkatarrhaphie im Hühnerbart vom 70. Tage. Vergr. 40. mm Normale Haut- und Unterhautschicht. n Elastisches Grundgewebe mit Bluträumen. b Atherombalg. a Grosse Riesenzellennester.
- Fig. 3. Enkatarrhaphie im Hühnerbart vom 14. Tage. Vergr. 100. a Riesen- zellen. b Wundgranulationsgewebe mit weiten Gefässen. c Epithel des vergrabenen Hautstückchens. d Neugebildetes Epithel. e Ab- gefallene Epithelschollen. f Subcutanes Gewebe.
- Fig. 4. Gruppe von Riesenzellen in Bluträumen. Vergr. 350. Aus demselben Präparat wie Fig. 2. a Restirendes Lumen innerhalb des Riesen- zellenbelages. b Völlige Ausfüllung des Raumes durch Riesen- zellen. c Blutgefässchen mit Blutkörperchen erfüllt.
- Fig. 5. Querschnitt eines Blutraumes mit mehreren begrenzten Riesen- zellen austapeziert. Vergr. 600. n Riesen- zellen. ee Zellen als Wandbelag. o Kerne glatter Muskelzellen.
- Fig. 6. Injection eines Hahnenkammes von der Carotis aus. Vergr. 25. k Gefässe der Cutis. l Gefässe des subcutanen Gewebes. m Blut- gefässe und n Bluträume in der Mitte. g Arterie. f Blutraum, zum Theil mit einem Gerinnsel gefüllt.

