

I.

Zur Frage des Fremdkörpergranulationsgewebes.

Eine experimentelle Studie.

(Aus dem Universitätsinstitut für Pathologische Histologie und Bakteriologie in Wien.

Vorst.: Prof. Dr. O. Stoerk.)

Von

Dr. Theodor Bauer, Assistent des Institutes, und Dr. Julius Fleissig.

(Hierzu 6 Textfiguren.)

In einer früher erschienenen Publikation¹ hat der eine von uns die bis dahin als Riesenzellensarkome, auch als Myelome der Sehnenscheiden, bezeichneten Tumoren im Sinne von Granulationsgeschwüsten zu deuten versucht und bei der Besprechung ihrer Entstehung als wahrscheinlich angenommen, daß es nach einmaligem oder wiederholtem Trauma (abgesehen von anderen Vorgängen im Gewebe) zur Bildung von Cholesterinniederschlägen gekommen sei, und daß diese als Reiz auf das umgebende Gewebe gewirkt hätten. Charakteristische Analogien schienen durch jene Prozesse gegeben, welche — vielfach chronisch-entzündlichen Gewebsveränderungen sehr ähnlich — durch die Anwesenheit kristallinischer Substanzen bedingt sind: Beispielsweise gewisse arthritische Formen oder atheromatöse Gefäßprozesse. In der genannten Arbeit war auch schon die Vermutung ausgesprochen worden, daß möglicherweise diese Bildungen der Sehnenscheiden experimentell erzeugt werden könnten.

In diesem Sinne angestellte Versuche wurden der Ausgangspunkt von Untersuchungen, über welche im folgenden berichtet werden soll.

Das Nächstliegende schien uns, die Wirkungsweise reinen Cholesterins auf das Gewebe auszuproben, führte aber zu keinem sicheren Ergebnis, weil sich das Cholesterin, gleichgültig, ob wir es in Olivenöl aufgelöst oder in Substanz einführten, im Gewebe derart verhielt, daß wir noch keine endgültigen Schlüsse vorläufig daraus ziehen konnten. Weiter unten kommen wir ausführlich darauf zurück.

Wir verwendeten dann bei einer nächsten Versuchsreihe jene Substanz, welche schon von verschiedenen Autoren, und zwar insbesondere zur Erzeugung von Tumoren verwendet worden war, den Kieselgur, eine in der Dynamitindustrie

verwendete feinpulverige Substanz, welche zuerst von Podwyssozki in die experimentelle Pathologie eingeführt worden war. Der Kieselgur erscheint in Form von mikroskopisch kleinen Scheibchen und Täfelchen, sowie von Splittern etwa in der Größe von roten Blutkörperchen mit deutlichem Lichtbrechungsvermögen. Im Wasser suspendiert, stellt er eine gut verwendbare Injektionsmasse dar mit der Möglichkeit einer genauen Dosierung und der besonderen Wirkungsweise, im Gewebe durch die scharfen und spitzigen Ränder der Partikel einen kontinuierlichen Reiz auszuüben, wobei die Partikel wohl phagozytiert, aber niemals aufgelöst oder irgendwie verändert werden.

Podwyssozki⁴ hat sich speziell auch mit der Frage über die durch den Kieselgur ausgelösten formativen Reize beschäftigt und kam zu den Schlüssen:

1. Daß der Kieselgur ein den Lebensprozeß, resp. die Kernwucherung sehr beschleunigendes Agens sei, besonders durch die Beimischung von energischen physiologischen Stimulantien, wie Eisen und phosphorsaurem Kalzium. „Der außerordentliche Reichtum der Geschwulstriesenzellen an Kernen wird durch eine höchst energische und ungestüme Teilung der letzteren verursacht, indem die mikroskopischen, von den Zellen phagozytierten und die Kerne berührenden Kieselnadeln als unmittelbarer formativer Reiz und Erreger dieses Proliferationsprozesses erscheinen. Eine mitotische Kernteilung findet nur in solchen Zellen statt, in denen keine Kieselnadeln vorhanden sind. 2. Durch eine solche ursprüngliche Kern- und Zellteilung bildet sich in der nächsten Umgebung von Kieselteilchen aus dem Peritonäalendothel, sowie aus den Gefäßendothelien usw. eine mit jedem Tage zunehmende Menge von indifferenten, embryonal aussehenden Zellen, die mit großen phagozytären und amöboiden Fähigkeiten ausgestattet sind. Einige von diesen beweglichen Zellen kriechen in die leeren Kieselpanzer und fangen an, sich zu vermehren, so lange sie Raum genug hierzu in dieser engen Wohnung haben. 3. Die Entstehung der Riesenzellen geht in der Weise vor sich, daß die die Kieselteilchen umlagernden, multinukleären Leukozyten zugrunde gehen und den gereizten Zellen des Endothels und der Adventitia als Nährmaterial dienen, welche dann, mit Kieselnadeln beladen, durch Amitose die vielkernigen Protoplasmamassen bilden.“ 4. P. schließt mit der Bemerkung, man sei berechtigt, in der Ätiologie der Neubildungsprozesse die Existenz von direkten Kernwucherungsreizen anzunehmen. Die Reiztheorie der Geschwülste beruht also nicht nur auf klinischen Beobachtungen, sondern auch auf Tatsachen der experimentellen Pathologie.

Schirokogoroff³ wiederholte die Versuche Podwyssozkis, zog aber andere Schlüsse.

Er hatte bei subkutaner Injektion positive, bei intravenöser negative Erfolge und glaubt, in den erzeugten Tumoren keine reinen Entzündungsreger erblicken zu dürfen, da die Neubildungen nie eine Tendenz zur Schrumpfung, wie auch nie eine Reaktion des umgebenden Gewebes zeigten. Dies sei der deutlichste Unterschied zwischen Entzündung und Tumoren. Er glaubt ferner, daß im Kieselgur die Substanz gefunden sei, die den in der Geschwulstätologie bisher unbekannten, aber vielfach supponierten formativen Reiz im Experiment ersetzt, und so wieder einen Beweis für die Reiztheorie der Geschwülste liefert.

Vor einem Jahre ungefähr veröffentlichte Stieve² seine Untersuchungen über dieselbe Frage; als Versuchstier nahm er das Meerschweinchen, bei dem er durch subkutane Injektion Kieselgurtumoren erzeugte.

Er setzte diese Versuche in der Art fort, daß er Teile der Tumoren, entweder im ganzen Stück oder zu Brei verrieben, auf artgleiche Tiere weiter überimpfte. Er wollte so die Frage entscheiden, ob es sich um Granulationsgewebe oder tatsächlich um echte Neoplasmen handle. Seine Ergebnisse bei letzteren Versuchen sind etwas spärlich: Von 47 Impfversuchen fielen 46 negativ

aus; der einzige positive Fall zeigte folgendes Verhalten: Nach intraperitonealer Injektion von primärem Tumorbrei in ein zweites Meerschweinchen entstehen fünf, dem Darm fest adhärierende Knoten, deren größter der Hinterwand des Zökums angehört und subperitoneal liegt („das Peritoneum zieht glatt über ihn hinweg“). Mikroskopisch zeigen sich polygonale, spindel- und rautenförmige Zellen, dazwischen größere vielkernige, deren Kerne bläschenförmig und chromatinreich sind. In sehr vielen Zellen findet sich Kieselgur. Zahlreiche mitotische Kernteilungen, darunter meist pathologische Formen. Stieve fährt dann fort: „Außer durch diese Mitosen unterscheidet sich dieser Tumor von allen anderen dadurch, daß er ein deutliches infiltratives Wachstum zeigt, und zwar durchbricht die Wucherung von ihrer Basis her in großer Ausdehnung die äußeren Muskelschichten der Darmwand. Die einzelnen Muskelzellen sind hier auseinander gedrängt, die Granulomzellen haben sich zwischen sie eingedrängt und dringen in breiten Straßen in die inneren Muskelschichten vor, wobei sie offenbar präformierten Lymphspalten folgen.....“ Da nun Ehrlich, Bashford, Hertwig usw. bei ihren Überimpfungsversuchen primärer Tumoren auch nur eine ähnlich geringe Impfausbeute erhalten hätten, schließt St., daß die primären Kieselgurtumoren zwar keine echten Geschwülste sind, daß sich jedoch durch Überimpfung die Proliferation ihrer Zellen derart steigern läßt, daß sie infiltrierend wachsen, und sowohl histologisch als biologisch den Zellen echter Geschwülste äußerst ähnlich werden.

Auf die angeführten Befunde und Deutungen soll im weiteren noch eingegangen werden; zunächst seien aber unsere eigenen Befunde in Kürze mitgeteilt, die nicht durchwegs mit denen übereinstimmen, welche die früheren Autoren erhoben haben.

Als sehr geeignetes Versuchstier erwies sich uns das Kaninchen. Wir verwendeten zur Injektion eine nicht immer gleich dichte (5—10 %) Aufschwemmung von Kieselgur in physiologischer Kochsalzlösung. Das zu injizierende Material wurde durch Erhitzen auf 100° sterilisiert. Die Injektionsmenge betrug bei subkutaner Impfung nie mehr als 1 ccm, in der Mehrzahl der Fälle, besonders dort, wo es sich um dichtgefügtes Bindegewebe oder um Parenchym handelte, kaum $\frac{1}{2}$ ccm¹⁾.

Wir wählten zur Injektion folgende Stellen: Subkutanes Bindegewebe, Sehnscheiden, Gingiva, Cavum peritoneale, Niere, Milz und Leber. Intravenöse Injektionen erwiesen sich für unsere Versuche ungeeignet, denn Injektionen von wenig mehr als 1 ccm einer dünnen Aufschwemmung, in die Ohrvene eingebracht, verursachten plötzlichen Exitus; die Sektion ergab Kapillarembolie der Lungen.

Es gelang fast durch jede Injektion, kleine, tumorartige Bildungen hervorzurufen, gleichgültig, welches Organ, bzw. welche Stelle zur Injektion gewählt worden war. Um eine spezifische, resp. eine nicht mechanische Wirkung des Kieselgurs ausschließen zu können, untersuchten wir auch Fälle, bei welchen

¹⁾ Bei dieser Gelegenheit möchten wir auf ein kleines technisches Detail hinweisen. Wiewohl der Kieselgur als feinster Staub — seine Elemente überschreiten im allgemeinen nicht wesentlich die Größe eines roten Blutkörperchens —, Kanülen gewöhnlichen Kalibers in Suspension leicht passieren müßte, machten wir doch die Beobachtung, daß die Kanüle bei der Injektion wiederholt verstopt wurden. Dies ließ sich jedoch vermeiden, wenn der Kieselgur im trockenen Zustande durch mehrfach gefalteten Mullstoff gesiebt wurde.

wir feinste Eisenfeilspäne und andere Metallsplitter in die Gewebe eingebracht hatten. Der Umstand, daß die einzelnen Eisensplitter weit größer sind, als die Elemente des Kieselgurs, veranlaßten uns, von einer Injektion abzusehen, und den sterilisierten Metallstaub nach Schlitzung des Integuments in subkutanes Fett und Bindegewebe zu deponieren. Auch diese Methode ergab positive Resultate: Wir sahen stets den Kieselgurgranulomen ähnliche Bildungen auftreten.

Die bequemste Stelle zur Hervorruftung von Kieselgurgranulomen ist das Peritonaeum und die Subkutis. Im allgemeinen läßt sich aber konstatieren, daß die Art des als Depot gewählten Bindegewebes (subkutanes Gewebe, Sehnscheiden, Gingiva) keine unterschiedliche Rolle spielt. Auf das Verhalten des Kieselgurs in parenchymatösen Organen wird noch genauer einzugehen sein.

Die Dauer der Entwicklung der in Rede stehenden Granulome ist bei den verschiedenen Tiergattungen und an den verschiedenen Stellen der Einbringung eine annähernd gleiche. Im allgemeinen waren die Gebilde zwischen der zweiten und der dritten Woche, also nach etwa 16 Tagen bereits bis zu Linsen- oder Bohnengröße angewachsen und zur histologischen Untersuchung am geeignetsten; denn wenn die Gebilde nach vier Wochen oder zu einem noch späteren Zeitpunkte untersucht wurden, so waren in der Regel degenerative Vorgänge, wie Nekrose, Zerfall und Erweichung zu sehen. Wir entfernten daher auf operativem Wege die leicht zugänglichen Partien, ließen das Versuchstier am Leben, um es eventuell zur weiteren Depotanlegung zu benutzen, und töteten es nur dann, wenn es sich um Stellen im Körperinnern, Parenchyme oder Darmabschnitte, handelte.

Befunde an Sehnscheiden: Diese Versuche wurden am Kaninchen gemacht. Um vorher festzustellen, ob das Kaninchen überhaupt eine echte Sehnscheide im Sinne der menschlichen Anatomie besitzt, — in Krauses Anatomie des Kaninchens findet sich darüber keinerlei Angabe — wurden einige Untersuchungen am Kadaver angestellt: Bei makroskopischer Präparation findet sich kein Gebilde, welches man als Vagina tendinis ansprechen könnte. Injiziert man aber nach vorsichtiger Entfernung des Integuments, indem man die Nadel flach bis unmittelbar auf die Sehne beispielsweise einer Hinterpfote eingeführt hat, eine wässrige Methylenblaulösung, so breitet sich diese schon bei ganz geringem Druck rasch in einem präformierten, die Sehne knapp umschließenden Raum aus.

Das gleiche Vorgehen benutzten wir dann bei den Versuchen mit dem Kieselgur. Bereits nach einigen Tagen fühlten sich die entsprechenden Zehen der Hinterpfote verdickt an. In der zweiten Hälfte der dritten Woche wurden die Zehen enukleiert, welche an ihrer plantaren Seite eine spindelige Aufreibung aufwiesen.

So zeigt z. B. ein $2\frac{1}{2}$ kg schweres Kaninchen nach Injektion von nicht ganz $\frac{1}{2}$ ccm einer 5 proz. Aufschwemmung von Kieselgur in die dritte Zehe der rechten Hinterpfote die oben vermerkten makroskopischen Veränderungen; ausdrücklich wäre zu erwähnen, daß dabei Anzeichen einer eitrigen Entzündung nicht beobachtet wurden.

Mikroskopisch findet sich folgendes (siehe Textfig. 1):

Längsschnitt durch die Stelle spindeliger Aufreibung: Die Oberfläche ist von unverändertem Plattenepithel bedeckt, welches außen reichliche Verhornungslamellen zeigt. Die Epidermis ist an einer Stelle unterbrochen; hier wuchert pilzhutförmig, gleichsam aus der Kutis, ein Granulationsgewebe hervor, scheinbar der Einstichstelle entsprechend. Der Pilzhut — soweit er sich aus der Epidermis heraushebt — entspricht einem nekrotisierenden, von dichtgelagerten Kernfragmenten fast erfüllten Gewebsabschnitt, dessen ursprüngliche Struktur sich nur noch in basalen

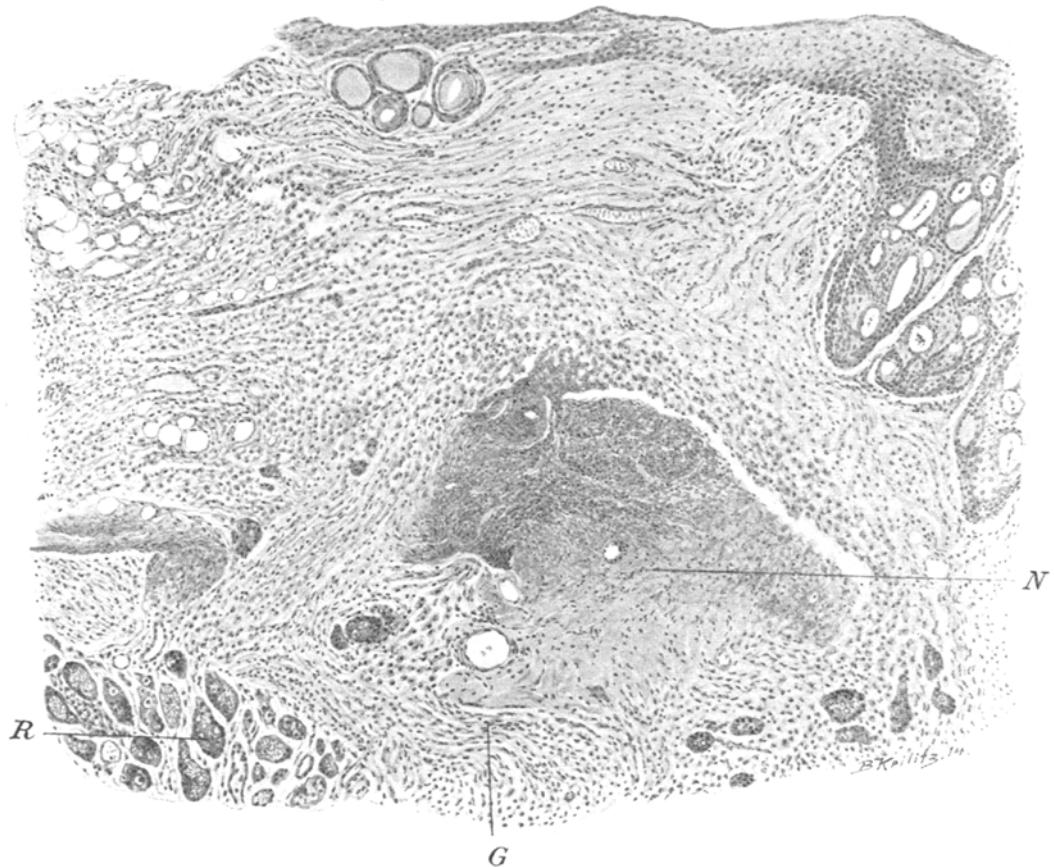


Fig. 1. Sehnenscheideninjektion. Granulationsgewebsbildung und Nekrose im Kutisbereiche; Riesenzellenbildungen. *N* Nekrose, *R* Riesenzellenhaufen, *G* Granulationsgewebe. Vergr. 80 : 1.

Abschnitten erkennen läßt. Daselbst geht er gegen die Kutis zu in ein Gewebe über, das reich an neugebildeten Kapillaren und Fibroblasten ist. Der gleiche Befund junger Zwischengewebslemente ergibt sich fast im ganzen Kutisbereiche; im Papillarkörperbereiche vielfach ödematöse Auflockerung des Bindegewebes. Bemerkt sei ferner noch, daß in dieser Schicht eine große Menge eosinophiler Leukozyten auffällt. Meist in der Tiefe des Gewebes, nicht selten jedoch auch im Papillarkörper selbst, finden sich die runden und rhomboedrischen Elemente des Kieselgurs, die größtenteils von einem Kranz von Riesenzellen mit eigenartigem Aussehen umschlossen werden. Die Umgebung solcher Herde weist stets teils stark injizierte, teils neugebildete Blutkapillaren auf. Die

Eigenartigkeit der Riesenzellen beruht auf deren Überladensein mit Fremdkörpern in einem Ausmaß, für welches sich kaum eine Analogie finden ließe; betrachten wir z. B. eingehielte Seidenfäden, Schwammstückchen usw., so sehen wir, daß diese Substanzen oft in feinste Partikel aufgelöst, und letztere dann meist einzeln von Riesenzellen aufgenommen werden. In den Bildern unserer Objekte ist es zweifellos der Abundanz der Fremdkörperchen zuzuschreiben, daß kein ebenso abundantes Heer von Riesenzellen entsteht, sondern daß je ein Riesenzelleib immer mehrere solcher Körperchen enthält (s. Textfig. 2). Die Riesenzellen haben eine plumpen Gestalt und enthalten oft sehr zahlreiche Kerne (bis zu 50 und 60), von meist ovaler Form und dunkler Färbung;

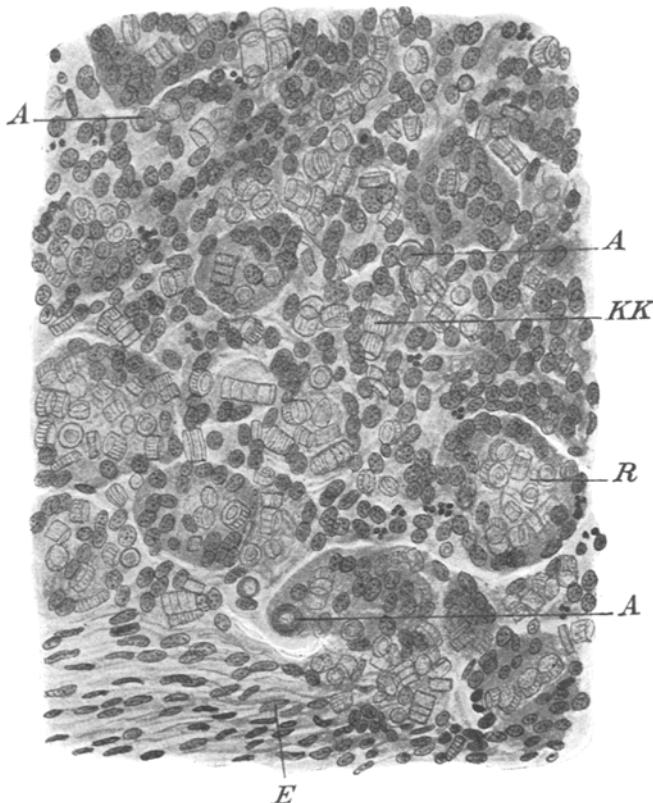


Fig. 2. Stelle aus einem Kieselgurgranulom. *Kk* Kieselgurkristalle, *R* Riesenzellen beladen mit Kristallen, *E* epitheloide Zellen im Granulationsgewebe, *A* Trugbilder von Zellen. Vergr. 400 : 1.

hier und da enthalten diese Kerne auch ein oder zwei Kernkörperchen. Die Anordnung der Kerne ist am häufigsten peripherisch, während die Kieselgurteilchen im Zentrum aufgestapelt sind. Daneben sieht man auch Bilder, bei denen sich die runde Kernform geändert hat, indem die Kerne durch die Anfüllung des Protoplasmas mit Kieselgurstäubchen an den Rand gerückt und plattgedrückt werden. Das Protoplasma selbst färbt sich ziemlich intensiv mit Eosin und enthält mitunter Vakuolen. — An keiner Stelle gelingt es, über das Zustandekommen der Riesenzellenbildung Aufschlüsse zu bekommen; vielmehr sieht man diese Gebilde immer bereits fertig, mitunter mit einer förmlichen Überproduktion an Protoplasmasubstanz; gelegentlich kann man auch Verschmelzung zweier benachbarter, voll ausgebildeter Riesenzellen beobachten.

Werfen wir noch einen Blick auf jenes Gewebe, in welches die Riesenzellen eingebettet

sind, so konstatieren wir, daß es, wie schon erwähnt, ein ziemlich gleichartiges, von zahlreichen Kapillaren durchzogenes Granulationsgewebe darstellt, dessen einzelne Elemente größtenteils dem Fibroblastentypus entsprechen; epitheloiden Zellen, lymphozytären Elementen, sowie eosinophilen Zellen und Plasmazellen begegnet man allenthalben.

Es ergibt sich also, daß die Veränderung nicht bloß im Sehnenscheidenraum, sondern auch in dem darüber gelegenen Gewebe bis knapp unter die Epidermis hervorgerufen wurde.

Eine Beobachtung, die wir nicht nur in diesem Falle allein, sondern auch bei allen anderen machen konnten, sei gleich hier angeführt:

Mitunter fällt es auf, daß man Bildungen von etwa doppelter Leukozytentgröße begegnet, welche bei gewöhnlicher Einstellung einen blaßrötlichen Rand und ein eosinrotes Zentrum besitzen (s. Textfig. 2 A); aber es gibt auch solche Gebilde, die bei sonst gleichem Aussehen kein rotes, sondern ein blaues Zentrum aufweisen. Der erste Eindruck ist der, daß es sich um eine besondere Zellart handeln könnte; und in der Tat glauben wir auch die Bemerkung Podwyssozkis, daß er Zellen gesehen habe, welche in Kieselgurstäubchen zur Entwicklung kämen, damit in Beziehung bringen zu müssen. Wir konnten feststellen, daß es sich bei diesen Gebilden nicht um Zellen handelt, sondern nur um zellähnliche Formationen, welche sich in unkomplizierter Weise durch die Gestalt und die Lichtbrechungsverhältnisse gewisser Kieselgurteilchen erklären lassen: Wie man sich durch mikroskopische Untersuchung des reinen Kieselgurs überzeugen kann, erscheinen viele Scheibchen nicht plan, sondern zeigen eine Konvexität bzw. eine Konkavität, welche Oberflächenkrümmungen sich dann in entsprechender Weise optisch geltend machen (vgl. das Verhalten von Luftbläschen). Zugleich bemerkt man auch, daß die Scheibchen etwa die Durchsichtigkeit eines nicht sehr reinen Glases aufweisen. Sind nun solche Teilchen im Schnitte gerade so gelagert, daß ihre optische Achse mit der des Mikroskopes zusammenfällt, so ergeben sich die erwähnten optischen Phänomene, wobei entsprechende Verschiedenheiten zu sehen sind, jenachdem die Kuppe der schalenähnlichen Scheibchen oder ihre Randpartien unmittelbar aufruhen. Natürlich erscheint der Fremdkörper in rötlicher oder bläulicher Färbung, jenachdem das darunter Liegende ein mit Eosin oder mit Hämalaun gefärbtes Gewebelement ist.

Befunde bei subkutaner Injektion: Im großen und ganzen wiederholt sich hier dasselbe histologische Bild, wie wir es oben unter den Befunden an Sehnenscheiden beschrieben haben, und wir glauben daher, hier nicht näher darauf eingehen zu müssen.

Befunde an parenchymatösen Organen: Wir machten Kieselgurinjektionen in drüse Parenchyme, um uns zu überzeugen, ob analog der Einwirkung des Kieselgurs auf die Bindegewebelemente auch eine solche auf epitheliale Elemente stattfindet; die Ergebnisse dieser Versuchsreihe beweisen neuerdings, daß von geschwulsttisiologischen Momenten resp. von Epithelwucherungen in Analogie mit Wucherungsvorgängen der Zwischengewebelemente bei der Wirkung des Kieselgurs nicht die Rede sein kann.

Wir wollen mit dem Befund der Injektion in die Leber beginnen. Die in reichem Maße entstandenen Kieselgurveränderungen finden sich teils nur in der äußeren, Glissionschen Kapsel, zum geringen Teil im periportalen resp. im interlobulären Bindegewebe.

Auch hier zeigt sich ein Granulationsgewebe vollkommen unter dem gleichen Bilde wie in den früher beschriebenen Fällen; doch verdienen manche Einzelheiten eine besondere Besprechung.

Trotz der eher dünnen Aufschwemmung, die wir hier verwendeten, ist der Effekt ein höchst

ausgeprägter. In einer relativ breiten Zone rings um das Kieselgurdepot ist es — ohne daß eine Auswanderung der kleinen Kieselgurelemente aus dem Depot erfolgt wäre — zur Entwicklung einer breiten Granulationsgewebsschicht gekommen, die sich wie schützend vor dem Parenchym ausbreitet (s. Textfig. 3). Wie weit nicht auch in dieser Schicht zugrunde gegangenes Lebergewebe enthalten ist, läßt sich kaum entscheiden; es ist aber zu konstatieren, daß stellenweise Regenerationsbilder des Lebergewebes, die ja eigentlich auch von vornherein zu erwarten waren, angetroffen wurden.

Bei diesem Regenerationsvorgang scheint der so häufige Typus der Leberzellenentstehung aus metamorphosierenden Epithelien gewuchterter Gallengänge keine Rolle zu spielen. Vielmehr hat man den Eindruck, daß die verhältnismäßig spärliche Leberzellneubildung gerade von

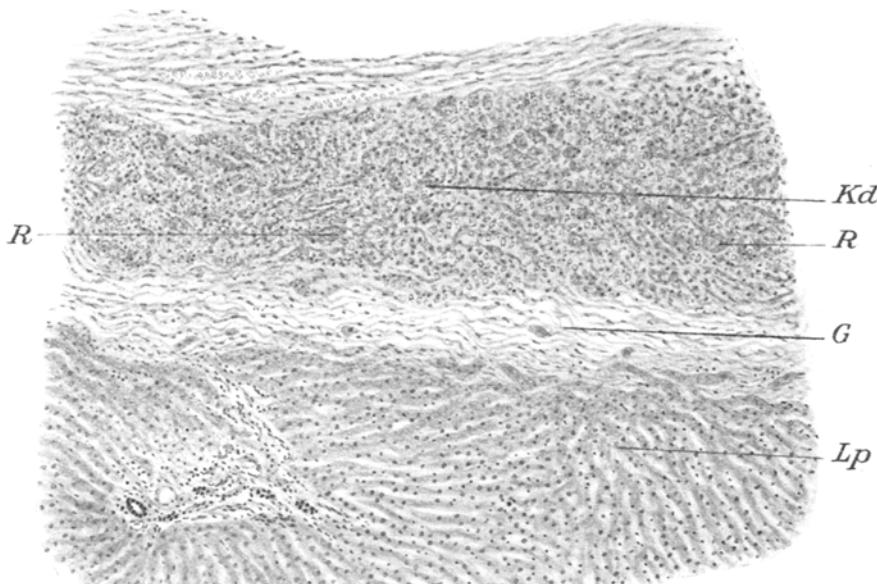


Fig. 3. Übersichtsbild der Leberinjektion. Regenerierendes Leberparenchym, schützende Granulationsgewebs- bzw. Bindegewebszone; Kieselgurdepot im Granulationsgewebe mit Riesenzellen. *Lp* Leberparenchym, *G* Granulations- und Bindegewebe, *Kd* Kieselgurdepot, *R* Riesenzellen. Vergr. 80 : 1.

den Leberzellen selbst ihren Ausgang nimmt. Die jungen Leberzellen charakterisieren sich dabei durch ihren Protoplasmareichtum, durch Mehrkernigkeit und durch ihre Färbeintensität (s. Textfig. 4).

Es ist wohl kaum möglich, in dieser Parenchymzellneubildung den Effekt eines unmittelbar vom Kieselgur ausgehenden Reizes zu sehen: Der Abstand zwischen Leberzellen und Fremdkörperpartikeln ist ja, wie erwähnt, ein nicht unbeträchtlicher. Vielmehr liegt es vielleicht nahe, an einen reparatorischen Vorgang nach umschriebener Gewebszertrümmerung infolge des Einstichs resp. infolge der anschließenden Injektion zu denken.

Das neugebildete Bindegewebe sowie das Granulationsgewebe zeichnet sich durch ödematöse Bsschaffenheit aus. Ersteres zeigt stellenweise schon eine wellige

Faserung, letzteres enthält Plasmazellen, eosinophile Leukozyten und Riesenzellen.

Im Gegensatz zu dem Ergebnis der Leberinjektion gelang es bei den anderen parenchymatösen Organen nicht, analoge Veränderungen hervorzurufen.

So z. B. injizierten wir gleichzeitig in die Leber, in die Milz und in die Nieren. Die erzielten Gewebsveränderungen in den beiden letzten Organen fanden sich nicht im Parenchym selbst,

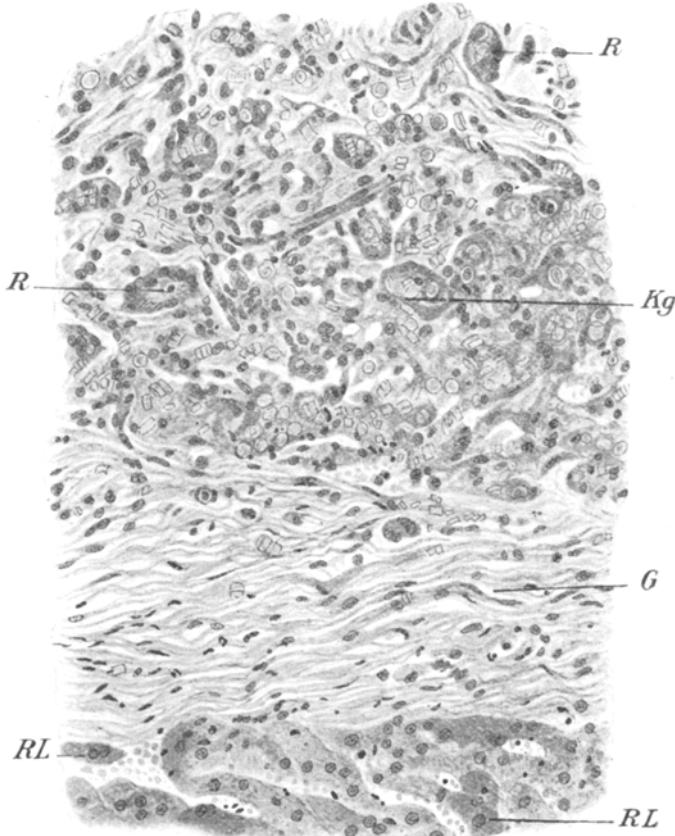


Fig. 4. Dieselbe Stelle wie Fig. 3 bei stärkerer Vergrößerung (200 : 1). *R* Riesenzellen, *Kg* Kieselgurgranulationsgewebe, *RL* Regenerierende Leberzellen (mehrkernig, sukkulent gefärbt), *G* Granulations- und Bindegewebsschicht zwischen dem Leberparenchym und dem Kieselgurdepot.

sondern nur in der bindegewebigen Kapsel des Organes, mitunter auch in den von der Kapsel ausgehenden Bindegewebszügen. Wir sahen bei den Nierenpräparaten zumeist folgendes Bild: Zwischen der Nierenkapsel und dem perirenalen Fettkörper breitet sich ein für die makroskopische Betrachtung linsenförmiges Areal von Granulationsgewebe aus, das bei diesen Fällen zumeist mehr Fibroblasten als andere Elemente aufzuweisen pflegt. Ferner sind in ziemlich ausgiebiger Menge eosinophile Zellen mit einem oder zwei Kernen vorhanden, sowie vereinzelte Riesenzellen in der Umgebung der Kieselgurelemente. Plasmazellen finden sich vorwiegend in den Randpartien. Das Nierengewebe selbst ist überall intakt, nirgends dringt hier das Granulationsgewebe in den interlobulären Bereich vor.

Ähnlich erweisen sich die Veränderungen an der Milz; auch hier sieht man nirgends Parenchymveränderungen durch den unzweifelhaft intraparenchymatos injizierten Kieselgur; vielmehr beschränkt sich auch hier die Ausbildung des Granulationsgewebes auf den Bereich der sehr verdickten Bindegewebsskapsel des Organes; gegenüber den Veränderungen an der Niere ergeben sich so gut wie gar keine Veränderungen.

An der Darmaußenfläche fanden sich bei der Sektion der Tiere meist graubraune, derbe, bis kirschkerngroße Knötchen, von der Serosa überzogen, sowohl an den Dünnd- wie an den Dickdarmschlingen. Am Magen und Duodenum vermißten wir sie, was mit der geschützten Lagerung des letzteren und der Überlagerung des ersteren durch andere Schlingen zu erklären sein dürfte.

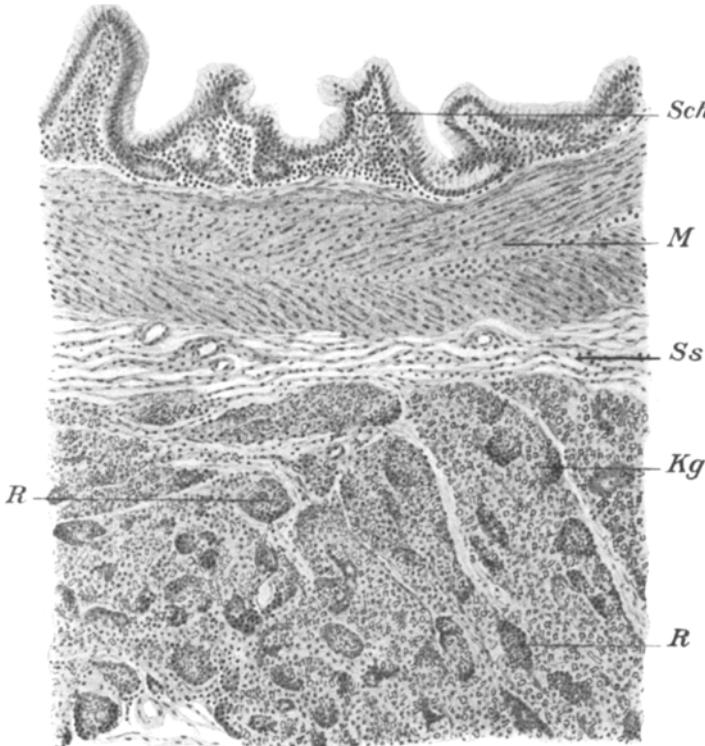


Fig. 5. Schnitt durch einen Darmserosaknoten. Ödematöse Auflockerung der Subserosa; Granulombildung zwischen Serosa und Subserosa resp. Muskularis. *Sch* Schleimhaut, *M* Muskularis, *Ss* Subserosa, *Kg* Kieselgurgranulom, *R* Riesenzellen, Vergr. 80 : 1.

Bei Eröffnung der mit solchen Knötchen behafteten Darmschlingen fand sich niemals eine Reaktion der Schleimhaut und der übrigen Darmwandschichten vor.

Histologisch stimmen auch die Bilder solcher Stellen (s. Textfig. 5) im großen und ganzen mit dem überein, was wir bei Beschreibung der Parenchyminjektionen bereits ausgeführt haben. Es handelt sich dabei um einen zwischen Serosa und Muskularis ablaufenden Prozeß, der mit einem starken Ödem der Subserosa einhergeht. Die Knötchen sind immer ringsum von Bindegewebszügen eingekapselt, die in ihrer äußeren Schicht derb-faserig sklerotisch erscheinen, während die innere in das schon öfter beschriebene, von Kieselgur überschwemmte Granulationsgewebe übergeht.

Abgesehen von einem verschieden starkem Blutgehalt dieser Knoten (traumatisch durch die Injektion bedingt), ist das Bild bei allen Fällen ziemlich identisch: Man findet niemals ein

Ergriffensein der Muskularis oder ein infiltratives Wachstum, hingegen stets die ödematöse Auflockerung der Gewebsschichten zwischen Darmwand und Tumor. Auch mikroskopisch ist die Schleimhaut vollkommen unverändert und, wenn auch durch den Tumor stellenweise vorgewölbt, an keiner Stelle entzündlich verändert.

Wir haben, um spezifische Eigenschaften des Kieselgurs ausschließen zu können, weiterhin Kontrollversuche mit feinsten Eisenfeilspähnen angestellt, doch sind die erzielten histologischen Bilder nicht so interessant, wie bei den Kieselgurversuchen. Wir glauben den Unterschied hauptsächlich damit erklären zu können, daß bei aller Feinheit des Materials die einzelnen Elemente der Eisenfeile doch um soviel länger und plumper sind; zwar erzeugen auch sie ein Granulationsgewebe, reich an jungen Zwischengewebelementen, jedoch fällt im Gegensatz zum Kieselgurbefund die Armut an Riesenzellen sofort auf — eine Tatsache, welche ja schon von den Bildern der sogenannten „Eisendreherlungen“ her bekannt ist. Zu erwähnen wäre vielleicht auch noch die auffallende Reichlichkeit des Kernzerfalles im Bereich der Eisensplittergranulationsgewebe.

In Anbetracht des Umstandes, daß anläßlich der Untersuchungen der eingangs zitierten Arbeit¹ die Anwesenheit reichlicher Lipoidphagozyten in einem reichlich Riesenzellen enthaltenden Granulationsgewebe in der menschlichen Sehnenscheide festgestellt wurde, wäre es unser Wunsch gewesen, auch bei unseren Versuchen ähnliche Bilder hervorzurufen. Leider hatten wir in dieser Richtung keinen Erfolg. Besteht der Protoplasmainhalt der blassen „Xanthom-“ oder Schaumzellen aus Lipoiden, insbesondere Cholesterin, so ergab sich naturgemäß für uns die Aufgabe, durch Cholesterinspeicherung im Organismus oder lokal im Gewebe die genannten Zellbildungen zu provozieren. Daß uns dies nicht ganz gelang, gestattet vielleicht die Annahme, daß die Zeit, innerhalb welcher es beim Menschen zur Entwicklung dieser Zellen kommt, eine viel längere sein muß, als wir in der Regel die Tiere in Beobachtung hielten. Ob nicht auch bei einzelnen, für uns hier nicht in Betracht kommenden Prozessen mit Pseudoxanthomzellen im Gewebe der Gehalt an Bakterien oder deren Toxinen eine wesentliche Rolle spielt (chronische Salpingitis usw.), wollen wir hier nicht zu entscheiden versuchen.

Wir begannen mit der einfachsten Versuchsweise: Nachdem Cholesterin in Öl zu einer homogenen Emulsion gebracht war, injizierten wir je 2 ccm subkutan und intraperitoneal; der makroskopische Befund am sezierten Tier war negativ; in den mikroskopischen Präparaten waren reaktive Gewebsveränderungen als Folge der Resorption des Injektionsmaterials nicht zu sehen. Bei unseren weiteren Versuchen verwendeten wir eine Lösung von Cholesterin in Schwefeläther, der wir in zweiprozentigem Verhältnis Kieselgur zusetzten; die Injektion erfolgte wieder teils subkutan, teils intraperitoneal; ferner benutzten wir noch eine reine Kieselguraufschwemmung in Öl. Diese Versuche wurden an Meerschweinchen gemacht. Dabei blieb die angestrebte Bildung von Lipoidzellen aus. Die Veränderungen waren aber denen in der eingangs erwähnten Arbeit

über Granulome der menschlichen Sehnenscheiden so ähnlich, daß wir wenigstens in aller Kürze auf dieselben eingehen möchten.

Auf Grund unserer experimentellen Befunde war es a priori nicht zu erwarten, daß die Cholesterinlösung oder Emulsion in der kurzen Zeit von 12 Tagen (so lange ließen wir diese Meerschweinchen am Leben) vollständig resorbiert sein würde. In der Tat zeigten sich in den mikroskopischen Präparaten helle, rundliche, größere und kleinere Lücken mitten im Gewebe, welche unzweifelhaft durch die Alkoholbehandlung extrahierten Cholesterindepots entsprechen (s. Textfigur 6). Doch ist es nur vereinzelt zu einer deutlichen Bildung der typischen Spieß- und Nadelformen gekommen¹⁾. In dem rings um die Lücken sich ausbreitenden, von Kieselgur erfüllten Granulationsgewebe sehen wir jenen Typus von Riesenzell- nebst Epitheloidzellenbildung, wie

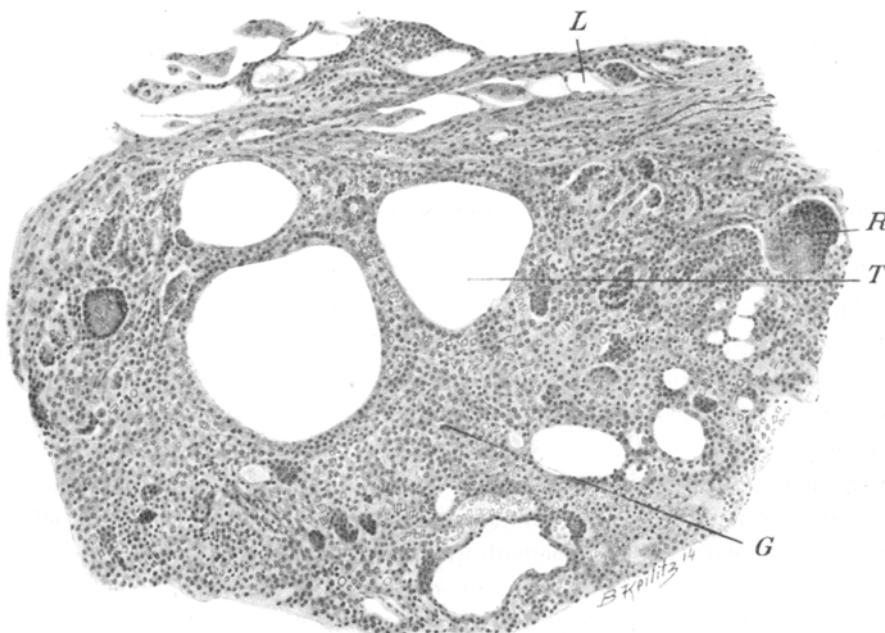


Fig. 6. Schnitt durch ein Granulom, hervorgerufen durch Kieselgur vermischt mit gelöstem Cholesterin. Lücken- und Tropfenbildung. *G* Granulationsgewebe, *R* Riesenzelle, *T* Cholesterintropfen, *L* Cholesterinlücken.

wir ihn als so charakteristisches Element im menschlichen Organismus in den „Myelomen“ gefunden haben. Es ist ungemein schwierig, die Entwicklung bzw. die Entstehung der Riesenzellen genau zu verfolgen; doch glauben wir, daß gerade die in Rede stehenden Objekte hierzu sehr geeignet wären und behalten uns das Studium dieser Frage für einen späteren Zeitpunkt vor. Die Riesenzellen sind bald so beschaffen, daß ihr homogen rot sich färbendes Protoplasma gleichmäßig von zahlreichen runden Kernen erfüllt wird, bald so, daß ihre Kerne, wie bei den Riesenzellen des Tuberkels, kranzförmig am Rande liegen. Das die Hauptmasse des Granulomes bildende

¹⁾ Diesbezüglich scheint das obige Vehikel des Cholesterins formgebend gewesen zu sein. Die ätherische Cholesterinlösung erwies sich als wesentlich resorbierbarer, sie hinterließ nur spärliche kleine, rundliche Lücken im Schnittpräparat.

Wir sind nicht in der Lage zu entscheiden, warum es im letzteren Falle nicht zum Auskristallisieren des Cholesterins im Gewebe kommt.

Gewebe besteht aus Zellen mehr epitheloiden Charakters, d. h. aus Zellen mit ovalem bläschenförmigen Kern, mehreren Kernkörperchen von blaßblauer Hämalaunfärbung und einem schmalen eosinroten Protoplasmasaum. Diese Epitheloidzellen stehen in inniger Beziehung zu den bereits älteren, spindeligen Bindegewebszellen der tieferen Schichten, welche deutliche fibrilläre Auffaserung der Protoplasmaenden erkennen lassen. Selbstverständlich begegnet man auch einer Kapillarneubildung, die, wie es ja charakteristisch für Granulationsgewebe im allgemeinen ist, einen zur freien Oberfläche vertikalen, resp. bei tiefen Depots einen zu diesen zentripetalen Verlauf nehmen. Ohne vorläufig noch histogenetische Mutmaßungen zu formulieren, sei auf die auffälligen Übereinstimmungen der Riesenzellenkerne mit denen der erwähnten Epitheloidzellen hingewiesen.

Ebenso wie wir seinerzeit nicht in der Lage waren, uns von der Riesenzellenentstehung auf dem Wege der Konfluenz benachbarter Zellen im menschlichen Gewebe zu überzeugen, ließen sich auch mittels des Tierexperiments diesbezüglich überzeugende oder auch einen solchen Modus nur wahrscheinlich machende Bilder nicht gewinnen. Wir wollen vielmehr, worauf wir in unserer diesbezüglichen späteren Mitteilung einzugehen haben werden, hier nur auf die auffällige Beziehung zwischen Cholesterin- und Riesenzellenbildung hinweisen.

Zusammenfassung.

Es wurden bei den Injektionsversuchen mit Kieselgur, die wir am Kaninchen vornahmen, regelmäßig Bilder erzielt, die als typische Gewebsreaktion nach Art einer Entzündung bezeichnet werden müssen. Die Injektionen wurden an verschiedenen Körperstellen stets mit dem gleichen Erfolg vorgenommen. Wir fanden, insbesondere wenn es sich um Injektionen ins Bindegewebe handelte, ein mit Riesenzellen übersätes Granulationsgewebe, dessen Hauptmasse epithelioide und fertige Bindegewebszellen ausmachen. Injektionen in Parenchyme erbrachten den Beweis, daß die Veränderungen sich so gut wie ausschließlich im Zwischen Gewebe abspielen und daß von einer Reizwirkung des Kieselgur auf Epithelzellen im proliferativen Sinne nicht die Rede sein kann; demgemäß darf wohl angenommen werden, daß der Kieselgur bei der experimentellen Erzeugung epithelialer Neoplasmen überhaupt nicht in Betracht kommen kann. Das gleiche gilt aber auch für die desmoiden Geschwülste; eine Reizwirkung ist wohl evident, aber es handelt sich nicht um jenen Vorgang, den man unter der Bezeichnung „formativer Reiz“ (im Sinne Schirokogoroffs, Podwyssozkis usw.) in der Neoplasmenlehre annimmt, also einen Reiz, der die normale Zelle aus ihrem Gleichgewichte zu bringen vermag und sie zur Atypie bringt, sondern um einen Fremdkörperreiz, der reaktiv — fast wie zum Schutze des Organismus — einen Granulationsgewebsmantel aus Riesen- und Bindegewebszellen schafft; es wird also, könnte man sagen, nicht aggressives, sondern förmlich defensives Gewebe neugebildet.

Es bedarf wohl kaum der Erwägung, ob dem Kieselgur eine spezifische Reizwirkung zukommen könne, eine Auffassung, die ja da und dort in einschlägigen Arbeiten angedeutet wird. Wir erinnern diesbezüglich auch an unsere Versuche mit anderen Fremdkörpern (feinsten Metallfeilspähnen), welche, abgesehen von

einem geringeren Gehalt an Riesenzellen, dem Typus der Kieselgurgranulome ganz konforme Veränderungen zur Folge hatten. Gerade dieser Mangel an Spezifität der Wirkungsweise des Kieselgurs hätte Stieve — worauf übrigens schon im Referat der St.-Arbeit Ztbl. f. path. Anat.¹⁾ E. Schwalbe und Josephy hingewiesen haben — in seiner Hypothese bezüglich der tumorgenetischen Wirksamkeit des Kieselgurs vorsichtig machen müssen. Wir werden uns übrigens mit Stieves Ausführungen noch eingehender zu befassen haben.

Bei unseren Versuchen mit der Einverleibung von mit Cholesterin gemischtem Kieselgur konnten wir feststellen, 1. daß gelöstes Cholesterin im Organismus nicht auskristallisiert, 2. daß die Lösung vom Organismus auffallend langsam resorbiert wird, 3. daß eingeführte nicht gelöste Cholesterinkristalle im Organismus nach einer gewissen Zeit nicht mehr nachgewiesen werden können. Weiter heben wir hervor, daß gerade bei den Versuchen mit gelöstem Cholesterin der histologische Befund hinsichtlich der Ausbildung und Reichlichkeit der Riesenzellen besonders beachtenswert war.

Unsere morphologischen Ergebnisse decken sich im großen und ganzen mit denjenigen der angeführten Autoren. Bezuglich der Deutung derselben müssen wir unbedingt daran festhalten, daß die erzielten Gewebsveränderungen als reaktiv-proliferative anzusprechen sind, wobei ein neoplastisches Wachstum überhaupt gar nicht in Frage kommen kann.

Vertritt auch Podwyssozki im allgemeinen die gleiche Auffassung, so können wir ihm doch in morphologischen Details nicht immer beipflichten.

Wir bestreiten vor allem, daß zur Auflösung der beschriebenen Kernwucherungen ein beschleunigendes Agens, Stimulantien, wie Eisen und phosporsaures Kalzium nötig wären; wir glauben, daß die auf solchem Wege erzeugten Bilder eher an Eindeutigkeit verlieren müßten, da ja zu der gewiß im wesentlichen mechanischen Einwirkung des Kieselgurs noch ein chemischer Reiz treten würde, über dessen Wirksamkeit man sich zuerst Kenntnis verschaffen müßte. Podwyssozkis Annahme bezüglich des Einkriechens amöboider Zellen in Kieselgurschüppchen und der Vermehrung derselben ist eine irrtümliche und beruht, wie wir darlegen konnten, auf Trugbildern, die durch ein eigenartiges optisches Phänomen hervorgerufen werden. Irrig scheint auch seine Vermutung bezüglich der Entstehung der Riesenzellen zu sein; da es sich um ein durch rein mechanische Reizung entstandenes Granulationsgewebe handelt, so wäre a priori eine reichliche Anwesenheit und ein entsprechend umfängliches Zugrundegehen polymorphkerniger Leukozyten nicht eben wahrscheinlich; sollte P. jedoch durch primäre oder sekundäre Infektion zugleich auch einen entzündlich eitigen Prozeß erzeugt haben, so wären seine Versuchsergebnisse in eine besondere Gruppe einzureihen, und nicht mit den unseren, durchaus auf aseptischem Wege gewonnenen Resultaten zu identifizieren. Aus den angeführten Umständen erscheinen uns die Schlußsätze Podwyssozkis, insbesondere die Annahme einer experimentell erwiesenen Reiztheorie der Geschwülste als nicht hinlänglich erwiesen und gestützt.

Schirokogoroff, der erste Nachuntersucher nach Podwyssozki, kann noch weniger als letzterer genügende Tatsachen zu seiner doch wohl ganz unwahrscheinlichen Auffassung über das Verhältnis reiner Entzündungsprodukte zu Neubildungen vorbringen. Schrumpfung allein als differentialdiagnostisches Kri-

¹⁾ Zentralbl. f. allg. Pathologie u. path. Anat. Bd. 24; 1913, H. 4, pag. 171.

terium anzunehmen, ist wohl der heutigen Auffassung dieser Frage kaum entsprechend.

Die bereits früher erwähnte Arbeit Stieves² erregt auch in anderen als den erwähnten Punkten Widerspruch.

Vor allem nimmt es wunder, daß bei der Leichtigkeit, mit der mit geringstem Injekt ein Granulom beim Tier erzeugt werden kann, dem Autor unter 47 Überimpfungen 46 mißglückten und nur eine positiv ausfiel. Der Umstand, daß Stieve eine Überimpfung seiner „Tumoren“ überhaupt versuchte, verrät, daß er an die Möglichkeit der Deutung der erzielten gewöhnlichen Bildung als echtes Neoplasma dachte, was eigentlich schon ohne weiteres Experiment nach dem histologischen Bilde abgelehnt werden muß. Seine Auslegung des einzigen positiven Falles ist wohl völlig unhaltbar. Wir kennen aus unseren Versuchen eine ganze Reihe solcher Darmtumoren, die, ganz übereinstimmend mit dem Tumor Stieves, subperitoneal gelegen, eine linsenförmige Vorbuchtung der äußeren Darmwand darstellen. An keiner Stelle konnten wir irgendeinen Anhaltspunkt für ein malignes Wachstum finden und sind auch gar nicht geneigt, nach Stieves Beschreibung eine solche für seine Gebilde gelten zu lassen. Das Vorhändensein der vom Verfasser erwähnten Mitosen in dem überimpfeten Tumor ist gerade zur Unterscheidung von Granulationsgewebe und malignen Neoplasmen nicht sehr geeignet; denn sie finden sich bei beiden Prozessen. Das infiltrative Wachstum ist auch nichts Überraschendes bei einer Granulationsgeschwulst, d. h. bei einem vielleicht nicht scharf umschriebenen Prozeß von chronisch-entzündlichem Typus, der ja auch „infiltrativ“ in seine Umgebung eingreift. Ist Stieve bei seiner Injektion, wie es auch uns gelegentlich passierte, mit der Nadel in das subseröse Gewebe einer Darmschlinge geraten, so könnte allein schon dieser Umstand eine solche „infiltrative“ Ausbreitung vortäuschen. Eine Substitution der Darmwand durch Geschwulstmassen, was gleichfalls von ausschlaggebender Bedeutung wäre, hat der Autor ebensowenig beobachtet wie wir.

Eine einmalige Passage ist ihm wohl das eine Mal gelungen, aber es wäre ebenso berechtigt, mit irgendeinem Granulationsgewebe solche Versuche vorzunehmen. Soviel uns bekannt, gelang es bisher noch nicht, auf diese Art ein malignes Neoplasma zu erzeugen; sollte nun Stieve bei seiner Auffassung beharren, so würde sein Fall ein Unikum und zugleich ein Grundpfeiler in der Geschwulstfrage sein. Dazu wäre aber doch wohl der exakte Beweis der Atypie und eventuell Bösartigkeit der Zellen in diesem nach Überpflanzung entstandenen Gewebe erforderlich. Aber schon die Form der Übertragung, wie Stieve sie vornahm, wäre zu solcher Beweisführung unverwendbar. Denn solange sich das zu Übertragende nicht von den Kieselgurpartikelchen befreien läßt, kann die Reizwirkung der letzteren auch nicht ausgeschaltet werden: Sie bleiben auch in der „sekundär“ entstandenen Gewebsbildung allein für die Entstehung derselben verantwortlich.

Literatur.

1. Fleissig, Über die bisher als Riesenzellensarkome (Myelome) bezeichneten Granulationsgeschwülste der Sehnenscheiden. D. Ztschr. f. Chir. 1913, 122. Bd. — 2. Hermann Stieve, Transplantationsversuche mit dem experimentell erzeugten Riesenzellengranulom. Zieglers Beitr. Bd. 54, 1912, H. 2. — 3. Schirokogoroff, J. J., Über die künstliche Hervorrufung der Geschwülste. Piragoffscher Kongreß russ. Ärzte in St. Petersburg 1910. — 4. Podwyssozki, W., Zur Frage über die formativen Reize usw. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. 47. Bd, 1910, H. 2.