

(Aus dem Institut für Biologie und Pathologie der Fische an der Wiener Tierärztlichen Hochschule. — Vorst.: Prof. Dr. J. Fiebiger.)

## Über Riesenzellenbildung bei Fischen nach Fremdkörpereinheilung.

Von

Tierarzt Dr. P. Ogris.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Februar 1924.)

In der Fischpathologie ist eine große Reihe von pathologischen Vorgängen bekannt, die durch Bakterien (Furunkulose, Rotseuche, Gelbseeuche, Schuppensträubung), aber auch durch andere Parasiten pflanzlicher (Saprolognien) oder tierischer Natur bewirkt werden (Myxosporidien, Flagellaten, Ciliaten, Würmer). Die genauere Untersuchung dieser zum größten Teil entzündlichen Vorgänge wurde jedoch bis jetzt nicht durchgeführt, obwohl den Fischen und ihren Krankheiten eine große wirtschaftliche Bedeutung zukommt und andere Kaltblüter oft als Versuchstiere gerade zum Studium der *Entzündung* gedient haben.

Eines der bewährtesten Mittel zur Erregung von Entzündung war die Einführung von *Fremdkörpern*.

Aus der menschlichen und experimentellen Pathologie gibt es eine so große Reihe von Arbeiten über die Fremdkörperentzündung, daß auf sie, da sie auch den Lesern dieser Zeitschrift genau genug bekannt sind, nicht näher eingegangen zu werden braucht.

Da bei diesen Versuchen und ebenso bei Fremdkörpereinheilungen beim Menschen in besonders reichlichem Maße die auch im gewöhnlichen Granulationsgewebe vorkommenden vielkernigen Riesenzellen auftreten, wurde ihnen eine besondere Beachtung geschenkt und ihre Entstehungsweise sowohl hinsichtlich der Abstammung wie hinsichtlich der Kernzahl und -lagerung eingehenden Erörterungen unterworfen. Auch die hier aufgestellten verschiedenen Ansichten sind so bekannt, daß ich sie nicht im einzelnen anfühe, sondern nur bemerke, daß die Ansicht, als entstanden die Riesenzellen aus Leukozyten so gut wie ganz verlassen ist, und die Mehrzahl der Pathologen den Standpunkt *Marchands* teilt. *Marchand* kommt im Laufe seiner umfangreichen Untersuchungen zur Ansicht, „daß es jedenfalls sicher ist, daß sehr

verschiedene Zellarten sich an der Riesenzellenbildung beteiligen können und daß nicht für alle Riesenzellen der gleiche Entstehungsmodus gültig sein kann“.

Eine besondere Bedeutung hatte ursprünglich die Kernlagerung der Riesenzellen, da durch die „diffuse“ Kernverteilung der Riesenzellen des Knochenmarks und der Riesenzellensarkome eine Differenzierung von „Langhansschen Tuberkelriesenzellen“ mit „wandständigen“ Kernen, gegeben war. *Baumgarten* wies jedoch als erster auf Grund seiner Beobachtungen nach, daß auch bei künstlich eingeführten Fremdkörpern Formen der Tuberkelriesenzellen zur Ausbildung kommen. Nach letzteren genanntem Autor „besteht demnach keine generelle histologische Verschiedenheit zwischen diesen beiden Zellformen“.

Da bei *Fischen* über das Vorkommen von Riesenzellen, ebenso wie über Entzündung nähere Angaben fehlen, wurde mir von meinem Institutvorstande Herrn Professor Dr. *J. Fiebiger* die Aufgabe gestellt, diese Fragen auf experimentellem Wege durch Einbringung von Fremdkörpern näher zu erforschen.

### Material und Technik.

Zu den Versuchen wurden Fische von 20—30 cm Länge benutzt, und zwar *Tinca vulgaris* (Schleie), *Amiurus nebulosus* (Zwergwels), *Leuciscus rutilus* (Rotaugen), *Scardinius erythrophthalmus* (Rotfeder), *Cyprinus carpio* (Karpfen) und *Carassius vulgaris* (Karausche). Zur Entzündung dienten Holundermarkstückchen und Wattepföpfchen.

Die Natur des Fremdkörpers ist für das Verhalten der im Entzündungsbezirk vorhandenen Zellen nicht gleichgültig. Das Holundermark, welches erst verhältnismäßig spät und hauptsächlich durch die von *Arnold* gegebene Anregung zur Verwendung gezogen wurde, erwies sich in mancher Beziehung sehr zweckmäßig, da es an Dichtigkeit die Wattepföpfchen übertraf. Diese Eigentümlichkeit des Materials war deshalb von Bedeutung, da mir daran lag, die fortschreitenden Veränderungen vom Rande nach dem Innern des Holundermarkstückchens festzustellen.

Das Holundermark wurde vor der Einführung in Würfel von 2 bis 3 mm Seitenlänge geschnitten, durch längeres Kochen in 0,6 proz. Kochsalzlösung von Luft befreit und dadurch zugleich keimfrei gemacht. Als weiterer Fremdkörper wurde sterile *Brun* sche Watte ohne jede Vorbehandlung genommen. Zur möglichsten Hintanhaltung von Epithelverlusten wurden die Fische auf angefeuchtete Glasplatten gelegt und nur mit feuchten Händen, zwecks Vornahme der Operation, fixiert.

Die Einverleibung des so vorbehandelten Fremdkörpers erfolgte kranial und etwas ventral der Rückenflosse in die Rumpfmuskulatur des Versuchsfisches.

Es wurde zu diesem Zwecke mit einem sehr scharfen Skalpell ein zur Seitenlinie des Fisches paralleler Schnitt von 8—10 mm Länge geführt, welcher nach Ablösen von zwei oder drei Schuppen sowohl Epidermis und Corium, als auch die oberste Muskelschicht durchtrennte, wobei eine sackartige Zusammenhangstrennung erfolgte. Die Richtung des Schnittes war so gewählt, daß dessen Längsrichtung in den Faserverlauf der getroffenen Muskelschichten fiel. Bei Bewegung des Fisches war daher ein Klaffen der Wunde kaum wahrnehmbar. Durch Er-

weiterung der äußeren Wundränder mit Zuhilfenahme zweier Pinzetten, war der Eingang zu dieser Hauttasche genügend frei, um die Einführung des Fremdkörpers zu bewerkstelligen. Die Einbringung der Wattepfröpfchen wurde in der gleichen Weise vorgenommen. Die Einverleibung der Fremdkörper in die *Bauchhöhle* der Versuchstiere erfolgte derart, daß caudal und etwas dorsal der linken Bauchflosse — unter Vermeidung einer Verletzung des Afters, — nach Loslösung einiger Schuppen, der Schnitt ebenfalls wie in vorerwähnter Ausdehnung und parallel zur Seitenlinie geführt wurde. Nach Durchtrennung der Haut und ventralen Bauchwand gelangt man in die freie Bauchhöhle. Zur Vermeidung von Verletzungen des Darmes und der Leberlappen war hier eine größere Vorsicht geboten. Auf die gleiche Weise wie oben, wurde auch hier der Fremdkörper durch die erweiterte Wundspalte in das Innere der Bauchhöhle gebracht. Ein Verschluß der Wunde war in beiden Fällen nicht nötig, da ein Klaffen der Wundränder schon durch die bei Fischen geringgradige Verschiebbarkeit der Haut, wie auch durch die Wahl der Schnittführung außer Betracht kam. Die durch die Einbringung erzeugte Blutung der Wunde war eine kaum sichtbare, was sich aus der geringen Blutmenge ( $\frac{1}{63}$  des Körpermengen) und dem geringgradigen Blutdruck bei Fischen erklärt.

Die Versuchsfische wurden durch teilweises Stutzen der Rücken-, Schwanz-, Brust- und Bauchflossen bzw. durch Anbringung von Seidenfäden an diesen Teilen gekennzeichnet.

Nach verschiedenen Zeiträumen wurden die Versuchstiere getötet und die Objekte unmittelbar nachher unter möglichster Vermeidung einer Veränderung ihrer Lagerungs- und Fixierungsverhältnisse herausgeschnitten und in die Konservierungsflüssigkeiten gebracht. Die Herausnahme der Fremdkörper samt dem zunächst gelegenen Gewebe aus dem Rückenteil der Fische war insofern keine besonders leichte, als nur mit sehr geschärften Instrumenten (Rasiermesser) und besonderer Vorsicht gearbeitet werden mußte, um eine übermäßige Quetschung des Gewebes und eine damit verbundene Verlagerung bzw. Verschiebung des Fremdkörpers zu vermeiden.

Die Entnahme der in der Bauchhöhle gelegenen Fremdkörperpräparate bot die größten Schwierigkeiten, da mit einer sehr zarten Verbindung des Fremdkörpers mit inneren Organteilen gerechnet werden mußte. Der Versuch, den Fremdkörper samt Umgebung von der Bauchseite aus herauszunehmen, mißlang, da die vorhandene Verlötung trotz größter Vorsicht getrennt wurde.

Ich wählte daher später folgende Änderung. Nach Entfernung der Schuppen des frischgetöteten Fisches in einer Linie, welche  $\frac{1}{2}$  cm ventral und parallel zur Rückenlinie verlief, wurde ein langer Schnitt an dieser Stelle geführt, welche Haut und Muskulatur bis zu den Wirbelansätzen der Rippen durchtrennte. Hierauf wurde die Haut samt Muskulatur entlang den Rippen bis zum halben Rippenbogen lospräpariert, die Rippenbögen parallel zur vorbeschriebenen Schnittrichtung in ihren dorsalsten Anteilen durchtrennt und durch zwei weitere Schnitte, welche sowohl kranial als auch caudal in den Intercostalräumen verliefen und bis zur Ventrallinie reichten, die linke Seitenwand des Rumpfes vorsichtig heruntergeklappt. Auf diese Art war hinreichend Gelegenheit gegeben, das Innere der Bauchhöhle *in situ* zu übersehen. Für den Fall einer Verbindung des Fremdkörpers mit der vorderen Bauchwand wurde außerdem noch diese in der entsprechenden Höhe durchtrennt und der Fremdkörper mit dem zugehörigen Teil der Bauchwand bzw. dem gleichfalls verlötzten Darm- und Leberanteil vorsichtig entnommen.

Die Dauer der Versuche schwankte zwischen 48 Stunden und 35 Tagen.

Als erschwerend für die Versuche wirkte vor allem der Umstand, daß die Versuchsfische infolge starker Verpilzung durch Saprolognien meist vorzeitig

verendeten. Begünstigend für vorgenannte Erkrankung ist die überaus klebrige Beschaffenheit der Epidermis, wodurch sehr häufige Epithellücken bei der Manipulation und Vorbereitung zur Einführung der Fremdkörper trotz größter Vorsicht unvermeidlich sind.

Mit Ausnahme dieser häufigen Vorkommnisse heilten die Fremdkörper ohne jedwede Störung ein.

Im ganzen verfügte ich über 30 gelungene Versuche, welche 30 verschiedene Fremdkörperpräparate lieferten.

Als Fixierungsflüssigkeit wurde im allgemeinen Formolalkohol nach Schaffer verwendet, einzelne auch mit Zenkerscher Flüssigkeit behandelt. Die so fixierten Präparate wurden in Celloidin gebettet. Bei Vorhandensein von Knochenteilen (Rippen, Gräten) wurden die Blöcke durch Salpetersäure entkalkt und durch Natr. sulfur. entsäuert. Bei Anfertigung brauchbarer Schnitte ergaben sich insofern Schwierigkeiten, als das Celloidin, trotz sorgfältiger Einbettung, die einzelnen Markräume des Holundermarkes nur zum Teil zu durchdringen imstande war, wodurch sich der zentrale Teil des Markes in einigen Fällen aus dem fertigen Schnitte loslöste. Es scheint, daß die später noch zu erwähnenden mangelhaften Verbindungen zwischen den einzelnen Holundermarkzellen untereinander das Eindringen des Celloidins wesentlich erschweren.

Die Dicke der Schnitte hielt sich zwischen 10 und  $6\text{ }\mu$ , welche letztere aber aus vorerwähnten Gründen in manchen Fällen nur den äußersten Rand des Fremdkörpers enthielten.

An Färbemethoden gelangten neben der gebräuchlichen Hämatoxylin-Eosinfärbung die Bindegewebsfärbung mit Pikrofuchs in nach van Gieson, für feinere Struktur der Zellen die nach Heidenhain und Mallory zur Anwendung. Zur Färbung von Blutausstrichen, zwecks Studium der Blutzellen, wurden die Methoden nach Romanovsky und Giemsa, zur Darstellung exsudativer Vorgänge die Weigert'sche Fibrinfärbung mit Anilinwasser-Gentianviolett verwendet. Da das Hauptaugenmerk bei der mikroskopischen Untersuchung auf die Zell- und Kernverhältnisse zu richten war, bewährte sich zur besseren Differenzierung letzterer die Hämatoxylin-Eosinfärbung mit „regressiver“ Modifikation ganz besonders.

### Makroskopischer Befund.

Der makroskopisch-pathologische Befund war an jenen Versuchsfischen, denen Fremdkörper in die Muskulatur eingeführt wurden, kein wesentlich auffallender. Die Impfstelle war in manchen Fällen etwas über die Umgebung vorragend, welcher Umstand lediglich durch die räumliche Verdrängung des Gewebes durch den Fremdkörper bedingt war. Die Umgebung der Ränder der Operationswunde, als auch diese selbst zeigten schon sehr kurze Zeit nach Setzen der Wunde verstärkte Schleimabsonderung als auffallendste Reaktionserscheinung. Nur in seltenen Fällen zeigten die Wundränder Zeichen einer Verpilzung in Form weißgrauer, im Wasser hin- und herschwankender Beläge, was nach Angaben Fiebigers eben nur bei unregelmäßig begrenzten Epithellücken der Haut vorzukommen pflegt. Nur in jenen vereinzelten Fällen, wo sich kleine Teile des Fremdkörpers (Watte) durch die Bewegung des Fisches durch die Wundspalte vorgedrängt hatten, waren durch die damit gegebenen Ansatzstellen für Pilzrasen auch die Ränder und Umgebung

der Wunde verpilzt. Bei großschuppigen Versuchsexemplaren war diese letztere Vorbedingung durch die der Operation vorausgegangene Abschuppung der betreffenden Stelle gegeben. In einem Falle klafften einige Tage nach der Operation die Wundränder weit auseinander, wodurch das unter der Lederhaut gelegene Muskelgewebe sichtbar wurde. Der Grund zeigte blutrote Farbe und an der Wundöffnung eine blutige geronnene Masse. Die Ursache dieser Erscheinung dürfte in dem Versuch des Fisches liegen, sich durch Reiben an Gegenständen im Wasserbehälter, von dem Pilzrasen in der Umgebung der Wunde, als auch an anderen Körperstellen zu befreien. Durch die erfolgte mechanische Reizung wurde Blutgerinnel gegen die äußere Wundöffnung gedrückt.

Fische mit Fremdkörpern in der *Bauchhöhle* zeigten im wesentlichen immer den gleichen pathologisch-anatomischen Befund. Der Fremdkörper fand sich bis zum 5. Tage in nächster Nähe der inneren Wundränder, aber noch frei in der Bauchhöhle, vor. Er war in Fällen mit mehr als 5-tägiger Versuchsdauer sowohl an das Peritoneum der ventralen Bauchwand (parietales Blatt) als auch in den meisten Fällen mit der Serosa (viscerales Blatt), der ersten S-förmigen Schlinge des Darms und an den Hauptlappen der Leber verlötet und lag den genannten Teilen mit dem größten Teil seiner Oberfläche dicht an. Diese Befestigung des Fremdkörpers an vorerwähnte Organteile war je nach Dauer des Versuches eine verschieden starke. Die Beschaffenheit des Fremdkörpers selbst änderte sich sonst nur außerordentlich wenig im Laufe der Zeit.

Bis zum 5. Versuchstage fand sich in der Bauchhöhle ein leicht bernsteingelbes Exsudat in geringer Menge vor, welches auch den sichtbaren Baucheingeweiden ein feucht-glänzendes Aussehen verlieh. Die Darmgefäßzeigten bald geringgradige, bald deutlich höhere Füllung, im besonderen an jenem Abschnitt, welcher dem Fremdkörper zunächst lag. Das parietale Blatt des Peritoneums zeigte in seinen Gefäßen keine makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen.

Am 8. Versuchstage fiel nach Eröffnung der Bauchhöhle die verhältnismäßig große Menge von *Fibrin* auf, welches in Form zügiger Fäden von dem frei in die Bauchhöhle vorragenden Anteil des Fremdkörpers gegen die inneren Wundränder und deren Umgebung zog, wodurch eine Fixierung des Fremdkörpers an die vordere Bauchwand gegeben war. Das Fibrin an den inneren Wundrändern war durch die bei der Operation gesetzte Blutung rötlich gefärbt. Zu späteren Zeitpunkten war das Fibrin makroskopisch nicht mehr nachweisbar, der Fremdkörper sowohl an Darm- und Leberlappen als auch an der ventralen Bauchwand stark befestigt. Die Messung der *Temperatur* der Versuchsfische, mit eigenen Fischthermometern des Instituts, im

After vorgenommen, ergab bis zum 5. Tage Temperatursteigerungen von  $0,2^{\circ}$  bis zu  $2,2^{\circ}$  über die Temperatur des umgebenden Mediums. In den späteren Zeitabschnitten sank die Körpertemperatur im wesentlichen wieder bis zur Norm, d. h. zu der des umgebenden Wassers. Nur bei ständig in Bewegung befindlichen Versuchsfischen (Rotaugen, Rotfedern) war auch nachher noch zeitweise eine geringe Steigerung vorhanden, was nach Angaben Fibichs auf die Muskeltätigkeit bei fortwährender Körperbewegung zurückzuführen ist. Auf Grund dieses pathologisch-anatomischen und zum Teil auch klinischen Befundes war festzustellen, daß die Reaktion auf eine derart erzeugte Peritonitis beim Fisch eine wenig ausgeprägte ist und eine Allgemeinstörung, wie bei Warmblütern, gleichfalls nie in dem Ausmaße in Erscheinung trat.

### Mikroskopischer Befund.

#### *A. Holundermarkpräparate.*

1. *Farblose Blutzellen* (Leukocyten, Wanderzellen). Die farblosen Blutzellen treten in zweierlei Formen auf: als kleine, runde Form, mit homogenem Zelleib und meist rundem kleinen Kern und als größere Form mit granuliertem Protoplasma, welches oft phagocytierte Substanzen als Schollen erkennen läßt, während der Kern bläschenförmig und größer als der der vorbeschriebenen Art ist. Kernstruktur und Kernkörperchen sind deutlich zu erkennen. Ob beide Leukocytenformen ineinander übergehen können oder jede als selbständige Art aufgefaßt werden muß, war nach keiner Richtung hin einwandfrei nachzuweisen.

Die mikroskopische Untersuchung der Schnittpräparate zeigt zunächst, daß die Einwanderung der farblosen Blutzellen sehr langsam vorstatten geht, und zwar offenbar auch infolge der mangelhaften Verbindungen der zelligen Räume des Holundermarks untereinander. Die Verbindung findet lediglich durch nicht allzu häufig sichtbare kleine, ründliche Öffnungen, die „Poren“ der Zellwand (Tüpfelzellen) statt, welche an den Schnittpräparaten, bei denen solche Wände schief getroffen wurden, als helle ungefärbte Lücken erkennbar sind. Ohne diese erscheint ein Eindringen von Zellen in das Innere überhaupt nicht möglich, denn die Wanderzellen scheinen keineswegs die Fähigkeit zu haben, die feste Cellulosewand zu durchdringen. Die durch den Schnitt eröffneten Zellwände an der Oberfläche des Holundermarkstückes, welche dem Eindringen der Wanderzellen keinen Widerstand entgegensezten, sind erst an Präparaten von 6-tägiger Versuchsdauer mit Wanderzellen erfüllt. Die mehr zentral gelegeneren Markzellen weisen nur vereinzelte Wanderzellen auf, das Innerste des Markes hingegen blieb auch bis zum 35. Tage frei von solchen.

In Präparaten von 18-tägiger Versuchsdauer treten nun in den farblosen Blutzellen Veränderungen des Kernes insofern auf, als man solche mit 2—3 gleichen oder ungleich großen runden Kernen beobachtet. Ob eine Verbindung dieser einzelnen Kerne in Form feinster Fäden untereinander besteht — was für eine „Polymorphie“ des Kernes sprechen würde —, oder ob diese tatsächlich getrennte Kerne vorstellen, ließ sich auch mit den starken Linsensystemen nicht einwandfrei feststellen. — Da man aber im allgemeinen unter den Leukocyten solcher Schnittpräparate nur solche mit runden und nur vereinzelte mit leicht gebuchteten Kernen vorfindet, ist eine gewisse Berechtigung zur Annahme vorhanden, daß die vorbeschriebenen kleinen Kerne in den farblosen Blutzellen nicht den Teilen eines polymorphen Kernes entsprechen. Der Umstand, daß solche „mehrkernige

oder multinucleäre“ Leukocyten, weder im normalen Blute der Versuchsfische, noch in gefärbten Schnitten der Milz vorkommen, lassen in ihnen Degenerationsformen vermuten. Hierzu kommt noch, daß eine Teilung des Zelleibes nie beobachtet werden konnte, wie überhaupt Mitosen oder diesen ähnliche Erscheinungen in keinem Präparate auffindbar waren. Der Zeitpunkt und die pathologischen Verhältnisse des Auftretens dieser Zellen lassen annehmen, daß solche Formen der Wanderzellen als Zeichen ihres Zugrundegehens anzusehen sind.

Mit zunehmender Versuchsdauer nimmt diese Art der Zellen ab, so daß sie am 35. Versuchstage in verhältnismäßig geringer Menge vorhanden sind.

**2. Rote Blutkörperchen** (Erythrocyten). Schon am 1. Versuchstage zeigte die Oberfläche und Umgebung des Fremdkörpers eine starke Anhäufung roter Blutzellen, deren Herkunft aus den bei der Einbringung durchtrennten Gefäßen zu erklären ist. In späteren Zeitabschnitten sind sie, besonders in den mehr am Rande gelegenen Teilen des Holundermarkes, mit farblosen Blutzellen gemischt. Sie zeigen zum Teil ihre normale, ovale Form mit den charakteristischen länglich-ovalen, zentral gelegenen Kernen, der Zelleib mit Eosin stark gefärbt. Mit fortschreitender Dauer der Versuche treten einerseits Formen auf, welche eine runde Gestalt zeigen, der Zelleib verliert seine rote Färbung und erscheint von leicht scholliger Beschaffenheit, der dunkel gefärbte Kern liegt polar. Andererseits zeigen sich auch solche mit auffallend dunkel gefärbtem Kern, während der Zelleib als ungefärbter, einfach konturierter heller Hof erscheint. In diesen Stadien ähneln sie den Formen der farblosen Blutzellen derart, daß eine einwandfreie Unterscheidung von diesen nicht mehr möglich ist. Außerdem treten unter den roten Blutkörperchen vereinzelte Zellen auf, die in Größe und Kernform ersteren gleichen, deren Zelleib aber deutliche und feine Körnelung aufweist. Ob sie als rote oder farblose Blutzellen anzusprechen sind, war nicht feststellbar. Des Weiteren sieht man an manchen Erythrocyten nur ihre eine Hälfte oder gar nur mehr Teile des Zelleibes mit Eosin gefärbt. Daneben zeigen sich auch Gebilde, die nach den Untersuchungen *Anreiters* im hiesigen Institut als „freie Kerne“ der roten Blutkörperchen aufzufassen sind. Genannter Untersucher bezeichnet solcherart vorbeschriebene rote Blutzellen als „erythrocytolytische Formen“ derselben, somit Zellen die dem Untergangsprozeß entsprechen. Da er einerseits solche Zellformen im normalen Blute nicht vorfand, andererseits Übergänge von normalen Erythrocyten bis zu oben genannten Formen nachzuweisen und durch Zusatz von Gewebssäften und Kochsalz zu erzeugen imstande war, erscheint nach ihm ihre Entstehung auf künstlichem Wege als erwiesen.

**3. Fibrinbildung.** An Präparaten vom 3. Tage findet man das Innere mancher Holundermarkräume mit einer bei schwacher Vergrößerung mehr homogen aussehenden rötlich gefärbten Masse ausgefüllt (Serum). Bei Verwendung starker Vergrößerung erschien sie feinblasig und stellt das entzündliche Exsudat dar. Am 14. Tage bemerkte man schon eine sehr zarte, netzartige Struktur dieses Inhaltes, wobei die Markräume nur zum Teil davon ausgefüllt sind. Von der Wand der Alveolen ist diese Masse oft durch einen Spaltraum getrennt, welcher jedoch nicht ausschließlich durch Retraktion infolge der Härtung entstanden sein dürfte, sondern hauptsächlich auch als Ergebnis der Zusammenziehung des Fibrins aufzufassen wäre. Dieser ganze vorbeschriebene Vorgang ist als Fibrinbildung (fibrinöses Exsudat) anzusehen. Außer der feinen, netzartigen Zeichnung kommen manchmal auch klumpige Formen des Fibrins vor. Im Inneren des Fibrinnetzes sind verstreute farblose Blutzellen (Wanderzellen) vorhanden, deren Zelleib oft im dunkelrot gefärbten Fibrin als heller Hof um den Kern erscheint. Nicht selten ist inmitten des Fibrins in einer mehr zentral gelegenen Markzelle nur eine Wanderzelle zu erblicken. Über die Bildung des Fibrins bei Fremdkörpereinheilung gibt

bereits *Ranvier* an, daß die in das Innere des Holundermarks im Lymphsack des Frosches eingewanderten Zellen absterben, was er auf Sauerstoffmangel zurückführt. Mit dem Untergang der Leukocyten wird von vielen Seiten die Fibrinbildung in Verbindung gebracht, welche auch für die Einheilung des Fremdkörpers von großer Bedeutung ist. Wird doch die erste Fixierung desselben, also die unerlässliche Vorbedingung der weiteren Vorgänge, durch das Fibrin herbeigeführt.

Die Bildung des Fibrins im Inneren des Holundermarks geht augenscheinlich Hand in Hand mit dem Eindringen der Wanderzellen, da ersteres verhältnismäßig spät die mehr in der Mitte gelegenen Teile des Fremdkörpers auszufüllen beginnt, ebenso wie die Einwanderung der Leukocyten in diese Abschnitte. Die zentralsten Teile dagegen sind im allgemeinen frei von beiden, obwohl auch in diesen Abschnitten die homogene und rötlich gefärbte Masse (Serum) teils vollständig oder nur teilweise die Hohlräume ausfüllt. — An Stellen, wo während der Einführung eine Zusammenhangstrennung der Holundermarksepten stattgefunden hatte, waren Wanderzellen weit hinein gedrungen und zugleich auch die zarten Fibrinfasern des Randbezirkes.

Die in die Bauchhöhle der Fische eingebrachten Hollundermarkstücke zeigen an ihren Verlösungsstellen (Darm und Leber) sehr starken Fibrinbildung mit ausgesprochen fädig-netzigem Bau, die erst vom 14. Tage an besonders deutlich wird. Zu diesem Zeitabschnitt sind „vakuolenartige“ Hohlräume im fibrinösen Exsudat überaus reichlich vorhanden. Zwischen den Fäden liegen zum Teil farblose Blutzellen, zum Teil aber dunkelgefärbte, einer eindeutigen Form entbehrende Einschlüsse, die als Kerentrümmer der zugrunde gegangenen Leukocyten anzusehen sind. Sie sind ein Zeichen dafür, daß hier die große Masse der selben, welche beim Versuche weiter vorzudringen ein Hindernis gefunden hat, zugrunde ging. Es erscheint mithin die bekannte Annahme berechtigt, daß Leukocytenauswanderung und deren Zerfall mit der Fibrinbildung im ursächlichen Zusammenhang steht, daß weiter durch Absterben dieser Zellen Stoffe frei werden, die die Fibrinbildung veranlassen. Mit dem 35. Versuchstage war die beginnende Organisation des Fibrins nachweisbar, über welche die späteren Abschnitte weiteres ausführen sollen.

4. *Riesenzellen* (*Heidenhains* Fremdkörperriesenzellen, Polycaryocyten). Wie schon eingangs erwähnt, ist das Vorkommen von Riesenzellen bei Fischen sowohl in der älteren als auch neueren Literatur unbekannt. Es gelang mir nun in Schnitten intraperitoneal gelegener Holundermarkstücke vom 18. Versuchstage einwandfrei Riesenzellen nachzuweisen, welche von diesem Zeitpunkte an ständig in wechselnder Menge aufraten.

Ihre Lage entsprach im allgemeinen den vom Rande gelegenen Alveolen des Markes, die durch den Schnitt eröffnet waren, in deren Innerem sie sich vorfanden oder an deren Septen sie sich angelegt hatten. Sie fanden sich zwar nur an jenen Stellen des Fremdkörpers vor, welche mit dem angrenzenden Gewebe verklebt waren.

Daß sie bis zum 35. Versuchstage, allerdings nur vereinzelt, in mehr zentral gelegenen Maschen des Holundermarkes vorkommen, scheint mit der Natur des Fremdkörpers im engsten Zusammenhang zu stehen, erweckt aber den Eindruck, daß auch diese Zellen die Fähigkeit einer Eigenbewegung besitzen.

Die Riesenzellen (Abb. 1, *R*) sind rings von epithelähnlichen Zellen (*Epitheloidzellen*; Abb. 1 u. 2, *E*) umgeben, deren großer, ovaler Kern hell, scharf umgrenzt und bläschenförmig erschien und mit einem oder mehreren deutlichen Kernkörperchen versehen ist. Der Zelleib der Riesenzellen ist meist durch eine eigenständige, feinkörnige Beschaffenheit ausgezeichnet, welche bei Verwendung der Immersionslinse eine ganz fein-vakuoläre Struktur erkennen läßt. Diese besonderen

Strukturverhältnisse wurden auch durch *Lieberkühn* an lebenden Riesenzellen der Warmblüter nachgewiesen. Die Kerne zeigen die gleiche Beschaffenheit und Form, wie die der vorerwähnten Zellkerne der Umgebung, wobei sich sowohl erstere als auch letztere durch ihre Gestalt und Größe von den Kernen der Wanderzellen unterscheiden lassen. Zellgrenzen um die einzelnen Kerne innerhalb der Riesenzelle waren niemals ersichtlich, die Kontur gemeinsam, der Zelleib von der Umgebung deutlich sichtbar abgegrenzt. Die Lagerung der Kerne, deren Anzahl zwischen 4—30 und mehr schwankt, ist im allgemeinen mehr wandständig und meist gehäuft, zuweilen an jenen Stellen der Zelle, welche den Septen des Fremdkörpers abgekehrt sind.

In manchen Fällen konnten Riesenzellen mit „diffuser“ Kernverteilung beobachtet werden (Abb. 4, *RZ*). Das Vorkommen von Kernteilungsfiguren konnte niemals nachgewiesen werden. In jenen

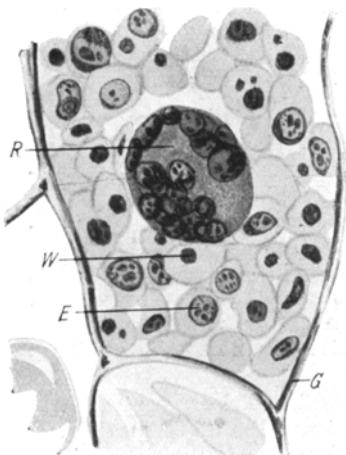


Abb. 1.

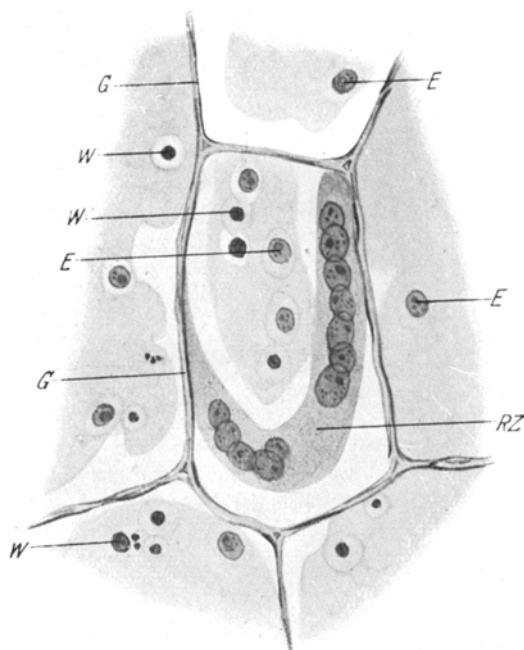


Abb. 2.

Riesenzellen, die sich entlang der Cellulosewände des Holundermarkes in Form kürzerer oder längerer breiter Streifen vorfanden, zeigen die Kerne eine fast rosenkranzartige Anordnung (Abb. 2, *RZ*).

Bemerkenswert ist das Verhalten der Riesenzellen an einigen dieser Stellen (Abb. 3). Es lagert sich über die Teilungsstelle zweier Holundermarkssepten (*G*) eine solche vielkernige Zelle derart, daß ihr Zelleib scheinbar diesen Abschnitt verdeckt, wodurch die Fortsetzung der Wand eine Unterbrechung erleidet. Da nun die phagocytierende Eigenschaft der Riesenzellen am lebenden Präparat bekannt ist, liegt die Vermutung nahe, daß es sich in diesem Falle um einen tatsächlichen Verlust der Holundermarkswand handelt, was auf die Freßtätigkeit der Riesenzellen zurückzuführen wäre. Dafür spricht auch der Umstand, daß sich manchmal im Zelleib der Riesenzellen rundliche, vakuolähnliche Hohlräume vorfinden, in welche kleine runde Kerne (Wanderzellen) in einem hellen Hof eingeschlossen sind (*W*). Als gleichfalls aufgenommene Substanzen sind jene stäbchenartigen Einschlüsse im Zelleib der Riesenzellen anzusprechen, die wahr-

scheinlich als Reste der Holundermarksepten aufzufassen sind (Abb. 3, f). Um das Holundermark, zum Teil auch schon in den oberflächlichen und mitunter auch mehr in der Mitte gelegenen Markräumen, zeigt sich eine starke Anhäufung der vorbeschriebenen epithelartig aussehenden Zellen, bei denen oft Zellgrenzen nicht mehr mit Sicherheit zu unterscheiden sind (Epitheloidzellen). Zwischen ihnen liegt an der Oberfläche des Fremdkörpers ein reichliches Netz von Fibrinfasern. Zwischen diesen Zellformen finden sich immer Wanderzellen mit einfachen, zum Teil auch mit mehrfachen Kernen vor.

Gegen eine Entstehung der Riesenzellen durch Zusammenfließen der Wanderzellen spricht vor allem die Form der Kerne. Sollten sie aus den Wanderzellen hervorgehen, so müßten die letzteren eine gewisse Umwandlung erlitten haben und Übergangsformen wahrzunehmen sein. Solche Formen konnten aber nie festgestellt werden. Die Herkunft der Riesenzellen einwandfrei nachzuweisen ist mir nicht gelungen. Es spricht jedoch die Häufigkeit ihres Auftretens inmitten der bereits erwähnten, epithelartigen Zellen, deren Kerne größte Übereinstimmung mit denen der Riesenzellen zeigen, sehr dafür, daß sie aus diesen hervorgegangen sein könnten. Die Frage zu lösen, ob sie einem „Zusammenfließen“ oder einer „Wucherung“ ihre Entstehung verdanken, war mir nicht gegeben. Der Umstand, daß ich, wenn auch nur vereinzelt, Riesenzellen vorfand, welche sich an größere Gefäße des Mesenteralfettgewebes (Pankreasschläuche) anlehnten, würde mit der Theorie der Entstehung aus Endothelzellen der Gefäße übereinstimmen. Auch bei den Warmblütern gehen ja die Meinungen in bezug auf ihre Entstehung und Herkunft auch heute noch sehr auseinander.

Zu erwähnen wäre noch, daß im Laufe der Versuche eine Verwechslung mit Riesenzellen in den Schnitten allerdings gegeben war. Es fanden sich nämlich in den gefärbten Schnitten, an der Oberfläche der eingeführten Fremdkörper, hart an der Grenze des umgebenden Gewebes, mehrkernige Zellanhäufungen vor,

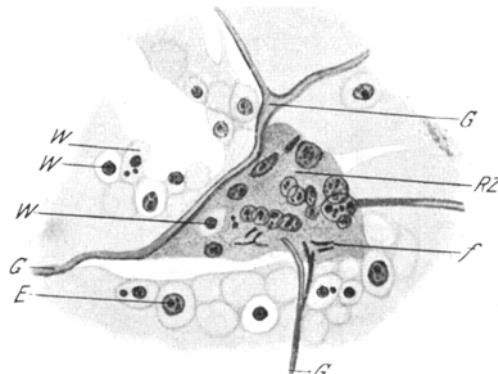


Abb. 3.

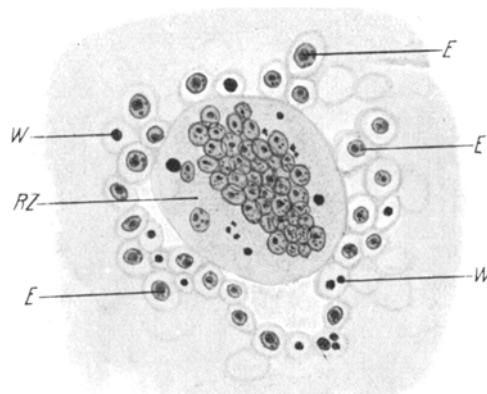


Abb. 4.

deren Zellgrenzen zum Teil verwischt waren, die Kontur dieses Zellenkomplexes war aber deutlich sichtbar und scheinbar einheitlich. Durch das gleichzeitige Auftreten von großen, dunkelblau gefärbten rundlichen Zellen und solchen von birnenförmiger Gestalt und rötlicher Färbung in einigen dieser Zellanhäufungen, die als „Schleimzellen“ bzw. als „Kolbenzellen“ zu erkennen waren, konnte man die fraglichen Zellgruppen nach Vergleichung nunmehr als zusammengesinterzte Epithelzellen der Epidermis ansprechen. Bei der Einverleibung der Fremdkörper war es nicht hintanzuhalten, daß mit den eingeführten Stücken gleichzeitig auch an den Wundrändern haftende kleine Teile des Epithels mit in die Wunde geschoben wurden.

Bezüglich der *Unterschiede* der Riesenzellen des Fisches von denen der *Warmblüter* war festzustellen, daß beim Fisch einerseits die Riesenzellbildung bei intraperitoneal liegenden Fremdkörpern erst am 18. Tage in Erscheinung trat, während sie bei Warmblütern schon am 4. bis 9. Tage deutlich wahrnehmbar ist. Andererseits war es besonders auffallend, daß bei Fischen mit Fremdkörpern in der Subcutis bzw. Muskulatur auch bis zum 35. Versuchstage niemals Riesenzellen vorfindbar waren, was bei Warmblütern dagegen stets in der gleichen Weise wie in der Bauchhöhle, vorzukommen pflegt. Der Grund dieses abweichenden Verhaltens scheint in der Tatsache zu liegen, daß eine lockere Subcutis bei Fischen nicht vorhanden ist, wodurch eine rein „subcutane“ Einbringung von Fremdkörpern unausführbar wird. Des weiteren ist schon bei Warmblütern bekannt, daß die Reaktion des Muskelgewebes auf Fremdkörper im allgemeinen eine geringe ist.

5. *Bindegewebsneubildung* (Granulationsgewebe). Wie schon erwähnt, treten mit dem 18. Versuchstage Zellen auf, die nach Kernform und Zelleib als „Epitheloidzellen“ anzusprechen sind. Sie umgeben in überaus reichlicher Zahl den Fremdkörper, dringen in die eröffneten Markräume der Ränder ein, finden sich aber auch in den zentralen gelegenen Abschnitten, wenn auch nur vereinzelt und gemischt mit Wanderzellen vor. Ihr Vorkommen an letztgenannten Stellen spricht somit für ihre Bewegungsfähigkeit. In der Fibrinhülle, die den Fremdkörper umgibt und ihn von den umgebenden Gewebe trennt, sind die „Epitheloidzellen“ ebenso reichlich vorhanden. Zwischen diesen Zellen und den gleichfalls anwesenden Wanderzellen erscheinen aber mit obigem Versuchstage vereinzelte Zellen mit hellen, längsovalen, manchmal etwas gestreckten großen, blasigen Kern, mit einem oder mehreren deutlich hervortretenden Kernkörperchen, während der Zelleib wegen der zahlreichen deutlichen Fibrinfasern nicht sicher abzugrenzen ist. Mit dem 24. und 35. Versuchstage sind diese Zellen zwar in größerer Anzahl vorhanden, jedoch zeigen sich an manchen Stellen schon vereinzelte Zellen mit deutlich spindelförmigen Kernen. Es liegt die Vermutung nahe, in diesen Zellen die Bausteine des Bindegewebes, die „Granulationszellen“ zu sehen, an die sich bereits schon neugebildetes, fertiges Bindegewebe anzuschließen beginnt. Die Frage ihrer Herkunft zu lösen, ob aus den Epitheloidzellen, wobei sie durch Streckung in Granulationszellen übergehen könnten, oder aus dem vorhandenen Bindegewebe der Umgebung (Darm, Leberinterstitien, Mesenterialfettgewebe), oder deren Gefäßendothelien, blieb mir vorenthalten. Nicht ohne Bedeutung erscheint der Umstand, daß das Auftreten der „Epitheloidzellen“ Hand in Hand mit der Gefäßneubildung ging.

6. *Gefäßneubildung*. In der den Fremdkörper umgebenden Fibrinhülle zwischen dieser und dem angrenzenden Mesenterialfettgewebe trifft man bei Fremdkörpern in der Peritonealhöhle mit dem 18. Tage kleine, blutkörperhaltige Gefäße, meist zart und langgestreckt und mit sehr zarter, kernärmer Gefäßwand. Größere Gefäße fanden sich an der Grenze von Darm und Leber vor, und zwar

an jenen Stellen, wo die Verlötung mit dem Fremdkörper stattfand. Ein „Hineinsprossen“ in den Fremdkörper war an keiner Stelle ersichtlich. Die Gefäße waren rings von epitheloiden Zellen in großer Zahl umgeben, dazwischen auch Wanderzellen, zu denen sich mit dem 35. Versuchstage Zellen vom Charakter der jungen Spindelzellen und solche schon fertiger Form gesellten. Über die Entstehung dieser neugebildeten Capillaren gaben die Schnittpräparate keinen einwandfreien Aufschluß.

#### *B. Wattepräparate.*

Die Wattepräparate zeigten im allgemeinen ähnliche Erscheinungen wie die vorbeschriebenen Holundermarkstücke.

Schon unmittelbar nach der Einführung dieses Fremdkörpers war zwischen den einzelnen Wattefäden eine größere Anzahl roter Blutzellen vorhanden, die gleichfalls von der Operationswunde herrührten.

Der Umstand, daß bei dieser Art Versuche die wegsamen Verbindungen ins Innere des Fremdkörpers keinerlei Hindernis für das Vordringen der Wanderzellen bedeuteten, scheint aber für die Auswanderung ohne nennenswerten Einfluß zu sein. Sie erfolgte tatsächlich nur um geringe Zeit früher, als es bei den Holundermarkstücken der Fall war, was beweist, daß die Natur des Fremdkörpers für die Einwanderung von untergeordneter Bedeutung ist. In Schnitten quer- oder längsgetroffene Wattefasern waren mit dem 9. Tage von wenigen, mit dem 14. Versuchstage ziemlich reichlich von Wanderzellen eingeschlossen, die an dem Rande des gesamten Wattepflanzes eine auffallende Anhäufung zeigten. Im besonderen war dies bei Fremdkörpern in der Bauchhöhle der Fall, wobei die Verlötungsstellen mit den Nachbargeweben überaus zahlreiche Zuwanderung erkennen ließen.

Das Fibrin bzw. das fibrinöse Exsudat zeigt ähnliche Beschaffenheit und bildet sich annähernd zum gleichen Zeitpunkt wie bei den Holundermarkpräparaten, wenngleich seine Anordnung durch das Fehlen engbegrenzter Ausbreitungsstellen eine mehr klumpige ist. Die Bildung vielkerniger Zellen zeigt bei dieser Art Fremdkörper eine gewisse Abweichung von der des Holundermarks. Um die quergetroffenen Wattefasern, die sich als ungefärbte, aufleuchtende Stellen abheben, zeigt das Fibrin eine gewisse Verdichtung, welche in einer dunkleren Färbung zum Ausdruck kommt. In diesen Stellen findet sich bei Präparaten vom 21. Tage eine größere Anhäufung von Kernen vor, deren Zellgrenzen nicht einwandfrei festzustellen sind. Diese Kerne ähnelten den Kernen der Riesenzellen des Holundermarks, zeigten aber eine ganz wahllose Anordnung und dunklere Färbung. Die Annahme, daß diese Zellanhäufungen die Vorstufe der Riesenzellbildung darstellen könnten, wäre demnach nicht gänzlich unbegründet. Von dem die Watte einhüllenden Fibrinstreifen (Häutchen) an der Grenze des umgebenden Nachbargewebes stoßen halbinselförmige Fortsätze

gegen die Mitte des Fremdkörpers vor, ohne aber dessen mittelste Teile zu erreichen. Diese Massen sind mit Wanderzellen erfüllt, unter denen sich aber zahlreiche Zellen von früher erwähnter epithelartiger Gestalt und Kernform vordanden. Eine Bildung von vielkernigen Zellen um die im Unterhautbindegewebe bzw. in der Muskulatur liegenden Wattestücke war ebensowenig wie an den Holundermarkpräparaten dieser Lokalisation vorhanden.

Gefäß- und Bindegewebsneubildung zeigt ähnlichen Befund wie am Holundermark. Eine genauere Unterscheidung war jedoch wegen der mangelhaften Ausbildung dieser reaktiven Wucherungsprodukte nicht einwandfrei möglich.

#### Schlußsätze.

1. Die künstliche Einbringung von Fremdkörpern ist beim Fisch mit Temperatursteigerung bis zu  $2,2^{\circ}$  über die Temperatur des umgebenden Wassers verbunden.
2. Die Emigration (zellige Anhäufung) erfolgt unabhängig von der Natur des entzündungserregenden Agens (Holundermark, Watte) mit auffallender Trägheit.
3. Fremdkörperriesenzellen treten auch beim Fisch auf, jedoch erscheinen sie zu einem weitaus späteren Zeitpunkt als bei Warmblütern oder anderen poikilothermen Tieren (Frosch).
4. Bindegewebs- und Gefäßneubildung tritt gleichfalls sehr spät in Erscheinung und erfolgt langsam und spärlich.
5. Die Reaktion auf eine solcherart erzeugte Peritonitis ist beim Fisch sehr geringgradig.

---

#### Literaturverzeichnis.

- Arnold*, Über feinere Struktur der Zellen unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **62**. 1888. — *Anreiter*, Ein Beitrag zur Hämatologie der Süßwasserteleostier. *Inaug.-Diss. Wien* 1921. — *Brudowsky*, Untersuchungen über den Ursprung sogenannter Riesenzellen und über Tuberkulose im allgemeinen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **63**. 1889. — *Dürck*, Atlas für allgemeine pathologische Histologie. München 1903. — *Fibich*, Beobachtungen über die Temperatur bei Fischen. *Zeitschr. f. Fische u. d. Hilfswissenschaft* Nr. 12. 1905. — *Fiebiger*, Über den Körperbau des Karpfens. *Österr. Fischereizeitung* Nr. 14. 1917. — *Hofer*, Die Krankheiten unserer Fische. München 1904. — *Jacobson*, Über das Vorkommen von Riesenzellen in gut granulierenden Wunden der Weichteile des Menschen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **65**. 1889. — *Lavdowsky*, Auswanderung farbloser Blutelemente. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* **96**. 1894. — *Lange*, Über die Entstehung der Blutkörperhaltigen Zellen und die Metamorphose des Blutes im Lymphsack des Frosches. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **82**. 1894. — *Langhans*, Über Riesenzellen mit wandständigen Kernen in Tuberkeln. *Virchows Arch. f. pathol. Anat.*

u. Physiol. **92**. 1898. — *Marchand*, Über die Bildungsweise von Riesenzellen um Fremdkörper und der Einfluß des Jodoforms hierauf. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **43**. 1897. — *Ravitz*, Über die Blutkörperchen einiger Fische. Arch. f. mikroskop. Anat. **54**. 1900. — *Rustizky*, Untersuchungen über Knochenresorption und Riesenzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **59**. 1876. — *Reinke*, Experimentelle Untersuchung über die Proliferation und Weiterentwicklung der Leukocyten. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **5**. 1889. — *Sklarewsky*, Zur Extravasation der weißen Blutkörperchen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **1**. 1896. — *Schaffer*, Histologie. Wien 1920. — *Weiß*, Über die Bildung und die Bedeutung der Riesenzellen und über epithelartige Zellen, welche um Fremdkörper herum im Organismus sich bilden. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **68**. 1889.

---