

XIII.

Ueber den Senftleben'schen Versuch die Bindegewebsbildung in todten, doppelt unterbundenen Gefässstrecken betreffend.

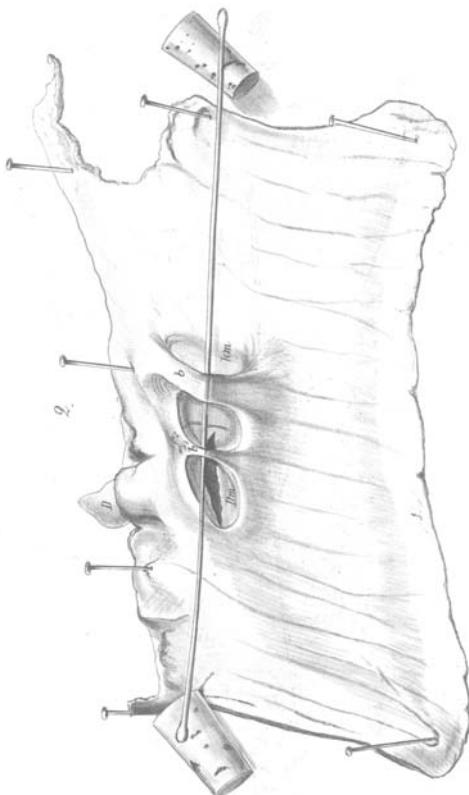
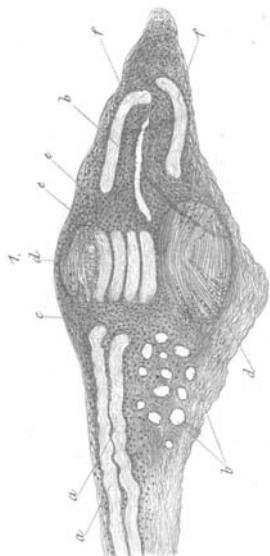
(Aus dem pathologischen Institut zu Königsberg i. Pr.)

Von Fr. Burdach, pract. Arzt.

(Hierzu Taf. IX. Fig. 1.)

Noch vor nicht langer Zeit gehörte die Frage über die Organisation des Thrombus zu den bestrittensten in der gesammten Pathologie. Während man vor Begründung der Schwann'schen Lehre von der Zusammensetzung und Entwicklung aller Gewebe aus Zellen und seiner Zelltheorie eine directe Ueberführung des Faserstoffs in bleibendes Gewebe annahm und später nach Schwann's Untersuchungen meinte, es könnten sich nach Art der freien Zellbildung Zellen im Faserstoff bilden, war Virchow, der Begründer des „omnis cellula e cellula“, der erste, der die Frage aufwarf, ob nicht die im Thrombus eingeschlossenen weissen Blutkörperchen sich an der Organisation desselben betheiligen könnten, und ob man sich nicht aus ihnen die Anfänge späterer Bindegewebzellen hervorgehend denken dürfe.

Als nun v. Recklinghausen die Gestalts- und Orts-Veränderung der den farblosen Blutkörperchen gleichenden Wanderzellen beschrieb, liess ein Theil der Forscher diesen den Hauptantheil an der Gewebsorganisation des Thrombus zufallen (C. O. Weber, Billroth, Rindfleisch). Bald darauf wurde von Bubnoff, einem Schüler v. Recklinghausen's, das bekannte Zinnoberexperiment publicirt und der Transport der Zinnoberkörnchen den in den Thrombus eingewanderten weissen Blutkörperchen zugeschrieben. Diese Ansicht wurde zur allgemein geltenden, als in demselben Jahre Cohnheim seine berühmten



Entdeckungen über die Emigration farbloser Blutzellen bei der Entzündung machte. —

Zwischen der Auffassung Rindfleisch's: „Gegenwärtig ist auch die Thrombenorganisation eine Aufgabe der Wanderzellen geworden — statt der eingeschlossenen fungiren jetzt die eingewanderten Zellen“ und der Anschauung anderer Forscher, wie Waldeyer, Thiersch, E. Wagner, welche eine Beteiligung der Endothelien an der Organisation für allein wichtig erklären, stehen vermittelnd die Arbeiten von Czernay und Mayer; Czernay schreibt die Hauptbeteiligung den Endothelien zu, Mayer dagegen lässt die weissen Blutzellen in erster Linie betheilt sein. —

Ein wesentlicher Fortschritt in der Frage über die Organisation des Thrombus wurde durch die bekannte Arbeit Baumgarten's „über die sogenannte Organisation des Thrombus“ gemacht, der der erste war, welcher nachwies, dass, wenn man aseptisch operirt, sich im unterbundenen Gefäss überhaupt kein Thrombus entwickelt. Er gelangt auf Grund einer grossen Reihe von Versuchen zu folgenden Resultaten:

„Die sogenannte Organisation des Thrombus geschieht wesentlich durch zwei verschiedene Prozesse:

1) durch Wucherung des Gefäßendothels,

2) durch eine von der Unterbindungsstelle her in das offene Gefäßlumen und durch seitliche Rissstellen eindringende entzündliche Wucherung der Gefässwand und des umliegenden Gewebes, der die Gefässbildung, die sogenannte Vascularisation des Thrombus allein zuzuschreiben ist.

3) Eine von diesen Vorgängen unabhängige Organisation des Thrombus giebt es nicht. Die Thrombusbestandtheile sind weder direct noch unter Beihilfe anderer Elemente im Stande, in wirkliches Gewebe überzugehen.

Eine nachweisbare Beteiligung der weissen Blutkörperchen an der Thrombenorganisation weist Baumgarten also vollständig zurück; wenn er auch selbstredend zugiebt, dass mit dem Granulationsgewebe gleichzeitig in dasselbe eingeschlossene farblose Blutzellen ins Lumen des Gefässes eindringen, so bestreitet er doch, dass damit deren active Rolle bei der Bindegewebssbildung im unterbundenen Gefäss erwiesen sei. Diese

Frage falle zusammen mit der allgemeinen, ob überhaupt die emigirten farblosen Elemente einer Ausbildung zu Bindegewebszellen fähig seien, eine Ansicht, für die bis heute kein einziger stringenter Beweis geliefert worden sei.

Unabhängig von Baumgarten hatte Riedel in einer schon etwas früher publicirten Arbeit die Vernarbung unterbundener Gefässe von der Proliferation des Gefäßendothels abhängig gemacht (ohne jedoch den zweiten, wichtigen Factor der Gewebsbildung, die Granulationswucherung an der Ligaturstelle, zu würdigen), während Raab in einer weit später erschienenen Abhandlung über denselben Gegenstand zu im wesentlichen gleichen Resultaten, wie Baumgarten gelangte. — Den Beweis der Umwandlungsfähigkeit der emigirten farblosen Blutzellen zu bleibenden Bindegewebszellen zu liefern, wurde in neuester Zeit von vielen Seiten unternommen. So machte Ziegler zunächst seinen bekannten Deckgläschchen-Versuch und glaubte, die in späteren Stadien auftretenden Bildungszellen aus den früher vorhanden gewesenen weissen Blutkörperchen hervorgegangen anzusehn zu müssen, ohne indessen directe Uebergänge beobachtet zu haben. Dieser Versuch Ziegler's war aber allein schon aus dem Grunde unbeweisend, weil ein directes Hineinwachsen der fertigen Bildungszellen zwischen die Platten in keiner Weise ausgeschlossen war. — Sodann hat Senftleben, der unter Cohnheim arbeitete, die Versuche Baumgarten's und Raab's wiederholt. Er will, wie er selbst sagt, die Ansicht dieser Forscher widerlegen. Zunächst hat er, wie sie, ebenfalls an lebenden Thieren Carotiden doppelt unterbunden und diese nach einer Reihe von Tagen untersucht. Sodann aber macht er einen neuen Versuch: er bringt ein doppelt unterbundenes Stück einer todten Carotis in die Bauchhöhle lebender Kaninchen, lässt sie hier verschieden lange Zeit hindurch liegen und untersucht sie in derselben Weise. Hiermit also hat er eine Beteiligung der Endothelien mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen, und meint nun im Stande zu sein, den Gewebspfropfen, welcher im Lumen dieser doppelt legirten Gefässstücke sich findet, mit Sicherheit als aus eingewanderten farblosen Blutzellen entstanden zu erklären. Ein anderes Experiment, das indessen schon *a priori* viel weniger einwandfrei war, stellte Senftleben so an, dass er würfelförmige

Stückchen einer in Alkohol gehärteten Lunge in die Bauchhöhle von Kaninchen brachte und hier Spindelzellen in den Alveolen fand, deren Entstehung aus Wanderzellen er danach ebenfalls behauptet. (Diesem Versuch ähnlich sind die Versuche von Tillmanns; dieser Forscher bohrte in verschiedene Organtheile, wie Leberstücke etc., kleine Löcher, brachte sie in die lebende Bauchhöhle und tritt für die Abstammung der in denselben später sich findenden neugebildeten Bindegewebzellen aus Wanderzellen ein.)

Auch an der lebenden Carotis glaubt Senftleben eine Beteiligung des Endothels am Gefäßverschluss dadurch ausschliessen zu können, dass er in ein am lebenden Thier doppelt ligirtes, blutleeres Gefässtück absoluten Alkohol injicirt, den er nach einiger Zeit wieder ausfliessen lässt. In allen seinen Versuchen sagt Senftleben, geben allein die farblosen Blutzellen das Material zur Bildung von neugebildetem Bindegewebe ab und er sieht es hiernach als sicher gestellt an, dass die Wanderzellen resp. farblosen Blutzellen sehr wohl im Stande sind — in letzter Linie Bindegewebe zu liefern.

Im Gegensatz zu Raab endlich, der in dem neugebildeten Gewebe keine Gefäße gefunden hat, erklärt S. den Gewebspfropf für gefäßhaltig und lässt die Gefäße auf demselben Wege, den die Wanderzellen einschlagen, die Gefässwand durchwachsen: An der lebenden Arterie vornehmlich von der Unterbindungsstelle her, an der todten Carotis über die ganze Strecke des Gefässes, analog dem Verhalten der Gefässwand gegenüber dem Eindringen von Wanderzellen. Dies sei der einzige deutliche Unterschied zwischen den von lebenden und todten Gefässen herührenden Präparaten.

Am Schluss seiner Arbeit stellt S. folgende Sätze auf:

1. Der bindegewebige Verschluss des Gefässlumens nach der Unterbindung kann zweifellos ohne jede Beteiligung der Gefässendothelen zu Stande kommen, allein durch Vermittelung der Wanderzellen. Diese treten hauptsächlich an der Unterbindungsstelle, zum geringen Theil an andern Stellen der Gefässwand durch diese hindurch.

2. Die Wanderzellen resp. farblosen Blutzellen können sich unter gewissen Bedingungen zu epithelioiden Zellen, zu Riesen-

zellen, zu Spindelzellen und in letzter Linie zu Bindegewebe umwandeln; sie thun dies nothwendiger Weise immer, falls es bei der Entzündung nicht zu Eiterung oder sonstigen Prozessen kommt etc.

Im Nachtrag erwähnt Senftleben noch folgenden Versuch: er spritzt, nachdem er die Carotis doppelt unterbunden hat, dem Thiere grosse Mengen von in Kochsalzlösung suspendirtem Zinnober direct ins Blut, worauf er nach 7 Tagen in den Spindel- und Epithelioidzellen des im unterbundenen Stück enthaltenen Gewebspfropfes Zinnoberkörnchen findet. Daraus „sei der strenge Beweis erbracht dafür, dass das im unterbundenen Gefäss sich bildende Gewebe von farblosen Blutzellen abstamme, welche im Blut circuliren, Zinnober aufgenommen und bei ihrer Wanderung in das unterbundene Gefäss mitgeführt hätten“. Wir begegnen also hier einer Modification des bereits von Bubnoff angestellten Experiments, dessen daraus gezogene Schlussfolgerungen schon sehr bald von Thiersch als unhaltbar zurückgewiesen wurden. Dieser Autor sagt, es beweise das Experiment zwar die Thatssache, dass der Zinnober seinen Ort verändern könne; der Zinnober könne indessen sehr wohl in den plasmatischen Strömen, die in dem Netz intercellulärer Gänge, welches sich um verwundete Gefässe ausbildet, cursiren, mitgenommen, nach innen geführt und an in loco befindliche Zellen abgegeben worden sein.

Baumgarten wiederholte nun die Versuche Senftleben's mit den todten Gefässstücken und kam nach einer grösseren Zahl von Versuchen zu einem total abweichenden Ergebniss. Er fand im Lumen der zwischen den Ligaturknoten gelegenen Strecke weder freie Wanderzellen noch Gewebe an 12 Tage lang in der Bauchhöhle gewesenen Stücken, obwohl dieselben meist von wucherndem Granulationsgewebe total umfasst waren. Dagegen fand er in dem extraligaturiellen Stücke genau Bilder, wie sie Senftleben giebt. Er weist den anders lautenden Resultaten Senftleben's gegenüber darauf hin, dass auch an den todten Gefässen das Gewebe von der, dem Ligaturknoten benachbarten dünnsten Stelle der Gefässwand her ebenso leicht oder vielleicht noch leichter eindringen könne, wie an den lebend unterbundenen Gefässen. Zur Stütze dieser Ansicht führt er

an, dass er noch nach 18 Tagen neben einer fast völligen Durchwachsung der noch trennenden, schmalen adventitiellen Gewebsbrücke auch freie Wanderzellen im Lumen fand. Senftleben habe also auf diese Möglichkeit der Entstehung des intraligaturiellen Gewebspfropes gar nicht geachtet. Ferner führt Baumgarten aus, dass, wenn Senftleben das Eindringen von Gefässen zugebe, er auch das directe Hineinwachsen von Bildungszellen des Bindegewebes zugeben müsse, da neugebildete Gefässse immer von Schichten jungen Bindegewebes umhüllt seien. Sodann weist Baumgarten die Versuche Senftleben's mit Lungenstückchen aus ähnlichen Gründen und zwar als noch viel weniger beweisend, wie die mit todten Arterien angestellten zurück. Dasselbe gelte von den Versuchen Tillmann's. — Der Einwand Senftleben's, er habe an den lebenden Gefässen niemals auf Endothelwucherung zu beziehende Veränderungen des Gefässendothels gesehen, sei nicht berechtigt, weil Senftleben zu früh untersucht habe. Der zweite Grund Senftleben's dafür, dass die im Lumen befindlichen Zellen nicht von Endothel herstammen, nehmlieh die Aehnlichkeit dieser Zellen mit den in der Adventitia gelegenen beweisen durchaus nicht, dass das Endothel nicht den an seiner Stelle gelegenen und statt seiner vorhandenen Zellen den Ursprung gegeben habe.

Was endlich den Zinnoberversuch anbetrifft, so weist Baumgarten kurz auf die oben genannten Arbeiten von Thiersch und die anderer Autoren und damit auf die Hinfälligkeit des Experimentes hin.

Baumgarten besteht am Schluss seiner Arbeit darauf, „dass nicht ein einziger stringenter Beweis dafür vorliegt, dass ein emigrirter Leucocyt sich in eine bleibende Bindegewebszelle umwandeln könne“. Dagegen sieht er es als erwiesen an, dass die Abkömmlinge des wuchernden Gefässendothels fähig sind, sich in Fibroblasten (Neumann) und in die Spindelzellen des Narbengewebes zu verwandeln“.

So standen sich also die Resultate Senftleben's und Baumgarten's diametral gegenüber. Trotzdem finden wir bei Cohnheim in seinen „Vorlesungen über allgemeine Pathologie“ folgende Stelle: „— und auch bei diesen todten Gefässen füllte sich deren Lichtung mit einem gefässrei-

chen, aus den schönsten Spindelzellen bestehenden Bindegewebe. Durch diesen Versuch, den zwar Baumgarten nicht hat bestätigen können, der indes, wie ich Sie versichern kann, bei Beobachtung der nöthigen Cautelen fast nie misslingt, ist jedenfalls bewiesen, dass die Organisation des Thrombus ohne jede active Betheiligung irgend welcher Theile der Gefässwand und lediglich durch Vermittelung der von aussen eindringenden Wanderzellen zu Stande kommen kann.

Nehmen Sie nun aber die bis zur completen Möglichkeit der Verwechselung gehende Uebereinstimmung im mikroskopischen Bilde dieser todten und der gewöhnlichen Objecte hinzu, so werden Sie, denke ich, kaum Bedenken tragen, Senftleben auch in seiner Schlussfolgerung zuzustimmen, dass die Bindegewebsbildung an Stelle der Thromben auch intra vitam wirklich auf eben dieselbe Weise erfolgt, und nicht durch eine Wucherung der Gefässendothelien, denen Baumgarten, Raab u. A. diesen Effect zuzuschreiben geneigt sind.“

Damit waren also die Baumgarten'schen Versuche für nicht beweisend, ja für unrichtig erklärt worden. Herr Geheimrath Neumann veranlasste mich deshalb, noch einmal die Untersuchung des in Rede stehenden Gegenstandes und zwar speciell die Wiederholung des Senftleben'schen Experiments aufzunehmen. —

Meine ersten Versuche begann ich im Herbst 1882. Da, wie sich später herausstellte, und worauf ich noch weiter unten zurückkomme, verschiedene Fehlerquellen denselben anhafteten, so will ich von dieser ersten Reihe eine nur kurze Beschreibung geben, so jedoch, dass sich der Leser über den objectiven Thatbestand genügend unterrichten kann. Das Verfahren, welches ich bei denselben verfolgte, war im Wesentlichen folgendes: Als Material für die in die Bauchhöhle einzubringenden Gefässstücke benutzte ich theils Carotiden von neugeborenen Menschen, theils Carotiden, theils Aorta von Kaninchen. Diese Stücke, welche mitunter sehr bald, bald 1—2 Tage post mortem den Thieren und Menschen entnommen wurden, wurden sodann für eine Zeit von 1—2 Tagen in schwache Carbolsäurelösung (von ca. 1 pCt.) gebracht. Kurz vor der Operation wurden die ca. 2— $2\frac{1}{2}$ cm

langen Stückchen ziemlich nahe den Enden beiderseits mit Seidenligaturen fest abgebunden. Dem Versuchsthier (ausnahmslos Kaninchen) wurden sodann in der Mitte des Abdomens in mässiger Ausdehnung die Haare so kurz als möglich beschnitten, die Haut desinficirt und nun genau in der Linea alba in der Mitte zwischen Proc. xiphoides und Symphyse ein Schnitt von ca. 2 bis 3 cm Länge durch die Haut und successive durch die ganze Dicke der Bauchdecken gemacht. Darauf wurden die doppelt-ligirten Arterienstückchen mit Pincetten in den Peritonealsack eingeführt und die Wunde mit einigen Suturen, theils tiefen (durch Peritoneum und Musculatur) theils oberflächlichen (durch die Haut) geschlossen. Die Thiere befanden sich sowohl gleich nach der Operation, als auch später wie normale und die Wunde heilte in den meisten prima intentione. Nach 10 bis 24 Tagen wurden die Thiere getödtet, vorsichtig die Peritonealhöhle eröffnet und nun die Arterienstücke aufgesucht, welche gewöhnlich in einen Klumpen zusammengeballt an die Peritonealnarbe angelöthet waren. Vereinzelte Stücke lagen bisweilen an anderen Stellen des Abdomens, so in der Excavat. rectovesicalis oder an eine Darmschlinge oder die Leber angelöthet. Das Gros lag indessen, wie gesagt, an der Peritonealwunde. Die auspräparirten Gefässstücke wurden sofort in Alkohol 90 pCt. gehärtet und dann in continuirliche Querschnittsreihen von der Mitte nach der Peripherie zu zerlegt. Als Färbungsmittel wandte ich fast ausnahmslos eine Carminboraxlösung nach Grenacher an.

Da bei dem erwähnten Zusammengeballtsein mit dem Isoliren der Stückchen eine oder mehr weniger starke Zerrung derselben verbunden war, so versuchte ich einige Male, um eine grössere Schonung bewirken zu können, die Arterienstückchen gleich beim Einbringen in die Bauchhöhle am Peritoneum gesondert zu befestigen. Es wurde zu diesem Zwecke das eine Ende der Ligatur lang gelassen, mit einer Nadel armirt, und diese von der Wunde aus in die Bauchhöhle eingeführt, durch die Bauchdecken von innen nach aussen durchgestossen, dann der Faden aussen befestigt. Indessen erhielt ich in diesen Fällen ausnahmslos mehr oder weniger starke Peritonitis, an der die Thiere zwar nicht zu Grunde gingen, die aber selbstverständlich die Reinheit der Resultate trübte. —

Im ganzen stimmen nun die Resultate der ersten Versuchsreihe, bei der 20 Arterienstücke verwendet wurden, mit einander überein. Die Stücke sind umwachsen von einem Mantel von Granulationsgewebe, das sich mikroskopisch hinsichtlich der zelligen Elemente als aus Rund- und Spindelzellen bestehend darstellt. Es enthält reichlich Zellen vom Aussehen farbloser Blutkörper. Die Adventitia ist ebenfalls reich durchsetzt von Wanderzellen; in der Media finden sich aber nur in ihren äusseren, an die Adventitia grenzenden Drittheil Wanderzellen und zwar auch hier nur in spärlicher Zahl. In den inneren zwei Drittheilen der Media dagegen sieht man absolut keine gefärbten Elemente, im Lumen weder Gewebe noch freie Wanderzellen. Das extraligaturielle, offene Gefässstück enthält fast ausnahmslos schönes, zellreiches neugebildetes Bindegewebe.

Ein einziges Stück aus dieser Versuchsreihe bot ein von den vorherigen abweichendes Resultat insofern dar, als im Lumen der Arterie, zwischen den Ligaturen, in der That neugebildetes Bindegewebe sich vorfand. Ueber die Abstammung desselben vermag ich allerdings keinen positiven Aufschluss zu geben; seine Herkunft aus freien Wanderzellen glaubte ich indessen nach den mikroskopischen Bildern bestimmt ausschliessen zu können. Der Fall ist folgender: Aorta von einem menschlichen Fötus, 10 Tage lang in der Bauchhöhle gelegen. Befund an der Adventitia und dem äusseren Media-Drittheil und umgebenden Gewebe derselbe, wie oben gebildet; in den inneren Media-Partien und im Lumen ebenfalls kein einziger Leucocyt. Das Gewebe fehlt in der Mittelstrecke zwischen den Ligaturen. Den letzteren näher beginnend, legt es sich der Intima an und füllt dicht an den Ligaturen, wo das Lumen enger wird, dasselbe ganz aus. Wäre dieser Gewebspropf aus eingedrungenen freien Wanderzellen entstanden, so wäre zu erwarten gewesen, dass auch die innersten Schichten der Wandung von Wanderzellen durchsetzt und dass auch innerhalb des Lumens solche vorhanden gewesen seien. Beides war nicht der Fall. Das alleinige Vorhandensein von neuem Gewebe in der Nähe der Ligaturpforte spricht dagegen offenbar sehr zu Gunsten der Annahme, dass das Material für dasselbe direct durch präfor-

mirte Oeffnungen, oder etwaige defecte, oder besonders dünne Stellen der Ligaturstelle hindurch in das Lumen hineingewachsen sei. Ich füge dem hinzu, dass bei demselben Thiere gleichzeitig noch fünf andere Stücke in der Bauchhöhle gelegen hatten, in deren Lumen sich keine Spur von Gewebe finden liess.

Ostern 1883 begann ich eine zweite Reihe derselben Versuche zu machen, bei denen ich jedoch von vornherein darauf Bedacht nahm, sorgfältiger als bisher die Möglichkeiten auszuschliessen, welche ein directes Hineinwachsen von Gewebe in das unterbundene Gefässlumen in Kraft treten lassen konnten. Die Punkte, die mir in dieser Hinsicht von mehr oder minder grosser Wichtigkeit erschienen, waren folgende:

1) Als Material habe ich nur Carotiden von Kaninchen benutzt, weil sie allein nur die einigermaassen sichere Garantie einer Vermeidung von Stücken mit Aesten zu bieten scheinen. Die Carotis der Kaninchen hat in der Regel folgende, bei etwas vorsichtiger Präparation leicht sichtbare Aeste: a) ein relativ starker Ast zum Kehlkopf, etwas unterhalb desselben abgehend, b) nach oben davon circa 1 cm unterhalb des Unterkiefers ein medianwärts verlaufender feiner Ast, c) circa 2 cm unterhalb des zuerst genannten ein ebenfalls medianer feiner Ast. Wenn man diese drei Aeste vermeidet und nur die Strecken zwischen ihnen excidirt, so hat man die gröberen Zweige jedenfalls vermieden. Ist einmal ein Ast tragendes Stück in die Bauchhöhle gebracht, und nun durch dessen Lumen Gewebe ins Lumen des Hauptgefäßes hineingewuchert, so dürfte auch bei sorgfältigster mikroskopischer Untersuchung ein Auffinden des Aestchens nur selten und schwierig gelingen.

2. Wichtig ist ferner die sorgfältig schonende Präparation der Arterie, die möglichst, ohne diese mit Pincette oder Scalpell zu berühren, vorgenommen werden muss. Nur dann wird man nicht Gefahr laufen, auf traumatischem Wege kleine Eröffnungen und Quetschungen der Artienwand zu erzeugen, die ihrerseits natürlich ebenfalls leicht zum Einwachsen von Gewebe führen können.

3. Von nicht zu unterschätzender Bedeutung schien mir ferner, wie schon Baumgarten nachdrücklich hervorgehoben,

die Richtung der Schnitte, die man von den Objecten anfertigt, zu sein. Senftleben hat sich darauf beschränkt, seine Arterien in continuirliche Querschnittsreihen zu zerlegen. Im Allgemeinen ist ja diese Methode für die mikroskopische Untersuchung die übersichtlichste und gegen den etwaigen Verlust von Material sicherste. Indessen erscheint sie mir für die genaue Uebersicht der Verhältnisse an der Ligaturstelle gänzlich untauglich. Die Querschnitte fallen und wenn man sie noch so senkrecht zur Gefässaxe zu machen sucht, nicht so, dass man, von innen angefangen, etwa zuerst deutlich das interligaturielle Lumen der Arterie erhält, dann, in mehreren Schnitten, die dicht an einander liegenden Gefässwände, von Ligatur umgeben, und schliesslich wieder das extraligaturielle Lumen; durch die Umschnürung bekommt man vielmehr eine Zerrung der Wandungen, eine Verlagerung derselben gegeneinander, und daher jedenfalls häufig Schnitte, welche zum Theil die Ligatur, zum Theil aber das Lumen oben wie unten treffen, sodass man nicht mit Sicherheit sagen kann, was nun tatsächlich der innerhalb, was der ausserhalb der beiden Ligaturknoten gelegenen Strecke angehört. Ich spreche hier aus eigener Erfahrung, indem es mir an solchen Querschnitten öfter sehr schwer fiel, sicher zu entscheiden, was diesseits der Ligatur, was jenseits derselben gelegen. Bei dem schon erwähnten, fast constanten Vorkommen von Granulationsgewebe in dem freien Gefässende ist dies für die richtige Auffassung der Resultate natürlich von der höchsten Bedeutung. Diese grossen Mängel der exclusiven Querschnittsmethode vermeidet man nun in höchst einfacher Weise, wenn man Längsschnitte durch das Ligaturstück, wie durch die extra- und interligaturielle Strecke legt. Dann bekommt man die schönsten Uebersichtspräparate, an denen das Verhältniss der Ligatur und des umgebenden Gewebes zur Arterienwand genau studirt werden kann. Ein Mangel dieser Methode, der die Querschnittsmethode nicht anhaftet, ist allerdings der, dass mitunter ein kleiner Theil des Materials verloren geht. Indessen ist dieser Verlust bei einiger Sorgfalt ein minimaler. Im Allgemeinen verfuhr ich so, dass die gehärtete Arterie in zwei Stücke zerlegt wurde, ein längeres und ein kürzeres, von denen jedes eine Ligatur trug. Von dem längeren Stück wurden zu-

nächst Querschnitte angefertigt, an denen man sich in der Regel schon überzeugen konnte, ob Gewebe im Lumen vorhanden oder nicht, und dann der Rest in Längsschnitte zerlegt. Endlich wurde das kürzere Stück ebenfalls in Längsschnitte dissecirt. — Erwähnen will ich noch, dass ich bei den Versuchen der zweiten Reihe eine für diesen Zweck viel geeignetere Färbungsmethode, nehmlich die Neumann'sche Picrocarminboraxfärbung anwendete. Die Muskelzellen der Media werden durch diese Methode hellgelb gefärbt, während ihre Kerne und die Bindegewebszellen und Leucocyten sich in schön rother Farbe davon abheben. In einzelnen Fällen gebrauchte ich ausserdem Hämatoxylin als Färbungsmittel.

Im Ganzen kamen in der zweiten Versuchsreihe 30 Arterienstückchen zur Untersuchung. Die Zahl der Tage, welche sie in der Bauchhöhle der Thiere gelassen wurden, schwankte zwischen 12, 16—18 und 25. Uebergehen will ich von vornherein die übrigens ganz selten vorgekommenen Fälle, in denen sich ausgesprochene eitrige Peritonitis bei der Section fand; es genügt hier, auf die völlige Uebereinstimmung mit den Senftleben'schen und Baumgarten'schen diesbezüglichen Befunden hinzuweisen. Ich beschränke mich auf die Fälle mit prima intentio und localisirter Granulationsbildung in der Umgebung der importirten Fremdkörper. Ich würde den Leser jedoch ermüden, wollte ich von jedem Arterienstückchen einzeln den genauen mikroskopischen Befund geben. Es sei mir daher gestattet von den hinsichtlich des Resultats gleichen Fällen jedesmal nur einen genau zu beschreiben.

Carotis nach 12 Tagen.

Einbringen dreier Carotidenstücke in die Bauchhöhle eines Kaninchens. Die Wunde wird durch eine tiefe und zwei oberflächliche Suturen geschlossen. Am ersten Tage nach der Operation ist die Wunde reactionslos. Am zweiten Tage etwas Röthung derselben und geringe Schwellung der Umgebung. Im weiteren Verlauf wird die Röthung und Schwellung rückgängig und die Wunde vernarbt regulär. Das Thier ist munter, frisst gut. Nach 12 Tagen wird es getötet. Vorsichtige Eröffnung der Bauchhöhle. Die Arterienstückchen liegen in einen Klumpen nahe der ursprünglichen Peritonealwände zusammengeballt und sind von Granulationsgewebe umhüllt; übriges Peritoneum normal. Das grösste der Stücke wird in Querschnitte und Längsschnitte zerlegt (s. oben). Picrocarminborax.

Mikroskopischer Befund.

Querschnitt: Um die Arterie herum neugebildetes Bindegewebe, das dieselbe dicht umschliesst und besonders in den durch Faltung entstandenen Einbuchtungen der Wand mächtig ist. Dasselbe zeigt mässigen Gehalt an Spindel- und Wanderzellen. In der Adventitia und dem äusseren Dritttheil der Media ebenfalls eine mässige Zahl von gefärbten Kernen, die sich in letzterem von dem gelben Grundton des übrigen Muskelgewebes deutlich durch ihre rothe Farbe abheben. Die ganze übrige Media zeigt eine diffuse gelbe Farbe und besitzt auch nicht einen rothgefärbten Kern. Bei stärkerer Vergrösserung (Hartnack Obj. 7, Ocul. 4) erkennt man den grösseren Theil der in der Adventitia und fast alle in der Media enthaltenen Kerne als Kerne der präexistirenden spindelförmigen Muskelzellen. Besonders deutlich wird dieser Befund in der Media, wo die Form der präexistirenden zelligen Elemente eine ganz specifische ist. Diese Elemente haben eine exquisit spindelförmige oder mindestens länglich ovale Gestalt, liegen genau zwischen den elastischen Lamellen und folgen mit ihrer Längsaxe dem Verlauf derselben. Die hin und her daneben sichtbaren Wanderzellen präsentiren sich als dicke runde, viel intensiver als die Kerne der Muskelzellen gefärbte Körner. — Dagegen sind, wie schon erwähnt, die mittleren zwei Dritttheile der Media absolut kernlos, sowohl frei von gefärbten Muskelkernen, als auch von Kernen der Wanderzellen. Im Lumen der Arterie keine Spur von Wanderzellen, oder von Gewebe, auch keine Gerinnselreste.

Längsschnitt: In der Nähe der Ligatur macht die Arterie einen Knick nach einer Seite; hier zeigt das ihn ausfüllende junge Bindegewebe der periarteriellen Granulationskapsel eine stärkere Zellproliferation. Auch Wanderzellen sind hier in reichlicherer Zahl, als in der mittleren Strecke der Arterie vorhanden und einige derselben befinden sich ziemlich nahe dem Lumen. Dieses letztere selbst ist absolut leer, und wird je näher der Ligatur desto enger. Schliesslich legen sich die Arterienwände, Intima an Intima, dicht an einander und verlaufen eine Strecke weit in dieser Weise. Das eigentliche von der Ligatur umschlungene Stück ist dicht oberhalb und unterhalb der Ligatur theilweise von neugebildetem Bindegewebe eingenommen, so dass zwischen intra- und extraligaturiellem Stück nur eine lose Verbindung besteht. In dem extraligaturiellen Stück finden sich ebenfalls weder Gewebe noch Wanderzellen, weil es vollständig umgeklappt der doppelt ligirten Strecke anliegt und seine Innenwände ebenfalls sich innig berühren.

Das andere Ligaturstück zeigt wesenlich dasselbe Bild. In der äusseren offenen Strecke ist hier jedoch schönes spindelzellreiches Gewebe vorhanden.

Carotis nach 18 Tagen.

2 Peritonealnähte und 2 Hantsuturen werden zum Schliessen der Wunde gebraucht. Dieselbe heilt per primam. Nach 18 Tagen Section: die Arterienstückchen liegen einzeln, in der Nähe der Peritonealwunde, an das Peritoneum parietale lose angeheftet, so dass das Herauspräpariren derselben leicht gelingt. Alkoholkärtung und Färbung mit Hämatoxylin.

Mikroskopischer Befund.

Querschnitt: Die Gewebsneubildung um die Arterie ist bedeutend, übertrifft im Querschnitt an Dicke die Arterienwand, das Gewebe ist zellreich. In der Adventitia und im äusseren Dritttheil der Media zahlreiche gefärbte Muskelkerne und einige Leucocyten, welche intensiv blau gefärbt sind. An einzelnen Abschnitten der Wand gehen letztere, wenn auch in spärlicher Zahl, bis an die Intima heran. Der Intima liegen an einzelnen Stellen ganz schmale eiförmige, schwach gefärbte Kerne an, welche ihrer Lage und Form nach als Kerne erhaltener Endothelzellen und nicht als neugebildete Elemente, wogegen auch ihre schwache Färbung spricht, anzusehen sind. Im Lumen amorphe Gerinnsel, ausserdem sehr vereinzelte Leucocyten an ihrem runden Contour, ihrer intensiver blauen Farbe als solche kennlich, einschliessend; von Gewebe keine Spur. Die Färbung derselben ist jedoch schwächer als an den ausserhalb des Lumens gelegenen Leucocyten.

An den Längsschnitten hat man wesentlich dasselbe Bild. Die Wanderzellen dringen in der Nähe der Ligatur in etwas grösserer Zahl zwischen die Lamellen der Media ein. Von Gewebe ist indessen auch an Längsschnitten innerhalb des Lumens nichts zu sehen. Das von der Ligatur umfasste Stück ist z. Th. noch in Continuität mit dem inter- und extraligaturiellen Stück erhalten, ist jedoch ober- und unterhalb des Ligaturknotens durch neugebildetes Granulationsgewebe ziemlich stark rarefizirt. Während die Substanz der Wand der übrigen Arterientheile ausser den mehr oder minder stark gefärbten Kernen noch einen diffusen, schwach bläulichen Schimmer besitzt, hat das innerhalb des Ligaturknotens gelegene Stück eine gelblichweisse Farbe, entbehrt jeglicher Kernfärbung und macht also den Eindruck total nekrotischen Gewebes.

Ein Stück mit Ast.

Besonders beschreiben will ich hier noch den Befund an einer Arterie, die mit der soeben beschriebenen in der Bauchhöhle desselben Thieres, also ebenfalls 18 Tage lang gelegen hatte. Färbung mit Pikrocarminborax. — Die Arterie wird im Verhältniss von 1:2 zwischen den Ligaturen durchtrennt und es werden zunächst von dem längeren Stück Querschnitte gemacht. Die ersten Querschnitte enthalten nichts von dem obigen Befunde besonders Abweichendes; hervorzuheben ist die sehr geringe Anzahl von Wanderzellen in der Media. Nach mehreren derartigen Schnitten bekommt man indessen einige andere, in deren Lumen in einem Abschnitt ein schmaler Gewebsstreifen der Intima aufliegt. Es sind epithelioidie Zellen von theils spindelförmiger, theils rundlicher und cubischer Form mit den entsprechend grossen Kernen. Ausserdem befinden sich im Lumen vereinzelte Wanderzellen. Näher der Ligatur wird der Gewebsstreifen mächtiger.

Der Rest wird in Längsschnitte zerlegt: Bei der Durchmusterung dieser gewahrt man an drei Schnitten in der Nähe der Ligatur einen deutlichen Ast des Hauptgefäßes. Die Innenwand zeigt hier einen dreieckigen Einsprung: die elastischen Lamellen biegen in scharfem Winkel in die des

Nebengefässes um, dessen Lumen bald sehr schmal wird. Doch kann man, und zwar an einem Schnitt besonders deutlich, den Zusammenhang des äusseren Granulationsgewebes durch das mit ihm erfüllte Lumen des Astes hindurch mit der im Innern des Hauptgefäßes befindlichen neugebildeten Gewebsmasse verfolgen. Von der Mitte des Gefäßes bis zu der Abgangsstelle des Astes nimmt die neugebildete Gewebsplatte im Lumen an Mächtigkeit zu, um den dreieckigen Einsprung auszufüllen und hier fast das ganze Lumen einzunehmen. Von da ab gegen die Ligatur zu wird sie wieder schmäler. Das erwähnte andere, kürzere Ligaturstück enthält, wie aus Längsschnitten zu ersehen ist, keine Spur von Gewebe; in seiner Wand nur sehr spärlich Wanderzellen. Die freien, offenen Enden des Gefäßes enthalten beiderseits neugebildetes Gewebe.

Carotiden nach 20—25 Tagen

ergaben in den meisten Fällen einen von dem geschilderten sehr erheblich abweichenden Befund und zwar fand man nach dieser Zeit fast in der Hälfte der Fälle im interligaturiellen Stück Gewebe.

Beschreibung eines typischen Falles dieser Kategorie: Carotis, 23 Tage in der Bauchhöhle gelegen. Wunde per primam geheilt. Färbung mit Pikrocarminborax. — Querschnitt: Die Arterie ist umgeben von einem starken Granulationsgewebsmantel. Die Adventitia enthält viele Wanderzellen. In der Media von der Peripherie bis zur inneren Grenzlamelle an einzelnen Partien wenige, an anderen ebenfalls viele Wanderzellen. Das enge Arterienlumen ist mehr oder minder reichlich (je nach der Höhe des Schnittes) mit schönem, epithelioiden Zellen enthaltendem, jungem Bindegewebe angefüllt. Daneben einige freie Wanderzellen im Lumen.

Längsschnitt: Die Wand stellenweise von Wanderzellen durchsetzt. Das denselben erfüllende Gewebe ist nahe der Ligatur — entsprechend der dort vorhandenen grössten Engigkeit des Lumens — schmäler als an den weiter entfernt gelegenen Partien des Gefäßrohrs, verjüngt sich jedoch nach der Mitte desselben wieder. Die umschürte Wandpartie nekrotisch, aber vollkommen erhalten und mit der übrigen Arterienwand im Zusammenhang. Besonders um die Fäden herum stark entwickeltes Granulationsgewebe.

Längsschnitte der zweiten Hälfte des Ligaturstückes. Der extraligaturielle Theil klafft weit, ist mit Gewebe vollständig vollgepropft. Sehr starke Gewebswucherung um die Ligaturstelle herum, welche dadurch stark verdickt erscheint. Das umschürte Stück ohne gefärbte Kerne; der Zusammenhang desselben mit den dies- und jenseits der Ligatur gelegenen Gefässabschnitten wird vermittelt durch eingeschobenes, sehr zellreiches Gewebe, das sich in das Lumen des extra- wie interligaturiellen Stücks gewissermaassen ergiesst, in ersteres in breiter Masse, in letzteres als schmaler Streifen. In dem sich erweiternden Lumen der Arterie wird auch das Gewebe mächtiger. In der Arterienwand reichlich Wanderzellen. — Das die Wand umgebende Gewebe besitzt zahlreiche, verhältnissmässig grosse Gefässer, die von rothen Blutkörperchen strotzen.

Versuch mit Lungenstückchen.

Auf Veranlassung Herrn Geheimraths Neumann brachte ich einem Kaninchen ausser Arterien- auch noch Lungenstückchen in die Bauchhöhle. Es wurde einem eben getöteten Kaninchen die Lunge herausgenommen und es wurden einige spitze Zipfel derselben zunächst mit einer festen Ligatur abgeschnürt, darauf oberhalb derselben durchtrennt. (Es war dadurch ein Abschluss, nach oben durch die Ligatur, in allen anderen Richtungen durch die unverletzte Pleura pulmon. bewirkt worden.) Die Stücke, welche so eingebracht etwa die Grösse einer kleinen Bohne besassen, waren, wie sich bei der Herausnahme nach 20 Tagen ergab, in einen kleinen runden Klumpen von circa Erbsengestalt und -Grösse geschrumpft.

Die Schnitte wurden möglichst durch Ligatur, freies und geschlossenes (durch Pleura) Ende gelegt. Von Lungengewebe war auch mikroskopisch keine Spur zu entdecken, sondern es bestand die ganze Masse jetzt lediglich aus neugebildetem Granulationsgewebe. Ist bei diesem Versuch eine Verletzung der Pleura einerseits nicht auszuschliessen, so ist andererseits wohl auch anzunehmen, dass die dünne, nicht widerstandsfähige Pleura pulmonalis dem Andrang des wuchernden Gewebes nicht hat Stand halten können.

Ich erwähne diesen Versuch hier nur der Vollständigkeit halber, ohne ihn zu irgendwelchen Schlüssen bezüglich der vorliegenden Untersuchung verwerthen zu wollen und zu können.

Wir wollen nun die Resultate, welche sich aus meinen Experimenten ergeben haben, einer kritischen Besprechung unterziehen. Da aus den eingangs erörterten Gründen die mit Lungenstückchen, sowie die mit Injection von Zinnobermasse ins Blut angestellten Versuche Senftleben's absolut unbeweisend sind, so wurden eben nur die Arterienversuche des genannten Autors wiederholt (allerdings auch ein Versuch mit Lungenstückchen, wenn auch in wesentlich modifizirter Form angestellt). In der That wäre das Gelingen der Versuche mit Arterienstücken, wenn sie so gelängen, wie es Senftleben beschreibt, für die Behauptung, dass sich das Gewebe im Innern unterbundener Arterien aus Wanderzellen aufbaut, und damit überhaupt für die Annahme, dass Neubildung des Bindegewebes durch freie Wanderzellen geschieht, absolut beweisend und unanfechtbar. Wie steht es aber nach unseren Versuchen mit dem genannten Experiment? Während Senftleben, der nach 10 bis 12 Tagen untersuchte, in allen Fällen ausnahmslos neugebildetes Gewebe im Lumen der Arterien fand (mit selbstverständlicher Ausnahme der Fälle von Eiterung), hatte ich nach genannter Zeit nur in einem Falle den genannten Befund. Als

ich jedoch unter den schon erwähnten Cautelen meine Versuche anstellte, habe ich nach 10—12 Tagen niemals Gewebe im Lumen gefunden. Wären die Wanderzellen das gewebsbildende Element, so müssten sie doch in allen oder doch in den meisten regelrecht angestellten Versuchen ihre Fähigkeit bethätigen und nicht blos ausnahmsweise. Dass das Gewebe aber auch in jenem Falle seinen Ursprung den Wanderzellen nicht verdankt haben kann, ergiebt sich abgesehen hiervon fast mit Nothwendigkeit aus dem übrigen mikroskopischen Befund, wie dies bereits bei Gelegenheit der Schilderung dieses Versuchs hervorgehoben worden ist. Ich darf auf Grund meiner übrigen beweiskräftigen Versuche annehmen, dass mir in jenen, nicht mit den nöthigen Cautelen angestellten Versuchen die Eingangspforte der in das Lumen der doppelt ligirten Strecke hinein erfolgenden Gewebsbildung entgangen ist. Das Resultat dieser nach 12 Tagen angestellten Untersuchungen stimmt also mit dem Baumgarten'schen vollständig überein und ist direct conträr dem Senftleben'schen.

Weitergehend als die Baumgarten'schen Untersuchungen sind meine Versuche insofern, als sie bei Gegenwart von Gewebe im Lumen, also bei anscheinend übereinstimmendem Befunde mit Senftleben, den Ursprung desselben aus Wanderzellen ausschliessen konnten durch den Nachweis anderer Quellen. In vielen Fällen fand sich nach 18—25 Tagen in der That Gewebe in dem Lumen, gleichzeitig Wanderzellen. Diese kamen aber nicht etwa durch die intacte Gefässwand, direct durch die unterbrochene Gefässwand wuchs das Gewebe hinein und mit ihm gelangten natürlich auch Wanderzellen dahin¹⁾). Schon Baumgarten, der diese Befunde nicht gehabt, da er meist nur bis zum 12. Tage und nicht später untersuchte, spricht seine Meinung dahin aus, er könne sich

¹⁾ Ob durch die integre Gefässwand hindurch Wanderzellen bis in's Lumen eindringen können, ist mir nach meinen Präparaten durchaus fraglich geworden; man darf keineswegs jeden im Lumen vorhandenen farbbaren Leucocyten ohne Weiteres als einen eingewanderten ansprechen, es ist vielmehr darauf Rücksicht zu nehmen, dass es sich dabei um noch tingirbare farblose Elemente des eingeschlossenen Bluts handeln könne (vergl. den Befund auf S. 230).

eine Gewebsbildung im Lumen nur vorstellen auf demselben Wege entstehend, wie in der lebenden Arterie, durch Durchwachstung der Gefässwand an der am leichtesten durchgängigen Partie derselben, nehmlich der Ligaturstelle. Diese Ansicht ist also durch meine Befunde im vollsten Maasse bestätigt worden. Durch die Unterbindung des Gefäßes werden in vielen Fällen die Intima und die inneren Schichten der Media zerrissen, sie krempen sich nach innen um, genau so, wie es an dem unterbundenen lebenden Gefäß der Fall ist. Die schwache und durch den Ligaturknoten stark comprimirte Gewebsbrücke, aus äusseren Media- und adventitiellen Schichten gebildet, wird durch das an dieser Stelle am stärksten wuchernde Granulationsgewebe allmählich durchwachsen und durchbrochen und nun ergiesst sich dasselbe ungehindert in das offene Lumen der Arterie und mit ihm treten gleichzeitig oder zuweilen schon etwas früher als Vorposten desselben, Wanderzellen in dieses ein.

Demnach fehlt in den thatsächlichen Beobachtungen meiner Versuche jeder Anhalt für die Annahme einer Bildung des in der Arterie vorhandenen Gewebes aus freien Wanderzellen, da nicht einmal ein Eindringen solcher ins freie Lumen, geschweige denn Gewebsbildung aus ihnen, wohl aber ein Einbrechen von Granulationsgewebe an der Ligaturstelle mit Sicherheit nachzuweisen war.

Ein zweiter von mir nachgewiesener Weg, auf dem unter Umständen Gewebe ins Lumen gelangen kann, ist der durch einen Ast des Gefäßes, welcher innerhalb der doppelt unterbundenen Strecken abgeht. So leicht es auch erscheint, diese Fehlerquelle zu vermeiden, so glaube ich doch, dass sehr kleine Aeste auf Schnittpräparaten der Beobachtung sich entziehen können, wenn man nicht besonders darauf achtet. —

Senftleben lässt übrigens auf demselben Wege, wie die Wanderzellen, auch Gefäße in die Arterie hineinwachsen, eine Ansicht, durch die sich Senftleben eigentlich selbst geschlagen, da, wie Baumgarten bereits treffend bemerkt, gleichzeitig mit den Gefäßen Bestandtheile des Granulationsgewebes, auf dessen Boden sich eben jene Gefäße entwickelt haben, eindringen werden oder mindestens können. Die Bevorzugung der Ligaturstelle giebt Senftleben selbst zu, wenn er auch sagt, dass besonders

an dem lebenden Gefäss von dieser Stelle her, an der todten Arterie über die ganze Strecke der Wand die Gefässse ebenso wie die Wanderzellen eindringen. Dies sei (wir erwähnten schon diesen Ausspruch von Senftleben) der einzige Unterschied zwischen den von lebenden und todten Gefässen herrührenden Präparaten. Nach unseren Befunden entsprechen aber auch bezüglich dieses Verhaltens die Präparate von todten Arterien genau denen, wie sie Baumgarten für die lebenden beschreibt, indem ein Hineinwachsen von Gefässen auch an den todten Arterien innerhalb der gegebenen Beobachtungszeit nur an der Ligaturstelle stattfindet. Ferner sagt Senftleben, „man gewinne den Eindruck, dass der Gewebspfropf von der Unterbindungsstelle her, sich allmählich etwas verjüngend in das Gefäss seiner Längsrichtung nach hineingewachsen sei“. Das trifft nach unsren Präparaten vollständig zu, lässt sich jedoch durch die Senftleben'sche Auffassung keineswegs besser erklären, als durch unsere, auf Grund der geschilderten Beobachtungen gewonnene Anschauung. — Aus dem Vorstehenden dürfte hervorgehen, dass Cohnheim nicht das Richtige getroffen, wenn er in so bestimmter Weise für die Richtigkeit der Senftleben'schen Versuche Partei ergiff. Es möchte deshalb am Platze sein, den auf Baumgarten's Controluntersuchungen lastenden Vorwurf Cohnheim's dass der Senftleben'sche Versuch, dessen Gelingen Baumgarten bestritten, bei Beobachtung der nöthigen Cautelen fast jedesmal gelänge, auf Grund meiner durchaus unbefangen und in eingehender Weise vorgenommenen Prüfung des Sachverhalts umzukehren im: der Versuch gelingt im Senftleben'schen Sinne niemals bei Beobachtung der nöthigen Cautelen.

Mit dem Senftleben'schen Versuch fallen natürlich auch alle auf denselben gegründeten Schlussfolgerungen hinsichtlich der activen Betheiligung der Wanderzellen an dem Prozess der pathologischen Bindegewebsneubildung.

Es bleibt mir zum Schluss noch die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Neumann für das gütige Interesse, das er meinen Versuchen schenkte, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.