

offenbar an den allgemeinen Wachstumsvorgängen sich beteiligt. Diese Epithelien fanden sich nur in den Teilen der Polypen, die in den Calices lagen, und ohne Zusammenhang mit den Harnkanälchen. Das ist nun in unserem Falle anders: die Form der drüsigen Gebilde, der Befund einer Basalmembran und der Zusammenhang mit Kanälchen in der Niere selbst haben uns darauf hingewiesen, daß sie mit irgendwelchem Kanalsystem der Niere, aber nicht mit dem Nierenbeckenepithel in Zusammenhang zu bringen sind.

Ist unsere Deutung richtig, so haben wir es in unserem Falle zu tun mit einer mesodermalen Mischgeschwulst des Nierenbeckens, die exquisit polypös in das Nierenbecken hinein sich entwickelt und zu hochgradiger hydronephrotischer Atrophie der Niere geführt hat. Am Aufbau der Geschwulst ist, abweichend von den gewöhnlichen Mischgeschwülsten der Niere, das metanephrogene Gewebe nicht beteiligt; vielmehr ist sie auf Wucherung eines Sprosses des Wolffschen Ganges samt umgebendem mesodermalem Gewebe zurückzuführen.

Literatur.

Albarran, Néoplasmes primitifs du bassin et de l'uretère. *Annales des maladies génitourinaires*, Année 18, 1900. — Albarran et Imbert, Les tumeurs du rein. Paris 1903. — Brosin, Kongenitales Nierensarkom mit quergestreiften Muskelfasern. *Virch. Arch.* Bd. 96, 1884. — Engelken, Metastasierende, embryonale Drüsengeschwulst der Nierengegend. *Zieglers Beitr.* Bd. 26, 1899. — Fischer, W., Die Nierentumoren bei der tuberösen Hirnsklerose. *Zieglers Beitr.* Bd. 50, 1911. — Göbel, Inaug.-Diss., Bonn 1890. — D. Hansemann, Adenomyxosarkom der Niere. *Berl. klin. Wschr.* 1894, S. 717. — Jenckel, Beitrag zur Kenntnis der sogenannten embryonalen Drüsengeschwülste der Niere. *D. Ztschr. f. Chir.* Bd. 60, 1901. — Kaufmann, E., Lehrbuch d. spez. path. Anat., 6. Aufl., 1911. — Derselbe, Demonstration. *D. med. Wschr.* 1908. — M. Matsuo, Über multiple Papillome der harnführenden und der harnbereitenden Wege der Niere. *D. Ztschr. f. Chir.* Bd. 68, 1903. — Perthes, Über Nierenexstirpationen. *D. Ztschr. f. Chir.* Bd. 42, 1896. — Ribbert, Über ein Myosarkoma striocellulare des Nierenbeckens und des Ureters. *Virch. Arch.* Bd. 106, 1886. — Salomon, Über Tumoren des Nierenhilus. *Ztschr. f. Krebsforsch.* Bd. 4, 1906. — Scheven, Über einen Fall von Nephrektomie. *Berl. klin. Wschr.* 1886, S. 461. — Torley, Über einen Tumor des Nierenbeckens. Inaug.-Diss., Bonn 1891. — Wilms, Die Mischgeschwülste der Niere. Leipzig 1899. — Witzel, Beiträge zur Chirurgie der Bauchorgane. *D. Ztschr. f. Chir.* Bd. 24, 1886.

IX.

Experimentelle Untersuchungen über die Genese atypischer Epithelwucherungen.

(Aus dem Pathologischen Institute der Universität Göttingen.)

Von

Takeyoshi Mori, Japan, Formosa.

(Hierzu 5 Textfiguren.)

Die Versuche, experimentell durch Epithelverlagerung und durch Reizung von Epithel atypische Epithelwucherungen, eventuell Karzinom zu erzeugen, sind

schon sehr zahlreich. Bei diesen Versuchen hat man zwei verschiedene Methoden zu unterscheiden: und zwar einerseits die mechanische Verlagerung von Epithel, andererseits die Injektion von chemischen Reizmitteln.

Was die erste Gruppe anbetrifft, so hat E. Kaufmann¹² 1884 Experimente — anfangs an Hunden und Kaninchen, dann an Hähnen (Bart und Hamm) — vorgenommen, indem er ein ovales Hautstück von 5 bis 10 mm Länge und 2 bis 4 mm Breite umschnitt und über dieses hinweg die zu beiden Seiten des umschnittenen Stückes liegenden Hautränder mit einigen Nähten vereinigte (Enkatarrhaphie). Durch diese Epithelverlagerung erzielte er an dem Hahnenkamm und Hahnenbart (welche jeglicher Anhangsdrüsen der Haut völlig entbehren) infolge aktiver Epithelwucherung des versenkten Hautstückchens einen typischen Atherombalg. Das Zustandekommen solcher Zysten nahm mindestens 3 Wochen in Anspruch, später zeigte sich an der Zystenwand kein besonderes Wachstum mehr. Nun hat Kaufmann zu keiner Zeit und an keinem Objekt auch nur eine Spur von Epithelwachstum nach dem Korium oder in das bedeckende Narbengewebe hinein und auch niemals etwa zapfenartige Epithelsprossen oder wuchernde isolierte Epithelzellinseln oder Epithelzellnester beobachtet. Die Epithelwucherungen beschränkten sich stets auf die Bildung eines Atherombalges.

Schweninger²⁰ hatte zwar dem Kaufmannschen Versuche ähnliche Experimente an Hunden bereits vorher vorgenommen, kam aber erst 1886 etwas genauer darauf zurück. Er konnte beobachten, daß das versenkte Stück sich zuerst verdickte, dann aber wieder auf die ursprüngliche Größe zurückging. Die Hautwunde heilte per primam intentionem; auch er fand nur eine atheromartige Zyste.

1896 bis 1898 hat Ribbert^{20 21 22} zum Studium der Genese der Geschwülste losgelöste Hautstückchen, Mundschleimhaut, Konjunktiva oder ein Epithelstück der Kornea oder Trachea in verschiedene Organe, z. B. unter die Haut, in die Bauchhöhle, in Lymphdrüsen, in die vordere Augenkammer verpflanzt. Er stellte fest, daß das transplantierte Epithel immer eine Epithelzyste bilden kann, wenn es mit zugehörigem Bindegewebe transplantiert wird dagegen entstanden aus Epithelien, welche von ihrer bindegewebigen Unterlage losgelöst wurden, niemals Zysten, vielmehr gingen sie immer zugrunde.

Leo Loeb¹⁶, der ein völlig losgetrenntes Hautstückchen in das Subkutangewebe des Ohres eines Meerschweinchens einschob, sah hiernach auch gewöhnlich die Bildung einer Zyste.

Stilling²⁵ implantierte bei einem Tiere ein Hautstück in das Hodengewebe und erhielt eine Epithelzyste, deren Epithel wie das der normalen Haut beschaffen war; in der transplantierten Haut fand er Haarbälge, Talgdrüsen usw., Die Haarbälge erweiterten sich bei seinem Versuche nach und nach und schwanden dann.

Guszmann⁸ führte eine modifizierte Enkatarrhaphie-Operation¹⁾ am Kaninchenrücken aus; auch er erzielte keine atypische Epithelwucherung, sondern nur eine Zyste.

Aus dem versenkten Hautstücke entsteht also immer eine Epithelzyste, welche eine den beim Menschen vorkommenden traumatischen Epithelzysten äquivalente Bildung ist.

Aber man hat ähnliche Zysten auch aus den Anhangsgebilden der Haut, z. B. aus Haarbälgen, Talgdrüsen usw. hervorgehen sehen. Ribbert²³ nähte den abgetrennten Kaninchen-schwanz unter die Rücken-haut, und er fand verschiedene große multiple Zysten, die seiner Ansicht nach aus kleinen Epithelresten oder auch aus den nicht entfernten Haarbälgen entstanden sein können. Pels-Leusden¹⁹ machte eine interkutane Tasche am Kaninchenohre, schob, um das Miteinanderverwachsen der Wandungen zu verhindern, ein resorbierbares Magnesiumplättchen in diese Tasche und vernähte die Wunde. Das Resultat war eine Epithelzyste, entstanden von den bei der Taschenbildung durchgeschnittenen Anhangsgebilden der Haut aus.

Leo v. Kügelgen¹⁵ prüfte im Institut von E. Kaufmann den Versuch von Pels-Leusden nach und erhielt ebenfalls derartige Zysten. Er konnte über Pels-Leus-

¹⁾ Bei Angabe meiner Versuche werde ich seine Methode genau beschreiben.

den Versuche hinaus den sicheren Nachweis führen, daß der Ausgangspunkt des Zystenepithels dasjenige durchgeschnittener Haarbälge und Talgdrüsen (nicht Schweißdrüsen, wie P.-L. vermutete) war.

Das verlagerte Hautstückchen bildet sich also allmählich zu einem Hohlraume um. Aber dieser Hohlraum entsteht nicht etwa dadurch, daß das Hautstück sich einrollt und die Ränder sich nun berühren und miteinander verwachsen, sondern es geht vom Rande des verlagerten Stückes ringsum eine Wucherung aus, die sich bogenförmig nach oben erstreckt und mit der von den andern Seiten zusammentrifft. Der neugebildete epitheliale Anteil der Zystenwand besteht aus mehrschichtigem Plattenepithel; keines der normalen Attribute der Haut, z. B. Haare, Haarbälge, Talg- und Schweißdrüsen, ist an ihm nachweisbar. Das versenkte und neugebildete Epithel zeigte nie eine atypische Epithelwucherung, wie die Autoren es wohl erhofften. Wenn das wuchernde Epithel die Zystenwand gebildet hat, so wächst es nicht mehr weiter, sodaß man also niemals eine Neigung zu selbständiger atypischer oder gar geschwulstmäßiger Wucherung an dem Epithel der Zysten sehen kann. Stilling⁵⁵ sah bei seinen ausgedehnten Implantationsversuchen nach 3 Jahren noch eine reine Epithelzyste. Er konnte aber keine weitere Wucherung der Epidermis konstatieren, sondern sogar beobachten, wie die Elemente des implantierten Hautstückes (Haarbälge, Talgdrüsen) nach und nach zugrunde gingen.

Beiläufig bemerkt, haben die Resultate dieser Versuche, besonders derjenigen Kaufmanns, auf die Ansichten über die Entstehung der traumatischen Epithelzysten einen großen Einfluß gehabt. Garré⁶ beschrieb zuerst genauer, daß die traumatische „Epithelzyste“ dadurch hervorgerufen wird, daß durch verschiedenartige Traumen ein Epidermisstückchen aus seiner Umgebung losgelöst und in die Tiefe versenkt wird und daß sich dann aus diesem verlagerten Stück nach und nach eine Zyste weiter entwickelt. Diese Zysten, welche Reverdin Cystes épidermiques nannte, Sutton¹² als Implantationszysten bezeichnete, sind bekanntlich vorzugsweise in der Subkutis der Volarseite der Hand, der Finger, besonders an dem Daumenballen, oder auch eventuell in einer Operationsnarbe lokalisiert. Die Zeitdauer bis zur Ausbildung der traumatischen Zyste ist sehr verschieden. Kisch¹⁸ sah 6 Jahre nach einem Trauma eine Zyste eben sichtbar werden, die dann nach insgesamt 8 Jahren auf Kirschgröße gewachsen war. Gross beobachtete 24 Jahre nach einem Trauma eine nußgroße Zyste. Eine atypische Epithelwucherung fand sich niemals, es handelte sich immer nur um eine mit Epidermis ausgekleidete Zyste.

Warum kommt nun verlagerte Epidermis nicht zur atypischen Wucherung? Nach der Ribbertschen Entstehungstheorie des Karzinoms käme die Ausschaltung der Epidermis nicht durch die Widerstandsherabsetzung des Bindegewebes zustande, sondern durch stärkere und unregelmäßige Wucherungen des Bindegewebes, wobei dieses verlängerte Epithelzapfen, Drüsen usw. mechanisch abtrennt. Oder die Trennung kann durch ein Trauma bewirkt werden. Ein Teil der Epithelzysten und die Cholesteatome entsteht so, daß ein für sich abgelöstes Epithel in ein im übrigen unverändertes Bindegewebe gelangt und zu ihm in eine den gewohnten Verhältnissen analoge Beziehung tritt. Gelangt dagegen das Epithel in eine entzündlich veränderte Bindesubstanz, in welcher es zwischen den zahlreichen, lebhaft wachsenden oder das Gewebe infiltrierenden Zellen keine Gelegenheit findet zu einem den normalen Verhältnissen entsprechenden Wachstum, in welchem es aber ferner wegen der Hyperämie und der Bildung neuer Gefäße besser ernährt wird, so könne ein Karzinom entstehen. Nach der Ribbertschen Theorie kann also von der experimentell versenkten Epidermis wegen Mangels einer entzündlichen Veränderung des subkutanen Bindegewebes keine atypische Wucherung ausgehen.

Weil man so oft beim Karzinom, besonders bei kleinen Hautkarzinomen, eine entzündliche Infiltration des subepithelialen Bindegewebes finden kann, dachte B. Fischer⁴, daß es experimentell durch die Erzeugung chronisch entzündlicher Prozesse in Papillarkörpern möglich sei, die organischen Beziehungen zwischen Bindegewebe und Epithel wesentlich zu verändern und eine Epithelwucherung auszulösen. Es gelang ihm schließlich auch, am Kaninchenohr durch die Injektion von Scharlachrot und Sudan III (gelöst in Olivenöl) eine „karzinomähnliche“ Wucherung zu erzeugen. F. vermutete daher, daß diese Farbstoffe eine spezifische, chemische anlockende Wirkung — eine chemotaktische Wirkung — auf die Epithelzellen der Haut hätten, und er meint, daß bei Entstehung der malignen Geschwülste im Organismus Substanzen, Attraxine, sich anhäufen und dauernd entstehen, welche auf die Zellen eines ausgeschalteten oder verlagerten Gewebsteiles eine hinreichend starke Wirkung ausübten, durch die notwendigerweise ein schrankenloses Wachstum dieser Zellen veranlaßt werde.

Nach dieser Untersuchung Fischers haben andere Autoren durch Injektion von verschiedenen chemischen Mitteln, z. B. Amidoazobenzol, Amidoazotoluol, Toluidin, Naphthylamin (Stoeber³⁸), Glycerin, Ölsäure, Ruß in Paraffin (Meyer¹⁸), Indol, Skatol, Pyridin (Stoeber und Wacker³⁸), Palmitinsäure, Terpentin (White⁴³), Neutralrot, Naphthylamin in Kretonöl (Rutschinski²⁶), Rohparaffin, Tabakteer (Greischer⁷), Anilinfarbstoffen (Sachs⁴⁶) und mit verschiedenen Neutralsubstanzen, Basen, Aminosäuren, Säuren usw. (Wacker, Schmincke⁴⁰) ebenfalls deutliche atypische Epithelwucherungen, aber kein Karzinom am Kaninchenohr erzeugt. Außer einer Variation der zur Verwendung kommenden Substanzen und einigen theoretischen Spekulationen, welche sich angeschlossen, haben diese zahlreichen Versuche aber keinen nennenswerten Fortschritt gemacht.

In der Absicht, durch Kombination der beiden Methoden (Epithelverpflanzung, chemische Reizung) der Lösung des Problems vielleicht näher zu kommen, veranlaßte mich mein hochverehrter Lehrer, Herr Professor E. Kaufmann, dem ich dafür zu großem Dank verbunden bin, eine Anzahl von ihm erdachter, vielfach variiertes Tierexperimente zu machen, um festzustellen, was für eine Veränderung das Epithel eines operativ verlagerten Hautstückes durch Injektion namentlich von Scharlachöl und Sudanöl erfahren könne. Als Versuchstier wurden Kaninchen und Hähne verwandt.

Unsere Versuche waren folgende:

I. Versuchsanordnung.

Ich verfuhr in der Weise, daß ich zunächst am Ohr und an der Bauchhaut eines Kaninchens und am Barte eines Hahnes eine Enkatarrhaphie vornahm und gleich nach der operativen Verlagerung in die gebildete Wundhöhle oder in die Umgebung des versenkten Hautstückes Scharlachöl oder Sudanöl injizierte.

Trotzdem diese Operationen stets unter aseptischen Kautelen vorgenommen wurden, klappten die Wunden manchmal (infolge der starken Spannung bei Verwendung größerer Hautstücke), meistens gelang jedoch die primäre Heilung vollständig. Ich exzidierte die geheilte Operationsstelle nach verschiedenen Zeiten (6 Stunden bis 6 Wochen — einmal nach 4 Monaten) und härtete das jeweilige Präparat in 10 % Formalinlösung oder in Alkohol. Die gehärteten Präparate wurden teils in Zelloidin, teils in Paraffin eingebettet und in Schnitte von 10 bis 15 μ zerlegt. Es wurde meistens mit Haematoxylin-Eosin oder van Gieson gefärbt.

Ich gehe zuerst auf die am Kaninchenohr gewonnenen Präparate ein.

Makroskopischer Befund: Bei gehärteten Präparaten, die 6, 12, 24 und 48 Stunden nach der Operation exzidiert wurden, sieht man auf dem Durchschnitt unter der Haut ein Hautstückchen und flüssiges Injektionsöl. Bei nach 4 Tagen gewonnenen Präparaten bemerkt

man auf dem Durchschnitt einen anscheinend mit einer Epidermis ausgekleideten Zystenraum, dessen Inhalt der injizierte ögelöste Farbstoff und eine kitt- oder käseartige Masse ist.

Mikroskopischer Befund: An dem 6 Stunden nach der Operation exzidierten Präparat zeigt das versenkte Hautstück noch keine bedeutende Veränderung. Die Wundhöhle ist mit vielen Leukozyten und roten Blutkörperchen angefüllt. In dem das Hautstück umgebenden Bindegewebe findet man Infiltration mit Leukozyten und Blutungen, besonders zwischen dem Ohrknorpel und dem Korium. In den infiltrierten Partien sind viele Haarbälge vorhanden, aber diese zeigen noch keine Veränderung.

Bei 24 stündiger Implantation findet man am Rande des versenkten Hautstückes ringsum neugebildete Epithelvorsprünge, welche an der Bindegewebswand hinaufziehen. Mitosen zeigen sich in der Basalschicht der Haarbälge; aber in dem äußeren Deckepithel findet man keine. In dem versenkten Epidermisstück gewahrt man nur ganz vereinzelte Leukozyten.

Nach 48 stündiger Implantation zeigt sich der Zustand einer starken Entzündung; an den Rändern des versenkten Hautstückes treten lange zungenförmige Epithelvorsprünge auf. Diese Epithelwucherungen umgeben beinahe einen mit Leukozyten gefüllten Raum. Man sieht in Haarbälgen, welche in dem Bereich der entzündlichen Infiltration liegen, viele Mitosen, die Epithelzellen der Haarbälge wuchern und dringen etwas tiefer in das Bindegewebe hinein. Die Haarbälge sind manchmal etwas erweitert. Die versenkte Epidermis zeigt keine besondere Veränderung: man sieht nur eine Verdickung der Epidermis und in ihrer Basalschicht sehr viele Kernteilungsfiguren. Im Deckepithel zeigen sich auch einige Mitosen.

In einem nicht mit Scharlachöl injizierten Kontrollpräparat sieht man auch Epithelvorsprünge an dem ganzen Rande des versenkten Hautstückes; aber die Mitosen in den Haarbälgen sind sehr wenig zahlreich und die entzündliche Infiltration ist nicht ganz so stark. Doch ist das versenkte Stück Epidermis stark von Leukozyten durchsetzt. Verdickte Haarbälge, wie in dem injizierten Präparat, sieht man nicht. Zwischen beiden Präparaten besteht also insofern ein großer Unterschied, als man in dem injizierten Präparate stärkere Entzündungserscheinungen und zahlreichere Mitosen in der Basalschicht der Haarbälge und Verdickung der versenkten Epidermis feststellen kann.

4 Tage nach der Enkatarrhaphie sieht man schon einen von Epithel umschlossenen Hohlraum. Dieser besteht aus neugewachsenen Epithelien des versenkten Hautstückes, welche an der granulierenden Wundhöhle entlang nach oben gestiegen sind und sich miteinander vereinigten. Gelegentlich zeigt sich auch etwa in der Mitte der Granulationsfläche, also der Partie, die von den Rändern des implantierten Hautstückchens am weitesten entfernt ist, noch kein kontinuierlicher Saum von Epithelzellen. Die neugebildeten, die Höhle auskleidenden Epithelzellen liegen schon in drei- bis sechsfachen Reihen übereinander, und die Schicht wird sogar noch dicker, je mehr sie sich dem Rande des versenkten Hautstückes nähert. Der Hohlraum ist gefüllt mit einer homogenen Masse und zerfallenen Epithelzellen, Leukozyten und Haarfragmenten. Die Innenfläche des Hohlraumes ist ganz glatt und mit einer dünnen Hornschicht bedeckt. Man sieht in dem versenkten Hautstück, dessen Epidermis verdickt ist, erweiterte, mit einer Hornschicht bedeckte Haarbälge. Die Epithelien der Zystenwand dringen manchmal in das Bindegewebe der Umgebung papillär und zapfenförmig ein; und diese Wucherungen bilden oft Hornperlen, deren Zentrum jedoch, wie sich bei Serienschnitten herausstellt, ein von einer Hornmasse bedecktes Haarfragment bildet. Haarbälge und Drüsen sind in dem neugebildeten Epithel nicht vorhanden. Es finden sich mäßig zahlreiche Mitosen in dem Epithel der Zystenwand; ebenso auch in der Keimschicht der außen darüber hinziehenden Epidermis.

Die kleinen Spalten zwischen den Fasern des Bindegewebes sind mit Scharlachöl prall gefüllt. Das Bindegewebe zeigt ferner zellige Infiltration (Leukozyten), Ödem und Zellvermehrung. Das Deckepithel der oberhalb der Zyste gelegenen Haut nimmt besonders an der Nahtstelle erheblich an Dicke zu und dringt auch etwas in die Tiefe hinein. Besonders in den Haarbälgen bilden sich konzentrisch um die Haarschäfte herum dicke Schichten von Hornlamellen,

und die Epithelwucherungen der Haarbälge werden nun stärker; sie beginnen sich zapfenförmig in die Tiefe fortzusetzen, ähnlich wie beim Karzinom Plattenepithelzapfen in die Tiefe wachsen. Auch das Deckepithel treibt Epithelzapfen in die Tiefe. Man sieht in dem Bindegewebe viele Epithelinseln, oft mit Hornperlen ähnlichen Gebilden; tatsächlich handelt es sich um stärker ausgebildete Verhornung um Haarbälge herum. In der Keimschicht der Haarbälge finden sich reichliche Mitosen (Textfig. 1).

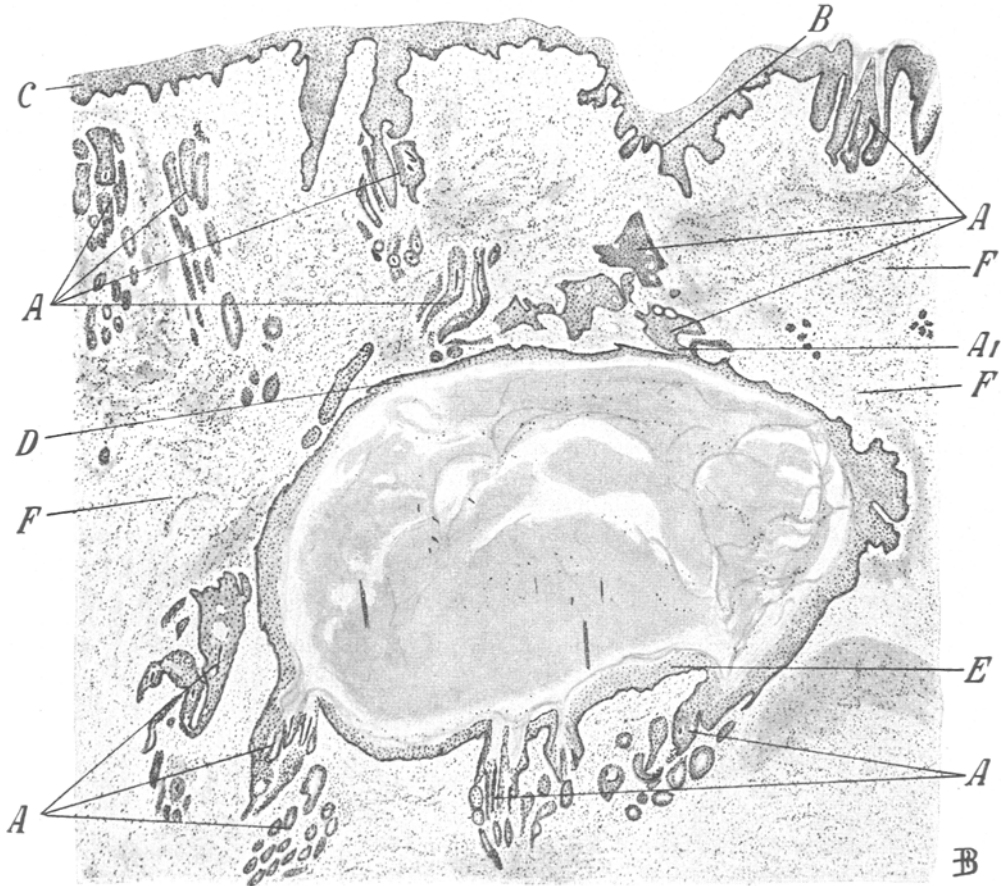


Fig. 1. Kaninchenohr. 4 Tage nach der Enkatarrhaphie und Scharlachöl-Injektion. Zeiss Obj. A* 10. Okul. III. (Vergr. 18 mal.) Die untere Zystenwand, welche Haarbälge hat, ist das verlagerte Hautstück. Oben links gibt es verdickte Haarbälge. A Haarbälge, A, sekundär mit dem Zystenepithel verwachsen, B Nahtstelle, C Deckhaut, D neugebildetes Epithel, E verlagertes Hautstück, F entzündlich infiltriertes Bindegewebe.

8 Tage nach der Enkatarrhaphie fand sich auch eine typische Epithelzyste, deren Wand aus geschichtetem Plattenepithel besteht und die innen immer mit einer Hornschicht bedeckt ist. Die Zyste enthält Detritus, Kristalle und Leukozyten. In der Umgebung der Zyste sieht man viele schön ausgebildete Epithelzapfen, -stränge oder -nester (wie sie auch Fischer u. a. beobachteten), welche auf den ersten Blick einer malignen Neubildung, einem verhornenden Plattenepithelkarzinom (sogenannten Kankroid) täuschend ähnlich sind. Aber dieses Bild wird nur veranlaßt durch die Wucherung von Epithelien der Haarbälge. Die Wucherung dieser Epithelien

kennzeichnet sich auch durch eine ziemlich erhebliche Menge von Mitosen. Die Epithelien der neugebildeten Zystenwand dringen auch manchmal papillär- oder zapfenförmig in das Bindegewebe ein. Es fand sich ferner noch eine kleine, mit geschichtetem Plattenepithel ausgekleidete, rundliche Zyste in der Umgebung der großen Zyste. Diese kleine Zyste hat sich wohl aus einem



Fig. 2. Karzinom. Eine Woche nach der Enkatharraphie und Scharlachöl-Injektion. Zeiss Obj. A* 10. Okul. III. (Vergr. 18 mal.) Die untere Zystenwand ist das verlagerte Hautstück. Rechts und links oberhalb der Zyste befinden sich verdickte Haarbalge. Rechts eine kleine Zyste (C), welche aus bei der Naht in die Tiefe getriebenen Epithelzellen entstand. A Haarbalge, B noch nicht bekleidete Stelle, C eine kleine Zyste, D Gefäß, E Deckhaut, F verlagertes Hautstück, G neugebildete Epithelien, H die Hohlräume, aus denen das Öl extrahiert ist.

Epithelstückchen gebildet, welches bei der Naht weiter in die Tiefe hineingeschoben wurde. Ihre Wand weist keine Haarbalge und Drüsen auf, aber auch ihre Epithelien wuchern stellenweise zapfenförmig nach außen. Das Deckepithel hat keinen Teil an der Wucherung (Textfig. 2).

10 Tage nach der Operation findet man eine dickwandige Epithelzyste. Die Wand weist schon alle Schichten (Zylinderzellschicht bis Hornschicht) der normalen Epidermis auf. Die

Zyste wird von faserigem, zellreichem Bindegewebe umgeben. In den Bindegewebsmassen liegen viele vielkernige Riesenzellen, oft im Innern kleiner Herde von Leukozyten und jungen Bindegewebszellen. Häufig umschließen die Riesenzellen kleine (jetzt leere) Lücken im Gewebe (Fremdkörperriesenzellen). Die Haarbälge in der Umgebung der Zyste sind meistens zystisch erweitert oder mit einer konzentrischen Hornschicht gefüllt, auch ihre Wand enthält alle normalen Schichten der Epidermis. Auch in diesem Präparate findet man eine kleine Zyste in der Tiefe neben der großen. Dieses Zystchen besitzt eine glatte Wand und enthält Detritus und Leukozyten.

Ich habe nur einmal in die Wundhöhle allein (nicht in deren Umgebung) Farbstofföl injiziert; als ich dann die Stelle nach 2 Monaten exzidierte, fand ich eine gewöhnliche glattwandige, mit geschichtetem Plattenepithel ausgekleidete Epithelzyste, die außen mit einem fibrösen, zellreichen, vaskularisierten, von mäßig zahlreichen Leukozyten durchsetzten Bindegewebe umgeben war. Es zeigte sich in diesem Falle keinerlei atypische Wucherung der Zystenwand und der Haarbälge.

Bei unseren Versuchen stellte sich also heraus, daß, ebenso wie bei Benthins² Versuchen, das karzinomähnliche Bild, je länger man nach der Operation wartet, desto mehr von einem gewissen Zeitpunkt an zurückgeht; die Epithelzyste präsentiert sich dann als eine gewöhnliche Zyste ohne atypische Epithelwucherung. 8 bis 10 Tage nach der Vornahme der Enkatarrhaphie hat die Zystenwand ihre maximale Dicke und wird dann wieder dünner. Nach Ablauf von 6 Wochen nach der Enkatarrhaphie sieht man in der Umgebung der glattwandigen Epithelzyste eine geringe Verdickung der Haarbälge, aber keine schönen zapfenartigen Gebilde mehr. Um die Zyste bildet sich eine koriumähnliche faserige, gefäßreiche Bindegewebswand, in der noch immer leukozytäre Infiltration besteht. Es findet sich keinerlei papilläre oder zapfenartige Wucherung, weder der Zysten noch der äußeren Epidermis. Den Inhalt der Zyste bildet Kerndetritus und Hornsubstanz. An der äußeren Haut keine Verdickung des Epithels; auch keine Wucherungserscheinungen der Epithelien der Haarbälge usw. (Textfig. 3).

An der Bauchhaut des Kaninchens habe ich ebenfalls eine gewöhnliche Epithelzyste erhalten, deren Innenwand auch mit geschichtetem Plattenepithel sowie normalem Deckepithel bedeckt ist. Eine atypische Wucherung der Zystenwand ist nicht zu finden. Ein karzinomähnliches Bild wie am Kaninchenohr gibt es hier nicht, aber man kann hier auch erweiterte Haarbälge wie am Kaninchenohr konstatieren.

Wie schon oben erwähnt, konnten wir am Kaninchenohr durch Enkatarrhaphie eines glatten Hautstückes und nachfolgende Scharlachölinjektion keine atypische Wucherung des Oberflächenepithels des versenkten Hautstückes erzielen, während an den Haarbälgen eine lebhaftere Epithelwucherung entstand.

II. Versuchsanordnung.

Es wurde am Kaninchenohr eine Enkatarrhaphie gemacht; 2 Wochen nach dieser Operation wurde die neugebildete Zyste von einer Einstichwunde aus subkutan in verschiedenen Richtungen zerschnitten, ganz tief bis zum Knorpel, dann wurde Scharlach- und Sudanöllösung in die Wunde eingespritzt in der Erwartung, auf diese Weise lebhaftere Wucherung der einzelnen zerkleinerten Stücke der Zystenwand zu erzielen. Ich exzidierte nach der Injektion bei den verschiedenen Versuchen in verschiedenen Intervallen. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich wieder eine Epithelzyste, wie sie oben beschrieben. In diesem Falle wächst eben die zerschnittene Zystenwand wieder zusammen und die entstandenen Lücken werden von neuem Epithel ausgekleidet. Die innere Fläche der Zyste ist glattwandig, die Zyste selbst nicht rundlich, sondern unregelmäßig, manchmal mit Einbuchtungen. In der Zyste reichlich Hornsubstanz, Leukozyten, Detritus und Kristalle. Starke entzündliche Reaktion in der Umgebung. In einem Falle (2 Wochen nach dieser Operation) fanden sich kleine papilläre Wucherungen der äußeren Wand der Zyste; in der Umgebung noch mäßige entzündliche Reaktion. Wand der Zyste ganz verschieden dick. Also, auch wenn man die Epidermis, nachdem sich schon eine Zyste gebildet hat, in Stücke zerschneidet



Fig. 3. Kaninchenohr. 6 Wochen nach der Enkatarrhaphie und Scharlachöl-Injektion. Zeiss, Obj. A* 10. Okul. III. (Vergr. 18 mal.)
A Haarbälge, B Gefäß, C Deckhaut.

und nun das Öl injiziert, so resultiert nach diesem Eingriff auch an diesen Stückchen nie eine atypische Wucherung; nur die Haarbälge der Epidermis verdicken sich und wachsen zapfenförmig in die Umgebung.

III. Versuchsanordnung.

Hierbei wurde die Enkatarrhaphie in anderer Weise modifiziert. Ich umschnitt am Kaninchenohr (bzw. Hahnenbart) ein ovales Stück Haut, zerschnitt dieses ovale Stück in verschiedenen Richtungen ganz energisch und pflanzte es dann in die Tiefe. Nach dieser Operation injizierte ich von verschiedenen Seiten her nach dem Hautstückchen hin Scharlachöl oder Sudanöl oder Skatol oder Indol. (Skatol und Indol wurden zu 5 % in Schweinefett und Olivenöl gelöst.) Das Resultat war ebenfalls eine Zystenbildung, aber es entstanden hier manchmal multiple Zysten (2 bis 3). Die Zysten sind zuweilen rundlich oder haben ab und zu unregelmäßige Einbuchtungen. Die Innenfläche ist mit Hornsubstanz bedeckt, die Epithelien zeigen sehr zahlreiche Mitosen. In der Umgebung der Zysten finden sich ganz geringe Epithelwucherungen der Haarbälge und erhebliche akut-entzündliche Erscheinungen.

IV. Versuchsanordnung.

Eine weitere Modifikation der Enkatarrhaphie war die von G u s z m a n n⁸ angegebene. Die Methode ist folgende: Am Kaninchenohr löst man einen schmalen, rechteckigen, zungenförmigen Hautlappen¹⁾, dessen Außenseite abgeschabt wird, vom subkutanen Gewebe los, unterminiert die Haut von der Lappenbasis aus weiter und eröffnet in entsprechender Entfernung von der letzteren die so entstandene Wundtasche durch einen senkrechten Schnitt. Das freie Ende des Lappens wird dann durch die Wundtasche bis zu dem Schnitt hindurchgezogen und an diesem festgenäht. Schluß dieses Schnittes sowie des Wundbettes des zungenförmigen Läppchens durch Naht. So lag die epidermale Oberfläche des Hautläppchens dem lockeren subkutanen Gewebe zugekehrt. Nach der Operation wurde von verschiedenen Seiten her Scharlachöl eingespritzt. Ich exzidierte nach verschiedenen Zeiten den kleinen, länglichen Knoten, der sich nach der Heilung jedesmal gebildet hatte. Mikroskopisch fand sich in Übereinstimmung mit G u s z m a n n s Versuchsergebnis auch eine Epithelzyste (nach 2 Wochen) oder der Beginn einer Zystenbildung. Die Haarbälge des verlagerten Hautlappens sind erweitert. Die innere Fläche der Zyste ist auch mit einer dicken Hornschicht bedeckt. In der neugebildeten Epidermis findet sich keines der Hautattribute. Man sieht zwischen dem Knorpel und der neugebildeten unteren Zystenwand keinerlei zapfenartige Epithelwucherung. Dagegen findet bis zur 2., jedoch nicht mehr in der 3. Woche, eine Wucherung der Epithelien der Haarbälge des verlagerten Stückes statt; ebenso derjenigen der äußeren Epidermis. Die verlagerte und neugebildete Epidermis wächst also nicht weiter, sondern bildet lediglich eine Epithelzyste.

Das Resultat aller dieser Versuche war somit stets nur eine Epithelzyste, trotzdem das Hautstück, welches ins Bindegewebe verlagert wurde, durch die Injektion der genannten Substanzen in einen Zustand entzündlicher Reizung versetzt war.

V. Versuchsanordnung. Außer der eben erwähnten Modifikation nahm ich auch andere Versuche, und zwar mit einfacher Enkatarrhaphie nach K a u f m a n n und Scharlachölinjektion am H a h n e n b a r t vor. Das Resultat war das gleiche wie beim Kaninchenohre, nämlich eine vollständige Epithelzyste. Die histologische Untersuchung ergab kurz hierbei folgendes:

4 Tage nach der Operation findet sich ein vom Rande des verlagerten Hautstückes, wo sich die Epidermis inzwischen verdickt hat, nach oben auf die Granulationsfläche steigender Epithelfortsatz. In der Umgebung des Hautstückes trifft man kleine Blutungen und geringe entzündliche Reaktion. Das Bindegewebe ist durch die Injektion des Öles gelockert, weitmäschig. Das Öl ist manchmal von Leukozyten durchsetzt. Keine atypische Epithelwucherung in dem Deckepithel und in dem versenkten Hautstücke.

¹⁾ 1,5 bis 2 cm Länge, 2 bis 3 mm Breite.

Eine Woche nach der Operation sieht man eine Epithelzyste, deren Wand aus geschichtetem Plattenepithel besteht; diese Epithelschichten sind ungleichmäßig, manchmal dick, manchmal dünn, oder papillenförmig vorspringend. Das Epithel an den beiden Rändern der ursprünglichen Epidermis ist verdickt und dringt zapfenförmig in die Tiefe ein. Diese zapfenförmigen Fortsätze entstehen auf folgende Weise: Die neu entstehenden Epithelien bilden zunächst eine Art Tasche, indem sie vom Rande der versenkten Epidermis an der Wundfläche zuerst etwas hinunter, dann hinaufsteigen. Dadurch, daß diese beiden die Tasche bildenden Epithelblätter miteinander konfluieren, entstehen scheinbar lange, zapfenförmige Epithelvorsprünge, die sich in einem 1 Woche alten Präparat — manchmal auch verzweigt — finden. In diesen Epithelzapfen sieht man oft zwiebelschalenförmige Epithelkugeln oder kleine Zysten mit einer Hornschicht. Die versenkte Epidermisschicht selbst hat sich verdickt und mit dicker Hornsubstanz bedeckt. Man findet in der Basalschicht einzelne Mitosen. Das Bindegewebe ist sehr locker, zum Teil vaskularisiert und infiltriert.

10 Tage nach der Operation findet sich eine beinahe ganz mit geschichtetem Plattenepithel ausgekleidete Zyste, deren Inhalt Leukozyten und zerfallene Epithelzellen bilden. Die Zystenwand ist glatt, zeigt ebenso wie die äußere Epidermis keine atypische Wucherung. Man findet im Gewebe in der Umgebung von Zysten ziemlich reichlich (Fremdkörper-) Riesenzellen.

An einem andern Präparat sieht man isolierte Epithelzellinseln in der Umgebung des Zystenraumes. Diese Inseln sind jedoch, wie sich an Serienschnitten zeigt, nur ein Teil von Epithelvorsprüngen der neugebildeten Wand.

2 Wochen nach der Enkatarrrhaphie zeigt sich eine vollständige Epithelzyste. An beiden Enden des versenkten Hautstückes dringt von diesem aus neues Epithel tief zapfenförmig ein. Die aus den neugebildeten Epithelien bestehende Wandschicht ist von verschiedener Dicke; ihre Innenfläche ist glatt und mit einer Hornschicht bedeckt, an der Außenseite der Zystenwand finden sich bisweilen kleine, zapfenartige Vorsprünge. Die versenkte Epidermis ist bedeutend verdickt (Textfig. 4).

3 Wochen nach der Implantation sieht man eine noch weitere Vervollkommnung der Zyste. Die Wand zeigt jetzt dieselbe Beschaffenheit wie das Deckepithel. Die Zyste ist von faserigem, zellreichem, vaskularisiertem Bindegewebe umgeben, stellenweise findet sich stärkere oder geringere Infiltration. Die atypische Epithelwucherung der äußeren Haut, welche wir am Kaninchenohr gesehen haben, finden wir zu keiner Zeit und an keinem Präparate des Hahnenbartes. Das versenkte Hautstück liegt immer in dem entzündeten Gewebe, welches stets mit dem injizierten Farbstoff angefüllt bleibt, aber es gibt keinerlei atypische Wucherung, die Epidermis erscheint nur etwas verdickt und zeigt eine starke Verhornung (wie die Präparate vom Kaninchenohr). Wir sehen 5 Wochen nach der Operation in der Umgebung der jetzt recht großen Zyste ein fibröses zellreiches Bindegewebe, also eine Koriumbildung, wie sie schon Kaufmann seinerzeit beschrieben hat.

VI. Versuchsanordnung.

Ich habe einmal nach 4 Monaten ein ganz gut geheiltes Präparat exzidiert, dessen Bildung wir in der Weise hervorgerufen hatten, daß wir Scharlachöl subkutan injizierten und dann einen Monat darauf an dieser Injektionsstelle eine Enkatarrrhaphie machten. Bei dieser Operation floß noch injiziertes Öl heraus. Nach der Operation wiederholte ich die Injektion.

Das Resultat war auch eine Zyste. Der mikroskopische Befund war der einer gewöhnlichen Epithelzyste, wie man sie bei einem 5wöchigen Präparate sieht. Zystenwand aus geschichtetem Plattenepithel gebildet, in der Umgebung vielkernige Riesenzellen, keine atypische Wucherung der Epithelien; die Zysten enthalten Kerndetritus und Hornsubstanz.

VII. Versuchsanordnung.

Ferner wurde die später durch Enkatarrrhaphie verlagerte Hautstelle vorher 3 Wochen lang einen um den andern Tag skarifiziert und täglich mit Scharlachöl

gepinselt. Ich spritzte in einem Falle nach der Operation Scharlachöl in die Wundhöhle, im andern nicht. Das Resultat war bei beiden eine gewöhnliche Epithelzyste. An dem injizierten Präparat fanden sich starke entzündliche Erscheinungen, die Epidermis der Zystenwand war hier dicker als in dem andern Falle. Das nicht injizierte Präparat zeigte keine erhebliche Entzündung und die versenkte Epidermis war hier ebenso dick wie gewöhnliches Deckepithel. In der Umgebung der großen Zyste fand sich an dem injizierten Präparat eine zweite kleine rundliche Zyste, deren Inhalt Nähfadenstücke waren und die meines Erachtens aus einem Epithelstückchen entstanden war, das bei der Naht mit in die Tiefe verpflanzt worden war. Ich vermochte also auch keine atypische Epithelwucherung durch Implantation eines mit Skarifikation, mit Bepinseln

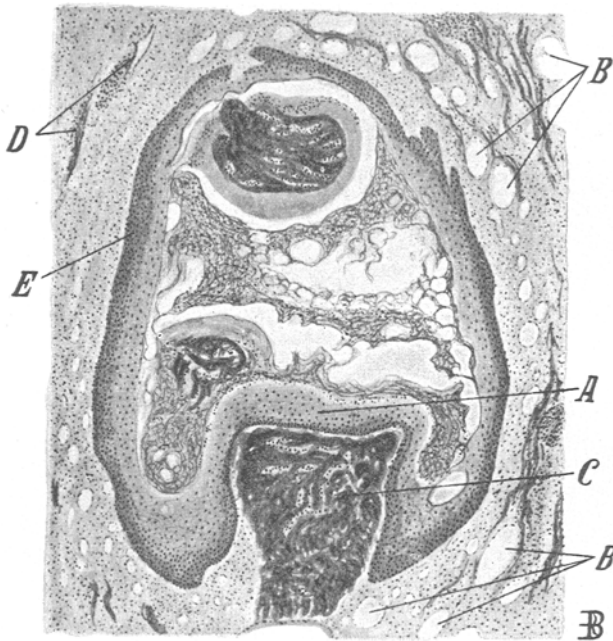


Fig. 4. Hahnenbart. 2 Wochen nach der Enkatarrhaphie und Scharlachöl-Injektion. Zeiss Obj. A, Okul. I. (Vergr. 44 mal.) Die untere Zystenwand ist das verlagerte Hautstück. A verlagertes Hautstück, B die Hohlräume, aus denen das Öl extrahiert ist, C Cutis, D Gefäß, E neugebildete Epithelien.

und nachfolgender Injektion von Scharlachöl behandelten Hautstückchens zu erzeugen. Im Hinblick auf diese Versuchsergebnisse läßt sich demnach folgendes sagen:

Durch die Verlegung des Hautstückchens ist eine gut charakterisierte Zyste entstanden, bei der entweder die untere Wand (bei der Enkatarrhaphie) durch das versenkte Hautstückchen oder die obere Wand (bei der G u s z m a n n'schen Methode) durch den verlegten Lappen gebildet wird. Die neugebildete Zystenwand besteht aus geschichteten Plattenepithelien, die insgesamt die Struktur der normalen Epidermis (von der Zylinderzellenschicht bis zum Stratum corneum) aufweisen. In dieser neugebildeten Wand sind die normalen Attribute der Haut niemals vorhanden. Wenn nun G u s z m a n n⁸ in dem neugebildeten Wandteil Haarbälge gesehen haben will, so wurde das bereits von v. K ü g e l g e n als Irrtum erkannt. Bei Entstehung dieser Zyste steigen in der von K a u f m a n n beschriebenen Weise die Epithelzellen vom Rande des verlagerten Hautstückes an dem benachbarten Bindegewebe hinauf (bei der G u s z m a n n'schen

Methode hinunter), erstrecken sich über das gegenüberliegende subkutane Bindegewebe und überhäuten so dasselbe. Wir sahen dabei nur am Kaninchenohr eine atypische Epithelwucherung, jedoch ergab sich, daß diese aus den Haarbälgen entstanden war. Die verdickten Haarbälge sind manchmal zystisch erweitert und manchmal mit einer konzentrisch geschichteten Hornsubstanz gefüllt. Die Talgdrüsen, die anfänglich große körnige Zellen enthalten, schwinden allmählich nach der Verdickung oder Erweiterung der Haarbälge bzw. sie gehen ebenfalls in Plattenepithelzapfen über.

Die verlagerte Epidermis ist zuerst etwas verdickt und wächst immer nur derart, daß eine Epithelzyste entsteht. Trotzdem das versenkte Hautstück in der entzündeten Bindegewebssubstanz liegt und die Wundhöhle oder Zyste mit injiziertem Farbstoff gefüllt ist, ist nie eine atypische Epithelwucherung an dieser Zyste zu sehen. Zwar haben wir manchmal kleine papilläre Wucherungen an der neugebildeten Zystenwand, doch wuchern diese nicht weiter, sondern gehen nach und nach zurück. Bei der Implantation der zerschnittenen Hautlappen sehen wir auch in gleicher Art sich Zysten bilden; durch Injektion von Fettfarbstoff oder Eiweißfäulnisstoffen kann man bei den einzelnen Hautstückchen gar keine atypische Wucherung veranlassen, wenn auch multiple Zysten sich bilden.

Die Herkunft der „karzinomähnlichen“ Wucherungen, wie auch wir sie in der Umgebung der Zyste am Kaninchenohr fanden, ist nach der Fischer'schen Mitteilung von mehreren Seiten studiert worden, und es hat sich mit Sicherheit ergeben, daß durch die Wirkung durchaus nicht nur des Scharlachrotöls, sondern auch verschiedenartiger anderer Substanzen und, wie O. Sachs⁴⁵ jüngst berichtete, selbst von reinem Olivenöl (leider fehlte uns die Zeit, das selbst noch öfter nachzuprüfen, mehrere Versuche waren aber negativ), eine atypische epitheliom- oder trichoepitheliomartige Wucherung des Epithels hervorgebracht werden kann. Ihre Herkunft nehmen die Zellen bei der Epithelwucherung nach der Ansicht vieler Autoren zunächst und hauptsächlich von den Haarbälgen, während das Deckepithel nur in geringem Maße oder gar nicht daran teilnimmt. Eine wichtige Bedingung für die Epithelwucherung ist die pralle Füllung des subkutanen Bindegewebes mit dem Injektionsstoffe und dessen längeres Liegenbleiben.

Viele Einwände bestehen aber gegen die Ansicht, daß die Epithelwucherung überhaupt durch Chemotaxis verursacht wird.

Zuerst bestritt Jores⁴¹ chemotaktische Wirkung, weil er als Effekt der Scharlachöleinspritzung zunächst und vorwiegend eine Wucherung der Keimschicht der Haarbälge sah. Er behauptet, daß die Epithelwucherung entstehen kann, wenn die Epithelien direkt mit dem Öl in Berührung treten. Auch Albrecht¹ hält dafür, daß infolge des direkten Kontakts der öligen Flüssigkeit mit dem Epithel die Epithelwucherung entstehen kann. Stahr³⁴ glaubte ebenfalls, daß das Zustandekommen der Epithelwucherung durch Chemotaxis nicht erwiesen sei. Aber er nimmt für die Proliferation des Plattenepithels nicht nur einen Reiz, sondern einen Komplex von Ursachen an, unter denen die anatomische Beschaffenheit der Gegend eine große Rolle spielt. Dagegen behauptet Wyß⁴⁴ in bezug auf die Ursache der Epithelwucherung, daß sich durch die pralle Injektion zwischen Knorpel und Epidermis ein dauernder Druck äußert und durch diesen mechanischen Druck das Epithel seiner Nahrungszufuhr durch die Saftspalten, kleinen Gefäße usw. beraubt und zu einer atypischen Wucherung veranlaßt werde. Werner⁴² spritzte Scharlachöl in Mäusetumoren und bemerkte eine lebhaftige Wucherung im Gebiete der

Injektion. Er hielt diese Wucherung für einen direkten Reiz auf die Krebszellen. Snow³³, Meyer¹³, Helmholtz⁹ und White⁴³ erklärten die atypische Epithelwucherung nach ihren eigenen Versuchen als den Erfolg des chronischen entzündlichen Reizes. Besonders Meyer konstatiert, daß die Epithelwucherung durch chronische milde Entzündung kombiniert mit Zirkulationsstörungen erfolge. Fricke⁵ nimmt an, daß die lebhafteste Epithelwucherung auf den kombinierten Reiz der Entzündung — der vielleicht auch nur ein toxischer, also chemischer, ist — und des Scharlachöls zu beziehen ist.

Stoeber³⁶ hat zwar einer chemotaktischen Wirkung widersprochen, aber er räumt ein: „Für eine chemotaktische Wirkung könnte man die sekundäre, selbständige Sprossenbildung der verdickten Haarbälge und deren unverkennbares Hinstreben zu dem in der Nähe gelegenen Öltropfen verwerten.“ Stoeber und Wacker³⁸ spritzten am Kaninchenohr eine fettige oder ölige Lösung von Pyridin, Indol, Skatol ein und sie stellten dann eine atypische Wucherung fest, für deren Ursache sie eine Ernährungsveränderung der Epithelzellen hielten, indem sie annahmen, daß im Überschuß vorhandene geeignete Eiweißfäulnisprodukte von den wachsenden Zellen verankert werden. Benthin² macht für die Epithelwucherungen vielerlei Ursachen verantwortlich, nämlich nebeneinander Entzündung, Gewebsspannung, manchmal auch gewisse Zirkulationsstörungen, hauptsächlich aber auch vorhandene chemische Stoffe. Neuestens haben Wacker und Schmincke⁴⁰ Versuche über die Einspritzung von einer großen Reihe verschiedener Substanzen in das Kaninchenohr veröffentlicht. Sie sprachen die erzielten Epithelwucherungen als für durch eine Veränderung des Zellchemismus der Epithelzellen bedingt an.

Robert L. Dixon³ injizierte Sudan III, Scharlachrot und Paraffin am Kaninchenohr und bestrahlte die Stelle mit Röntgenstrahlen. Das Resultat war, wie von andern Autoren schon erwähnt, eine einfache Hypertrophie des Epithels der Haarbälge. Durch die Röntgenbeleuchtung wurde die Proliferation des Epithels gehemmt.

Löwenstein¹⁷ injizierte fein zerkleinerten Tabak in das Kaninchenohr, 3 Wochen später eine mit Scharlachrot gesättigte Xylol-Paraffinlösung in dieselbe Stelle. Nach 2 Wochen und dann noch einmal 12 Tage später wurde die Injektionsstelle mit einem Hammer leicht geschlagen. Als Resultat fand er mehrere mit Epithel ausgekleidete Hohlräume in der Subkutis, die er in Analogie zu den Zysten Pels-Leusdens (die, wie oben erwähnt, aber Kaufmanns Schüler v. Kügelgen erst genauer histologisch untersuchte) setzte.

Greischer⁷ injizierte verschiedene chemische Substanzen, z. B. Ölsäure, Olivenöl, Paraffin, Indol, Rohparaffin oder Tabakteer am Kaninchenohr, nachdem er die Karotis unterbunden, den Sympathikus durchgeschnitten oder an der Ohrwurzel sämtliche Venen unterbunden hatte. Er beobachtete als Folgen der Injektion von Ölsäure, Rohparaffin, Indol und Tabakteer eine atypische Epithelwucherung der Haarbälge und auch entzündliche Erscheinungen. An der Seite der Karotisunterbindung und der Sympathikusdurchschneidung war die Epithelwucherung geringer, aber an dem venös-hyperämisch gemachten Ohr war sie stärker und ausgedehnter als am normalen Ohr. Daher nahm er an, daß die Epithelwucherung durch den Reiz von bestimmten chemischen Substanzen verursacht wäre, und daß sie stärker sei, wenn diese Substanzen mit den Epithelien länger in Kontakt blieben. Denn die Epithelwucherung ist bei der arteriellen Hyperämie (bei Sympathikusdurchschneidung) geringer als bei der venösen Hyperämie, weil durch die beschleunigte Zirkulation die injizierten Substanzen schneller vom Injektionsort fortgeführt werden, während bei der venösen Hyperämie das Gegenteil der Fall ist.

Ferner haben Huguenin¹⁰, Seckel³² und Rutschinski²⁸ auch am Kaninchenohr, Stoeber³⁷ und Wessely⁴² am Menschenkörper eine atypische Epithelwucherung wie beim Kaninchenohr gesehen. Die Wucherung entsteht beim Menschen nach ihren Befunden auch aus den Haarbälgen und Schweißdrüsen. Das Bindegewebe um dieselben weist eine bemerkenswerte Auflockerung, zellige Infiltration und Reichtum an Spindelzellen auf.

Ich selbst spritzte Sudan III (in Olivenöl), Indol und Skatol (in Schweinefett) in die Haut des Kaninchenohrs. Als ich nach 1 oder 2 Wochen die injizierten Stelle

untersuchte, fand ich in allen Fällen eine atypische Epithelwucherung der Haarbälge und die Entzündungserscheinungen in dem Bindegewebe in deren Umgebung (Textfig. 5).

Man findet oft Endothelwucherungen der Lymphgefäße unter der Haut nach der Fettfarbstoffinjektion (Jores, Stoeber, White, Fricke). White betrachtet diese Endothelwucherungen als bloße Reaktionswirkungen. Durch die Injektion wurden auch, außer bei der gewöhnlichen Haut an den Haarbälgen, Wucherungen der Epithelzellen an der Netzhaut (Schreiber und

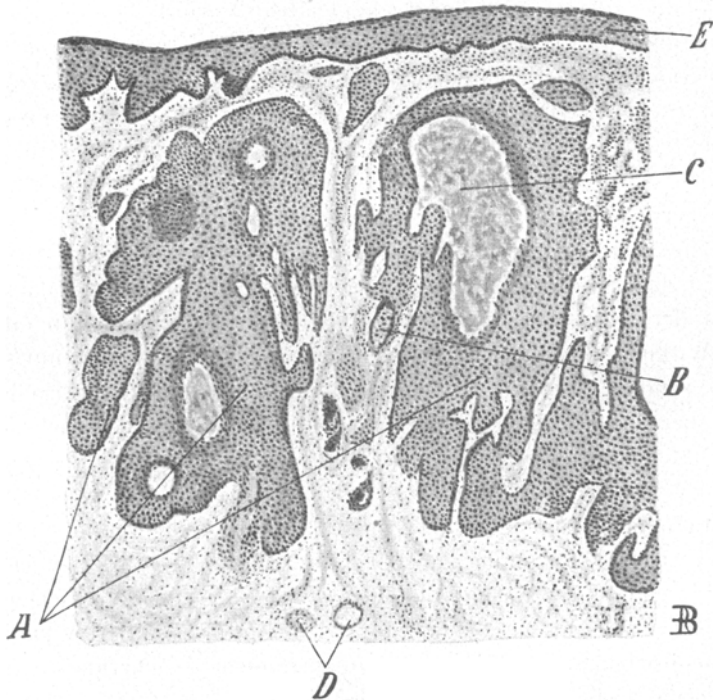


Fig. 5. Kaninchenohr. 14 Tage nach der Injektion von Sudan III (in Olivenöl). Zeiss, Obj. A, Okul. I. Vergr. 44 mal.) Man sieht starke atypische Wucherung der Haarbälge. A Haarbälge, B Haarbalgdrüse, C Hornmasse, D Gefäße (Arterie und Vene), E Deckhaut.

Wengler²⁹), an der Brustdrüse (White), an der Mundschleimhaut (Helmholz⁹) erzeugt.

Bei näherer Betrachtung der oben geäußerten Meinungen scheint es mir, als ob viele Autoren sich B. Fischers Ansicht von der Epithelwucherungen produzierenden chemotaktischen Wirkung der injizierten Substanzen nicht anschließen, wenn auch z. B. Stoeber, Fricke und Benthin dieser chemotaktischen Wirkung eine gewisse Rolle nicht absprechen.

Nach unseren Präparaten scheint die Wirkung des Farbstofföls darin zu liegen, daß es eine Wucherung der Keimschicht der Haarbälge veranlaßt. Wir sehen 1 oder 2 Tage nach der Injektion viele Mitosen in der Keimschicht der Haarbälge.

4 Tage nach der Injektion tritt schon die Verdickung der Haarbälge ein, und dabei zeigt sich eine Verhornung in dem Zentrum. An dem Deckepithel sieht man gar keine Veränderung oder nur eine leichte Verdickung; es entsteht also allein eine Wucherung der Haarbälge. B. Fischer und Benthin haben zwar in dem Narbengewebe auch atypische Epithelwucherungen wahrgenommen, aber nach meinen Versuchen zu schließen werden diese Veränderungen in der künstlichen Narbe nur durch die liegengebliebenen Haarbälge veranlaßt.

Durch die Injektionen am Hahnenbart wurden gar keine solchen (karzinomähnlichen) atypischen Wucherungen erzielt, trotzdem von mir zahlreiche Injektionen gemacht wurden und bei zwei Versuchen vor der Enkatarrhaphie das Hautstückchen 3 Wochen lang skarifiziert und mit Scharlachöl bepinselt wurde. Ich glaube, daß dieses negative Resultat darauf beruht, daß die Epidermis des Hahnenbartes eben keine Anhangsgebilde, wie Haare, Drüsen, hat.

Für einen Effekt der Chemotaxis, wie es Fischer annimmt, möchte ich die atypische Epithelwucherung, in Übereinstimmung mit andern Autoren auch nicht halten, da der Beginn der Wucherung sich, wie schon erwähnt, in der Keimschicht der Haarbälge zuerst zeigt. Wenn das Epithel durch die chemotaktische Wirkung zum Wuchern gebracht würde, so müßten nicht nur seitens der Haarbälge, sondern von dem Deckepithel und von der verlagerten Epidermis aus, also auch bei der Epidermis des Hahnenbartes, atypische Epithelwucherungen entstehen. Ich kann aber auch nicht der Joreschen Meinung beipflichten. Wenn in den Epithelzellen, wie Jores annimmt, durch die direkte Berührung mit Farbstofföl eine atypische Wucherung entstände, so müßten in der verlagerten Epidermis, welche doch immer in Berührung mit dem injizierten Öl gebracht wurde, atypische Wucherungen entstehen. Aber in meinen Versuchen wucherte die verlagerte Epidermis nur bis zur typischen Epithelzyste (Atherombalg); eine atypische epitheliomatöse oder gar karzinomähnliche Wucherung konnte ich in der verlagerten Epidermis nie feststellen.

Ich glaube auch, daß diese atypische Epithelwucherung als eine entzündliche Reaktion, die durch einen Reiz seitens des Scharlachöls usw. ausgelöst wurde, aufzufassen ist, weil nach meinen Versuchen zuerst nach der Injektion zwischen der Epidermis und dem Knorpel eine starke Entzündung entsteht und die Keimschicht der Haarbälge, welche sich in diesem Entzündungsbezirk befindet, viele Kernteilungsfiguren aufweist. Besonders um sie herum ist die entzündliche Infiltration außerordentlich stark.

Warum wuchern nun nur die Epithelzellen der Haarbälge? Natürlich wird im oberflächlichen Epithel auch durch den entzündlichen Reiz die Wucherung veranlaßt, aber die Entzündung geht in unseren Fällen von ziemlich tiefen Bezirken aus, in welchen nur Haarbälge und Drüsen liegen. Wenn die Entzündung bis an die Oberfläche dränge, so würden die oberflächlichen Epithelzellen auch wuchern. Wir sehen immer nur eine Verdickung und Verhornung der

versenkten Epidermis. Dieser Zustand ist auch verursacht durch die entzündlichen Reize, wie wir es gerade am Rande der chronischen Hautgeschwüre sehen können. Bei den Epithelzellen der versenkten Epidermis wird auch durch diesen Reiz die Wachstumskraft angeregt, und sie überhäuten dadurch schneller den Zystenraum. Schmieden²⁷, Krajca¹⁴, Strauß³⁹ u. a. brachten Scharlachrotsalbe auf die Granulationsflächen und erzielten dadurch eine schnelle Überhäutung. Neuerdings haben Schmieden und Hayward²⁸ auf Grund experimenteller Untersuchungen verschiedener Autoren betont, daß durch Verwendung von Scharlachrot und dessen Komponente Amidoazotoluol, welche Stoffe sich einen dauernden Platz in der Therapie, und zwar zur Beschleunigung der Epithelüberwucherung granulierender Flächen erworben haben, trotz der mikroskopischen Ähnlichkeit der Epithelwucherung mit dem Bilde des Karzinoms weder experimentell noch klinisch jemals eine echte Krebsbildung erzielt worden ist. Ich denke mir, daß die Scharlachrotsalbe zuerst auf das Granulationsgewebe eine Entzündung erregende Wirkung ausübt und daß hierdurch die Wachstumskraft der Epithelzellen indirekt gesteigert wird.

In unseren Fällen wurden die Versuche auch über längere Zeit ausgedehnt, und es zeigte sich, daß, wenn das Scharlachöl, welches als Reizmittel wirkt, verschwunden ist, auch die Entzündung aufhört und die atypische Wucherung allmählich zu ihrer ursprünglichen Beschaffenheit zurückgeht. Es bleibt eine Epithelzyste übrig als eine glattwandige Kammer, die mit normaler Epidermis ausgekleidet ist (6 Wochen nach der Operation).

Entgegen Fischers Meinung sagt Ribbert²⁴, daß „die Umwandlung des Bindegewebes die *Conditio sine qua non* der Epithelsprossung ist, die niemals in die unveränderte Binde substanz erfolgt. Das heißt mit andern Worten, der Vorgang in der Kutis löst das Wachstum des Epithels aus. (Beiträge zur Entstehung der Geschwülste, 1907, S. 82). Meyer¹⁸ sah, daß das Epithel nicht nach dem Öltropfen hinwuchert, sondern nach den entzündeten Stellen in der Gegend der nach allen Seiten ihren Reiz abgebenden Scharlachöltropfen. Ich möchte dem beistimmen, daß die Epithelwucherung da am stärksten ist. Meyer hat die Entzündung und zirkulatorisch bedingte Ernährungsstörung als Ursache der Epithelwucherung angenommen. Aber ich bin der Ansicht, daß nicht die Zirkulationsstörung, wie sie bei der Gefäßligatur eintritt, die Ursache zur Epithelwucherung abgibt, sondern vielmehr die Entzündung, und zwar besonders, wenn eine Infektion der betreffenden Stelle auftritt. Durch meine Versuche wenigstens konnte ich zeigen, daß Mittel, die eine Epithelwucherung hervorrufen sollen, wie Scharlachrot, Sudan III, Skatol, Indol, gar keine Wirkung auf ein experimentell verlagertes Epidermisstück haben.

S c h l u ß.

Ein versenkter Hautlappen wandelte sich bei unseren Versuchen ausnahmslos zu einer Zyste um, wobei das Epithel seine Tendenz, Flächen zu bekleiden, an den

Tag legt, was bereits Kaufmann bei seinen Enkatarrhaphieversuchen hervorhob.

Durch die Injektionen von Scharlachöl usw. kann man in der versenkten Epidermis oder der neugebildeten, aus Epithelien bestehenden Zystenwand gar keine atypische (karzinomähnliche) Epithelwucherung veranlassen, trotzdem in dem umgebenden Gewebe bedeutende entzündliche Erscheinungen sich zeigen und das verlagerte Hautstück immer in Kontakt mit dem injizierten Farbstoff gebracht und längere Zeit gehalten wurde.

An der atypischen Epithelwucherung, welche wir am Kaninchenohr als Folge der Injektion auftreten sehen, nahmen das Deckepithel und das versenkte Epithel selbst gar keinen Teil. Sie entsteht immer nur durch Epithelwucherung an den Haarbälgen.

Diese Epithelwucherung entsteht durch einen entzündlichen Reiz, welcher durch die injizierten Stoffe ausgeübt wird.

Am Hahnenbart erzielt man durch Injektion derartiger chemischer Substanzen gar keine atypische Epithelwucherung wie beim Kaninchenohr, weil er der Hautanhänge entbehrt.

Literatur.

1. Albrecht, Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 1, 1907. — 2. Benthin, Ztschr. f. Krebsforschung Bd. 10, 1911. — 3. Dixon, Contributions from the pathological laboratory 4, 1908/09; ref. Berl. klin. Wschr. 1910, S. 1546. — 4. B. Fischer, Münch. med. Wschr. Nr. 42, 1906. — 5. Fricke, Inaug.-Diss. 1909, Marburg. — 6. Garré, Beiträge z. klin. Chirurgie Bd. 11, 1894. — 7. Greischer, Ztschr. f. Krebsforschung Bd. 11, 1911. — 8. Guszmán, Virch. Arch. Bd. 181, 1905. — 9. Helmholtz, John Hopkins Hosp. Bull., Baltimore, Nr. 198, 1907. — 10. Huguenin, Archives de méd. exp. et d'at. pathol. 1910. Ref. Ztbl. f. Path. Nr. 1, 1911. — 11. Jores, Münch. med. Wschr. Nr. 18, 1907. — 12. Kaufmann, Virch. Arch. Bd. 97, 1884. — 12a. Derselbe, Lehrb. d. spez. path. Anat., 6. Aufl., 1911. — 13. Kisch, Inaug.-Diss. Leipzig 1910. — 14. Kraja, Münch. Med. Wschr. Nr. 38, 1908. — 15. v. Kügelgen, Zur Genese der traumatischen Epithelzysten (experimentelle Untersuchungen). Inaug.-Diss. Göttingen 1908. — 16. Loeb, Arch. f. Entwicklungsmechanik Bd. 13, 1902. — 17. Löwenstein, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 96, 1910. — 18. Meyer, Zieglers Beitr. Bd. 46, 1909. — 19. Pels-Leusden, D. med. Wschr. Nr. 34, 1905. — 20. Ribbert, Das path. Wachstum der Gewebe. Bonn 1896. — 21. Ribbert, Bibliotheca medica Heft 9, 1897. — 22. Derselbe, Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 6, 1898. — 23. Derselbe, D. Ztschr. f. Chir. Bd. 49, 1898. — 24. Derselbe, Beiträge zur Entstehung der Geschwülste, 1907. — 25. Derselbe, Allg. Path. und path. Anat., 3. Aufl. — 26. Rutschinski, Russky Wratsch Nr. 23, 1910. Ref. Ztbl. f. Path. Nr. 1, 1911. — 27. Schmieden, Ztbl. f. Chir. Nr. 6/7, 1908. — 28. Schmieden und Hayward, D. Ztschr. f. Chir. Bd. 112, 1911. — 29. Schreiber und Wengler, Ztbl. f. Path. Nr. 13, 1908. — 30. Schweninger, Charité-Annalen Bd. 11, 1886. — 31. Derselbe, Ztbl. f. med. Wiss. Nr. 9/10, 1881. — 32. Seckel, Münch. Wschr. 1908, Nr. 14. — 33. Snow, Journ. of inf. Dis. 4, 1907. Ref. Ztbl. f. Path. Nr. 17, 1908. — 34. Stahr, Münch. Med. Wschr. Nr. 24, 1907. — 35. Stilling, Verh. d. D. Path. Ges. 1903. — 36. Stoeber, Münch. med. Wschr. Nr. 3, 1909. — 37. Derselbe, ebenda Nr. 14, 1910. — 38. Stoeber und Wacker, Münch. med. Wschr. Nr. 18, 1910. — 39. Strauß, D. med. Wschr. Nr. 19, 1910. — 40. Wacker und Schmincke, Münch. med. Wschr. Nr. 30/31, 1911. — 41. Werner, Münch. med. Wschr. Nr. 44, 1908. — 42. Wessely, Med. Klin. Nr. 14, 1910. — 43. White, Journ. of Path. u. Bakt. Bd. 14, 1910. — 44. Wyß, Münch. med. Wschr. Nr. 13, 1907. — 45. O. Sachs, Wien. klin. Wschr. Nr. 45, 1911.