

XIV.

Sarcome und plastische Entzündung.

Von Dr. Siegenbeek van Heukelem,

Assistenten am Boerhave-Laboratorium in Leiden.

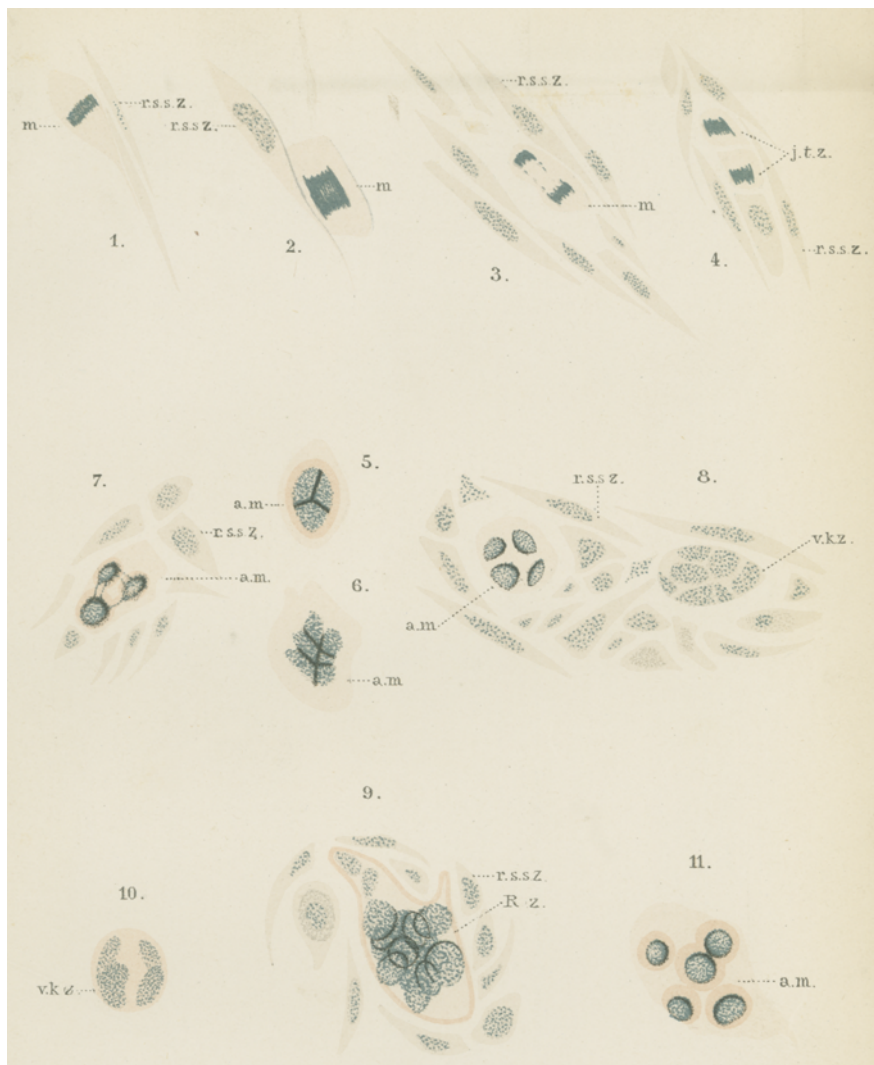
(Hierzu Taf. VI—VIII.)

Neben der Frage betreffs der Aetiologie der Bindegewebstumoren erhebt sich eine zweite nach den Ursachen, warum die jungen Bindegewebelemente bei plastischen Entzündungen sich so gänzlich verschieden gegenüber den gleichen Elementen in Sarcomen verhalten.

In beiden pathologischen Geweben befinden sich junge Bindegewebszellen, allein in dem einen Falle produciren sie eine erwünschte, begrenzte Quantität von Gewebe, während im anderen (falls die Hand des Chirurgen nicht eingreift) ihre Vermehrung nur durch den Tod des Individuums, in welchem die Neubildung Platz hat, begrenzt wird. A priori ist anzunehmen, dass zwischen beiden Arten dieser Elemente ein anatomischer Unterschied besteht, und es ist allein die Frage, ob schon jetzt mit unseren Hilfsmitteln dieser Unterschied zu entdecken ist.

Im Laufe des vorletzten Jahres habe ich mich mit dieser Frage beschäftigt und behufs Lösung derselben eine eingehende mikrochemische Untersuchung der Elemente von schnellwachsenden Sarcomen und von plastischen Entzündungsheerden vorgenommen.

An Material standen mir 13 Sarcome zur Verfügung: 10 waren das Ergebniss von Operationen, 2 stammten von zur Section gekommenen Fällen von allgemeiner Sarcomatose. Der dreizehnte Fall betraf ein Kaninchen, das in den Ställen des pathologisch-anatomischen Laboratoriums an allgemeiner Sarcomatose verendet war. Mit Ausnahme von zweien (einem Lymphosarcom und einem kleinzelligen Rundzellensarcom) waren dies sämmtlich Spindelzellensarcome, von denen einzelne sehr schnell wuchsen und manche eher den Namen von Fibrosarcomen ver-



D.E. Siegenbeek van Heukelom del.

P.W.M. Trap impr.

A.J. Wendel lith.

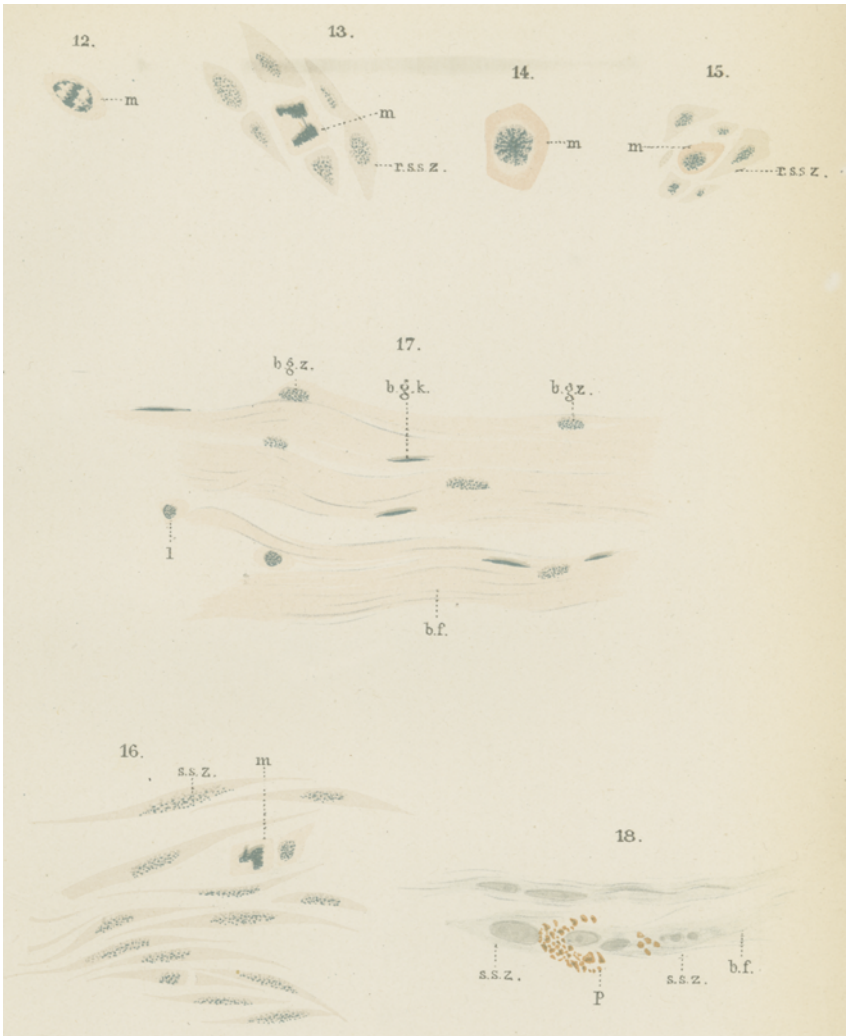
Fig. 1—4. Stadien der Kern- und Zelltheilung, gesehen in der Längsnachse des Sarcomenbündels (Kaninchen).

„ 5—8 und 10. Atypische Kerntheilung, die zur Bildung von Riesenzellen führt.

„ 9 und 11. Riesenzellen.

r. s. s. z = Ruhende Sarcomenspindelzelle.
m = Zelle mit mitotischer Kerntheilung.
j. t. z = Junge Tochterzelle.
a. m = Zelle mit atypischer Kerntheilung.
v. k. z = Vielkernige Zelle (Produkt atypischer Theilung).
R. z = Riesenzelle.

Die Farbentöne des Zellprotoplasmas sind, der Deutlichkeit halben etwas verstärkt, die der Kerne nicht.



D.E. Siegenbeek van Heukelom del.

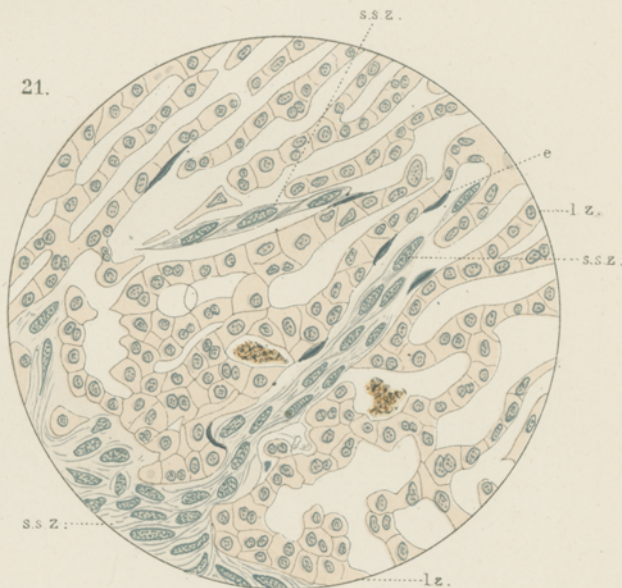
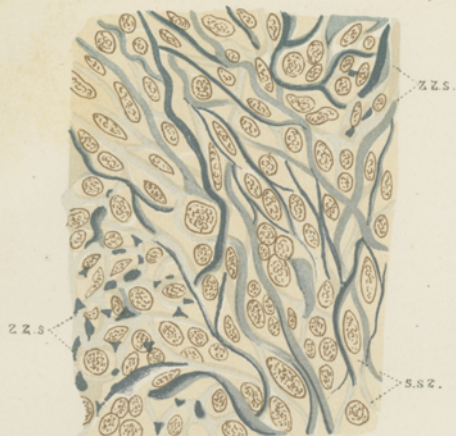
P.W.M. Trap impr.

A.J. Wendel lith.

- Fig. 12—13. Mitosen aus einem Oberschenkel-sarcom, gesehen wie fig. 1—4.
 „ 14—15. Mitosen aus Sarcomen, in quer durchschnittenen Bündeln gesehen.
 „ 16. Sarcomenspindelzellen, mit farblos gebliebenem Zwischenzellstoff.
 „ 17. Fibrilläres Bindegewebe mit Bindegewebezellen (Fig. 16 und 17 aus demselben Präparat).
 „ 18. Abspaltung von Fibrillen bei älteren Spindelzellen.

- m* = Zelle mit mitotischer Kerntheilung.
r.s.s.z. = Ruhende Sarcomenspindelzelle.
b.g.z. = Bindegewebezelle.
b.g.k. = Bindegewebekern.
s.s.z. = Sarcomenspindelzellen.
b.f. = Bindegewebefibrillen.
p = Pigment.

Die Farbentöne des Zellprotoplasmas sind, der Deutlichkeit halben etwas verstärkt, die der Kerne nicht.



D.E. Siegenbeek van Heukelom del.

F.W.M. Trap impr.

A.J. Wendel lith.

- Fig. 19. Sarcomenspindelzellen mit homogenem Zwischenzellstoff (Gerbsaure Eisentinction).
 „ 20. Entwicklung von fibrillärem Bindegewebe zwischen den Leberbalken einer cirrhotischen Leber.
 „ 21. Hineinwachsen der Sarcomenspindelzellen zwischen die Leberbalken (Kaninchenleber).

z.z.s = Zwischenzellstoff.
 s.s.z = Sarcomenspindelzelle.
 l.z = Leberzellen.
 g.e = Geschwollenen Endothelkern.
 e = Endothelkern.

Die Farbtöne des Zellprotoplasmas sind, der Deutlichkeit halben etwas verstärkt, die der Kerne nicht.

dienten. Von diesen letzteren wurden allein die rein sarcomatösen Theile zur Untersuchung genommen.

Ferner disponirte ich über ein excidirtes Präparat von chronischer Mastitis, über 5 von Lebercirrhose und eine granulirende Hautwunde, die ich mir dadurch verschaffte, dass ich bei einem Kaninchen einen Hautlappen auf dem Rücken wegschnitt. In der Natur der Sache liegt es, dass ich mir kein Präparat von acuter plastischer Entzündung beim Menschen verschaffen konnte. Die Tuberculose wurde sorgfältig ausgeschlossen.

Von jedem Präparat wurde so genau als möglich die Art der Erhärtung und ebenso die Zeit, welche von der Excision bis zur Erhärtung verstrichen war, notirt. Meistens geschah die Erhärtung in Alkohol, nur ein einziges Mal in Flemming's Fixirflüssigkeit.

Nach zahlreichen Versuchen mit beinahe allen bekannten Farbstoffen fiel meine Wahl auf das Dahliaviolett zum Behuf der Färbung der Kerne, weil dies die beste Färbung der feinen Kernstructuren herbeiführte und die karyokinetischen Figuren am Deutlichsten erkennen liess. Die Schnitte verblieben einige Minuten in einer einprocentigen wässrigen Lösung von Dahliaviolett und wurden in absolutem Alkohol differenzirt.

Zum Zweck der Sichtbarmachung des Protoplasma und der Intercellularsubstanz erhielt der zur Differenzirung benutzte, absolute Alkohol einen Zusatz von ungefähr $\frac{2}{1000}$ Eosin (nicht das tetrabromfluorescinsäure Kali, sondern die in Wasser unlösliche Säure selbst). Durch gleichzeitige Verwendung von ungefärbtem, absolutem Alkohol kann man den Grad der rothen Färbung nach eigenem Belieben regeln. Das hernach zu verwendende Nelkenöl extrahirt die Farbe nicht. Das Protoplasma und die Intercellularsubstanz werden dann beide, jedoch in verschiedenem Maasse, rosa gefärbt; im Allgemeinen färbt sich das Protoplasma auf diese Weise stärker, je nachdem es activer ist, und die Intercellularsubstanz wird um so dunkler, je älter sie ist.

Um nun einen richtigen Einblick in den Zustand und die Menge der Intercellularsubstanz zu erlangen, bediente ich mich noch einer Färbung mit Acidum tannicum und Eisensalzen. Die Schnitte wurden 24 Stunden lang einer $\frac{1}{1000}$ Lösung von Ac. tannicum in Wasser ausgesetzt und hiernach 24 Stunden in

Wasser ausgelaugt, worauf eine Behandlung mit äusserst stark verdünntem Liquor ferri sesquichlorati folgte. Hiernach wurden sie wiederum in Wasser ausgewaschen und dann gleich anderen Präparaten auf die gewöhnliche Manier in Damarfirniss eingebettet.

In Folge dieses Verfahrens färbt sich die Intercellularsubstanz grau und schwarz, während die zelligen Elemente schmutzig gelbgrau oder auch ungefärbt erscheinen (Fig. 19). Uebrigens ist diese Methode, die für meine speciellen Zwecke gute Dienste that, nicht empfehlenswerth, da sie leicht diffus gefärbte Bilder giebt.

Es lassen sich in den mit Dahlia und Eosin behandelten Schnitten von Sarcomen dreierlei Elemente unterscheiden: 1) die Spindelzellen, 2) die Gefässendothelien und 3) die Leucocyten.

Die Spindelzellen kann man wieder in zwei Kategorien theilen und zwar in ruhende und in sich theilende Zellen. Die ruhenden besitzen ein einigermaassen opakes Protoplasma, welches sich in Folge der Einwirkung von Eosin lichtrosa färbt mit einem grauen oder undurchscheinenden Ton; der Kern zeigt ein aus dunkelblauen Pünktchen und Strichelchen bestehendes Kerngerüst, um welches man in einigen Fällen eine dünne, deutlich gefärbte Kernmembran erblickt, die indess meistens fehlt. Dies Kerngerüst hat einen hellrosigen Grund, der etwas stärker lichtbrechend ist, als das Zellprotoplasma. Je schneller das Wachsthum des Sarcoms ist, desto mehr Kerne ohne Membran zeigen sich; nebenher findet man zahlreiche Zellen mit im Theilungsstadium befindlichen Kernen, während Zellen, die diesen Prozess eben durchlaufen haben, ebenfalls nicht fehlen. Man kann in den Formen, welche die Kerntheilungen darbieten, sehr gut die verschiedenen Phasen der karyokinetischen Kerntheilung erkennen, wenn auch begreiflicher Weise die feinen Details in Folge der Alkoholhärtung verloren gegangen sind (Fig. 1—4).

Die karyokinetischen Figuren wurden durch Dahlia sehr intensiv gefärbt; in keinem einzigen der in Alkohol gehärteten Sarcome fehlten die Mitosen, auch wenn die Präparate erst einige Stunden nach der Excision in Alkohol gebracht waren.

Die Zellen, worin Mitosen vorkommen, unterscheiden sich von den ruhenden Spindelzellen dadurch, dass ihr Protoplasma

nicht undurchscheinend, sondern hell, stark lichtbrechend ist und dass es sich etwas stärker mit Eosin färbt (Fig. 4 und 13). Bisweilen kann man die dunkelblau gefärbte Mitose von einer Lage von Protoplasma umgeben sehen, die noch etwas stärker, als der Rest des Protoplasmas, gefärbt ist (Fig. 7 und 11). Die Zelle ist angeschwollen, wurstförmig und nicht immer sind die spitz zulaufenden Enden deutlich sichtbar. Manchmal sieht man sie indess schön und dann zeigt es sich, dass die Zelle nicht gleichmässig angeschwollen ist, sondern dass allein der den Kern umgebende Theil dicker wurde, während die spitzen Endtheile unverändert blieben. Gewöhnlich sind die im Theilungsprozess begriffenen Zellen von den ihnen benachbarten durch etwas mehr Intercellularsubstanz geschieden, als diese benachbarten Zellen es unter sich sind. Die Richtung der Kerntheilung ist stets eine solche, dass die auf der Aequatorialplatte lothrecht stehende Theilungsaxe zusammenfällt mit der Längensaxe der umgebenden Spindelzellen, also mit der Richtung des Sarcombündels.

Die Theilung des Zellprotoplasmas hat nicht statt in einer genau lothrecht zur Kerntheilungsaxe stehenden Linie, sondern diese bildet damit einen Winkel (Fig. 4); es kam mir wahrscheinlich vor, dass diese Beobachtung die Thatsache erklärt, dass, während alle Theilungsaxen des Bündels einander parallel verlaufen, das Bündel dennoch ebensowohl in der Dicke als in der Länge an Wachstum zunehmen kann. Die beiden jungen Zellen wachsen derartig aus, dass sie grösstentheils neben einander zu liegen kommen; dieses ungleiche Hervorwachsen stimmt überein mit der Ansicht. Flemming's¹⁾ betreffs des Wachstums junger Epithelialzellen. Ist diese Auffassung richtig, so mag bei der Untersuchung in Folge des Vorkommens von Mitosen wohl auf das Vorhandensein starker Proliferation, aber aus der Richtung der Kerntheilungsaxen nicht auf die Wachstumsrichtung selbst, geschlossen werden. Die Lage der sich im Theilungsstadium befindenden Zellen zu den Capillaren war nicht festzustellen. Sicher sind sie nicht an die unmittelbare Nähe der Gefässe gebunden; in der Lage von Spindelzellen, welche die Gefässwand direct bekleiden, sah ich keine, wohl aber in den demnächst folgenden Lagen.

¹⁾ Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe. 1885. S. 95.

Ausser diesen Formen, die auf die gewöhnliche Kern- und Zelltheilung zurückzuführen waren, fand ich in einem meiner Sarcome, von besonders starkem Wachsthum, zahllose Kernfiguren, deren Zurückführung auf die gewöhnlichen Asten und Diastern sich als schwer erwies und die doch unzweifelhaft im Theilungsprozess befindliche Kerne vorstellten (Fig. 5—11). Ich fand darunter solche, deren Anblick den Eindruck hervorbrachte, als ob eine Drei- oder Viertheilung vor sich gehen sollte, und ich erlangte die Ueberzeugung, dass dies auch wirklich der Fall war. Die Kernfiguren bilden dann Kugelsegmente, deren convexe Seiten einander zugekehrt sind und die manchmal noch mit einzelnen Fäden aneinanderhängen, gleich wie man dies manchmal bei minder gut conservirten, normalen Diastern sehen kann. Diese Kerntheilung, die ich als „atypisch“ bezeichnen möchte, führt zur Bildung von Riesenzellen; natürlich meine ich hier nicht die Tuberkelriesenzelle, sondern die, welche in Tumoren vorkommt. Das Vorkommen der zahlreichen Uebergangsformen zwischen Zellen mit sich „atypisch“ theilendem Kern und wahren, vielkernigen Zellen benimmt jeden Zweifel an der Richtigkeit dieser Behauptung (Fig. 5—11). Das Verhalten des Protoplasmas bei dieser atypischen Theilung ist genau so, wie bei der typischen, und ich konnte meine Bilder durch Analogie stets ungezwungen auf Karyokinese zurückführen, ohne dass es nöthig war, die durch Arnold¹⁾ bei diesen Figuren gelehrt indirecte Fragmentirung zur Hülfe zu nehmen. Von der durch ihn als für die indirecte Fragmentirung charakteristisch bezeichneten feinen Punktirung des Protoplasma war niemals etwas zu sehen, — eine Beobachtung, durch die indess seine Behauptungen durchaus nicht erschüttert werden.

Ehrlich'sche Mastzellen waren nicht vorhanden und ich vermuthete, dass die von Ackermann²⁾ so sehr betonten Waldeyer'schen Plasmazellen nichts sind, als Zellen mit atypischen Mitosen oder Producten von solchen. Ich konnte stets die Protoplasmaeklümpchen mit starker Körnelung bei guter Färbung zurückführen auf Zellen mit einer Anzahl von Kernen, die

¹⁾ Arnold, Dieses Archiv Bd. 93.

²⁾ Die Histogenese und Histologie der Sarcome von Th. Ackermann. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. No. 233 u. 234. S. 1991.

bisweilen die ganze Zelle anfüllten und, wenn auch schwach, so doch deutlich von einander abgegrenzt werden konnten.

Die Endothelien der Capillaren und kleinen Gefässe, die im Centrum des Sarcombündels verlaufen, zeigen die gewöhnlichen platten Kerne. Je dünner das Bündel, also je jünger das Gefäss war, um so dickere Kerne beobachtete ich, die dann in das Lumen prominirten, und um so mehr war von Ueberbleibseln eines Kerngerüstes zu erkennen. Die alten Endothelzellen waren dagegen homogen blauschwarz und linienförmig. Die Endothellage der Capillaren grenzte stets unmittelbar an eine Lage Spindelzellen. Kerntheilungen konnte ich bei den Gefässendothelien nie sicher constatiren.

Die Frage nach der Bildung der Capillaren¹⁾ liess ich, als nicht in das Bereich dieser Untersuchung gehörig, unberührt.

Die Leucocyten waren ausser durch ihre Formen (die nicht immer die Unterscheidung ermöglichen) dadurch von den Sarcomspindelzellen zu unterscheiden, dass ihre Kerne sich mit Dahlia sehr dunkel färbten. Stets ist bei ihnen eine Kernmembran vorhanden, die ziemlich dick ist, und falls Ueberbleibsel eines Kerngerüstes in ihnen zu sehen sind, so besteht dies aus einzelnen ziemlich dicken Pünktchen, die auf einem lichten blauen Grunde zum Vorschein kommen. Niemals ist dieser Grund rosa, wie bei den Spindelzellen. Das Protoplasma der Leucocyten ist licht und färbt sich mit Eosin nur wenig. Dies hat alles nur Bezug auf gut beschaffene Leucocyten, während nebenher zahlreiche Elemente mit homogen dunkelblau gefärbten Kernen wahrzunehmen waren. Diese letzteren zeigten dann mancherlei unregelmässige Formen, worunter die Bisquitform wohl ziemlich zahlreich, indess durchaus nicht vorherrschend war. Im Gegensatz zu Arnold²⁾ und in Uebereinstimmung mit Krafft³⁾ schienen mir alle diese verschiedenen Formen nur absterbende Elemente zu vergegenwärtigen. Besonders bei der später zu erwähnenden granulirenden Fläche sah ich ihre Formen allmählich in abgestorbene Masse übergehen.

¹⁾ Babes, Ueber den Bau der Sarcome. Centralbl. f. d. medic. Wissensch. 1883. S. 801.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 97.

³⁾ Zur Histogenese des periostalen Callus, in Beiträge zur pathol. Anatomie von Ziegler u. Nauwarch. 1885.

Die Leucocyten waren in den rein sarcomatösen Tumoren stets spärlich; sie kamen um so häufiger vor, als die Tumoren sich den Fibrosarcomen näherten. Die Intercellularsubstanz war in den schnellwachsenden, rein sarcomatösen Tumoren stets homogen und färbte sich nicht mit Eosin. Dagegen ergab die Gerbsäureeisentinction sehr deutliche Bilder der Intercellularsubstanz, die zufolge dieser Behandlung sich stets als in verhältnissmässig grosser Menge vorhanden und in allen Nuanzen von fast farblos bis dunkelblauschwarz zeigte (Fig. 19). Erst da, wo der Tumor eine mehr fibromatöse Natur annahm, fand ich fibrilläres Bindegewebe, so dass die Art der Intercellularsubstanz sicher von der Schnelligkeit des Wachstums abhängig ist.

Niemals beobachtete ich fibrilläres Auseinanderfallen der homogen geformten Intercellularsubstanz, während die Abspaltung von Fibrillen von der Zelle bei langsam wachsenden Fibrosarcomen gut zu sehen war (Fig. 18). Plastische Fasern waren nie zu finden. Da, wo bei allgemeiner Sarcomatose mikroskopische Sarcomknötchen gefunden wurden, konnte die Ausbreitung gut verfolgt werden. Sie wuchsen sowohl peripherisch als central. Das peripherische Wachsthum folgt sicher den Blut- und wahrscheinlich auch den Lymphwegen. In den grossen Blutgefässen waren indess selten Tumormassen zu finden. Es war merkwürdig, dass bei dem an Sarcomatose verendeten Kaninchen die kleinsten Tumoren in Leber und Lunge stets mehr mit dem venösen, als mit dem arteriellen System in Verband standen. Sie umspannten besonders die kleinen Venen, während die Arterien und auch die Lumina der Venen frei geblieben waren. In der Leber drangen die Spindelzellen zwischen die Leberbälkchen ein, ohne das Endothel der Blut- und Lymphwege zu beschädigen (Fig. 21), was, wie man später sehen wird, bei der chronischen Entzündung nicht der Fall ist. Bei den der Peripherie zumeist benachbarten Spindelzellen der eindringenden Züge habe ich nie Kerntheilungsfiguren gesehen, was sicher sehr auffallend ist und wohl von dem Ernährungszustand der absterbenden Zellen abhängig sein dürfte. Im Centrum der Knötchen wuchsen die kleinen, gleich den grossen, durch überall verbreitete Karyokinese.

Die Atrophie und das Verschwinden der früher vorhandenen Leberzellen und Lungenepithelien ist nicht die Folge des directen Druckes der wachsenden Tumormassen, sondern die der Abtrennung dieser Elemente von ihrer Ernährungsquelle, den Blutgefässen. Einen überzeugenden Beweis dafür lieferte die mit Sarcomen durchsetzte Kaninchenlunge, in der die Epithelien der Alveolenwände sich lösten, sobald die Spindelzellen in die Alveolenwand eindrangten. Hier, wo die Alveolen genug Raum darbieten, konnte von einem Ausweichen vor einem Druck keine Rede sein. Auffallend war es jedoch, dass, während die normalen Lungenepithelien nur einkernig waren, diejenigen, welche in den Alveolen lagen, sich manchmal als mehrkernig erwiesen. Indess bemerkte ich nie eine Mitose darin.

Ein sarcomatöses Keloid, das sehr typische Sarcombündel zeigte, war deshalb von Interesse, weil hier die Bündel beinahe vertical gegen die freie Fläche anstiegen, also auch die Theilungsaxen der Mitosen senkrecht zur freien Fläche standen, was, wie sich zeigen wird, bei der granulirenden Wundfläche gerade umgekehrt der Fall war. Bemerkenswerth war hier ferner, dass zwischen den typischen Sarcombündeln und dem normalen Cutisgewebe eine Uebergangszone vorhanden war, in der die Inter-cellularsubstanz homogen erschien. In dieser homogenen Inter-cellularsubstanz verliefen dicke und lange, elastische Fäden, die indess in den wahren Sarcombündeln sich nicht mehr vorfanden. Alle von mir untersuchten Spindelzellsarcome zeigten übereinstimmende Bilder, wenn auch die Grösse der Elemente und das proportionale Verhältniss zu einander variirten; überall aber waren sowohl die ruhende Spindelzelle mit opak rosenfarbenem Protoplasma und meistentheils membranlosem Kern, als die typische Mitose in allen Stadien, die eben abgetrennten Tochterzellen, die jungen und älteren Gefässendothelien, die gut erhaltenen oder absterbenden Leucocyten und die homogene Inter-cellularsubstanz zu finden. Dagegen wichen die Präparate von plastischen Entzündungen so sehr betreffs ihres Charakters von einander ab, dass sie nicht damit zusammengefasst werden können und ich jedes für sich allein besprechen muss.

Ein Präparat von chronischer Mastitis war sehr instructiv, weil das Infiltrat um die Acini gelagert war, und weil man

allen Stadien des Entzündungsprozesses, vom normalen Bindegewebe ausgehend bis zum Acinus, folgen konnte, ohne durch die Anwesenheit von Epithelialelementen gehindert zu werden.

Im normalen Bindegewebe zeigen sich die Zellen desselben als dünne Häutchen mit sehr schmalen langen Kernen; die schmalsten färben sich mit Dahlia dunkelblau; sind sie etwas breiter, dann erblickt man stets eine Kernmembran und bisweilen, jedoch selten einige Körner im Kern; — indess sind bei Weitem die meisten Kerne sehr schmal. Nähert man sich dem Entzündungsheerd, so nimmt die Menge der linienförmigen Kerne ab und die der breiteren zu. Die Protoplasmamenge nimmt zu, mit anderen Worten, die Zellen schwellen auf und die Kerne werden mehr differenziert. Im Entzündungsheerd selbst findet man keine schmalen Kerne mehr, alle Zellen sind hier turgescent geworden, die Kerne sind dann blass, lang oval, haben eine sehr dünne Membran und einen lichtblauen Grund mit einzelnen Kügelchen. Die Zellen selbst sind mehr oder minder spindelförmig, das Protoplasma erscheint äusserst licht opak und durch Eosin sehr licht rosa gefärbt. Von Mitosen fand ich deutliche Spuren; indess war es nicht möglich, hier festzustellen, ob sie von Zellen des Bindegewebes oder vielleicht von Leucocyten abstammten.

Diese letzteren zeigten wieder dieselben Eigenschaften, die weiter oben beschrieben sind; meine Annahme, dass die polymorphen Leucocytenkerne absterbende Elemente repräsentiren, wurde indess hier dadurch sehr verstärkt, dass ich deutlich verfolgen konnte, wie die Leucocyten aus den kleinen Gefässen in der Nähe der Entzündung heraustraten, dann ziemlich normal waren und einen differenzierten Kern mit Membran und Körnern besaßen, und wie sie dann auf ihrem Wege nach dem Infiltrat um den Acinus hin schon mehr und mehr deteriorirten. Erst verliert der Kern seine hübsche runde oder ovale Form, welche in leichtem Grade eckig wird; die Membran und der Grund werden gleichmässig gefärbt und endlich findet man eine homogene dunkelblaue Masse, die auf allerlei Weise in Stückchen zerfällt. Die mannichfache und regelmässige Weise, in der dies stattfindet, und der Umstand, dass die Zertheilung bisweilen in sehr viele und sehr kleine Stückchen geschieht, liessen es mir äusserst unwahrschein-

lich vorkommen, dass man hier an Proliferation denken dürfe. Beinahe alle Leucocyten im Infiltrat zeigten eckige Kerne. In diesem Präparat waren stets die Leucocyten von den geschwollenen Bindegewebszellen gut zu unterscheiden.

Je nachdem die Gefässendothelien sich in der Nähe des Entzündungsheerdes oder im normalen Bindegewebe befinden, zeigen sie ein verschiedenes Verhalten. Die ersteren haben in ihrer Adventitia viele ausgetretene Leucocyten und die Endothelien der Intima sind angeschwollen. Die Kerne prominieren in das Gefäss; das Protoplasma färbt sich mit Eosin etwas kräftiger, der Kern mit Dahlia etwas schwächer, als dies der Fall ist bei den normalen Gefässen. Stets ist die Intercellularsubstanz fibrillär.

In der granulirenden Hautwunde unterschied ich drei Schichten, von denen die tiefste durch die bereits früher vorhandenen Gewebe, die zweite durch Bindegewebe jüngeren Datums gebildet wurde, während die dritte und oberste die Granulation im wahren Sinne des Wortes enthielt.

In der untersten Schicht fanden sich die grösseren Gefässe mit in grosser Anzahl daraus hervortretenden Leucocyten; die Gefässendothelien befanden sich wieder in dem bei der chronischen Mastitis beschriebenen Zustand. Die Leucocyten zeigten dieselbe Aufeinanderfolge der Formen, wie dort, nur war der Uebergang in die tote Masse hier schöner zu sehen, da der Leucocytenstrom nur in einer Richtung, in der nach der Oberfläche, verlief.

Die zweite Schicht bestand aus Bindegewebe neuerer Bildung. Die Elemente lagen hier mit bemerkenswerther Regelmässigkeit parallel an einander und zugleich parallel der freien Fläche; senkrecht gegen sie gerichtet sah man die Blutcapillaren durch die Schicht nach oben steigen.

Die Elemente dieser mittelsten Schicht sind länglich spindelförmig, das Protoplasma färbt sich mit Eosin wenig und licht opak, hie und da sieht man in schönem Erhaltungszustand befindliche Kerne, indess der Kern ist grösstentheils schwer zu sehen. Es fällt schwer, die Zellen untereinander abzugrenzen, und man empfängt den Eindruck, als ob die meisten derselben in der Bildung von fibrillärer Intercellularsubstanz aufgingen.

Mitosen finden sich sowohl in dieser, als in der untersten Schicht. Sucht man festzustellen, ob sie von Bindegewebs-elementen oder von Leucocyten abstammen, so gelangt man nicht immer zum Ziel. Bisweilen ist es möglich, die Mitosen auf Bindegewebszellen zurückzuführen; niemals ist die Zurückführung auf Leucocyten mit Sicherheit möglich, aber auch das erstere bleibt in sehr vielen Fällen unentschieden. Nur einmal beobachtete ich etwas von einem grossen fibroplastischen Element und dies erwies sich als eine Zelle im Theilungsstadium aus der Wand einer Blutcapillare. Die Richtung der Theilungsachsen der Mitosen war, mit Ausnahme der selten wahrgenommenen Theilung von Gefässendothelien, stets der Oberfläche und daher auch der Längenausdehnung der mittelsten Schicht parallel.

Die äusserste Schicht setzte sich zusammen aus geronnenem Exsudat, Blutcapillaren und spindelförmigen Elementen, gemischt mit einzelnen Mitosen. Diese Masse war indess so verwirrt, dass es mir unmöglich wurde, daran für meinen Zweck dienliche Beobachtungen zu machen.

Es ist sehr auffallend, dass sich in der untersten und mittleren Schicht viel mehr Mitosen fanden, als in den eigentlichen Granulationen.

In den cirrhotischen Lebern unterschied ich für meine Untersuchung zweierlei Stellen der Neubildung von Bindegewebe. Erstens fasste ich die Stellen von portaler Wucherung des Bindegewebes mit dem dabei auftretenden Infiltrat in's Auge und zweitens ging ich der Neubildung von Bindegewebe in den Acini nach, wo, wie dies bekannt ist, dasselbe zwischen die Leberbälkchen hineinwuchert.

Die letzterwähnten Stellen zeigen nun das Folgende. Da, wo bereits fibrilläres Bindegewebe sich zwischen den Leberbälkchen befindet, ist das normaler Weise dort anwesende Endothel verschwunden. Die sich zeigenden Kerne sind auch wohl lang und schmal, sie sind indess nicht mehr den Leberzellen angelagert, sondern davon durch Fibrillen geschieden.

Die äussersten Enden der eindringenden Züge des Bindegewebes zeigen Bilder, wie sie in Fig. 26 dargestellt sind. Die Fibrillen spalten sich hier von Zellen ab, die augenscheinlich nichts anderes, als die geschwollenen Endothelien sind; ich konnte

nicht mit Bestimmtheit feststellen, ob dies die Endothelien der Blutcapillaren oder der perivasculären Lymphräume waren; wohl glaubte ich bisweilen ausser der geschwellenen Zelle noch eine zweite, die durch die erstere von den Leberzellen geschieden war, zu sehen. Diese Zelle gehörte aller Wahrscheinlichkeit nach der Blutcapillarwand an, während die andere eine Lymphendothelzelle war; allein, wie gesagt, Sicherheit hierüber erlangte ich nicht.

Der Zustand von Zelle und Kern der geschwellenen Endothelien stimmte mit dem der Bindegewebszellen, die ich bei chronischer Mastitis beschrieb, überein.

Das Fehlen der Endothelkerne da, wo zwischen den Leberbälkchen das Bindegewebe sich bereits gebildet hatte, lässt sich durch die gemachte Beobachtung mit Leichtigkeit erklären: das Endothel ist dort zu fibrillärem Bindegewebe geworden.

Ohne Zweifel stimmt das, was ich sah, überein mit der Abbildung, die Ziegler giebt, wo er seine Fibroblasten mit nachfolgender Fibrillenbildung demonstrirt¹⁾. Auch bei ihm finden sich da, wo Fibrillen abgebildet sind, keine Endothelkerne dargestellt, ohne dass er jedoch besonderes Gewicht auf dies Factum legt. Der einzige Theil seiner Abbildung, den ich bei meinen Beobachtungen nicht auffand, sind die dort gegebenen Rundzellen. Niemals sah ich in der Nähe der Zellen, wo die Endothelien sich in fibrilläres Bindegewebe umbildeten, mehr als einen Leucocyten, meistens sogar keinen. Allein da, wo bereits fibrilläres Bindegewebe bestand, kamen sie in grösserer Anzahl zum Vorschein. Das portale Bindegewebe mit dem sich darin befindenden Infiltrat zeigte dieselben Erscheinungen, wie die chronische Mastitis, sowohl was die Elemente des Bindegewebes, als was die Leucocyten und Gefässendothelien angeht.

Eigenthümlich genug ist es, dass ich in diesen Lebern niemals Mitosen beobachtete; die Ursache dieser Erscheinung weiss ich nicht zu erklären.

Nehmen wir nun eine Vergleichung der in Sarcomen und der in Entzündungsheerden angetroffenen Elemente unter einander vor, so zeigt es sich, dass wir an beiden Stellen finden:

¹⁾ Ziegler, Lehrbuch der pathol. Anatomie. 3. Aufl. S. 325.

- 1) Bindegewebszellen,
- 2) Gefässendothelien,
- 3) Leucocyten,
- 4) Intercellularsubstanz.

Was an erster Stelle die Zellen des Bindegewebes (bezw. die Spindelzellen) angeht, so müssen wir im Auge behalten, dass sie in verschiedenen Stadien auftreten und dass wir in den Formen der Spindelzelle in den Sarcomen einen *Cyclus* vor uns haben, dem wir einen zweiten *Cyclus* von Bindegewebszellen in den Entzündungsheerden gegenüberzustellen im Stande sind.

Wir finden in den Sarcomen:

1) Die ausgewachsene Spindelzelle mit äusserst feiner Körnelung; licht opakem, durch Eosin lichtgrauröth gefärbtem Protoplasma und grossem Kern, der manchmal deutliche, aber feine, meist jedoch schlechte oder gar keine Contouren, dagegen ein deutliches Kerngerüst zeigt, das durch Dahlia blauschwarz gefärbt wird und einen rosenfarbenen oder äusserst lichtblauen Hintergrund hat.

2) Die in der Mitte dick aufgeschwollene Mutterzelle mit in Karyokinese sich befindendem Kern, stark lichtbrechendem, hell rosenfarbigem Protoplasma, deutlicher Aster- oder Diasterform des Kerns und mit farblosem Hof um die Zelle.

3) Die junge Tochterzelle mit stark lichtbrechendem, homogenem Protoplasma, das durch Eosin hellrosa gefärbt wird, und schwarzblau homogen gefärbtem Aster als Kern.

4) Die im atypischen Theilungsprozess sich befindende Mutterzelle mit einem mehrtheiligen, karyokinetischen Kern und einem Protoplasma, das von dem der Zellen, welche die typische Theilung durchlaufen, nicht zu unterscheiden ist; und endlich

5) als Product der atypischen Kerntheilung die Riesenzelle mit vielen blassen, ziemlich gut umrandeten Kernen.

Dem steht der folgende *Cyclus* von Zellen des Bindegewebes in plastischen Entzündungsheerden gegenüber:

1) Die ruhende Bindegewebszelle mit äusserst dünnem Protoplasmakörper und sehr dünnem, linienförmigem, homogen dunkelblau tingirtem Kern.

2) Die aufgeschwollene Bindegewebszelle mit äusserst schwach rosenfarbenem und licht opakem Protoplasma und mit dunkel-

blauem Kern, der zuerst scharf, später leicht umrandet ist und dessen Kernnetz kaum zu erkennen ist.

3) Die im Theilungsprozess befindliche Mutterzelle, welche, soweit ich es wahrnehmen konnte, sich allein durch ihre Grössenverhältnisse von denen in den Sarcomen unterscheidet; sie ist hier nemlich kleiner als dort.

4) Die Tochterzelle; und

5) von dieser zurück zu der alten, ruhenden Bindegewebszelle.

Vergleichen wir diese beiden Cyclen mit einander, so ergeben sich die folgenden Unterschiede:

1) Betrachtet man beide Serien als Ganzes, so zeigt sich als Unterschied das Fehlen der alten Bindegewebszellen in den Sarcomen, während die atypische Theilung und die Riesenzellen sich nur in diesen Tumoren finden.

2) Stellen wir die in beiden Serien vorkommenden Formen einander gegenüber, so zeigt der Vergleich, dass in Folge der mikrochemischen Reaction von Eosin und Dahlia jede dieser Formen bei den Sarcomen mehr differenzirt und kräftiger zum Vorschein kommt, als die ihr analoge Form der plastischen Entzündung, und dass da, wo diese Unterschiede am geringsten sind, sich in der Grösse der Elemente der Mitosen die Verschiedenheit zeigt.

Die Unterschiede, welche man an den Gefässendothelien bemerkt, besprach ich bereits bei der chronischen Mastitis.

Die Leucocyten sind sich allenthalben gleich und zeigen überall ihre verschiedenen Verfallsstadien, die indess natürlich in den Entzündungsheerden, wo ihr Vorkommen ein viel zahlreicheres als in den Sarcomen ist, am Besten zum Vorschein kommen.

Will man nun den Unterschied zwischen den Zellen des Bindegewebes einerseits und den Leucocyten andererseits in Worten ausdrücken, so kann man sagen, dass bei den gesunden, eben ausgetretenen Leucocyten

1) das wenige Protoplasma hell, stark lichtbrechend und durch Eosin sehr schwach gefärbt ist;

2) ihr Kern, der durch Dahlia stark tingirt wird und rund ist, mit dunkler Kernmembran und grobem Kerngerüst, schon bald nach dem Austreten eckig und dann mehr und mehr homogen dunkelblau und brüchig wird;

und dass dies ziemlich scharf gegenüber dem mehr oder minder opaken Protoplasma in den Spindel- und Bindegewebszellen und ihren blassen oder gekörneltten Kernen zum Ausdruck kommt.

Der Unterschied der Intercellularsubstanz besteht darin, dass diejenige der Sarcome rein homogen ist, während in Entzündungsheerden fibrilläres Bindegewebe abgespalten wird. Natürlich bezeichne ich mit „Sarcomen“ nur solche Geschwülste, welche des fibromatösen Charakters gänzlich baar sind; es sind jene Sarcome, von welchen Ackermann¹⁾ (der in seiner vortrefflichen Abhandlung die fibrilläre Natur der Intercellularsubstanz vertheidigt) selbst sagt, dass ihre „voluminösen, aus zahllosen, spindligen Elementen sich aufbauenden Bündel sich mit rapider Geschwindigkeit entwickeln, so rasch, dass eine fibrilläre Umwandlung ihrer Zellen kaum in der Zeit eintreten kann, in welcher die Fascikel schon eine sehr bedeutende Dicke erreicht haben“.

Dies sind nun gerade die schnell wachsenden Sarcome. Findet man fibrilläres Bindegewebe, so ist man berechtigt, den Namen „Fibrosarcoma“ dafür zu gebrauchen.

Wir sahen, dass, mit Ausnahme einiger für unseren Zweck minder wesentlicher Veränderungen, die Gefässendothelien und Leucocyten in beiden, den Entzündungsheerden und den Sarcomen, ziemlich gut übereinstimmen, und dass die durch uns gefundenen Unterschiede sich hauptsächlich an den Zellen des Bindegewebes, bezw. den Spindelzellen und an der Intercellularsubstanz zeigen. Verlassen wir nun das rein anatomische Gebiet, so könnten wir die gefundenen Unterschiede in folgender Weise biologisch beschreiben:

Die Sarcomspindelzelle und die Zelle des Bindegewebes im plastischen Entzündungsheerd zeigen so viel Uebereinstimmung, dass nur die Jugend der ersteren verhindert, sie mit der letzteren zu identificiren; der bei der mikrochemischen Reaction sich ergebende Unterschied lässt die Vermuthung aufkommen, dass eine Sarcomspindelzelle stärkere Vitalität d. h. mehr und schnellere Neigung zur Proliferation besitzt, als eine Zelle des Bindegewebes in einem plastischen Entzündungsheerd.

¹⁾ Th. Ackermann, Zur Histologie und Histogenese der Sarcome. Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge No. 233 u. 234.

Der Zustand der Intercellularsubstanz lässt uns ferner vermuthen, dass die Ausscheidung homogener Intercellularsubstanz die Function einer jungen Bindegewebszelle, die fibrilläre Abspaltung das Attribut der älteren ist.

Wie kommt es nun, dass die fast identischen Elemente in beiden Neubildungen so gänzlich verschiedene Gewebe ergeben? Ich würde nicht abgeneigt sein, im Hinblick auf beide obigen Resultate, die Sache (als Hypothese) folgendermaassen zu erklären:

Soll eine junge Bindegewebszelle sich normal verhalten, so muss nicht allein die Zufuhr des Nährstoffes, sondern auch die Abfuhr der Säfte in genügendem Maasse statthaben; wird das Gleichgewicht gestört, so verändert sich auch die Zellenthätigkeit. Man findet nun überall Lymphspalten, allenthalben ist es möglich, die verbrauchten Stoffe, soweit sie flüssig sind, abzuführen, allein in den Sarcombündeln kommen sie nicht vor, sie fehlen hier, der Natur der Sache nach, in Folge des Mangels an fibrillärem Gewebe. Hier wird das Gleichgewicht von Ab- und Zufuhr behindert sein, die durch die Zelle abgeschiedenen Producte können die Bestandtheile, die in normalem Bindegewebe mit Leichtigkeit abgeführt werden, nicht fortschaffen und als Resultat wird sich ein anomales Verhältniss der Nährsäfte ergeben.

Dies anomale Verhältniss ist Ursache, dass die Zelle ihr Proliferationsvermögen nicht verliert oder dass dies bei der jungen Zelle zu frühe auftritt. Welcher Art nun genau der Zustand ist, der die Folge dieses Missverhältnisses ist, das lässt sich wahrscheinlich nicht in einem Worte sagen; er wird von sehr zusammengesetzter Art sein. Mir erscheint es wahrscheinlich, dass die vorhandene, zu bedeutende Menge Flüssigkeit die Turgescenz der Zelle befördert und dass hierin bereits ein grosser Factor zu suchen ist für die anomale Entwicklung der Elemente. Ist solcher Gestalt erst einmal die Proliferation abnorm und zu frequent, so liefern auch die neuen Zellen eine Menge homogener Intercellularsubstanz, die dann auf's Neue hindernd auf die Abfuhr der Säfte wirkt. Solchergestalt bildet sich ein „Circulus vitiosus“; die neue Zelle führt selbst die Ursache herbei, die den anomalen Zustand aufrecht erhält, und nur dann, wenn von aussen her andere Kräfte, welche die Zufuhr von Nähr-

säften hindern, einwirken, wird eine langsamere Proliferation eintreten. Dann werden sich in der homogenen Intercellularsubstanz Fibrillen bilden, die Abfuhr wird erleichtert und das Fibrosarcom oder das Fibrom mit verminderter Neigung zur Proliferation entsteht.

Ganz anders liegt die Sache bei den Entzündungsheerden. Hier finden sich überall Lymphspalten, die selbst noch durch eventuell hinzukommendes Oedem vergrössert werden; hier geht ein fortdauernder Strom von Leucocyten durch die Lymphwege; hier findet vielleicht eine zu grosse Zufuhr, aber sicherlich auch Abfuhr der Producte statt; hier schwellen die Bindegewebszellen an, verjüngen sich so zu sagen, und vermehren sich, allein kaum hat die verstärkte Zufuhr aufgehört, so führt auch der Lymphstrom das, was zu viel ist, fort; die Zelle kann dasjenige, was sie in den Sarcombündeln gezwungen war zu behalten, austossen und die Bindegewebszellen können zur Ruhe gelangen.

Ist man, im Hinblick auf das Vorstehende, berechtigt, die Sarcomzelle eine embryonale Bindegewebszelle zu nennen? In einem frühen Stadium findet man factisch daran dieselbe Turgescenz, dieselbe sich schnelltheilende Zelle, und dieselbe homogene Intercellularsubstanz. Allein ungeachtet dieser anatomischen Uebereinstimmung glaube ich, dass dennoch zwischen beiden biologisch ein grosser Unterschied besteht. Die embryonale Zelle hat in dem Stadium, in welchem man sie gewöhnlich als Prototypus der Sarcomzelle ansieht, Neigung, sich in verschiedene Gewebe zu differenziren; diese Neigung fehlt bei der Sarcomzelle. Möge dieser Unterschied vielleicht auch von äusseren, uns noch unbekannten Ursachen abhängig sein, er ist und bleibt bestehen und wiegt meiner Ansicht nach schwer genug, um die Verwerfung der Benennung „embryonal“ für Sarcomspindelzellen zu rechtfertigen. Dies würde noch den Vortheil haben, dass dadurch eine Verwirrung zwischen dem ätiologischen Begriff „embryonal“ und der gleichnamigen anatomischen Benennung ausgeschlossen wäre.

Dass obige Untersuchungen nichts beitragen zu der Aetiologie und darauf auch keinen Anspruch erheben, betone ich ausdrücklich; ebensowenig war es meine Absicht, die brennende Frage nach dem Ursprung des Bindegewebes während einer Entzündung gründlich zu behandeln.

Indess, wenn man eine Anzahl Entzündungsheerde studirt, nachdem man zuvor die Controversen von Cohnheim, Ziegler, Baumgarten, Marchand, Bubnoff-Thiersch, Senftleben u. A. gelesen hat, ist es nicht wohl möglich, sich eines Urtheils darüber zu enthalten. Meine Beobachtungen, soweit ich sie oben beschrieb, zeigen nichts weiter, als dass ich nie etwas Sicheres bemerkte betreffs eines Ueberganges (directen oder indirecten) von Leucocyten in Bindegewebe, dass ich deutlich verfolgen konnte die stufenweise Anschwellung der Bindegewebszellen und ihre Vorbereitung zur Proliferation in Entzündungsheerden; dass die karyokinetischen Figuren da, wo sie unter eine Rubrik zu bringen waren, stets zu den Elementen des Bindegewebes gehörten; dass vor Allem in dem mittleren Stratum der granulirenden Wundfläche sie stets dieselbe Richtung, wie in den Sarcobündeln hatten, was bei willkürlich verbreiteten Leucocyten nicht zu erwarten ist; und dass ich endlich in überzeugender Weise dem Uebergang des Endothels der Lebercapillaren in Fibroblasten folgen konnte.

In Folge dieser Beobachtungen drängte sich mir die Ueberzeugung auf, dass Neubildung von Bindegewebe in sicher bei weitem den meisten Fällen von altem Bindegewebe und zwar von den Endothelien (Blut- oder Lymphendothelien) ausgeht, und dass dabei die Leucocyten eine secundäre Rolle spielen. Welcher Art diese sei? — in diese Frage, so interessant sie auch sein mag, habe ich mich nicht vertieft.

Ich kam daher zu derselben Conclusion, zu der Burdach¹⁾ in der letzten, betreffs dieser Frage gelieferten experimentellen Untersuchung gelangte.

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 100 S. 217.