

[Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. R. Rössle).]

Untersuchungen über die Differenzierung der Blutgefäße in Angiomen.

Von

Dr. M. Rozynek,
Assistent des Instituts.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Mai 1941.)

In vorliegenden histologischen Untersuchungen beschäftigte ich mich mit der Frage der postembryonalen Gefäßbildung und Gefäßentwicklung. Als Untersuchungsmaterial dienten zahlreiche Hämangiome, Hämangioendotheliome und Endotheliome sowie einige mesenchymale Mischgeschwülste. Die Gefäßgeschwülste sind für meine Fragestellung ein sehr geeignetes Material, da sie wegen ihres mehr oder minder schnellen Wachstums zahlreiche Stadien der Gefäßentwicklung zeigen und somit der ganze Verlauf der Gefäßbildung vom Capillarstadium bis zur Ausdifferenzierung in arterielle und venöse, muskelhaltige Blutbahnen im histologischen Schnitt ununterbrochen verfolgt werden kann, außerdem, weil die verschiedenen Hämangiome verschiedene Grade der Gefäßdifferenzierung hervorbringen und dabei oft in einem bestimmten Stadium stehen bleiben.

Die Anregung zu dieser Arbeit und das Material verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Dr. R. Rössle.

Ich gebe zunächst eine kurze Übersicht über das Schrifttum und den heutigen Stand des von mir untersuchten Problems der Gefäßdifferenzierung. Dabei berücksichtige ich besonders die Fragen, über die in der Literatur Meinungsverschiedenheiten bestehen und deren restlose Aufklärung noch nicht gelungen ist. Im Anschluß daran erwähne ich die Fragestellungen, die mir für die Lösung des Problems wichtig zu sein schienen und denen ich bei meinen Untersuchungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt habe.

Die postembryonale Gefäßbildung beginnt mit der Entwicklung von Capillaren. Sie entstehen nach allgemeiner Ansicht durch Sprossung des Endothels aus schon vorhandenen. Das Capillarlumen entwickelt sich intercellulär, d. h. durch Auseinanderweichen der ursprünglich ganz eng nebeneinander gelegenen Endothelien. Die Aushöhlung beginnt von der Lichtung des Muttergefäßes aus (*Schopper*). Neben dieser sog. primären Gefäßbildung soll es nach den Untersuchungen verschiedener Forscher auch eine sekundäre, sog. autochthone geben, die hauptsächlich

im entzündlichen Granulationsgewebe stattfindet (*Hueck*). Hierbei kommt es bisweilen zur Entwicklung bluthaltiger Räume, deren Wandzellen ursprünglich spindelförmige Mesenchymzellen waren und sich dann zu Endothelien umbildeten. Bei der primären Gefäßbildung durch Sprossung beteiligen sich an der Capillarentstehung nur Endothelien und keine anderen Zellen. Der Reiz, der zur Capillarsprossung führt, ist noch nicht genau bekannt. Manche Verfasser, unter ihnen *Thoma*, glauben, daß mechanische Gründe, besonders der hydrodynamische Druck des in den Capillaren fließenden Blutes ausschlaggebend für die Endothelsprossung sind. Andere, wie *H. M. Evans*, *W. Roux* und *Oppel* sowie *A. Maximow* sind der Meinung, daß die Capillarentwicklung durch die Wirkung des Organparenchyms, also durch die Anwesenheit bestimmter chemischer, positiv oder negativ angiotroper Stoffe gesteuert wird. Eine endgültige Entscheidung ist noch nicht gefallen. Doch läßt sich die zweite Annahme durch eine Reihe gewebezüchterischer Untersuchungen stützen (*Lewis* und *Lewis*, *Törö*). Bei diesen Versuchen fiel naturgemäß der mechanische Einfluß der Blutzirkulation fort, so daß der formative Reiz des Parenchyms ungestört zur Geltung kommen konnte. Es zeigte sich, daß in der Gewebekultur solange die Bildung von Capillaren fortgesetzt wurde, wie das Parenchym lebte. Sie hörte mit seinem Zugrundegehen auf und begann aufs Neue, wenn den alten Kulturen frische Organstückchen hinzugesetzt wurden. Damit scheint erwiesen, daß enge stoffliche Beziehungen zwischen wachsenden Capillaren und ihrer Umgebung bestehen.

Ich fasse das bis jetzt Gesagte kurz zusammen und stelle fest: Die Capillaren entstehen durch Sprossung aus schon vorhandenen auf einen bestimmten Reiz hin.

Wir besprechen jetzt die weitere Entwicklung der Gefäße, nämlich die Bildung der ersten Gefäßakzessoria und die Entstehung der Gefäßmuskulatur. Die neugebildeten Capillaren werden sehr bald von einem Zellmantel umgeben. Er besteht aus den sog. Adventitialzellen und den Pericyten (*Rougetschen* Zellen). Die Pericyten sitzen den Capillaren von außen fest an. Sie haben einen kurzen, ellipsoiden Zelleib und umspinnen die Gefäßwand mit ihren zahlreichen Fortsätzen. Die Adventzialzellen sind nach *Marchand* spindelförmige, den Gefäßen außen anliegende Zellen mit einem dunklen, festen Kern. Sie besitzen die Eigenschaften, sich unter bestimmten Umständen (z. B. bei Entzündungen) von den Capillaren loszulösen und abzurunden. Sie werden dann zu histiogenen Wanderzellén. Über die Herkunft der Adventzialzellen und Pericyten besteht noch keine Einigkeit.

F. Marchand und *G. Herzog* leiten sie von den Gefäßendothelen ab. Nach ihrer Meinung entstehen sie dadurch, daß Endothelzellen bzw. Abkömmlinge von ihnen abgedrängt und aus ihrem eigentlichen Verband abgespalten werden. Sie liegen zunächst in mehr oder weniger abgeplatteten, langspindeligen Formen den Endo-

thlien außen an. Später können sie, besonders bei Entzündungen, verschiedene Formen annehmen, z. B. sternförmige, amöboide und abgerundete.

Benninghoff, v. Möllendorf (1) und *Clark* sind dagegen der Ansicht, daß die Adventitialzellen von Bindegewebszellen abstammen und den Fibrocyten des Bindegewebes gleichzustellen sind. Die Pericyten sind nach ihrer Meinung nichts anderes als der Gefäßwand gut angepaßte Bindegewebszellen. *E. und E. Clark* bewiesen dies durch Versuche am lebenden Tier. Sie beobachteten tagelang capillaren von Froschlarven in Glaskammern und stellten den unmittelbaren Übergang von amöboiden Bindegewebszellen in Pericyten fest. Endothelien dagegen entstanden nur aus vorherbestehenden Endothelzellen.

A. Wertheimann hat sich ebenfalls mit dieser Frage bei seinen Untersuchungen über die Gefäßentstehung in entzündlichen Neubildungen eingehend beschäftigt. Er kommt an Hand von histologischen Serienschnitten zu folgendem Ergebnis: Die zu einem Endothelrohr zusammengeschlossenen jungen Gefäße werden frühzeitig von Bindegewebszellen, und zwar von Fibrocyten und ihren Abkömmlingen umgeben. Sie entsprechen den Adventitialzellen der anderen Verfasser. Diese Zellen schließen sich wie im lockeren Bindegewebe zu einem syncytialen Netzverband zusammen. Dieses Netz ist die primitivste Gefäßakzessoria und hat die Eigenschaften eines mesenchymalen, multipotenten, indifferennten Keingewebes. Es ist demnach befähigt, sich nach verschiedenen Richtungen hin zu differenzieren. Die in ihm liegenden Fibrocyten (Adventzialzellen) können auch zu Pericyten werden oder sich in histiogene Wanderzellen umwandeln.

Ich fasse hier das eben Gesagte noch einmal zusammen: Die Herkunft der die Capillaren umgebenden Zellen ist noch ungewiß. Zwei Theorien stehen sich gegenüber. Die eine sagt, daß die Adventitialzellen Fibroblasten sind oder ihnen verwandte Zellen. Die andere glaubt festgestellt zu haben, daß sie aus den Endothelien durch Abspaltung nach außen entstehen.

Ich fahre nun in der Besprechung der Literatur fort und wende mich den Arbeiten zu, die die weitere Ausbildung der Gefäßakzessoria behandeln. Im weiteren Verlauf der Gefäßentwicklung legen sich die ursprünglich ziemlich regellos daliiegenden Adventzialzellen wohlgeordnet um die Gefäßwand und bilden damit eine eng zusammenhängende Zellschicht. Die Kerne, die zuerst parallel zur Gefäßbachse lagen, stellen sich allmählich schräg und schließlich quer zu ihr. Zur gleichen Zeit treten in der Akzessoria neue Zellen auf und zwar glatte Muskelzellen. In meiner Arbeit wird dieser Vorgang weiter unten noch ausführlich dargestellt. Die Muskelzellen liegen zuerst nur in einer Schicht und können später durch Zellvermehrung mehrere Zelllagen bilden. Gleichzeitig mit der Entwicklung von Muskelfasern entstehen elastische Fibrillen, zu Beginn gewöhnlich an zahlreichen Stellen der Gefäßwand. Am kräftigsten entwickeln sie sich aber am peripheren und zentralen Rand der Muscularis. Sie bilden dann hier die Lamina elastica ext. und int. Damit ist die morphologische Entwicklung der Blutgefäße in der Hauptsache beendet. Außer der Histogenese der Gefäßwand wurden von zahlreichen Forschern noch die mechanischen Bedingungen studiert, die das Gefäßwachstum bestimmen. Es ist das Verdienst besonders von *W. Roux* und *R. Thoma*, hier besondere Gesetzmäßigkeiten gefunden zu haben.

Thoma stellte seine vier bekannten histomechanischen Gesetze auf, von denen die Entwicklung und der Bestand der Blutgefäße abhängig ist: Die Weite der Gefäßlichtung hängt von der Stromgeschwindigkeit ab. Das Längenwachstum der Gefäße ist bedingt durch die longitudinale, d. h. in Richtung der Gefäßachse verlaufenden Spannung der Gefäßwand. Die Dicke der Gefäßwand wird durch den Blutdruck bestimmt und die Neubildung der Capillaren durch die Differenz zwischen Gewebsdruck und intracapillärem Blutdruck.

Schließlich ist bekannt, daß elastische Fasern nur dort in der Gefäßwand erscheinen, wo die Pulswelle noch festzustellen ist. So bilden sich beim Embryo elastische Fibrillen erst in dem Moment innerhalb der Gefäßwand, in dem das Herz zu schlagen beginnt (*Fr. Schilling*). Es zeigt sich also, daß die Bedeutung mechanischer Einflüsse auf die Differenzierung der Gefäßwand, insbesondere ihrer Accessoria weitgehend sichergestellt ist. Ziemlich unklar ist dagegen noch die Histogenese der Accessoria. Es handelt sich hier besonders um die Frage, aus welchen Zellen die glatten Muskelfasern entstehen. Es kommen hierfür in Betracht die Endothelien, die Adventitialzellen und Pericyten sowie gemäß den Anschauungen *Werthemanns* die Fibrocyten aus dem lockeren Bindegewebe.

Die Ansichten sind hier sehr verschieden. *Manz* glaubt sogar, daß in den sich differenzierenden Gefäßabschnitten die Muskelzellen überhaupt nicht neu gebildet werden. Nach ihrer Meinung schiebt sich die dicht gepackte Muskulatur von größeren, weiter zentral gelegenen Gefäßpartien auf die werdenden Arteriolen kontinuierlich hinüber. Die Verfasserin sagt: „Die Muskelschicht der jungen Arteriolen entsteht durch Teilung der vorher differenzierten Muskelzellen von vorgesetzten größeren Arterienabschnitten.“

Nach der Meinung anderer Forscher werden jedoch die Muskelzellen an Ort und Stelle neu gebildet und zwar sind die Elemente der primitiven Gefäßaccessoria die Mutterzellen der glatten Muskelfasern. *Zimmermann* glaubt daß die Muskelzellen der Gefäßwand aus den Pericyten entstehen und zwar über gewisse Zwischenformen die er Post- und Präcapillärpericyten nennt. *Werthemann* ist dagegen der Ansicht, daß sich die Muskelzellen aus dem Fibrocytennetz der Accessoria entwickeln, das, wie schon oben gesagt, die Eigenschaften eines multipotenten, mesenchymalen Zellverbandes besitzt. Er entwickelt in seiner schon erwähnten Arbeit eine Formenreihe vom Fibrocyten bis zur spindeligen Muskelzelle und belegt sie durch Zeichnungen. Schon vor ihm haben eine Reihe von Forschern die Ansicht ausgesprochen, daß aus Fibrocyten postembryonal glatte Muskelzellen entstehen können. *W. v. Möllendorff* spricht sich in seinem Lehrbuch der Histologie für diese Möglichkeit aus. *Arnold* beschreibt die Bildung glatter Muskulatur aus Bindegewebzellen in Pleuraschwarten. *Renaut* und *Dubreuil* lassen die glatten Muskelfasern der Arterien auf Fibrocyten zurückgehen. In letzter Zeit haben *Benninghoff* und *Stiere*, der eine am Endokard, der andere am

graviden Uterus, nachgewiesen, daß es in diesen Organen eine kontinuierliche Formenreihe von Bindegewebszellen zu glatten Muskelfasern gibt. Aus dieser Zusammenstellung ist also ersichtlich, daß zahlreiche Hinweise für die postembryonale Umwandlung von Fibrocyten in Muskelfasern bestehen.

In einer neueren Arbeit wird von *S. Scelkunow* dargelegt, daß die Muskelbildung in den Gefäßen durch eine besondere Schicht in der Gefäßwand ermöglicht wird, die er Kambium nennt. Dieses Kambium liegt, wie er schreibt, knapp unterhalb der Gefäßintima noch vor der Lamina elastica int. und besteht aus einem mesenchymalen Syncytium. Aus ihm entstehen nach seiner Ansicht nach innen zu die Intimazellen, nach außen zu die Muskelzellen und elastischen Fasern der Tunica media.

Es muß hier aber noch bemerkt werden, daß sich *Scelkunow* bei seinen Untersuchungen nicht so sehr mit der Ausdifferenzierung junger, neuer Gefäße beschäftigte, sondern eher mit der Frage des Dickenwachstums bei großen und älteren Arterien, z. B. bei der Aorta. Seine Arbeit berührt also nicht ganz mein Thema, da *Scelkunow* nicht wie ich die Frage der allmählichen Entwicklung der Blutgefäße von den Capillaren aufwärts zum Gegenstand seiner Untersuchungen hatte. Ich habe über diese Untersuchungen deswegen berichtet, weil sie einen neuen Fingerzeig geben können, welche Gefäßbestandteile als Mutterboden für die glatten Muskelzellen noch in Frage kommen.

Mit dieser Arbeit schließe ich die Besprechung der Literatur über Gefäßbildung und -entwicklung ab. Rückblickend kann festgestellt werden, daß noch manche Probleme, insbesondere histogenetischer Art der Aufklärung bedürfen. Besonders handelt es sich um die Frage nach der Herkunft der glatten Muskelzellen und der Adventitialzellen. Bei meinen Untersuchungen über die Gefäßbildung in Hämangiomen wurden deshalb diese beiden Probleme eingehend berücksichtigt, da erst ihre Lösung uns Klarheit über den Vorgang der Blutgefäßbildung und -entwicklung gibt.

Somit suchte ich bei meinen Untersuchungen folgende Fragen zu beantworten: Woher kommen die Adventitialzellen? Welches sind die Mutterzellen der glatten Muskelfasern? Läßt sich erkennen, welche Bedeutung die Pericyten bei der Gefäßdifferenzierung haben? Gibt es in der Gefäßwand eine Art Cambium? Wann entstehen die ersten elastischen Fibrillen? Welche Kräfte ordnen die verschiedenen Elemente zu einem sinnvollen Ganzen?

Ich beschreibe jetzt kurz meine Untersuchungsmethoden, dann ausführlich die histologischen Befunde und bespreche und bewerte sie anschließend im Rahmen der hier eben angeführten Arbeiten.

Methodik.

Als Untersuchungsmaterial dienten mir über 50 Gefäßgeschwülste verschiedenster Bauart und Differenzierung sowie einige mesenchymale Mischtumoren. Sie waren alle in Formol fixiert und wurden in Paraffin eingebettet. Es wurden von ihnen etwa $3\text{ }\mu$ dicke Schnitte angefertigt und mit HE, v. Gieson-Elastica sowie nach Masson und Foot gefärbt. Von den Geschwülsten, die für unsere Untersuchungen sehr geeignet schienen — es waren über 20 —, wurden dann noch weitere Serienschnitte hergestellt, die mit den gleichen Färbungen behandelt wurden.

Eine Reihe von Verfassern, so z. B. Scelkunow, haben bei ähnlichen Untersuchungen wie den meinen Häutchenpräparate von Gefäßen hergestellt. Ich habe dies auch an meinem Material versucht, doch ist es mir nicht gelungen, nicht nur wegen der Kleinheit der Gefäße, sondern vermutlich auch deswegen, weil es nicht frisch war, sondern schon längere Zeit in Formalin gelegen hatte.

Beschreibung der histologischen Befunde.

Ich verfolgte die Gefäßentwicklung vom Capillarstadium bis zum Aufbau einer typischen dreischichtigen Gefäßwand. Bevor ich auf Einzelheiten eingehe, beschreibe ich einige allgemeine Befunde. Im Laufe dieser Untersuchungen hat es sich zweckmäßig erwiesen, 2 Arten von Blutgefäßgeschwülsten zu unterscheiden, weil in beiden die Gefäßbildung zu Anfang verschieden ist. Die eine Art wächst capillär (Abb. 1), d. h. sie entsendet in die nähere und weitere Umgebung zahlreiche, dünne Capillarsprossen, die sich gewöhnlich stark verzweigen und netzartig verbinden. Die 2. Gruppe von Hämangiomen unterscheidet sich von der ersten dadurch, daß sie nicht mittels Capillaren weiterwächst, sondern zellreiche, endotheliomatige Partien bildet, in denen später Bluträume entstehen können (Abb. 2).

Die erste Gruppe nenne ich kurz: primär capilläre Hämangiome, die zweite: primär endotheliomatöse Hämangiome. Da es aber oft kommt, daß sich beide Arten in ein- und derselben Geschwulst gleichzeitig vorfinden, ist es besser, von primär capillären und endotheliomatösen Partien im Hämangiom zu sprechen.

Wichtig ist noch ein Hinweis auf die Umgebung einer Blutgefäßgeschwulst, da sie, wie man sehen wird, für die Gefäßentwicklung eine große Rolle spielt. Das die Hämangiome umgebende Gewebe, in das sie hineinwachsen, ist verschieden, je nach der Lage der Geschwulst. Gewöhnlich ist es lockeres, mesenchymales Bindegewebe (Abb. 1) (z. B. der Subcutis, Leptomeninx, Dura) oder auch Fettgewebe sowie sonstiges Bindegewebe, das je nach seinem Ort verschieden zell- und faserreich ist. Falls sich Blutgefäßgeschwülste in parenchymmatösen Organen wie Leber, Gehirn oder Knochen entwickeln, so werden sie auch hier von einem lockeren, mesenchymalen Bindegewebe begleitet, das sich offenbar

aus dem Stroma dieser Organe entwickelt hat. Häufig findet man noch mitten in Hämangiomen große Nester eines lockeren Bindegewebes. Man muß sie als Überreste der ursprünglichen Umgebung deuten, an der die Geschwulst vorbeigewachsen ist und die sie dann umschlossen hat.

Im Laufe meiner histologischen Untersuchungen machte ich folgende, wichtig erscheinende Feststellung. Der Prozeß der Gefäßbildung war dort am deutlichsten sichtbar und am weitesten fortgeschritten, wo die Gefäße in einem lockeren Bindegewebe lagen (Abb. 1, 5). In fibrösen, faserreichen Partien fanden sich selten Gefäße und dann nur dünn-

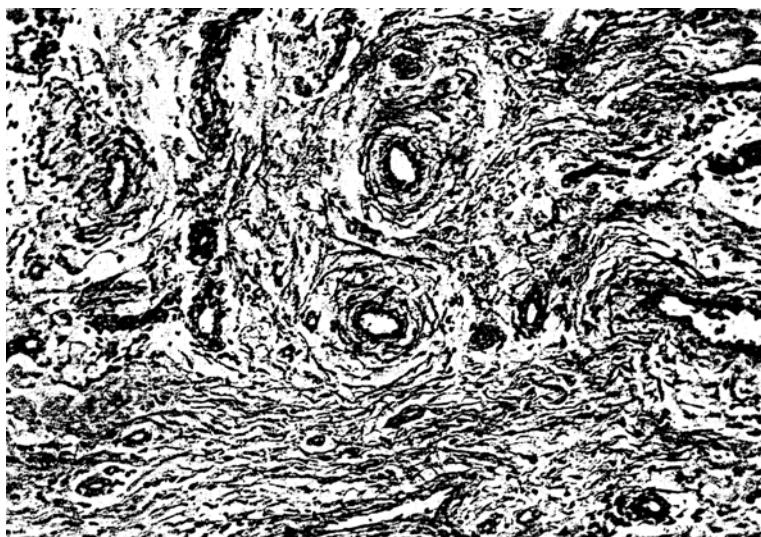


Abb. 1. Capilläres Hämangiom, HE. Vergr. 125fach. Erklärung siehe Text.

wandige Capillaren. Die gleiche Beobachtung machte schon *Werthemann* bei seinen Untersuchungen über Gefäßbildung in entzündlichen Neubildungen.

Aber nicht nur in fibrösen Geschwulstpartien ist die Gefäßbildung mangelhaft. Sie findet auch dort nicht statt, wo die Blutgefäßgeschwulst rein zellig wächst und den Charakter eines Endothelioms annimmt. Auch an diesen Stellen, deren histologischer, weil zellreicher Aufbau den fibrösen, zellarmen Bindegewebspartien direkt entgegengesetzt ist, bleibt eine fortschreitende Gefäßdifferenzierung aus. Es kommt zwar zur Bildung von capillären Hohlräumen (Abb. 2) durch Auseinanderweichen der Endothelien, aber eine Gefäßdifferenzierung höheren Grades habe ich in solchen Partien ohne die Gegenwart von anderen Zellen nicht feststellen können. Falls sich hier dennoch Gefäße finden, wie in Abb. 2, so stammen sie aus dem Stroma und werden von dort herstammenden

Bindegewebszellen bis tief in die endotheliomatösen Partien hinein begleitet. Das abgebildete Gefäß in Abb. 2 mündet rechts oben gleich in ein gefäßreiches, breites Stroma ein. Abschließend kann ich also sagen, daß in endotheliomatösen oder fibrösen Partien eine Gefäßentwicklung nicht beobachtet wurde. Am regelmäßigsten kommt sie dort vor, wo lockeres Bindegewebe vorhanden ist. Auf die Bedeutung dieses Befundes werde ich später noch zurückkommen.

Nach diesen allgemeinen Feststellungen wende ich mich jetzt der histologischen Beschreibung zu. Ich beschreibe in 3 Abschnitten die

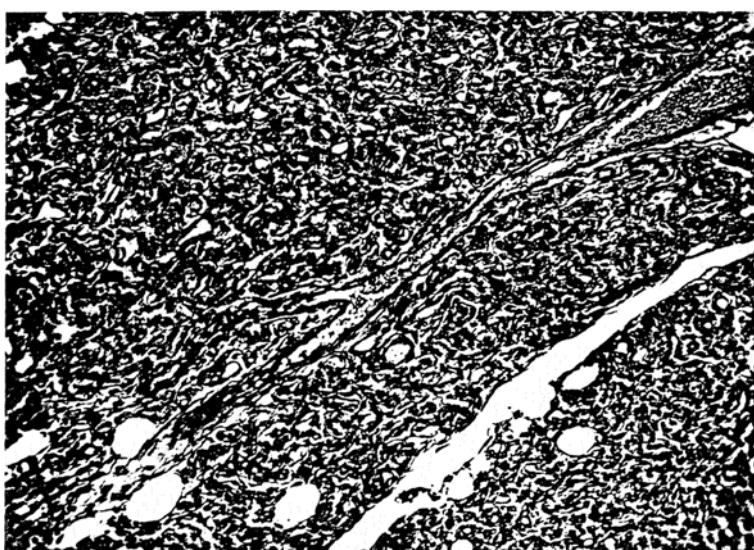


Abb. 2. Endotheliom mit einem aus dem Stroma stammendem Gefäß. HE. Vergr. 125fach.

Entstehung von Capillaren, die Bildung einer ersten primitiven Gefäß-accessoria und schließlich den Aufbau einer Muscularis und zwar zuerst in primär capillär wachsenden Tumorabschnitten und anschließend in primär endotheliomatös wuchernden Partien.

Bei ersteren beginnt die Gefäßentwicklung mit der Bildung von Capillaren (Abb. 1 u. 3). Auch hier bei den Hämangiomen entstehen sie wie sonst durch Sprossung aus schon vorhandenen. Man sieht dann, wie sich an einer bestimmten Stelle des Gefäßes die Endothelien vermehren, vorbuckeln und einen immer längeren Fortsatz bilden, der dann von der Lichtung des Muttergefäßes her ausgehöhlt wird. Die so entstandenen Capillaren wuchern allmählich in das umgebende, lockere Bindegewebe hinein, verlaufen hier kreuz und quer und verflechten sich gegenseitig. Das Lumen ist gewöhnlich eng, kann aber auch ganz weit werden. Die Endothelzellen bieten gewöhnlich das typische Aussehen.

Sie haben einen länglichen, leicht geschwungenen, unverzweigten, an beiden Enden spitz zulaufenden Zelleib und einen schlanken, häufig leicht gebogenen, dunklen und chromatinreichen Kern. Daneben sieht man noch recht häufig, besonders in jungen Capillaren, breite, üppige Endothelien mit einem vollsaftigem, hellen, großen Kern, der aber so wie der Zelleib länglich bleibt. Während dieser Vorgänge kommt es zu bestimmten Veränderungen am Gefäßendothel. Man findet im histologischen Präparat nicht wenige Stellen, wo sich die Endothelien der Gefäßwand zunächst verdoppeln, dann nach außen gedrängt werden



Abb. 3. Zellvermehrung um ein junges Gefäß bei einem Hämangiom. HE. Vergr. 450fach.

und sich immer mehr von der Gefäßwand loslösen. Oft hängen sie mit einem Ende des Zelleibes noch ihr an und spalten sich allmählich ab. Sie wandern dann peripherwärts. Wichtig ist die Feststellung, daß diese Abspaltung von Endothelien fast immer nur bei jungen Capillaren zu finden ist. Bei älteren Gefäßen konnte ich dies nur selten und in viel geringerem Ausmaß beobachten. Nach der Ablösung von der Gefäßwand liegen die Endothelien in abgeplatteten, langspindeligen Formen den eigentlichen Gefäßwandzellen eng an und unterscheiden sich zunächst in ihrem Aussehen nicht wesentlich von ihnen. Später aber liegen sie von der Gefäßwand immer mehr entfernt und bilden sich zu breit-spindeligen Formen um. Sie ähneln also Bindegewebszellen immer mehr. Ihr weiteres Schicksal ist jedoch schwierig zu verfolgen, da alle Capillaren, wie im nächsten Abschnitt beschrieben wird, bald nach ihrer Entstehung von zahlreichen mesenchymalen Zellen mantelartig umgeben werden.

In dieser Umhüllung, der ersten primitiven Gefäßaccessoria, gehen die abgelösten Endothelien auf.

Ich nenne alle Zellen, aus denen sich die primitive Accessoria zusammensetzt, Adventitialzellen, womit nur ihre Lage und nicht ihre Herkunft gekennzeichnet wird. Somit komme ich zum zweiten Abschnitt meiner Beschreibung, nämlich zur Darstellung, wie die Adventitialzellen entstehen und die erste Accessoria gebildet wird.

Die in den Hämangiomen neu gebildeten Capillaren bleiben, wie gesagt, nicht lange unverändert, sondern werden sehr bald von einem Schwarm mesenchymaler Zellen, den Adventitialzellen, umgeben. Abb. 1 zeigt dies andeutungsweise, in Abb. 3 und 4 ist es noch besser zu erkennen. Diese Vorgänge spielen sich folgendermaßen ab. Zuerst kann man beobachten, daß die Zellen des lockeren Bindegewebes in der Umgebung von Capillaren nicht mehr regellos verstreut daliegen, so wie gewöhnlich, sondern ihre Lage verändern. Sie legen sich nämlich alle mit ihrer Längsachse parallel zu den sprossenden, jungen Gefäßen. Anschließend kommt es zu einer Vermehrung dieser Elemente, die von verschiedenen starkem, aber gewöhnlich beträchtlichem Ausmaß ist. Dadurch nähern sie sich immer mehr der Gefäßwand, die ihrerseits durch Vergrößerung des Lumens ihnen entgegenkommt. Schließlich treten die Zellen mit ihr vermittels zahlreicher Fortsätze in immer engeren Kontakt und schlagen sich schließlich an der Capillarwand als neue Schicht nieder (Abb. 4). Zunächst liegt ihr nur eine Zellage an, die sich dann gewöhnlich vervielfacht. Morphologisch gleichen die nunmehr der Gefäßwand anliegenden Zellen mehr oder weniger den Fibroblasten und Fibrocyten des lockeren Bindegewebes (Abb. 4). Sie haben überwiegend einen recht großen und blasigen, rundlichen, etwas exzentrisch gelegenen Kern. Ihr Protoplasma besitzt eine wabige, schaumartige Struktur und entsendet nach allen Seiten zahlreiche Fortsätze. Deshalb ist ihre Form sehr mannigfaltig und unbeständig, ihr Aussehen aber trotzdem typisch. Da sie unmittelbar neben der Gefäßwand liegen, bieten sie mit ihrem großen, rundlichen Kern einen deutlichen Kontrast zu den gleich daneben liegenden, dunklen und schlanken Kernen der länglichen Endothelien. Oft legen sie sich mit ihrem Körper der Gefäßoberfläche ganz eng an und erinnern dadurch an Pericyten. Häufig verbinden sie sich durch ihre Fortsätze miteinander und bilden so ein syncytiales Geflecht. Sie ziehen oft, besonders wenn sie dicht gedrängt nebeneinander liegen, ihre Fortsätze ein und bieten dann ein mehr oder weniger breitspindeliges Aussehen, wobei ihr Kern schlank und oval wird, jedoch sein blasiges Aussehen beibehält. Es kommt mitunter vor, daß sie sich aus dem Zellverband wieder allmählich ablösen. Sie liegen dann zusammenhanglos zwischen den einzelnen Accessoriazellen oder entfernen sich immer weiter von den Gefäßen. In ihrem Aussehen gleichen sie dann histiogenen Wanderzellen. Zwischen diesen Bindegewebeszellen befinden sich nun noch die im vorigen

Kapitel erwähnten, abgewanderten Endothelien, die nach ihrer Ablösung von der Gefäßwand häufig breitspindelig werden und von Fibroblasten nicht immer morphologisch unterschieden werden können. Folgende Zellarten befinden sich demnach in der ersten primitiven Gefäßaccessoria: Breite Fibrocyten mit zahlreichen Zellfortsätzen, schlanke spindelartige Fibroblasten und rundliche, an Wanderzellen erinnernde Elemente, sowie Endothelien und ihre Umwandlungsformen. Am häufigsten findet man Fibrocyten und ihre Abkömmlinge, am seltensten typische Endothelien. Zwischen all diesen Zellen entstehen nun noch zahlreiche,



Abb. 4. Anlagerung von Fibrocyten an ein junges mit Erythrocyten gefülltes Gefäß.
HE. Vergr. 1100fach. a Fibrocyten, b Endothelzellkern.

lockere, kollagene Fasern, die kreisförmig das Gefäßrohr umgeben und alle zellfreien Geweblücken ausfüllen. Sie vermehren sich mitunter sehr stark (Abb. 5) und grenzen oft durch besondere Faserzüge die primitive Accessoria von der Umgebung ab. Auf diese Weise hebt sich das inzwischen weiter gewordene Gefäß immer mehr aus der Umgebung heraus und wirkt als selbständige Einheit.

Obwohl die Accessoria stets auf die gleiche Weise entsteht und aus den gleichen Zellelementen zusammengesetzt ist, unterscheidet sie sich fast stets in den verschiedenen Hämangiomen in ihren histologischen Aufbau. Denn die Zahl der Zellen, die Menge der kollagenen Fasern sowie die gegenseitige Anordnung in der Accessoria ist bei den einzelnen Tumoren großen Schwankungen unterworfen. Es kommt z. B. vor, daß zahlreiche Bindegewebszellen die Capillaren umsäumen, aber sich nicht

an ihnen niederlassen (Abb. 3). So bleibt die Bildung der Accessoria hier auf dem Stadium eines lockeren Zellmantels stehen. Bisweilen gibt es Capillaren, deren Accessoria schmal ist und nur aus einer Zellschicht besteht, oder sie ist dick und zeigt viele übereinanderliegende Zellhüllen. Der Fasergehalt ist wechselnd. Er kann so umfangreich werden, daß der Zellanteil darin fast vollständig verschwindet (Abb. 5).

Währenddessen haben sich die Gefäße erweitert und nehmen gewöhnlich rundliche oder ovale, nicht mehr veränderliche Formen an. Auch



Abb. 5. Faserreiche Accessoria in einem Hämangiom. HE. Vergr. 267fach.

wird jetzt schon eine Differenzierung in arterielle und venöse Blutbahnen deutlich.

Damit habe ich meine Beschreibung über die Entstehung und Ausbildung der ersten Gefäßaccessoria beendet und will im nächsten Abschnitt die Entwicklung der Tunica muscularis schildern.

Nicht in jeder Accessoria ist die Entstehung von glatten Muskelfasern deutlich zu verfolgen. Alle solche Gefäße, die ein dichtes kollagenes Netzwerk enthalten, sind für eine genaue histologische Beobachtung wegen mangelnder Übersichtlichkeit ungeeignet. Am besten läßt sich die Muskelbildung dort beobachten, wo es zur Ausbildung einer mehrschichtigen, zellreichen und faserarmen Accessoria gekommen ist. Hier sind die Verhältnisse übersichtlich und der ganze Verlauf ist leicht am histologischen Schnittpräparat zu beobachten. Deshalb glaube ich, daß meine Beobachtungen richtig sind, obwohl sie nur an Paraffinschnitten

erhoben wurden, da keine Häutchenpräparate aus den oben angeführten Gründen angefertigt werden konnten.

Ich beginne mit der Schilderung der Vorgänge an den Accessoriazellen selbst. Zu Anfang liegen sie alle noch recht locker und ziemlich unregelmäßig längs der Gefäßwand. Später aber rücken sie immer mehr zusammen und legen sich schräg und schließlich quer zur Gefäßachse. Sie umfassen also ringförmig das Gefäß und liegen dabei ganz eng nebeneinander, Fläche an Fläche (Abb. 8). Sie haben jetzt alle eine deutliche



Abb. 6. Glatte Muskelfaser in der Peripherie eines jungen Gefäßes. Ruhendes Endothel. HE. Vergr. 450fach. a Fibrocytenkern, b glatte Muskelzelle, c ruhendes Endothel.

spindelige, langgestreckte Form. Das Protoplasma ist noch wabig, färbt sich mit Eosin blaßrot. Die zuerst rundlichen Kerne werden später mehr oval, behalten aber ihr geschwollenes, vollsaftiges Aussehen. Die weiteren Veränderungen an den Accessoriazellen sind folgende (Abb. 6, 7, 8). Die Zellen werden immer schmäler und schlanker, sind schließlich recht dünn und häufig leicht gewellt. Der Kern wird desgleichen immer schmäler und schließlich fast stabförmig. Das Chromatin wird immer dichter. Der Zelleib ist in diesem Stadium scharf konturiert und abgegrenzt (Abb. 6). Das Protoplasma zeigt währenddessen eine stets deutlichere Längsstreifung und Fibrillierung. Es färbt sich dabei immer stärker mit Eosin, zunächst in der näheren Umgebung des Kerns und zeigt schließlich eine kräftig rote Farbe. Mit *van Gieson* färbt es sich zunächst bräunlichgelb und dann deutlich strohgelb, nach *Masson* rot-violett.

Damit ist die Ausbildung der glatten Muskelfaser beendet. An unseren dünnen, histologischen Präparaten, an Querschnitten und zufällig längs getroffenen Flachschnitten lässt sich diese Entwicklung deutlich verfolgen. Da die Ausbildung von Muskelzellen nicht gleichmäßig in der Gefäßwand erfolgt, lassen sich mit Leichtigkeit zahlreiche Zwischenstadien und Übergangsformen von Accessoriazellen zu glatten Muskelfasern finden. Somit erscheint mir die Umwandlung der Fibrocyten in der Accessoria zu glatten Muskelzellen gesichert. Wichtig ist die

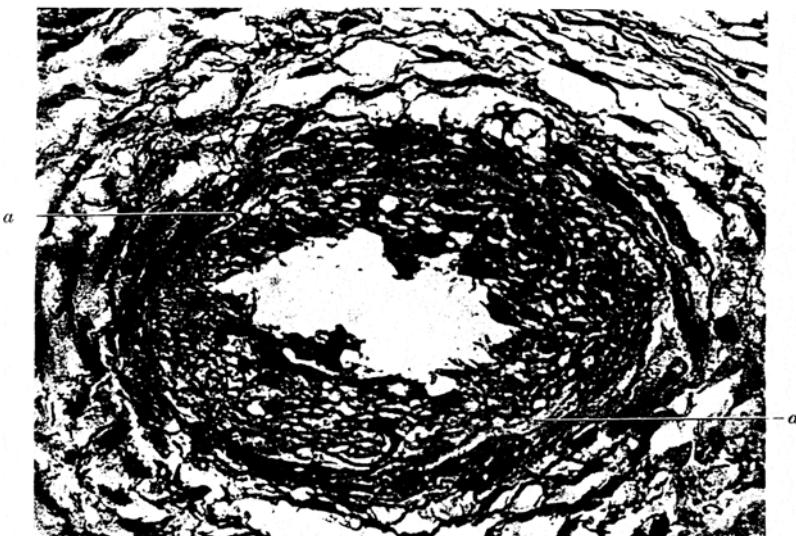


Abb. 7. Vereinzelte glatte Muskelfasern in der Gefäßwand. HE. Vergr. 450fach.
a glatte Muskelfasern.

Feststellung, daß die ersten Muskelfasern nicht direkt neben den Endothelien erscheinen, sondern in der Peripherie der Gefäßwand (Abb. 6—8). Die nächsten entstehen dann neben diesen mehr zum Gefäßlumen zu. Auf diese Weise wächst die Muscularis und dehnt sich allmählich von der Gefäßperipherie bis zum Endothel aus.

Während und nicht selten schon vor der Entstehung von glatten Muskelzellen entwickeln sich in der Accessoria zahlreiche, elastische Fasern. Zuerst sieht man sie überall zwischen den einzelnen Accessoriazellen in Form kleiner Striche oder Punkte liegen, die sich dann zu verschiedenen langen und gekrümmten Fasern vereinigen. Am stärksten und zahlreichsten entwickeln sie sich an beiden Rändern der Muscularis, an der Grenze zum Endothel und zur späteren Gefäßadventitia. Hier verschmelzen sie zu einer leicht gewellten, dicken Membran, der Lamina elastica ext. und int. (Abb. 9), während alle anderen zwischen den Muskel-

zellen gelegenen Fäserchen wieder verschwinden. Durch die Ausbildung beider Laminae elasticae ist es zu einer Dreischichtung der Gefäßwand gekommen. In der Mitte liegt die Muscularis, nach innen die Intima und nach außen die Adventitia, die den Übergang zum umgebenden Gewebe vermittelt. Mit diesem Stadium hat die Gefäßentwicklung ihr Ende erreicht.

Sehr häufig kommt es jedoch nicht soweit, daß die ganze Accessoria in eine Muscularis umgewandelt wird. Es bleiben dann noch zahlreiche

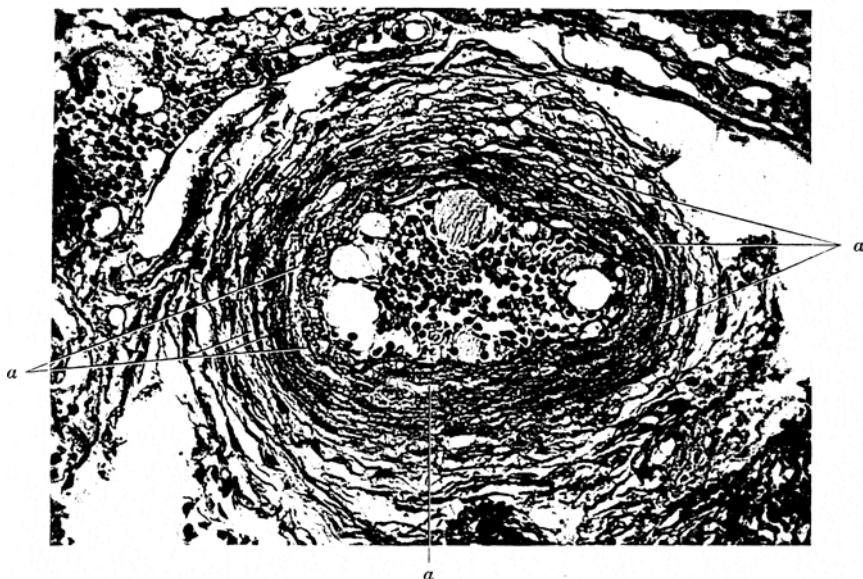


Abb. 8. Muskelfasern in der Accessoria eines Gefäßes. HE. Vergr. 267fach.
a glatte Muskelfasern.

Fibrocyten bestehen, sowie kollagene und elastische Fasern. Je nach ihrer Menge und gegenseitigen Anordnung finden sich somit zahlreiche Variationen im Aufbau der Media. Sie sollen hier nicht einzeln beschrieben werden. Ich will nur erwähnen, daß meistenteils jede nicht vollständig zu einer Muscularis umgewandelte Accessoria ungewöhnlich dick und breit ist.

Während dieser Vorgänge an der Media zeigt das Endothel in den meisten Fällen keine Veränderungen. Die einzelnen Endothelien bleiben ruhend, es findet keine Abspaltung nach außen statt. Die Kerne sind klein, kompakt und erscheinen fast pyknotisch. Sie ragen knopfförmig ins Gefäßlumen hinein (Abb. 6). Der Zelleib ist ganz dünn, faserartig, fast nicht erkennbar. In manchen Fällen, besonders wenn die Ausbildung der Muscularis unvollständig ist, kommt es zu einer unregelmäßigen Wucherung der Endothelien. Soweit ich feststellen konnte, beginnt sie

knapp unterhalb des Wandendothels und schreitet peripher in Richtung zur Elastica interna vorwärts. Da zwischen den neugebildeten Endothelzellen zahlreiche, äußerst feine, kollagene Fasern entstehen, sind diese Stellen im histologischen Präparat sehr unübersichtlich, so daß keine einwandfreien Befunde erhoben werden konnten. Im ganzen ist jedoch diese Endothelwucherung nicht häufig, gewöhnlich bleibt das Endothel einschichtig und ist so zart, daß es neben der Elastica interna oft nur mit Schwierigkeiten erkannt werden kann.

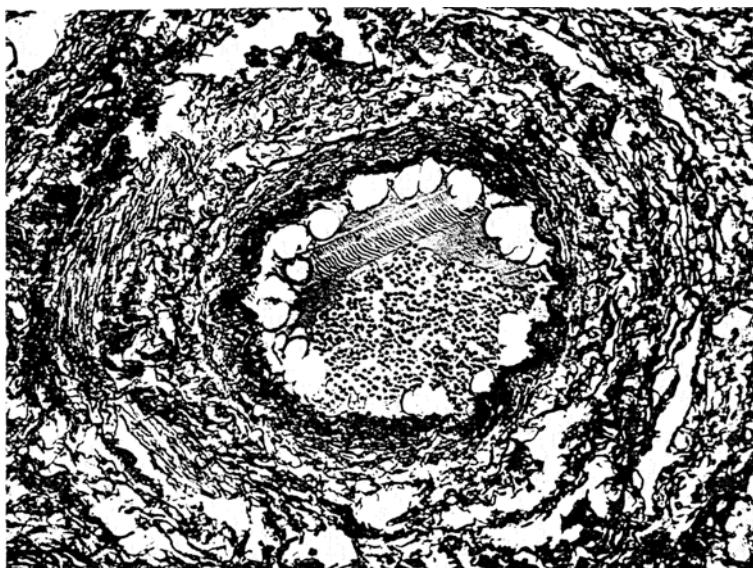


Abb. 9. Ausbildung der Lamina elastica int. und ext. bei einem hochdifferenziertem Gefäß. Vergr. 160fach.

Hiermit beende ich meine Beschreibung über die Gefäßentwicklung in primär capillären Hämangiomen. Im folgenden Abschnitt will ich die einzelnen Phasen der Gefäßdifferenzierung in primär endotheliomatösen Geschwulstabschnitten darstellen. Bei dieser Geschwulstbildung handelt es sich, wie erinnerlich, um verschieden große, zellreiche, nur aus Endothelien zusammengesetzte Zellgruppen, die durch ein oft dichtes Stroma-gerüst voneinander getrennt werden. Da die Unterschiede in der Gefäßbildung bei beiden Hämangiomen nicht sehr groß sind und nur die Anfangsstadien betreffen, kann ich mich kurz fassen und zur Vermeidung von Wiederholungen auf die Einteilung in drei Abschnitte verzichten.

In primär endotheliomatösen Tumorabschnitten beginnt die Gefäßentwicklung mit der Ausbildung von bluthaltigen Hohlräumen. Sie entstehen durch Auseinanderweichen von Endothelzellen in unmittelbarer Nähe von schon präformierten Bluträumen, in die das Blut dann

nachfließt. Die am Rand gelegenen Wandzellen unterscheiden sich vorerst in keiner Weise von den übrigen Endothelien. Später aber flachen sie sich immer mehr ab und bekommen schließlich das typische Aussehen der gewöhnlichen Capillarwandzellen. Es entsteht so die erste Wandschicht. Im weiteren Verlauf wird sie durch Anlagerung von kollagenen Fasern verstärkt. Jedes Endotheliom wird nämlich in verschiedenen starkem Maße von einem kollaginen Fasernetz durchzogen, das mit dem Stroma und dem den Tumor umgebenden Bindegewebe in kontinuierlichem Zusammenhang steht. Diese Fasern sammeln sich mit Vorliebe um solche eben beschriebene, in Entstehung begriffenen Hohlräume. Sie vermehren sich hier und bilden neben den abgeflachten Randzellen eine zweite Wandschicht. Auf diese Weise entstehen wohlbegrenzte Bluträume, die sich stark erweitern können. Allmählich werden sie so umfangreich, daß sie den ganzen endotheliomatösen Zellbezirk, in dem sie entstanden sind, durchziehen und bis zu seiner Peripherie reichen. Dabei kommen sie mit dem Stromgerüst stellenweise in engen Kontakt. Danach treten in ihrer, bisher aus kollaginen Fasern bestehenden Wand zahlreiche Bindegewebsszellen auf, die den Stromazellen gleichen und kontinuierlich vom Stroma bis zur Gefäßwand verfolgt werden können. Sie beginnen anschließend stark zu wuchern und legen sich allmählich rund um die Gefäße. Sie verändern dabei ihr Aussehen, bekommen eine breite, spindelige, fast üppige Form und einen runden, großen, saftreichen, hellen Kern. Zusammen mit den gleichzeitig stark vermehrten, kollaginen Fasern bildet sich so eine neue, dichte und breite Wandschicht, die als Gefäßaccessoria bezeichnet wird. Währenddessen sind die Gefäße recht weit geworden und an zahlreichen Stellen mit dem Stroma in Berührung gekommen. Man kann dann beim ersten Anblick nicht sagen, ob es sich bei diesen Gefäßen um solche des Stromas handelt oder um solche, die ursprünglich aus dem Endothel herkommen. Klären läßt sich die Frage, wenn man die Gefäße an Stufenschnitten bis zu ihrem Ursprung verfolgt. In der durch Zellwucherung umfangreich gewordenen Accessoria kommt es nun zur Ausbildung von glatten Muskelzellen und zwar durch Umwandlung der Accessoriazellen. Sie beginnt auch hier zuerst in der Peripherie. Die Entwicklung der Muscularis schreitet dann zentralwärts fort. Zur gleichen Zeit und kurz vorher schon entstehen viele elastische Fasern und entwickeln sich ganz ähnlich, wie bei der ersten Gruppe von Hämangiomen beschrieben wurde. Damit hat die Gefäßdifferenzierung hier ihren Endpunkt erreicht.

Besprechung der Befunde.

Im Anschluß an die histologische Beschreibung der Gefäßentwicklung bespreche ich sämtliche dabei erhobenen Befunde im Rahmen der in meiner Einleitung gestellten Fragen und Probleme. Die erste Frage, die ich zu beantworten suchte, war die nach der Herkunft der Adventitial-

zellen. Aus meiner Beschreibung ist zu entnehmen, daß die ersten Zellen, die sich um die neuen Capillaren herumlegen, Fibrocyten sind oder ihre Abkömmlinge. Es muß jedoch überlegt werden, ob nicht noch andere Zellen, z. B. die Endothelien als Stammzellen der Accessoria in Betracht kommen. Eine solche Annahme erscheint auf den ersten Blick nicht unberechtigt, denn ich beschrieb, daß häufig Endothelzellen sich von der Capillarwand ablösen und in die Peripherie wandern. Man könnte also denken, daß diese Endothelien sich immer mehr um das Gefäß ansammeln und so die erste Accessoria entstehen lassen. Jedoch konnte ich mich davon aus folgenden Gründen nicht überzeugen. Zunächst ist die Zahl der abgelösten Endothelien nicht so groß, daß sie eine mehrschichtige Accessoria aufbauen könnten. Außerdem findet die Abwanderung von Endothelien nicht fortlaufend statt, sondern nur bei den jüngsten Capillaren. Bei älteren Gefäßen hört sie allmählich auf, gerade zu dem Zeitpunkt, wo die Accessoria sich zu entwickeln beginnt. Ihre Zellen können also demnach nicht endothelialer Herkunft sein, zumal ich nach Durchsicht zahlreicher histologischer Präparate den Eindruck bekommen habe, daß die Endothelien sich nicht um die Gefäßwand ansammeln, sondern eher in die Peripherie abwandern. Dabei können sie allerdings morphologisch den Fibrocyten immer ähnlicher werden. Es wäre nun möglich, daß die Endothelien dennoch, und zwar auf dem Wege über die Fibrocyten an der Bildung einer Accessoria teilnehmen. Es ist schwierig, über diese Möglichkeit zu entscheiden. Denn es bleibt völlig ungewiß, ob die Endothelzellen nach ihrer morphologischen Umwandlung in fibrocytenähnliche Elemente die früheren, endothelialen Potenzen beibehalten haben oder auch in funktioneller Hinsicht zu reinen Bindegewebszellen geworden sind. *Werthmann* nimmt dies an, indem er schreibt, daß die sprühenden Endothelien sich in indifferente, multipotente Mesenchymzellen umwandeln, aus welchen später Fibrocyten werden können. Ich teile mit ihm diese Meinung und bin mir dabei bewußt, daß sie nicht zu beweisen ist, sondern nur als Arbeitshypothese gebraucht werden kann. Es bleibt noch zu beantworten, als was diese Loslösung und Abwanderung der Endothelien zu bewerten ist. Ich glaube, sie ist der Ausdruck einer Überproduktion von Endothelzellen. Die Endothelien vermehren sich nämlich in den jungen, wachsenden Capillaren so rasch, daß sie nicht alle zur Gefäßbildung herangezogen werden können und deshalb in die Umgebung auswandern. Stützen läßt sich diese Annahme durch die schon erwähnte Beobachtung, daß die Endothelablösung fast ausschließlich bei jungen und jüngsten Capillaren beobachtet wird und dann nur stellenweise und nicht im ganzen Gefäß. Es handelt sich also hier um einen Wachstumsexzeß, um eine Art von endotheliomähnlicher Neubildung. Diese Überlegungen sprechen neben den histologischen Befunden wohl dafür, daß die Endothelien mit der Bildung einer Accessoria nichts Entscheidendes zu tun haben.

Vielmehr entsteht sie in Übereinstimmung mit den Untersuchungen *Werthemanns* durch Mitwirkung des umgebenden Bindegewebes. Die histologischen Bilder zeigen immer wieder, daß die unmittelbar den Capillaren anliegenden Zellen Fibrocyten sind, die sich von denen im lockeren Bindegewebe gar nicht oder nur soviel unterscheiden, wie es die neue Lage dicht an der Gefäßwand zwischen anderen Zellen erforderlich macht. Es erscheint mir sehr unwahrscheinlich, daß die z. B. auf Abb. 4 neben den Endothelzellen liegenden Zellen mit dem großen rundlichen Kern von ihnen abstammen sollen. Ich glaube nicht, daß eine Endothelzelle sich so plötzlich in ihrem Aussehen ändern kann. Diese Zellen gehören meines Erachtens nicht nur wegen ihres Aussehens zu den Bindegewebzellen, sondern auch deswegen, weil man sie kontinuierlich von der Gefäßwand durch die Accessoria ins lockere Bindegewebe hinein verfolgen kann. Noch andere Beobachtungen histologischer Art sprechen für die Abstammung der Accessoriazellen vom Bindegewebe.

Bei der Beschreibung der Befunde habe ich darauf hingewiesen, daß die Gefäßentwicklung dort am günstigsten verläuft, wo lockeres Bindegewebe vorhanden ist und dort ausbleibt, wo es fehlt, z. B. in fibrösen oder in endotheliomatösen Partien (Abb. 1 u. 2). Daraus schließe ich, daß lockeres Bindegewebe zur Gefäßdifferenzierung, d. h. zum Aufbau einer Accessoria notwendig ist. Es ist meines Erachtens kein Zufall, daß ich die schönsten Differenzierungsbilder bei meinen Untersuchungen in einer gutartigen, gefäßreichen, mesenchymalen Mischgeschwulst fand, also in einem Tumor, bei dem das lockere Bindegewebe wohl noch starke, embryonale Potenzen in sich trägt und somit im umfangreichen Maße am Aufbau einer Gefäßwand teilnimmt. Noch ein Hinweis dafür, daß das lockere Bindegewebe zur Gefäßbildung notwendig ist. Bei Besprechung der Literatur habe ich erwähnt, daß bei der Capillarbildung anscheinend neben hämodynamischen Einflüssen noch eine durch gewisse chemische Stoffe vermittelte Einwirkung der Umgebung stattfindet. Besonders die Versuche von Törö haben gezeigt, daß sich Capillaren nur in Gegenwart lebender Bindegewebzellen entwickeln, die von ihnen dicht umlagert werden. Auch diese Tatsache weist auf die Bedeutung des lockeren mesenchymalen Gewebes hin. Somit schließe ich mich der Meinung von *Werthemann* an, der die primitive Accessoria als ein Produkt des Mesenchyms ansieht.

Die zweite Frage, die ich beantworten wollte, war die nach der Herkunft der glatten Muskulatur. Aus meiner Beschreibung läßt sich ersehen, daß ich sie aus den Fibrocyten der Accessoria entstehen lasse. Ich habe deutlich die Umwandlung der Fibrocyten in glatte Muskelzellen verfolgen können. Photographisch sind diese Vorgänge schwierig zu erfassen, da es sich hierbei um die Darstellung feinster Farbnuancen und auch zeichnerisch schwer erfassbarer, morphologischer Veränderungen handelt. Ich glaube jedoch, die beigefügten Abbildungen (bes. Abb. 8) lassen deutlich

erkennen, daß gewisse Umwandlungen an den Accessoriazellen vor sich gehen, die zur Entstehung glatter Muskelfasern führen. Während somit die Tatsache der Umwandlung von Fibroblasten in Muskelzellen geklärt erscheint und keiner weiteren Besprechung bedarf, zumal es in der Literatur zahlreiche, ähnliche Beispiele gibt, ist es notwendig, auf verschiedene, dabei beobachtete Einzelheiten einzugehen. Aus den beigefügten Abbildungen läßt sich ersehen, daß die ersten Muskelfasern mehr in der Peripherie der Accessoria entstehen und nicht dicht am Endothel (Abb. 6—8). Es fragt sich, wie dies zu erklären ist. Ich glaube, daß die Peripherie einer Gefäßwand durch Dehnung vonseiten des Blutstroms quer zur Gefäßachse, also durch Erweiterung und Verengerung des Gefäßlumens mehr beansprucht wird, als ihre zentral gelegenen Abschnitte. Ähnliche Verhältnisse sehen wir bei Wasserrohren oder Gummischläuchen, bei denen im Falle von Überbeanspruchung zuerst die äußeren Wandschichten platzen und dann die inneren. Auf Grund dieser Überlegungen ist es nicht verwunderlich, wenn zuerst die in den peripheren Wandabschnitten gelegenen Fibrocyten im Protoplasma Längsfibrillen bilden und sich allmählich in Muskelzellen umwandeln.

An dieser Stelle ist die Frage angebracht, ob die Pericyten an der Muskelbildung beteiligt sind. Bei Beschreibung meiner Befunde habe ich das Wort Pericyten nicht erwähnt, vielmehr sprach ich nur von Zellen, die der Gefäßwand anliegen. Denn ich glaube nicht, daß an histologischen Querschnitten, wie meinen, die Pericyten im Sinne *Zimmermanns* völlig einwandfrei von anderen Adventitialzellen unterschieden werden können. Obwohl ich also die Pericyten nicht genau verfolgt habe, glaube ich, daß sie trotzdem für die Muskelbildung bei Hämangiomen nicht in Betracht kommen. Ich schließe dies aus der Tatsache, daß die ersten Muskelfasern in der Gefäßperipherie weit von den Pericyten entfernt entstehen und von ihnen durch zahlreiche, dazwischen gelegene Accessoriazellen und kollagene Fasern getrennt sind. Deshalb können sie für die Muskelbildung nicht in Betracht kommen.

Meine Beobachtungen haben gezeigt, daß die Muskelzellen lokal durch Vermittlung der Accessoriazellen entstehen. Demnach muß ich die Ansicht von *Manz* ablehnen, die bei ihren Untersuchungen über entzündliche Gefäßbildung am lebenden Kaninchenohr zum Ergebnis gekommen ist, daß die Gefäßmuskulatur nicht lokal gebildet wird, sondern sich von den zentral gelegenen, muskelhaltigen Gefäßabschnitten in die Peripherie vorschreibt. Die Verfasserin hat allerdings dies nicht am lebendigen Präparat beobachten können, weil die Gefäße in diesem Augenblick undurchsichtig wurden. Sie ist zu diesem Ergebnis an Hand von histologischen Serienschnitten gekommen, obwohl sie in der Einleitung ihrer Arbeit erwähnt, daß diese Methode für derartige Untersuchungen überhaupt nicht geeignet ist. Da in ihrer Darstellung eine

genaue histologische Beschreibung fehlt, ist es schwierig zu ermitteln, welche Feststellungen Verfasserin zu diesem Ergebnis geführt haben.

Anschließend nehme ich noch Stellung zu den Untersuchungen *Scelkunows*. Er hat an der Aorta festgestellt, daß sich in ihrer Wand gleich unter der Intima eine besondere Wachstumsschicht, das sog. Cambium befindet. Dessen Tätigkeit ermöglicht das Gefäßwachstum. Seine Untersuchungen lassen sich jedoch schwer mit den vorliegenden vergleichen, da er Häutchenpräparate und keine Paraffinschnitte anfertigte und außerdem schon differenzierte Gefäße und keine in Differenzierung befindlichen untersuchte. Es ist durchaus nicht unwahrscheinlich, daß gemäß den Angaben *Scelkunows* ein Cambium bei schon ausgereiften Gefäßen besteht. Ich konnte jedoch mit meiner Methode an den sich differenzierenden Gefäßen kein Gewebe an irgendeiner Stelle der Gefäßwand finden, das mit einiger Sicherheit als Vorgänger dieses Cambiums angesehen werden kann. Man könnte zwar vermuten, daß sich während der von außen nach innen fortschreitenden Muskelbildung nicht die ganze Accessoria in Muskelzellen umwandelt, sondern noch ein unmittelbarer neben dem Endothel gelegener Abschnitt undifferenziert und mit allen seinen Potenzen erhalten bleibt. Er könnte dann beim schon fertig ausgebildeten Gefäß bei Bedarf Muskelzellen nachliefern. Jedoch habe ich, wie gesagt, an meinen histologischen Präparaten ein solches Gebiet nicht gefunden. Aus meinen Angaben läßt sich ersehen, daß meine Befunde mit den Feststellungen *Scelkunows* hinsichtlich der Muskelzellenbildung nicht in Widerspruch zu stehen brauchen. *Scelkunow* verlegt jedoch nicht nur die Entstehung von glatten Muskelfasern, sondern auch die Nachlieferung von Intimazellen in dieses Cambium. Er läßt also Intimazellen und Muskelzellen aus ein und demselben Keimgewebe entstehen. Meine Befunde sprechen aber dafür, daß Endothel und Accessoria verschiedener Herkunft sind (trotz der Befunde mancher Verfasser, die mitunter bei pathologischen Gefäßveränderungen in der Intima Muskelzellen gefunden haben.) Somit ist es schwer verständlich, daß sie bei erwachsenen Gefäßen aus dem gleichen Cambium stammen sollen. Da ich an meinem Material wegen der unübersichtlichen Verhältnisse in histologischen Präparaten nicht einwandfrei feststellen konnte, wo das Endothel in Hämangiome zu wuchern beginnt, falls eine Media nicht vollständig entwickelt wird, kann ich zu diesen Ausführungen *Scelkunows* nicht endgültig Stellung nehmen.

Die hier beschriebenen Untersuchungen haben gezeigt, daß sich die Gefäßwand bei den Hämangiomen aus zwei histogenetisch verschiedenen Bestandteilen zusammensetzt. Sie besteht zuerst aus dem Endothel und dann aus der Accessoria, die nicht vom Endothel abstammt, sondern aus dem umgebenden Bindegewebe. Somit sind die Hämangiome eine besondere Art von Geschwülsten, bei denen außer den eigentlichen Tumorzellen (Endothelien) noch das gesunde Gewebe der Umgebung an der

endgültigen Ausgestaltung teilnimmt und sinnvoll verwandt wird, so daß es direkt zum Parenchym der Geschwulst wird. Die Hämangiome sind demnach eine bestimmte Art von Tumoren, deren Parenchym sowohl aus echtem Geschwulstgewebe als auch aus einem normalen Gewebsanteil besteht. Damit nehmen sie eine besondere Stellung unter den Geschwülsten ein, deren Parenchym sonst ausschließlich aus Geschwulstzellen zusammengesetzt ist.

Es hat sich nun gezeigt, daß eine große Mannigfaltigkeit in der Struktur der Gefäßwand bei den verschiedenen Tumoren besteht, obwohl die Gefäßdifferenzierung gerade in den letzten Stadien im Prinzip überall gleichartig verläuft. Es ist die Frage, worauf der bei den einzelnen Hämangiomen verschiedene Aufbau zurückzuführen ist.

Es ist anzunehmen, daß die Gefäßentwicklung hier durch zwei Faktoren gelenkt wird, nämlich durch die den Hämangiomen innewohnende Potenz zur Gefäßbildung und durch den Blutkreislauf des Geschwulsträgers, in den das Hämangiom eingeschaltet ist. Das Vorhandensein beider Faktoren und ihr Zusammenspiel bestimmt den endgültigen Aufbau der Gefäßwand. Da beide Faktoren wohl bei den einzelnen Geschwülsten verschieden stark sind, ist dementsprechend die Struktur der Gefäße verschieden. Es fragt sich nun, in welcher Weise und in welchen Stadien der Gefäßentwicklung die beiden Faktoren vorzugsweise an der Differenzierung teilnehmen. Auf Grund folgender Überlegungen glaube ich, daß der erste Faktor, nämlich die innere Potenz zur Gefäßbildung zu Anfang auf die Gefäßentwicklung einwirkt, während der zweite die Entwicklung der weiteren Stadien beherrscht.

Die innere Potenz zur Gefäßbildung ist und kann nach dem bis jetzt Gesagten nur in den eigentlichen Tumorzellen, den Endothelien vorhanden sein, und nicht in der Accessoria, die ja kein eigentliches Geschwulstgewebe darstellt. Der erste Faktor wirkt sich dahin aus, daß er die wachsenden und capillarbildenden Endothelien befähigt, das umgebende Bindegewebe zu mobilisieren, um sich herumzulegen und zur Vermehrung zu bringen. Ähnliche Vorgänge finden sich bekanntlich auch bei anderen Geschwülsten so z. B. bei zahlreichen benignen oder malignen Mammatumoren oder skirrhösen Magenkrebse. Je nach der Stärke des ersten Faktors ist die in den Hämangiomen auf diese Weise sich entwickelnde Accessoria verschieden breit, groß, zell- und faserreich. Damit ist aber schon, wie ich vermute, seine Kraft erschöpft. Denn ich glaube nicht, daß er imstande ist, die Gefäße mit solch einer primitiven Accessoria zu Arterien oder Venen weiter zu entwickeln. Für diese Annahme fehlen sämtliche Anhaltspunkte. Es ist viel wahrscheinlicher, daß diese Entwicklungsvorgänge, besonders die Ausbildung von glatten Muskelfasern und elastischen Fibrillen durch den Blutstrom, der in diesen Gefäßen fließt, gemäß den vier Thomaschen Gesetzen ausgelöst werden. Je weiter

also die Gefäßausreifung fortschreitet, um so mehr wird sie vom Blutkreislauf übernommen und durchgeführt. Die gestaltende Wirkung des Blutkreislaufs wird in ihrer Stärke davon abhängen, in welche Abschnitte des Körperkreislaufs das Hämangiom eingeschaltet ist, ob in Capillaren, Präcapillaren, Arteriolen oder Arterien. Deshalb ist es erklärlich, daß z. B. in der Leber ganz primitive, nur aus capillären Hohlräumen aufgebaute Hämangiome vorkommen. Denn sie liegen in einem riesigen Capillargebiet, wo der träge dahinfließende Blutstrom keine höhere Differenzierung zuläßt. In der Subcutis gibt es andererseits Hämangiome, die oft einen hohen Differenzierungsgrad aufweisen. Der Grund hierfür liegt, wie anzunehmen ist, darin, daß sie mit dem Blutkreislauf an einem mehr zentralwärts, d. h. dem Herzen näher gelegenen Punkt in Verbindung stehen. Es wäre reizvoll, an einem größeren Material genauer zu untersuchen, wie weit tatsächlich die Lage des Hämangioms zum Blutkreislauf seinen histologischen Aufbau bestimmt. Die Hämangiome stehen also somit unter einer gewissen Kontrolle des Körpers, der gemäß diesen Ausführungen ihr histologisches Aussehen beeinflußt. Auf ihr Wachstum hat er jedoch keinen Einfluß. Denn es geht von den Endothelien aus, die mehr oder weniger Capillaren bildend, hämodynamisch gesehen, in der äußersten Peripherie des Körperkreislaufs liegen und deshalb nicht beeinflußt werden können. Ihr Wachstum kann ebensowenig vom Körper gehemmt werden, wie das Wachstum anderer Geschwulstzellen von gutartiger oder bösartiger Natur.

Zusammenfassung.

1. Es wurde das Problem der Gefäßbildung und Gefäßentstehung an zahlreichen Hämangiomen histologisch untersucht und folgendes festgestellt:
 2. Die Gefäßbildung beginnt stets mit der Entwicklung von Capillaren oder capillären Hohlräumen.
 3. Sie werden alsbald nach ihrer Entstehung von zahlreichen Adventitialzellen umgeben, die aus dem lockeren Bindegewebe der Umgebung stammen. Es handelt sich also bei ihnen um Fibrocyten oder ihre Abkömmlinge.
 4. Diese Zellen vermehren sich stark, liegen immer enger um die Capillaren und bilden schließlich eine neue Zellschicht, die erste primitive Accessoria.
 5. In ihr entstehen später an Ort und Stelle durch Umwandlung der Accessoriazellen glatte Muskelzellen und fast gleichzeitig elastische Fasern.
 6. Die Gefäßaccessoria bei den Hämangiomen ist also kein eigenes Tumorgewebe, sondern ein Produkt eines normalen Gewebes.

7. Die Gefäßbildung wird in den Hämangiomen durch zwei Faktoren ausgelöst und gelenkt, erstens durch den Wachstumstrieb der Endothelien und zweitens durch die Einwirkungen des Blutkreislaufs. Der Einfluß des letzteren ist wohl um so größer, je näher das Hämangiom dem arteriellen Schenkel des Blutkreislaufs angeschlossen ist. Das Zusammenspiel beider Faktoren bestimmt die Stärke der Gefäßdifferenzierung in den Gefäßgeschwülsten und damit ihr histologisches Aussehen.

Schrifttumsverzeichnis.

- Arnold, J.:* Virchows Arch. **39**, 270 (1867). — *Benninghoff, A.:* Z. Zellforsch. **4**, 125 (1926). — *Borst, M.:* Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. — *Clark, El.:* J. of exper. Zool. **17**, 373 (1914). — *Evans, H. M.:* Die Entwicklung des Blutgefäßsystems. Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen (*Keibel-Mall*), 1911. — *Herzog, G.:* Beitr. path. Anat. **61**, 325 (1916). — Klin. Wschr. 1923 I, 384. — *Hueck, W.:* Beitr. path. Anat. **66**, 330 (1920). — *Lewis, H. W.:* J. amer. med. Assoc. **84** (1925). — *Manz, E.:* Frankf. Z. Path. **45**, 464 (1933). — *Marchand, F.:* Münch. med. Wschr. 1923 I, 385. — *Maximow, A.:* Beitr. path. Anat. **35**, 93 (1902). — *Möllendorf, W. v. (1):* Münch. med. Wschr. 1927 I, 385. — *Stöhrs Lehrbuch der Histologie*, 22. Aufl. 1930. — *Oppel, A.:* Vorträge und Aufsätze zur Entwicklungsmechanik 1910, H. 10. — *Renaut et Dubreuil:* Archives Anat. microsc. **14**, 577 (1928). — *Roux, W.:* Ges. Abh. Entwicklungsmechanik **1** (1895). — Theorie der Gestaltung der Blutgefäße. Leipzig 1910. — *Scelkunow, S.:* Arch. biol. Nauk. (russ.) **37**, 609 (1935). — Z. Anat. **106**, 20 (1937). — *Schilling, Fr.:* Zbl. Path. **34**, 615 (1924). — *Schopper, W.:* Beitr. path. Anat. **88**, 451 (1932). — *Stieve, H.:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **17** (1929). — *Thoma, R.:* Beitr. path. Anat. **66**, 259 (1920). — Pflügers Arch. **189** (1921); **194** (1922). — *Törö, E.:* Arch. exper. Zellforsch. **20**, 150 (1937). — *Werthemann, A.:* Virchows Arch. **270**, 615 (1928). — *Zimmermann, K. W.:* Der feinere Bau der Blutcapillaren. München u. Berlin 1923.
-